



**INCÓGNITAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS
BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA**

TESIS DOCTORAL
Programa de Doctorado en Medicina

Rosana Hernando Salvador

TESIS DOCTORAL

**INCÓGNITAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS
BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA**

Tratamiento antiinflamatorio inhalado: papel de la budesonida inhalada

**Tratamiento antibiótico nebulizado en
el aislamiento inicial de *Pseudomonas aeruginosa***

Doctoranda: Rosana Hernando Salvador

Director de la tesis: Ramon Orriols Martínez

Tutor de la tesis: Ferran Morell i Brotad



Programa de Doctorado en Medicina. Hospital Universitari Vall d'Hebron

BARCELONA, 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

DR. RAMON ORRIOLS MARTÍNEZ, Profesor asociado de la Universidad de Girona y Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta (Girona) y del Hospital Santa Caterina de Salt (Girona).

Dr. FERRAN MORELL I BROTADE, Profesor Emérito de Medicina (Neumología) de la Universidad Autònoma de Barcelona y Neumólogo del Vall Hebron *Institut de Recerca* (VHIR) de Barcelona.

INFORMAN:

La tesis realizada por la doctoranda ROSANA HERNANDO SALVADOR titulada **“Incógnitas en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística”** ha sido completada con éxito bajo nuestra dirección. En la actualidad, se encuentra lista y preparada para ser defendida delante del tribunal correspondiente del Departamento de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona.

Dr. Ramon Orriols Martínez

Dr. Ferran Morell i BrotaDE

Barcelona, 2015.

Para hacer que una lámpara esté siempre encendida no debemos de dejar de ponerle aceite.

Madre Teresa de Calcuta

Agradecimientos

Esta tesis es el producto de varios años de esfuerzo y trabajo junto a un grupo de personas que nunca dejaron de apoyarme en todo momento y a quién quiero agradecerles de forma individualizada todo su apoyo y cooperación.

A Ramon, mi director de tesis, por su constancia, ejemplo a seguir por su excelente trabajo como clínico durante toda su trayectoria profesional y por su paciencia durante todos estos años, sabiéndome guiar y ayudar en todo momento.

Al Dr. Morell, por su vocación investigadora y por darme la oportunidad y el aliento necesario para la consecución de este gran proyecto.

A Bruno, farmacéutico adjunto, por su inestimable ayuda clínica y estadística sin el que no hubiera podido llevar a buen puerto esta tesis. Agradecimientos también a sus discípulas Dras. Pilar Suñé y Sonia Terradas por su amable disposición y colaboración.

A la Dra. Adelaida Ferrer, adjunta del servicio de microbiología por su dedicación y facilidad de cooperación.

Agradecer a Rosa y Montse, secretarías de nuestro servicio de neumología por su colaboración administrativa. Una especial mención a Maite, secretaria de nuestro servicio durante muchos años y gran profesional con la que compartí muchas horas de trabajo mostrándome su ayuda incondicional tanto a nivel profesional como personal.

A todos los residentes de neumología con los que compartí horas y horas de trabajo, y a Zvezda Drobnic, médica asociada durante aquel periodo docente de mi vida. Todos ellos hicieron un poquito más feliz mi estancia en el Servicio.

Como no podía ser de otra manera, agradecer a todos los pacientes que colaboraron de forma desinteresada. Muchas gracias porque de ellos me he llevado, no sólo los estudios que hicieron posible esta tesis doctoral, sino también

la enseñanza de los valores que hacen posible que la relación médico-paciente sea algo fluido e indispensable para su bienestar. Agradecer su tiempo, algo precioso que no se puede pagar, y que han dado de forma altruista para que nosotros, los médicos, intentemos aportar nuevas evidencias científicas.

A mis compañeros actuales de especialidad del Parc Sanitari de Sant Joan de Déu, incluidas mis compañeras enfermeras y auxiliares de nuestras consultas de neumología. Gracias por su apoyo y por esos momentos de risas en los pasillos y pases de pacientes tras el estrés diario. Gracias Luis, por la ayuda e incansable espíritu investigador que ha sido muchas veces inspirador en mi trabajo.

A mis amigos, que alguno que otro me ha dado algún que otro empujoncillo para seguir adelante cuando lo he necesitado. “Camina como un viejo para llegar como un joven”. ¡Qué gran verdad JC! Gracias por tu cariño y sabias palabras.

Y de lo más importante para el final, esta tesis va dedicada especialmente a mis padres y mi hermano que siempre han estado ahí, en los buenos y en los malos momentos apoyándome incondicionalmente. Lo habéis vivido desde el inicio y, a pesar de todas las dificultades pasadas, habéis visto como se ha ido construyendo poquito a poquito este gran sueño de la medicina coronado por este proyecto de tesis. Un beso para vosotros.

Y a ti, Agustín, por estar a mi lado en todo momento, por dibujarme una sonrisa todas las mañanas, por dedicarme tu tiempo, tu vida y tu corazón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	17
1 JUSTIFICACIÓN	19
2 INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS BRONQUIECTASIAS	21
2.1 DEFINICIÓN	21
2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	22
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	23
2.3.1 <i>Predominio de sexo y edad al diagnóstico</i>	23
2.3.2 <i>Frecuencia de la enfermedad.</i>	23
2.3.3 <i>Frecuencia de las agudizaciones.</i>	26
2.4 ETIOLOGÍA DE LAS BRONQUIECTASIAS	27
2.5 PATOGENIA Y PATOFISIOLOGÍA	30
2.6 DIAGNÓSTICO DE LAS BRONQUIECTASIAS	34
2.6.1 <i>La importancia de la radiología no invasiva</i>	34
2.6.2 <i>Consideraciones importantes durante el proceso diagnóstico.</i>	37
2.6.3 <i>Formas clínicas</i>	42
2.7 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS	42
2.7.1 <i>Microorganismos patógenos más frecuentes</i>	43
2.7.2 <i>Definición de colonización e infección de las bronquiectasias</i>	45
2.7.3 <i>Relación entre infección e inflamación bronquial y sistémica.</i>	46

2.7.4	<i>Papel de Pseudomonas aeruginosa en la colonización bronquial</i>	46
2.7.5	<i>Persistencia de Pseudomonas aeruginosa</i>	48
2.8	GRAVEDAD Y PRONÓSTICO VITAL.....	49
2.8.1	<i>Factores predictores de mal pronóstico</i>	50
2.8.2	<i>¿Cómo “medimos” la gravedad?</i>	53
2.8.3	<i>Calidad de vida</i>	54
2.8.4	<i>Datos comparativos de mortalidad</i>	55
2.9	IMPACTO ECONÓMICO	56
3	TRATAMIENTO EN LAS BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA	57
3.1	TRATAMIENTO DE LAS AGUDIZACIONES	58
3.2	TRATAMIENTO DE LAS BRONQUIECTASIAS EN FASE ESTABLE.	61
3.2.1	<i>Tratamiento de la inflamación</i>	62
3.2.2	<i>Tratamiento de la infección</i>	65
3.2.2.1	Tratamiento antibiótico en la colonización crónica	71
3.2.2.2	Tratamiento en la colonización inicial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75
4	APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS SOBRE EL TRATAMIENTO EN BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA	77
4.1	EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BUDESONIDA INHALADA EN BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA.....	78
4.1.1	<i>Justificación</i>	78
4.1.2	<i>Objetivos</i>	78
4.1.3	<i>Material y Métodos</i>	79
4.1.4	<i>Metodología estadística</i>	84
4.1.5	<i>Aspectos éticos</i>	85

4.1.6	<i>Resultados</i>	86
4.1.7	<i>Discusión</i>	92
4.2	ERRADICACIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA.....	96
4.2.1	<i>Justificación</i>	96
4.2.2	<i>Objetivos</i>	97
4.2.3	<i>Material y Métodos</i>	98
4.2.4	<i>Metodología Estadística</i>	104
4.2.5	<i>Aspectos Éticos</i>	104
4.2.6	<i>Resultados</i>	105
4.2.7	<i>Discusión</i>	110
5	CONCLUSIONES	115
6	ARTÍCULOS GENERADOS EN RELACIÓN A ESTA TESIS DOCTORAL ...	117
6.1	Referencias Directas: artículos publicados.	117
6.2	Referencias Indirectas: artículos publicados.....	131
7	BIBLIOGRAFÍA	137

ABREVIATURAS

ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
BMI	Índice de masa corporal
BSI	Índice de severidad en bronquiectasias
BQFQ	Bronquiectasias debidas a fibrosis quística
BQnoFQ	Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
FQ	Fibrosis quística
HTP	Hipertensión pulmonar
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleuquina
MNPP	Microorganismos no potencialmente patógenos
MPP	Microorganismos potencialmente patógenos
<i>Pa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
pO ₂	Presión parcial de oxígeno
pCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono

PPD	Derivado proteico purificado o prueba de tuberculina
SEPAR	Sociedad Española de Neumología
TACAR	Tomografía axial computerizada de alta resolución
TBC	Tuberculosis
TLRs	Receptores Toll-like
TNF	Factor de necrosis tumoral
VSG	Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Círculo vicioso de Cole.....	31
Figura 2. Eficacia tratamiento con budesonida inhalada. Etiología de las bronquiectasias de los pacientes a estudio.....	86
Figura 3. Estudio tobramicina. Diagrama escalonado de participantes a través de cada paso en la aleatorización.....	101
Figura 4. Estudio tobramicina. Curva de Kaplan-Meier para la recurrencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en BQnoFQ según el grupo de tratamiento.	107

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Características de los pacientes al inicio del estudio.....	87
Tabla 2. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Resultados a nivel clínico y funcional.....	89
Tabla 3. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Resultado de criterios inflamatorios.....	90
Tabla 4. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Cambios microbiológicos acorde con el grupo a estudio y respecto estándar inicial.	91
Tabla 5. Estudio tobramicina. Características de los pacientes al inicio del ensayo clínico.....	105
Tabla 6. Estudio tobramicina. Comparación de los pacientes que abandonaron el estudio por disnea respecto al resto.....	106

Tabla 7. Estudio tobramicina. Resultados clínicos	108
Tabla 8. Estudio Tobramicina. Resultados analíticos y funcionales	109
Tabla 9. Estudio Tobramicina. Resultados en la calidad de vida	109

1 JUSTIFICACIÓN

Las bronquiectasias representan el estadio final de una serie de procesos patológicos que causan dilatación e inflamación persistente en el árbol bronquial. Esta inflamación tiene como base la migración mantenida e incontrolada de neutrófilos al área afecta producida por el concurso y el desequilibrio de citoquinas liberadas por células epiteliales y macrófagos⁽¹⁾. Así mismo, los pacientes con bronquiectasias presentan infecciones bronquiales de carácter repetitivo probablemente facilitadas por la inflamación crónica existente que acaba produciendo daño tisular a nivel de la mucosa bronquial y pérdida de función pulmonar en última instancia. Este hecho es lo que algunos autores denominan el círculo vicioso de las bronquiectasias, en el cual la inflamación y la infección se autoalimentan⁽²⁾. En esta enfermedad es muy común detectar infección bronquial. De hecho, en un 60-80% de los casos se pueden aislar microorganismos potencialmente patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. En fases más avanzadas de la enfermedad, *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) puede detectarse alternándose con otros microorganismos pero, a medida que la enfermedad progresa, *Pa* aparece de forma más frecuente, de manera crónica, siendo entonces muy difícil su erradicación. Ello conlleva síntomas frecuentes, agudizaciones repetidas, empeoramiento funcional, empeoramiento de la calidad de vida, días de ausencia laboral, aumento de gastos sanitarios y mayor mortalidad.

En conclusión, inflamación e infección son la base de la producción y la progresión de las bronquiectasias, y en consecuencia, dos aspectos en los que la terapéutica intenta incidir de modo determinante. No obstante, existen aún dudas y/o controversias en diversos aspectos del tratamiento de las bronquiectasias. De hecho, a pesar que en la práctica diaria sean utilizados algunos tratamientos de manera empírica o intuitiva, no existe evidencia científica suficiente para su utilización, y diversas guías y consensos demandan la realización de más estudios en este sentido.

La presente tesis doctoral tiene como objetivo abordar aspectos del tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (BQnoFQ) que implican a cada uno de los dos pilares, inflamación e infección, de la patogénesis de esta entidad. Uno, para el que no existe la evidencia científica suficiente, el papel de la terapia inhalada antiinflamatoria, y el otro, totalmente desconocido en la actualidad, la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico nebulizado como terapia erradicadora de la infección inicial por *Pa*.

2 INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS BRONQUIECTASIAS

2.1 DEFINICIÓN

La definición de bronquiectasias es principalmente anatómica y hace referencia a las dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios que se acompañan de cambios histológicos con destrucción del componente elástico y muscular de su pared⁽³⁻⁴⁾. Este daño estructural es el causante de la afectación del aclorado mucociliar e infecciones bronquiales de repetición de forma secundaria.

Las bronquiectasias son consideradas el resultado final de la suma de alteraciones genéticas y/o procesos inflamatorios e infecciosos producidos por diferentes patologías y que tienen como último resultado esta dilatación patológica irreversible a nivel bronquial. Ciertos procesos infecciosos-inflamatorios, más típicamente en la infancia, son capaces de producir bronquiectasias que pueden ser reversibles tras la resolución de la patología que las genera⁽⁵⁻⁶⁾. De esta forma, es importante confirmar el diagnóstico pasados 6 meses de la infección respiratoria para evitar catalogar de manera errónea a un paciente y obviar, de esta forma, tratamientos y gastos médicos innecesarios.

Los cambios histológicos producidos a nivel bronquial pueden variar desde cambios inflamatorios muy leves de la mucosa bronquial a cambios severos que pueden destruir toda la pared bronquial afectando a todas sus capas, desde la mucosa hasta la cartilaginosa. Mediante la radiografía convencional de tórax podemos intuir estas alteraciones patológicas, pero es la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) la que posee mayor sensibilidad para su detección. Esta técnica, que es la prueba de elección actual para su diagnóstico, ha significado una revolución no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de esta patología.

2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer paciente con bronquiectasias fue descrito en el 1819 por Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826), médico francés inventor en el 1816 del estetoscopio. La dificultad en la auscultación directa observada de forma reiterada en sus pacientes debido a características intrínsecas varias (obesidad, falta de higiene y sexo) y la observación casual de un juego infantil, donde se utilizaba una especie de tubo de madera a través del cual se podía transmitir sonido, le permitieron desarrollar este gran invento que perdura en la actualidad ⁽⁷⁾ Este instrumento, indispensable actualmente en nuestra práctica clínica diaria, y su dedicación en captar los diferentes ruidos pulmonares y cardíacos le permitió establecer diferentes diagnósticos al correlacionarlos con las observaciones realizadas durante sus autopsias. Incluso se autodiagnosticó cavidades tuberculosas que más tarde lo llevarían a su lecho de muerte. Laënnec ya definía a la patología bronquiectásica como “producida por un catarro crónico, por alguna otra enfermedad que produzca largos, violentos y repetidos golpes de tos”. No obstante, fue más tarde, en 1846 cuando Hasse acuñó el nombre de bronquiectasia para definir esta alteración bronquial⁽⁸⁾.

Gracias a los avances científicos, a lo largo del tiempo, se fueron perfilando las características de esta enfermedad. La broncografía, gracias a Jean Athanase Sicard en 1922, permitió la opacificación con contraste del árbol bronquial visualizando los cambios bronquiales destructivos. La primera resección quirúrgica con éxito en un paciente con bronquiectasias fue realizada en el año 1901⁽⁹⁾. Más tarde, la década los años 50 fue importante para el estudio de las bronquiectasias. Whitwell⁽⁴⁾ describió de forma concisa las alteraciones histológicas. Así, mencionó erosiones ulcerativas de la mucosa bronquial, obliteración de algunos bronquiolos, hiperplasia linfoide, bronconeumonía aguda, neumonía organizada con fibrosis septal, fibrosis pleural, zonas de enfisema, atelectasias y dilatación e hipertrofia de arterias y venas bronquiales. Reid⁽¹⁰⁾, en esta misma década, estableció la clasificación de las bronquiectasias según su morfología. Distinguió bronquiectasias cilíndricas, varicosas y quísticas a partir de cincuenta casos de lobectomía tras complicaciones de las mismas bronquiectasias.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1 PREDOMINIO DE SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO

En la mayoría de estudios realizados en el momento del diagnóstico se ha observado un mayor número de personas del sexo femenino que del masculino⁽¹¹⁻¹⁴⁾. No obstante, en algunos estudios⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ no se constató predominio de ninguno de los dos sexos. Algunos autores⁽¹⁷⁾ atribuyen la mayor prevalencia en mujeres al aumento de infecciones por micobacterias en este sector de la población y, otros⁽¹⁸⁾, a la mayor percepción de los síntomas en el sector femenino y a una mayor sensación de enfermedad.

En cuanto a la edad de diagnóstico, se ha descrito de modo más frecuente en pacientes adultos a partir de media edad⁽¹⁵⁾ y, en concreto, en aquellos pacientes mayores de 50⁽¹¹⁾.

2.3.2 FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Tras pensar años atrás que las bronquiectasias eran secuelas de patologías infecciosas sin mayor trascendencia, se ha ido constatando que, en realidad, son responsables de importante morbilidad y mortalidad, y también de gastos sanitarios nada desdeñables.

Por este motivo, en varios países se ha intentado estimar la frecuencia de las bronquiectasias pero, a pesar de ello, seguimos desconociendo con exactitud el número de pacientes afectados a nivel mundial. Dada la heterogeneidad en la definición de las bronquiectasias en cada uno de los estudios hay que ser precavido con el análisis de los datos que se ofrecen. Además, la sensación de la existencia de infradiagnóstico de esta patología parece generalizada.

Entre los años 1979 y 1981, 130.000 pacientes anuales con BQ fueron contabilizados en USA. No hay datos disponibles en Estados Unidos en los diez años siguientes dado que, tras el citado registro, las bronquiectasias se incluyeron

en un cajón desastre con otras patologías respiratorias, probablemente, por no considerarse aún una patología “per se” suficientemente relevante⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En el año 2005 se publicó un estudio donde Weycher y cols⁽¹¹⁾ mostraban, extrapolando los resultados obtenidos en su estudio en EEUU, que la prevalencia podría ser de 52,3 pacientes por cada 100.000 adultos en el 2001, lo que significaba en términos absolutos en aquel país, unas 110.000 personas en total.

A pesar de la escasez de datos epidemiológicos sobre las bronquiectasias se estima que su diagnóstico en los últimos años ha ido en aumento debido a la sensibilización del médico especialista y a la mayor precisión de las herramientas diagnósticas radiológicas. Así lo confirma un estudio realizado en Estados Unidos por Seitz y cols⁽²²⁾ en el que se observa un aumento de casos entre el año 2000 y el 2007 con predominio de asiáticos y mujeres, y con una prevalencia de 1,106 casos por cada 100.000 habitantes durante 2007.

En Finlandia, la incidencia de las BQnoFQ se estima en 3,9 por cada 100.000 habitantes anuales siendo de 0,49 por cada 100.000 habitantes en menores de 15 años⁽²³⁾.

En UK se ha estimado una incidencia de 1,06-1,3 por cada 100.000 habitantes, siendo una de las tasas más bajas descritas, junto a países como Finlandia⁽²⁴⁾.

En Nueva Zelanda estos datos parecen más elevados al compararlos con otros países. Se ha estimado en 3,7 por cada 100.000 niños menores de 15 años. En adultos, aunque es menos conocida esta información, también se estima que existe una alta prevalencia al valorar los ingresos hospitalarios registrados por esta patología. En la población Maori y de las Islas del Pacífico, en donde existen problemas socioeconómicos y escasa vacunación, estos datos incluso son mayores y la mortalidad anual estimada en pacientes de entre 35-49 años es de 10 por cada 100.000 habitantes⁽²⁵⁾.

Junto con Nueva Zelanda otra zona geográfica donde la prevalencia de las bronquiectasias ha sido de las más elevadas es el conjunto de los países asiáticos. En un estudio coreano, encontraron una alta proporción de

bronquiectasias, que fue mayor del 46%, en pacientes asintomáticos que se sometieron a un programa de cribado para detectar patología pulmonar de forma precoz. Esta alta prevalencia por bronquiectasias concuerda con la alta prevalencia de tuberculosis (TBC) en estos países postulándose, por tanto, la etiología infecciosa como su principal causa⁽²⁶⁾.

Dada la inexistencia de datos epidemiológicos a nivel español, en el año 2002 se creó el Registro Nacional de Bronquiectasias dentro del grupo de Supuración Bronquial Crónica del área de TBC e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) con ánimo de recoger datos epidemiológicos, etiologías, características clínicas y formas de tratamiento. A fecha de 2011 se registraron 1925 casos procedentes de 22 centros⁽²⁷⁾. Pendientes de nuevos resultados, esta base de datos ha ayudado a elaborar la normativa SEPAR de bronquiectasias publicada en el 2008 por Vendrell y cols⁽²⁸⁾.

Las bronquiectasias han pasado por varias etapas desde su descubrimiento. En la era preantibiótica, tanto la prevalencia de las bronquiectasias como su mortalidad eran muy elevadas, siendo la infección en edad temprana su principal etiología. Patologías como el sarampión, la TBC, la tos ferina, y los procesos necrosantes pulmonares eran causa frecuente de bronquiectasias^(13, 29) Posteriormente, la introducción de antibióticos contribuyó a la disminución de la infección por tuberculosis y la aparición de vacunas ayudó a disminuir de forma significativa el número de pacientes con bronquiectasias de etiología infecciosa. Aún así, un número nada despreciable de pacientes sigue presentando esta patología debido a infecciones, aunque en menor proporción que con anterioridad⁽³⁰⁾. Esta aparente mejoría en la reducción de los casos de etiología infecciosa dio pie a una cierta laxitud en la búsqueda del diagnóstico. De hecho, Anwar y cols⁽¹⁵⁾ muestran una demora de 17 años de media entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de las bronquiectasias. El escaso interés en el diagnóstico de las bronquiectasias y en la búsqueda de tratamientos adecuados ha hecho que las armas necesarias para su eficaz tratamiento etiológico y sintomático hayan sufrido un considerable retraso.

2.3.3 FRECUENCIA DE LAS AGUDIZACIONES

La escasez de registros sistemáticos también afecta al conocimiento de la prevalencia en las agudizaciones. Aunque en varios países se ha estudiado este dato, se tiene una idea poco precisa de la frecuencia de las agudizaciones y de su evolución a lo largo del tiempo.

En Finlandia se realizó un estudio⁽³¹⁾ que observó una disminución de los ingresos de pacientes con bronquiectasias entre los años 1972 y 1992. Este hecho se atribuyó a la reducción de la TBC y a la efectividad de los tratamientos para otras infecciones pulmonares.

En USA se publicó un artículo en el 2010 en *Chest*⁽³²⁾ en el que se estudiaron los ingresos por agudización de bronquiectasias entre los años 1993 y 2006. Se objetivó un total de 258.947 ingresos por descompensación, lo que suponía 16,5 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes, siendo el 63% de estos ingresos mujeres y cerca del 70% personas mayores de 65 años. Estas cifras fueron muy parecidas a las observadas en Hong Kong con 16,4 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes⁽³³⁾. En este estudio el mayor pico de crecimiento de los ingresos se objetivó desde el 2001 al 2006 y las principales causas de los ingresos hospitalarios fueron la neumonía y la infección por *Haemophilus influenza*. El 4,6% de los pacientes no sobrevivieron (5,3% de los hombres y el 4,1% de las mujeres), teniendo peor pronóstico los pacientes ancianos. El coste secundario a estos ingresos hospitalarios se situó en una media de 7.827 dólares por paciente, siendo más costoso en aquellos casos de pacientes que fallecieron. El porcentaje de reingreso durante los años 2005 y 2006 se situó entre el 6,6 y 12%.

En Alemania, entre 2005 y 2011, se observó una media de 1,8 ingresos por cada 100.000 habitantes, mayor en el sexo femenino y en pacientes mayores, y siendo de 7,2 por cada 100.000 habitantes en pacientes entre los 65 y los 74 años. Durante el período de estudio el número de ingresos por bronquiectasias se incrementó. Cuando las bronquiectasias figuraban como primer diagnóstico en el

alta hospitalaria esta enfermedad se incrementó desde el 1,449 al 2,009 y si el diagnóstico de bronquiectasias se encontraba entre alguno de los diagnósticos, independientemente de su posición en el alta, del 8,153 al 10,133^(11, 26, 31).

En resumen, a medida que somos más conscientes de la prevalencia y la etiología de las BQnoFQ, más cuenta nos damos del auge que está alcanzando en todo el mundo y del impacto social que conlleva.

A mediados-finales del siglo XX⁽¹⁴⁾ se originó la falsa idea de la existencia de una disminución de la prevalencia de la enfermedad gracias a la mejora del tratamiento administrado para patologías productoras de bronquiectasias y a las vacunaciones generalizadas en la población. Sin embargo, la falta de interés médico inicial junto al interés creciente posterior y la mejoría de pruebas diagnósticas han originado un aumento de la detección la enfermedad.

2.4 ETIOLOGÍA DE LAS BRONQUIECTASIAS

La causa más frecuente de bronquiectasias antes de la era antibiótica era la post-infecciosa⁽³⁴⁾. Aún así, todavía existen zonas de nuestro planeta donde prevalece la infección como primera causa productora de bronquiectasias como es la zona central de Australia, sobre todo en la población indígena, muy ligada a las infecciones de repetición en la infancia⁽³⁵⁾. De esta manera, la frecuencia de las diferentes causas de las bronquiectasias depende del país estudiado. Así, los casos atribuibles a TBC varían entre el 1 y el 32%, llegando a ser del 50% en algunos países⁽³⁶⁾. La etiología infecciosa, en general, es menor en países desarrollados y mayor en los países en desarrollo⁽³⁷⁾. Los avances en medicina han hecho que la frecuencia de la etiología infecciosa cayera en países con acceso a una correcta sanidad dejando parte del protagonismo a otras etiologías. Existen datos sobre este cambio en la edad pediátrica. Li y cols⁽¹⁶⁾ en un estudio publicado en el 2005, atribuyeron estos cambios a la disminución de la prevalencia de sarampión, TBC y tos ferina gracias a los programas de vacunación y al tratamiento antibiótico específico.

Aparte de las causas infecciosas, existe un amplio abanico de causas de bronquiectasias que se ha ido conociendo en gran parte por la mejora del conocimiento de la patogenia de la enfermedad. No obstante, todavía, una nada despreciable parte de las bronquiectasias son de etiología no conocida (entre un 26 y un 35% según las series^(34, 38)). En un reciente artículo⁽¹⁵⁾ publicado en 2013, un 43% de los casos fueron atribuidos a etiología desconocida pero, de forma interesante, un tercio de los pacientes comentaba procesos infecciosos en la infancia. Tsang y cols⁽³⁹⁾ atribuyeron la elevada proporción de etiología idiopática al escaso conocimiento que todavía tenemos de la patología. En muchos de estos pacientes la enfermedad se inicia de forma temprana, con una progresión lenta y sin hábito tabáquico previo. Los autores especularon en su artículo que determinados mecanismos inmunológicos defectuosos, desconocidos hasta entonces, podían haber llevado al paciente hacia esta lenta destrucción de su vía aérea. De hecho, varios estudios han centrado la investigación de la posible etiología de las bronquiectasias en aquellos casos etiquetados de idiopáticos. Por ejemplo, Boyton y cols⁽⁴⁰⁾ observaron disminución de la expresión de la HLA de clase I y disfunción de las células natural killer en estos pacientes, lo que originaba una disregulación en la vigilancia de la infección bacteriana.

A continuación se detalla un listado de causas conocidas de bronquiectasias, que aunque no pretende ser exhaustivo, sí pretende enumerar las más importantes:

- Post-infecciosas. La mayoría de las bronquiectasias son atribuidas a infecciones en la infancia o a infecciones pulmonares prolongadas. Están producidas, por ejemplo, por bacterias (como la neumonía necrotizante), micobacterias (TBC y micobacterias no tuberculosas), virus (adenovirus, sarampión) y hongos (*Aspergillus*).
- Obstrucción bronquial extrínseca o intrínseca. Dentro de las extrínsecas, la estenosis cicatricial, las broncolitiasis, los cuerpos extraños y tumoraciones, por ejemplo. Y dentro de las extrínsecas, las adenopatías, los tumores y aneurismas⁽⁴¹⁾.
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias. Suelen ser entre el 1 y el 8% de los casos de bronquiectasias⁽⁴²⁾. Las inmunodeficiencias primarias

suelen ser diagnosticadas en la infancia, pero cada vez más se están diagnosticando en la edad adulta⁽⁴³⁾. Entre ellas podemos destacar la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia común variable⁽⁴⁴⁾, el déficit de respuesta de anticuerpos con inmunoglobulinas normales, el Síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome Híper-Ig E, entre otros. Dentro de las inmunodeficiencias secundarias encontraríamos aquellas producidas por quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas y virus de la inmunodeficiencia humana, por ejemplo.

- Alteraciones mucociliares como la discinesia ciliar primaria, el síndrome de Young y la FQ⁽⁴⁵⁾.
- Aspiración, reflujo gastro-esofágico, inhalación de tóxicos en forma de drogas o gases.
- Anormalidades del árbol traqueobronquial como la traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn), la traqueobroncomalacia, defectos del cartílago (Síndrome de Williams-Campbell) y el secuestro pulmonar.
- Asociadas a otras enfermedades:
 - Enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante y sarcoidosis.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
 - Otras enfermedades respiratorias en su fase avanzada dan lugar a bronquiectasias⁽⁴⁸⁾. Entre ellas el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁽⁴⁹⁾ (EPOC) y el síndrome de Swyer-James.
 - Déficit de α -1 antitripsina, en fenotipos ZZ^(34, 50)
 - Síndrome de las uñas amarillas.
- Y para finalizar, también son causa de bronquiectasias enfermedades producidas por una exagerada respuesta inmunitaria como la aspergilosis

broncopulmonar alérgica y como la panbronquiolitis difusa, una patología crónica y supurativa que produce obstrucción bronquial y que afecta con más frecuencia a la población japonesa⁽⁵¹⁾.

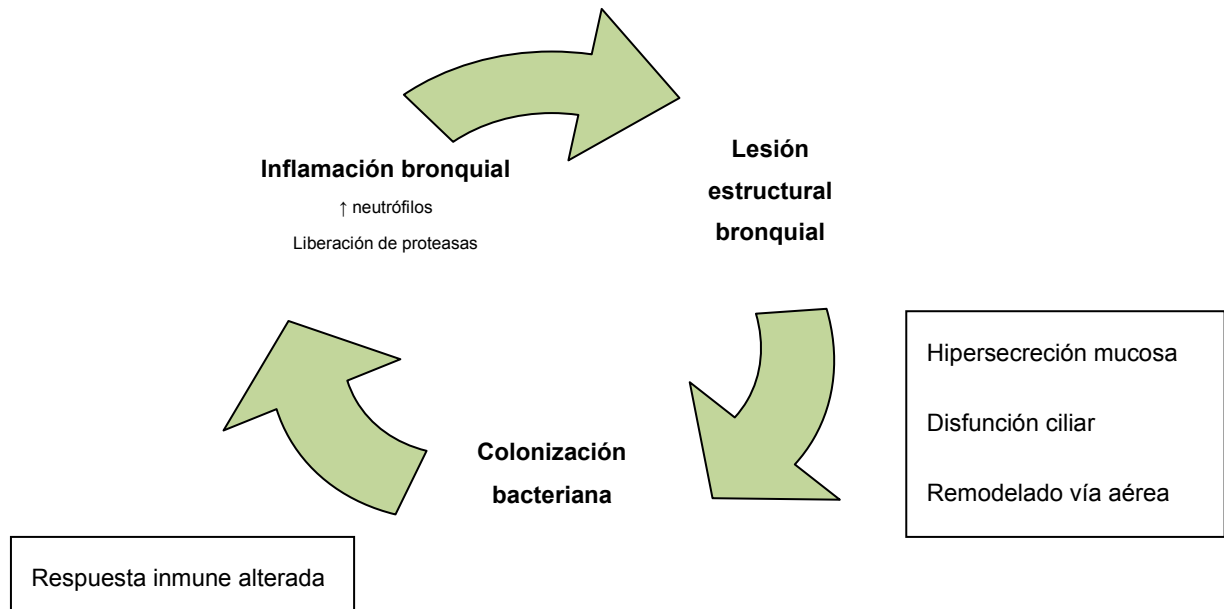
La identificación de la causa de las bronquiectasias puede ser a veces crucial para el pronóstico del paciente y muchas veces esencial en el manejo de la patología. El diagnóstico etiológico puede desembocar en tratamientos específicos, como sería el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en la inmunodeficiencia común variable y el tratamiento antifúngico en patologías como la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es indispensable, a su vez, en la decisión quirúrgica en algunos pacientes, así como en el consejo genético en el caso de la FQ⁽¹²⁾.

2.5 PATOGENIA Y PATOFISIOLOGÍA

Cuando se analizan a nivel macroscópico las zonas de pulmón con bronquiectasias encontramos dilataciones bronquiales de diversa severidad con zonas tortuosas y repletas, normalmente, de moco. A nivel microscópico, la afectación predomina en los bronquiolos de pequeño tamaño y los cambios estructurales tienden a ser localizados. No obstante, existe, como hemos mencionado, un amplio rango en la severidad de la afectación bronquial, pudiendo observarse desde engrosamiento de bronquiolos terminales sin obstrucción distal hasta severas y extensas lesiones con graves dilataciones⁽⁵²⁾. Otros fenómenos pueden también asociarse, a destacar: pérdida de la mucosa ciliar similar a la observada en la discinesia ciliar primaria⁽⁵³⁾; ulceración del epitelio produciendo cambios metaplásicos, destrucción de la capa elástica, muscular y cartilaginosa; hiperplasia de folículos linfoides; focos neumónicos peribronquiales con fibrosis septal; enfisema pulmonar; atelectasias; trombosis arterial pulmonar y recanalización; dilatación e hipertrofia de arterias y venas bronquiales con anastomosis y shunts con arterias pulmonares⁽⁴⁾.

Todo este cuadro patológico, sea cual sea su etiología, tiene su base teórica en el círculo vicioso de Cole⁽⁵⁴⁾

Figura 1. Círculo vicioso de Cole.



Las bronquiectasias son el resultado final de una agresión inicial sobre la vía aérea que compromete el aclaramiento mucociliar impidiendo la eliminación del moco y permitiendo el contacto prolongado de las bacterias con el epitelio. Todo ello provoca una respuesta inflamatoria de carácter crónico con la presencia de neutrófilos y linfocitos en la pared bronquial⁽⁵²⁾, así como liberación de proteasas que producen daño a nivel epitelial y mayor alteración del aclaramiento mucociliar. Esta inflamación y la mayor facilidad secundaria para la reinfección de la vía aérea provocan el deterioro progresivo de la función pulmonar de los pacientes.

En las bronquiectasias existe de modo habitual una inflamación subyacente crónica a pesar de presentar estabilidad clínica. En este sentido, Fuschillo y cols⁽⁵⁵⁾ abordan el mecanismo de la inflamación en pacientes con bronquiectasias idiopáticas a nivel celular y molecular. Se cree que en el mecanismo de producción de las bronquiectasias existe un desequilibrio desproporcionado entre estas citoquinas proinflamatorias, liberadas de forma secundaria a un daño o infección, y las antiinflamatorias. Este hecho puede ocasionar una activación incontrolada de células efectoras lo que provocaría inflamación de forma

independiente a la infección o discordante con el nivel de estimulación bacteriana, pudiéndose perpetuar la inflamación, aunque el estímulo inicial hubiera cedido⁽⁵⁶⁾.

Los neutrófilos son las células del sistema inmunitario que presentan el rol más importante en la respuesta inflamatoria a nivel bronquial en la patología que nos ocupa⁽⁵⁷⁾ y son las células que encontramos de forma aumentada en el esputo y lavado broncoalveolar de los pacientes con bronquiectasias, aunque éstos se encuentren en estabilidad clínica. En pacientes con bronquiectasias en fase estable también se ha observado la presencia de inflamación bronquial a pesar de no detectarse agentes patógenos⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ encontrando niveles elevados de diversos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral (TNF) α , leucocitos⁽⁶⁰⁾, velocidad de sedimentación globular (VSG) o inmuglobulina (Ig) A⁽⁶¹⁾.

Como cabe esperar, ante una agresión en forma de nueva colonización de la vía aérea por organismos con potencial patógeno se encuentran niveles aún más elevados de neutrófilos en esputo. En el reclutamiento y migración de neutrófilos desde los vasos sanguíneos hasta las zonas de inflamación de las vías aéreas están implicados una serie de mediadores pro-inflamatorios que incluyen interleuquina (IL) 8, IL-1 β , TNF- α , leucotrienos y moléculas de adhesión como las selectinas, las integrinas CD11/CD18 y la superfamilia de Ig (ICAM-1, VCAM-1)⁽⁶²⁾. Apoyando esta información, Chalmers y cols⁽⁶³⁾ encontraron un aumento de la ICAM-1 en pacientes con bronquiectasias estables comparados con los controles, y un aumento de la E-selectina y VCAM-1 cuando la carga bacteriana era igual o mayor de 10^7 cfu/ml. Este incremento en el reclutamiento y el número de neutrófilos en fase estable contribuye a la perpetuación del círculo vicioso de Cole contribuyendo a la destrucción del tejido bronquial⁽⁶⁴⁾. Es interesante conocer también que el aumento secundario de los marcadores inflamatorios derivados del endotelio, como es la ICAM-1, se ha relacionado con patologías cardiovasculares como el infarto de miocardio y el accidente vascular⁽⁶⁵⁾, la diabetes y varios tipos de cánceres como el colorectal⁽⁶⁶⁾, melanoma⁽⁶⁷⁾, mama y gástrico.

Otros investigadores han proporcionado más información sobre otros aspectos de la cascada infeccioso-inflamato-enzimática. Así, se ha estudiado que la producción de exotoxinas por *Pa* puede inducir daño ultraestructural bronquial,

enlentecimiento del latido ciliar, aumento de producción de moco celular y liberación desde la mucosa bronquial de TNF- α , LTB4 y IL-8^(58, 68). En otro estudio, los niveles en suero de las moléculas de adhesión parecen correlacionarse con los parámetros funcionales y volumen de esputo. Se ha descrito también, que los receptores Toll-like (TLRs), moduladores de la interacción entre células epiteliales y neutrófilos, una vez expresados actúan de manera positiva en la regulación de mediadores inflamatorios (como IL-8) haciendo persistir la inflamación local^(55, 69). Otros mediadores como la elastasa, metaloproteinasas y otros componentes que reaccionan con el oxígeno son liberados también por los neutrófilos produciendo destrucción de la elastina, del colágeno de la membrana basal y de los proteoglicanos⁽⁷⁰⁾. También se ha apuntado el papel del estrés oxidativo producido por la activación de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos como productor de daño sobre el epitelio bronquial y otras estructuras bronquiales⁽⁷¹⁾. En un estudio reciente, Olveira y cols⁽⁷²⁾ encontraron tanto en pacientes con BQFQ como en pacientes con bronquiectasias secundarias a otras etiologías, aumento de los marcadores del estrés oxidativo, tanto a nivel plasmático como intracelular, y disminución en la capacidad antioxidante total. Todo ello hace pensar que, más que la etiología, es la colonización crónica por patógenos y la inflamación subyacente lo que provoca el estrés oxidativo tanto a nivel local⁽⁷³⁾ como a nivel sistémico. Este hecho abre una vía de investigación común en bronquiectasias para tratamientos antioxidantes como vitamina E, coenzima Q, resveratrol, roflumilast y solitromicina a nivel mitocondrial.

A pesar de todos los esfuerzos realizados, los mecanismos fisiopatológicos de las bronquiectasias no están aún bien definidos. Sin duda, se precisan más estudios que ayuden a ordenar y colocar cada pieza de este complejo puzzle en su lugar correcto.

2.6 DIAGNÓSTICO DE LAS BRONQUIECTASIAS

Para llegar al diagnóstico de las bronquiectasias ha de haber previamente una sospecha clínica. Cada vez más, el clínico está sensibilizado con esta patología dada su frecuencia creciente, comorbilidad asociada y gastos sanitarios que ocasiona. Los pacientes pueden estar asintomáticos si presentan leve alteración estructural bronquial, pero la clínica más frecuente que se suele observar es la tos persistente con expectoración crónica tanto mucosa como purulenta. Otros síntomas que pueden también asociarse son la expectoración hemoptoica o hemoptisis, la clínica de hiperreactividad bronquial, la disnea, el dolor torácico pleurítico por afectación de pleura visceral, la febrícula, astenia y la pérdida de peso, entre otros.

Si nos centramos en la exploración física, ésta puede ser normal o pueden auscultarse estertores, roncus y/o sibilancias. En fases más tardías se puede observar la aparición de acropaquia, pérdida de peso, signos clínicos de insuficiencia respiratoria y cor pulmonale.

Es obligado el estudio para descartar bronquiectasias en todo paciente con historia de tos persistente (especialmente en ausencia de hábito tabáquico), expectoración diaria, hemoptisis o/y aislamiento de *Pa* en el esputo. A su vez, algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica también pueden tener asociada esta patología que se sospechará cuando exista un mal control sintomático de su broncopatía crónica, lenta resolución de agudizaciones y exacerbaciones recurrentes. Otra patología con la que comparte síntomas y con la que deberemos, en algunos casos, hacer el diagnóstico diferencial es el asma bronquial, en especial cuando exista hipersecreción bronquial.

2.6.1 LA IMPORTANCIA DE LA RADIOLOGÍA NO INVASIVA

Tras una presunción clínica diagnóstica, las bronquiectasias se objetivan hoy en día por medio de TACAR, sin necesidad de contraste, con cortes de 1 mm a

intervalos de 10 mm y en inspiración máxima⁽⁷⁴⁾. Ésta es la prueba diagnóstica de elección al ser un método no invasivo con alta sensibilidad y especificidad. Esta técnica ha dejado obsoleta de manera definitiva la broncografía como *gold standard* en el diagnóstico de las bronquiectasias.

La radiografía convencional es mucho menos sensible pero puede hacer sospechar la presencia de bronquiectasias. Se pueden intuir tras la observación de la pérdida de definición de la trama bronquial, la visión de la trama “amontonada” por la pérdida de volumen o la oligoemia por reducción de la perfusión. En casos avanzados, a veces casi se pueden asegurar si se observan imágenes quísticas, en ocasiones ocupadas por niveles hidroaéreos, o imágenes en panal de abeja con atelectasias asociadas⁽⁷⁵⁾.

La TACAR se ha convertido, como hemos mencionado, en el *gold standard* para el diagnóstico de esta enfermedad desbancando a la broncografía. La TACAR volumétrica es superior a la convencional en la detección de bronquiectasias pero ocasiona una mayor radiación por lo que la TACAR convencional es la técnica de elección en la mayoría de los casos⁽⁴²⁻⁷⁶⁾. En pacientes con contraindicación para la realización de TACAR se ha demostrado como opción válida para el estudio de las bronquiectasias la resonancia magnética 3.0 T MRI⁽⁷⁷⁾.

Los criterios radiológicos para el diagnóstico de bronquiectasias por TACAR se basan en signos directos e indirectos. Dentro de los directos se incluyen la dilatación anormal bronquial con una relación bronco-arterial mayor de 1-1,5 (lo que se denomina signo en anillo de sello), falta de afilamiento bronquial y visualización de bronquios a una distancia menor de 1 cm de la pleura⁽⁷⁸⁾. Como signos indirectos encontramos engrosamiento de la pared bronquial, pérdida de volumen lobular, patrón en mosaico por atrapamiento aéreo y alteración secundaria de la perfusión pulmonar, nódulos en árbol en gemación (bronquiolitis), tapones de moco e hiperplasia de arterias bronquiales⁽⁷⁹⁾.

Se reconoce que incluso pueden observarse cambios incipientes de bronquiectasias por TACAR, como atrapamiento aéreo, engrosamiento de la

pared bronquial y bronquiolitis, antes de la aparición de los síntomas típicos de la enfermedad⁽⁸⁰⁾.

La TACAR nos permite, a su vez, determinar la extensión de la enfermedad de forma no invasiva y clasificar las bronquiectasias según su morfología aportando información relevante sobre el grado clínico y una más cuidadosa valoración del pronóstico de nuestros pacientes.

A la hora de clasificar el tipo de bronquiectasias no encontramos una clasificación específica para las BQnoFQ y sí, en cambio, para las secundarias a FQ. De ahí que dichas clasificaciones se hayan extrapolado a la BQnoFQ. Se han utilizado varias clasificaciones con sistemas de puntuación diferentes como las de Reiff, Bhalla, Brody y Ronbinson⁽⁸¹⁾, siendo las dos primeras las más frecuentemente utilizadas. La clasificación de Reiff tiene en cuenta el número de lóbulos afectados y el grado de dilatación, dividiéndolas en cilíndricas, varicosas o quísticas. Las cilíndricas o tubulares (1 punto) son aquellas en donde el bronquio está mínimamente dilatado llenas de moco purulento distalmente. El segundo grupo, las varicosas (2 puntos) son aquellas en forma de varices, de ahí su nombre, con forma arrosariada. La línea bronquial se muestra irregular y se observa una mayor dilatación que en las cilíndricas. Las quísticas (3 puntos) son las formas más severas y poseen forma sacular, mostrándose así incluso cerca de la periferia pulmonar.

La clasificación de Bhalla⁽⁸²⁾ incluye múltiples variables como los lóbulos afectados, el grado de dilatación, el engrosamiento de la pared bronquial, los tapones mucosos, el enfisema, el patrón en mosaico, el atrapamiento aéreo, el colapso o consolidación pulmonar, las bullas y el vidrio esmerilado. En su puntuación global se obtiene un máximo de 25 puntos que corresponde a la mejor situación radiológica posible. Según Bhalla⁽⁸²⁾ “el engrosamiento peribronquial o los tapones mucosos son datos a resaltar ya que reflejan infección crónica y recurrente, y, por tanto juegan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad”. Pereira y cols.⁽⁸³⁾ comprobaron además la correlación de la clasificación de Bhalla con la espirometría confirmando su utilidad en la valoración evolutiva de este tipo de pacientes. Sin embargo, esta clasificación tiene gran

número de variables y, habitualmente, la necesidad de tiempo del radiólogo hace difícil su aplicación. Ello hace que la clasificación de Reiff, mucho más sencilla, esté más extendida en la práctica clínica diaria.

No solamente la TACAR sirve para su diagnóstico, sino que en ocasiones también es útil en el estudio de la etiología de las bronquiectasias. Ejemplos serían la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las malformaciones congénitas, el situs inversus, la traqueobroncomegalia, la obstrucción bronquial, el enfisema por déficit α 1-antitripsina, así como la sospecha de bronquiectasias post-TBC por la afectación de predominio en lóbulos superiores.

2.6.2 CONSIDERACIONES IMPORTANTES DURANTE EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Durante el proceso diagnóstico será indispensable evaluar al paciente de forma exhaustiva teniendo en cuenta todos los puntos que se describen a continuación⁽²⁸⁾:

- Clínica del paciente.

Es primordial escuchar detenidamente al paciente que será quien nos dará las claves para conocer el estado actual de su enfermedad y los síntomas que más interfieren en su actividad habitual. La clínica del paciente también nos ayuda a solicitar las pruebas complementarias que nos permitan llegar al diagnóstico etiológico. Es recomendable, así mismo, administrar cuestionarios de calidad de vida como el cuestionario de Sant George que nos permitirá valorar cómo vive el paciente su patología en ese momento concreto y durante su evolución.

Será indispensable hacer hincapié en el tipo de expectoración (mucosa o purulenta), su volumen diario, número y gravedad de exacerbaciones previas, grado de disnea, signos de hiperreactividad bronquial, episodios de hemoptisis y gravedad de las mismas, signos de afectación sistémica en

forma de pérdida de peso o febrícula y realizar también una correcta exploración cardiorrespiratoria.

- Estudio etiológico:

Tras el diagnóstico, es muy importante buscar su etiología dado que en muchos casos condicionará el pronóstico vital del paciente y éste podría beneficiarse de tratamiento específico. Entre estas patologías destacamos el reflujo gastroesofágico, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), el déficit de α 1-antitripsina, las inmunodeficiencias, la discinesia ciliar primaria y la FQ, entre otras. Es importante no olvidarnos descartar esta última patología en el paciente adulto, sobretodo en aquel paciente menor de 40 años, con bronquiectasias en lóbulos superiores, historia de infertilidad, malabsorción o aislamiento microbiológico en esputo de *Staphylococcus aureus* o *Pa*. Será obligado en este tipo de pacientes la realización del test de sudor y si resulta negativo o indeterminado en dos ocasiones realizar estudio genético para descartar mutaciones para FQ.

Así pues, es importante realizar una analítica sanguínea solicitando todas las pruebas complementarias convenientes para poder realizar el abordaje completo del paciente según la sospecha clínica. De entrada, el mínimo estudio analítico que debería realizarse sería un hemograma completo con velocidad de sedimentación, determinación de proteína C reactiva, estudio de globulinas séricas con determinación de Ig A, G y M. La guía británica⁽⁴²⁾ añade el estudio de Ig E en suero, test cutáneo o detección de Ig E en suero para *Aspergillus fumigatus* y precipitinas a *Aspergillus*. De acuerdo con la sospecha clínica se podría ampliar el estudio con otras pruebas diagnósticas. Así, por ejemplo, si se sospecha inmunodeficiencia sería útil el estudio de Ig con subclases de Ig G, inmunoelectroforesis, producción de anticuerpos específicos contra neumococo y *Haemophilus influenzae tipo B*, serología VIH, función de neutrófilos y subpoblaciones linfocitarias. Si se sospecha FQ podrían ser de utilidad la prueba de sudor, el estudio genético, la diferencia de potencial nasal y el espermiograma. En la sospecha de déficit de α 1-antitripsina estaría recomendada su determinación, así como su fenotipo. En

la discinesia ciliar primaria sería útil el estudio del aclaramiento mucociliar por medio de la sacarina o seroalbúmina marcada, el óxido nítrico nasal y el espermiograma. En la sospecha de reflujo gastroesofágico sería útil la pHmetría y la manometría.

- Pruebas de función pulmonar:

La realización de una espirometría con prueba broncodilatadora y la determinación de la saturación de la hemoglobina, de forma sistemática, en cada visita y como mínimo una vez al año son exploraciones indispensables. La gasometría y la prueba de esfuerzo con la marcha de 6 minutos se valorarán en función del grado de afectación o severidad⁽²⁸⁾.

Dependiendo de la extensión de las bronquiectasias, la función pulmonar puede ser estrictamente normal en pacientes con escasa afectación por lo que esta exploración no es de utilidad en detectar daño estructural en su fase más temprana. El patrón que con más frecuencia se asocia a la enfermedad es la obstrucción bronquial, con más o menos grado de hiperrespuesta bronquial. Ésta última la encontramos con más frecuencia en pacientes con bronquiectasias secundarias a un asma evolucionado, a la ABPA y cuando las bronquiectasias son secundarias a reflujo gastroesofágico. Sin embargo, también puede acompañar a otras causas de bronquiectasias como las inmunodeficiencias primarias, el síndrome de Young, el síndrome de uñas amarillas y la panbronquiolitis difusa⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾. El control evolutivo con pruebas de función respiratoria de forma sistemática, nos dará también idea de la velocidad de progresión y de la respuesta al tratamiento instaurado.

Se han observado varios factores asociados a una mayor obstrucción pulmonar en pacientes con BQnoFQ, entre los cuales podemos incluir la extensión de la enfermedad, el mayor engrosamiento de la pared bronquial, las elevadas concentraciones de marcadores proinflamatorios en el esputo o suero y la colonización crónica por *Pa*. Martínez-García y cols⁽⁸⁶⁾ en un artículo publicado en Chest en 2007 muestran por primera vez que la colonización crónica por *Pa*, la mayor frecuencia de exacerbaciones y la mayor inflamación sistémica son

factores independientes asociados a un mayor empeoramiento de la función pulmonar. De la misma manera que se presenta deterioro espirométrico se observa un deterioro gasométrico. Este hecho ha sido constatado en pacientes con BQnoFQ con colonización bronquial por *Pa*⁽⁸⁷⁾.

Se ha intentado correlacionar la espirometría con la TACAR en la valoración de la severidad en las bronquiectasias en pacientes con FQ, pero se han hallado datos contradictorios⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾. Brody y cols⁽⁸⁹⁾ y Helbich y cols⁽⁹⁰⁾ sugieren incluso que la TACAR proporciona información adicional a la espirometría al detectar cambios bronquiales sin alteración espirométrica y, de una manera más precisa, cambios evolutivos de la enfermedad.

Existe escasa información de los cambios morfológicos en relación a los cambios de la capacidad pulmonar en pacientes con BQnoFQ. Sheehan y cols⁽⁹¹⁾ comprobaron que era mucho más frecuente observar un cambio en la severidad de las bronquiectasias mediante la TACAR que mediante la medición evolutiva espirométrica. No obstante, también mencionaron que es difícil determinar cambios clínicamente significativos mediante la radiología y que, como marcador evolutivo, puede no ser tan aconsejable como el estudio de la función respiratoria debido a la irradiación que produce.

- Cultivo de esputo

Es otra prueba no invasiva y de fácil obtención que nos da idea de la población bacteriana que puede aislarse, tanto en fase estable como en fase aguda, y de la que depende, en parte, la progresión de la enfermedad. De esta manera es recomendable recogerla en cada visita médica y en cada una de las agudizaciones respiratorias⁽²⁸⁾.

De hecho, el cultivo de esputo es indispensable en el seguimiento clínico. En el estudio realizado por Chalmers y cols⁽⁶³⁾ queda demostrada la utilidad de los cultivos de esputo en el seguimiento clínico de los pacientes con BQnoFQ dado que la colonización bronquial crónica predice el riesgo de exacerbaciones, los ingresos hospitalarios y la calidad de vida.

Será muy importante conocer la purulencia del esputo mediante la historia clínica dado que ésta se correlaciona con la colonización crónica. Murray y cols⁽⁹²⁾ observaron que cuando el esputo es purulento la colonización bacteriana llegaba hasta el 86% de los casos, mientras que si es mucoso raramente se aislaba algún germen.

Tan importante es el agente infeccioso hallado, como conocer el volumen de esputo diario ya que éste es considerado también marcador de actividad inflamatoria y nos proporciona una importante información pronóstica. A mayor volumen de esputo peor calidad de vida. Es, junto con el número de exacerbaciones en el último año, uno de los datos a tener cuenta en cada visita médica⁽⁵⁸⁾.

Otro aspecto que parece claro, al menos en FQ, es la importancia de detectar de forma precoz *Pa* para intentar erradicarla, dado que una vez existe infección bronquial crónica por este germen difícilmente se consigue su erradicación.

- Inflamación sistémica y nutrición

Es importante la valoración de la inflamación sistémica mediante determinaciones analíticas de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, recuento leucocitario y de Ig A⁽²⁸⁾. Otros marcadores de inflamación sistémica que se han utilizado a nivel de investigación como ICAM-1, E-selectina y VCAM-1⁽⁶²⁾ son de difícil aplicación a nivel de la práctica clínica habitual.

En el paciente que se encuentra en una etapa más avanzada se observa, en ocasiones, un deterioro físico llamativo en forma de pérdida de peso y astenia. Es importante una valoración nutricional para intentar mantener un IMC mínimo de 22kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres. Se ha de evitar la desnutrición definida por un IMC menor de 18,5 kg/m² y/o pérdidas de peso superiores al 5% en 2 meses o al 10% en 6 meses⁽²⁸⁾.

2.6.3 FORMAS CLÍNICAS

Tsang y Tipoe⁽³³⁾ plasmaron en su estudio “Bronchiectasis: not an orphan disease in the East” 4 formas clínicas que observamos en la práctica clínica habitual.

- La primera hace referencia a aquél pequeño grupo de pacientes que progresan de forma muy rápida. Este grupo de pacientes desarrollan de forma temprana y progresiva una alteración bronquial con rápida afectación de todos los lóbulos pulmonares lo que se traduce en una clínica con abundante expectoración, caquexia y agudizaciones frecuentes. Es de crucial importancia su identificación para instaurar de modo precoz tratamiento que frene la evolución de la enfermedad.
- El segundo grupo es el más habitual. Son los pacientes que evolucionan de forma lenta y con un progresivo aumento de exacerbaciones, volumen de esputo y extensión de sus bronquiectasias.
- El tercer grupo de pacientes son aquellos que están asintomáticos y que no se deterioran hasta mucho después de su diagnóstico.
- El último grupo corresponde a aquellos pacientes que cursan con escasa producción habitual de esputo, hemoptisis de forma recidivante y empeoramiento grave en las exacerbaciones⁽⁹³⁾.

De estas cuatro formas clínicas se deriva que no solo la infección bronquial y la inflamación local de la vía aérea juegan un papel en la expresión clínica y evolución de las BQnoFQ, sino que debe haber otros factores que aún no conocemos.

2.7 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Las bronquiectasias proporcionan un hábitat idóneo para ser colonizadas por diferentes agentes infecciosos. Esta facilidad de colonización es secundaria a la

alteración estructural y alteración del sistema mucociliar que dificulta el drenaje de las secreciones promoviendo el asentamiento y sobrecrecimiento bacteriano. El desarrollo bacteriano, no obstante, puede ser relativamente poco virulento si las bacterias no se adhieren al epitelio bronquial y funcionan los mecanismos de barrera (cilios, producción de mucosidad y reflejo de la tos)⁽⁹⁴⁾. De esta manera, la colonia de bacterias se desarrolla sobre la mucosa respiratoria provocando inflamación mucosa sin producir invasión en los tejidos adyacentes. Tras la prolongada permanencia bacteriana se generarán variantes más virulentas que serán responsables de la infección bronquial⁽⁵⁹⁾.

2.7.1 MICROORGANISMOS PATÓGENOS MÁS FRECUENTES

Según la gravedad de las bronquiectasias se pueden aislar diferentes bacterias. En fases más precoces de la enfermedad *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son las bacterias que más comúnmente se aíslan⁽⁹⁵⁾. El aislamiento de *Pa* se ha relacionado con enfermedad más severa y peor función pulmonar^(34, 96-97). Se conoce que existe una clara asociación entre aislamiento microbiológico y función pulmonar. Normalmente los pacientes con enfermedad menos severa muestran cultivos negativos y aquellos con una peor función pulmonar suelen estar colonizados^(95,98). No queda claro todavía, sin embargo, si estas circunstancias son la causa principal del aislamiento o únicamente se trata de una asociación⁽⁹⁹⁾.

Si se analiza la frecuencia de aislamientos en las bronquiectasias en general, sin tener en cuenta la gravedad de la enfermedad, los microorganismos potencialmente patógenos (MPP) aislados con mayor frecuencia en fase estable son *Haemophilus* y *Pa*, que pueden ser aislados hasta en un 60% de los casos⁽⁹⁵⁾. Con una menor frecuencia se pueden aislar *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos (*Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas fluorescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Alkaligenes xylosoxidans*). Otros organismos con

potencialidad patógena que pueden también aislarse son *Nocardia spp* y *Aspergillus fumigatus*. Otros microorganismos calificados como no potencialmente patógenos (MNPP) como el *Streptococcus Viridans*, *Corynebacterium spp*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Neisseria spp*, *Enterococcus spp* y *Candida spp* también se han aislado, pero el potencial dañino que poseen frente a los MPP es mucho menor. Ello hace que en estos casos se desestimen tratamientos para su erradicación.

Es interesante también conocer el cambio evolutivo microbiológico de nuestros pacientes, ya que nos puede aportar información sobre la patogénesis de las bronquiectasias en aquel paciente, así como datos que nos permitan optimizar su manejo terapéutico. Dentro de esta línea de trabajo King y cols⁽¹⁰⁰⁾, en 2007, analizaron la evolución a los 5 años de la flora bronquial de 89 pacientes con bronquiectasias de cualquier etiología. El aislamiento microbiológico más frecuente fue *Haemophilus influenzae* (42%) seguido por *Pa* (12%), *Moraxella catarrhalis* (7%) *Streptococcus pneumoniae* (7%), *Staphylococcus aureus* (3%) y *Aspergillus sp* (2%). Tras 5,7 años de seguimiento, más del 50% de los pacientes mantuvieron el mismo tipo de aislamiento microbiológico, o su asepsia, con mayor incidencia de agudizaciones en los colonizados comparados con el grupo de pacientes sin aislamiento microbiológico. A pesar de que no se vio un cambio significativo en el aislamiento microbiológico en el tiempo de seguimiento se hipotetizó que existía probablemente un mayor porcentaje de aislamientos de *Pa* con el paso del tiempo.

Desde el momento en que se conoce que tanto las BQnoFQ como las BQFQ tienen en común parte de su fisiopatología se ha pretendido analizar si existe también la misma base en cuanto al aislamiento microbiológico. Aunque los hallazgos microbiológicos son similares, se ha observado mayor frecuencia de colonización bacteriana y predominio del aislamiento de *Burkholderia cepacea complex* en pacientes con FQ y, sin embargo, mayor incidencia en el aislamiento de *Haemophilus influenzae* en pacientes sin FQ⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

2.7.2 DEFINICIÓN DE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN DE LAS BRONQUIECTASIAS

Es preciso diferenciar colonización bronquial de infección bronquial crónica, ya que etiquetar de uno u otro modo a un paciente comporta diferente actitud terapéutica⁽²⁸⁾.

- Colonización bronquial es presencia bacteriana en la mucosa bronquial sin respuesta inflamatoria clínicamente relevante. El paciente puede presentar expectoración mucosa como único síntoma a destacar. Dependiendo del número de cultivos positivos aislados, la colonización bronquial para un determinado patógeno puede ser inicial, intermitente y crónica.

La colonización bronquial inicial es aquella en la que se encuentra por primera vez un cultivo positivo para un agente patógeno determinado.

La colonización bronquial intermitente es aquella en la que se encuentra cultivos positivos y negativos, con un mes de diferencia al menos entre ellos, sin estar en tratamiento antibiótico.

La colonización bronquial crónica es aquella en la que se observa 3 o más cultivos positivos en muestras separadas entre sí por al menos un mes durante un periodo mínimo de 6 meses.

- *La infección bronquial crónica* es aquella en la que la mucosa bronquial contiene la suficiente población bacteriana como para inducir una respuesta inflamatoria relevante. En este caso el paciente presentará de forma persistente tos y expectoración purulenta, en muchas ocasiones con infecciones bronquiales de repetición y afectación a nivel sistémico con astenia, pérdida de peso y episodios de febrícula. La infección bronquial crónica contribuye a un progresivo deterioro estructural, funcional y a la recurrencia de infecciones perpetuando una respuesta inflamatoria que cierra el círculo de Cole⁽⁹⁸⁾.

2.7.3 RELACIÓN ENTRE INFECCIÓN E INFLAMACIÓN BRONQUIAL Y SISTÉMICA

Existe, de forma subyacente a la infección bronquial, una inflamación como respuesta inespecífica que a veces es desproporcionada a la magnitud de la infección. Cuando la inflamación se perpetúa, al no erradicarse la infección bronquial, se produce una acumulación de leucocitos que son responsables, en gran parte, de la purulencia del esputo. La mieloperoxidasa es la proteína secretada por los neutrófilos que aporta el color al esputo⁽¹⁰³⁾. A un mayor número de neutrófilos, más cantidad de mieloperoxidasa y purulencia del esputo. La purulencia del esputo, tiene gran relevancia clínica ya que está asociada a mayor actividad proteolítica e infección bacteriana y, por tanto, a la progresión de la enfermedad. Este parámetro, debería ser una de las preguntas a realizar al paciente en cada visita médica dado que nos aporta una rápida e importante información sobre la inflamación a nivel local.

Chalmers y cols⁽⁶³⁾ en un interesante estudio, analizaron la asociación entre la infección bronquial crónica en pacientes con BQnoFQ y la inflamación bronquial y sistémica. Estos autores objetivaron que existía una relación directa entre la carga bacteriana, el aumento de marcadores de inflamación bronquial, las exacerbaciones y la gravedad de la enfermedad al siguiente año.

2.7.4 PAPEL DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN LA COLONIZACIÓN BRONQUIAL

La bacteria que más se ha estudiado en relación a las bronquiectasias, secundarias o no a FQ, es la *Pa*. Este hecho se ha originado tras conocer que su aislamiento es un marcador de severidad de la enfermedad y es causa de importante morbimortalidad en el paciente.

La *Pa* es una bacteria oportunista que afecta a pacientes con inmunidad comprometida y que posee una alta capacidad de adaptación y capacidad de unión con las células epiteliales bronquiales⁽¹⁰⁴⁾. La colonización bronquial por *Pa*

impide el movimiento ciliar en parte por la producción de piocianina⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾ y produce daño local por la producción de proteasas⁽¹⁰⁷⁾. Estas características junto a la producción de biofilm, la producción de polímeros de alginato (de forma más importante en cepas mucoides)⁽¹⁰⁸⁾, así como la producción de mutaciones, hace de la *Pa* un peligroso patógeno con gran fortaleza y capacidad para crear resistencias a los antibióticos convencionales⁽¹⁰⁹⁾. De esta manera, se conoce por ejemplo, que a pesar que la bacteria es sensible a quinolonas vía oral, al cabo de una o dos tandas, se hace resistente, en muchas ocasiones, a dicho antibiótico⁽¹¹⁰⁾.

La *Pa* controla la virulencia a través del quorum sensing, un proceso de comunicación entre bacterias mediante la producción, liberación y detección de pequeñas señales que permiten conocer la densidad poblacional y que regulan sus genes de virulencia. En respuesta a la cascada de señales y a causa de la alta densidad celular se produce también la oxidación de la piocianina que da el característico color verdoso a las colonias de *Pa*, uno de los factores que marca la virulencia de la infección. Miller y cols⁽¹⁰⁹⁾, en un estudio reciente, han desarrollado inhibidores de la producción de piocianina en cepas de *Pa* salvaje. No obstante, se precisan más estudios para determinar su potencia inhibidora y lo que podría aportar en un futuro.

Es conocido que el mayor aislamiento de *Pa*, tanto cepas mucoides como no mucoides, en bronquiectasias, se asocia a pacientes con peor función pulmonar^(12, 98, 102, 111-113).

Cierto es que la menor densidad del moco, la menor probabilidad de resistencias y de ser mucoides, hacen del aislamiento de *Pa* una diana viable para el éxito de una precoz actuación. En cambio, cuando la colonización por *Pa* se prolonga y se hace crónica es de difícil erradicación y se asocia a aumento de la comorbilidad y mortalidad⁽¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾.

En las BQFQ está bien estudiado que la infección bronquial crónica por *Pa* desemboca en un mayor deterioro de la función pulmonar y una mortalidad más precoz⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾. Por ello, se han recomendado en esta enfermedad tratamientos

erradicadores intensivos desde el aislamiento inicial de dicha bacteria⁽¹¹⁷⁾. En cambio, en BQnoFQ no está tan bien establecido el papel del aislamiento inicial de la *Pa* ni su relación con el deterioro funcional pulmonar, por lo que el uso generalizado de antibióticos en esta situación es más controvertido. En este sentido, Martínez-García y cols⁽⁸⁶⁾ constataron una asociación independiente con el deterioro funcional observando hasta una pérdida de 123 ml de FEV₁ al año en pacientes con colonización crónica de *Pa*, mientras que en los pacientes no colonizados la capacidad pulmonar descendía en 50 ml. Sin embargo, en otros estudios esta relación no se ha podido demostrar. Así Davies y cols⁽⁹⁸⁾ comprobaron una asociación de *Pa* con enfermedad bronquiectásica más grave, pero no con un mayor deterioro funcional. De la misma manera, Evans y cols⁽⁹⁷⁾ observaron una asociación entre el aislamiento de *Pa* y mayor afectación funcional, pero sin poder concluir que existía un mayor declive de la función pulmonar.

La colonización por *Pa* se asocia a más episodios de agudización bronquial⁽¹¹⁸⁾ y más ingresos hospitalarios^(96, 98) que en colonizaciones por otras bacterias como *Haemophilus influenzae*. El aislamiento de *Pa* también se asocia a una afectación radiológica más extensa⁽⁹⁸⁾ y, como sucede en FQ, a un mayor hallazgo de inmunocomplejos circulantes en sangre⁽⁹⁶⁾.

2.7.5 PERSISTENCIA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

La persistencia de *Pa* es uno de los mayores problemas en los pacientes con bronquiectasias, ya sea secundaria o no a FQ, dado que se asocia a una más rápida progresión de la enfermedad y mortalidad más temprana^(16, 86, 97-99, 119).

Pa, de forma natural, posee menos resistencia inherente que *Stenotrophomonas maltophilia*. También posee de forma menos frecuente plásmidos multiresistentes que *Klebsiella pneumoniae* y además, es capaz de desarrollar con menos velocidad resistencia a cefalosporinas que especies de *Enterobacter*. Pero aún

así, posee una gran capacidad de crear resistencias a todos los antibióticos más relevantes mediante mecanismos que analizaremos a continuación⁽¹²⁰⁾.

La *Pa* para poder permanecer de forma crónica en el árbol bronquial cambia su comportamiento respecto a la infección aguda disminuyendo sus factores de virulencia entre los cuales se encuentran los flagelos, los pili y toxinas que son causantes de la bacteriemia⁽¹²¹⁾. Se ha descrito que la pérdida del flagelo, con la consiguiente pérdida del movimiento de la *Pa*, le confiere resistencia a ser fagocitada⁽¹²²⁾.

La *Pa* crece sobre la superficie del epitelio bronquial sin invadir la mucosa creando mecanismos de permanencia como el fenotipo mucóide o el biofilm. La creación de biofilms depende del proceso de quórum sensing. Así cuando se detecta una determinada cantidad de organismos, se induce la expresión de un gen que promueve la formación de biofilm. Dentro de este biofilm la bacteria se encuentra en un medio anaerobio lo que relentiza su crecimiento y también la posible acción del antibiótico. Además, el biofilm impide que tratamientos como ciprofloxacino y tobramicina actúen sobre ellos desactivándolos antes de que atraviesen las capas del biofilm⁽¹²³⁻¹²⁴⁾. Los biofilms a su vez, protegen a la bacteria de la inmunidad del huésped y es capaz de resistir la fagocitosis de los neutrófilos⁽¹²⁵⁾.

Pa puede, además, aumentar la frecuencia de mutaciones en su genoma para sobrevivir en múltiples medios, evitando la inmunidad del huésped, sobreviviendo a cambios microbianos locales⁽¹²⁶⁾ y creando resistencias frente a diferentes tratamientos⁽¹²⁰⁾.

2.8 GRAVEDAD Y PRONÓSTICO VITAL

Las bronquiectasias es una patología deletérea de la vía respiratoria que ha pasado de causar una alta mortalidad en sus inicios, en la era preantibiótica, a convertirse en una enfermedad crónica mejorando de forma parcial su

supervivencia pero, por contra, pagando un nada despreciable peaje en forma de morbilidad.

2.8.1 FACTORES PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO

Varios factores son los que pueden predecir el pronóstico de las BQnoFQ. La etiología de las bronquiectasias, las características radiológicas, el deterioro funcional, las características de la infección y otros factores marcan la calidad de vida de los pacientes y el pronóstico de la enfermedad.

- La etiología es parte importante en el pronóstico de la enfermedad. Se conoce que los pacientes con bronquiectasias secundarias a enfermedad reumatológica, por ejemplo, tienen un mayor riesgo de mortalidad que los que no asocian este problema. Goeminne y cols⁽¹²⁷⁾ objetivaron que pacientes con BQ y enfermedad reumatológica tenían una probabilidad de morir del 20%, 7,3 veces más probabilidad de morir que la población general, durante los 5 años de seguimiento, 5 veces más que aquellos con patología reumatológica sola o 2,4 veces más respecto los pacientes con sólo bronquiectasias. La asociación de las bronquiectasias con la EPOC se ha postulado también como un claro factor de aumento de riesgo de mortalidad⁽⁴⁹⁾.
- Algunas alteraciones radiológicas se han asociado a una mejor o peor evolución. Aunque hay estudios que asocian la extensión radiológica a un peor pronóstico^(91,128), en otros⁽¹¹⁹⁾ no se demuestra. Reiff y cols⁽¹²⁹⁾ por otro lado, encontraron que el grado de engrosamiento bronquial, el patrón en mosaico y el enfisema se comportaban como buenos marcadores pronósticos.
- El deterioro funcional es otro de los factores pronósticos. La pérdida de función pulmonar en pacientes no fumadores con bronquiectasias se sitúa entorno a los 50 ml de FEV₁ al año^(14, 86). Este empeoramiento progresivo hace que la calidad de vida del paciente se vea afectada con el paso de los años y pueda desembocar en insuficiencia respiratoria precisando en algún momento de su

vida oxigenoterapia domiciliaria, hipertensión pulmonar y/o disfunción ventricular^(86, 130)

Loebinger y cols⁽¹¹⁹⁾ realizaron uno de los estudios más destacables en cuanto a factores de riesgo de mortalidad en BQ y encontraron como factor independiente de pronóstico de mortalidad la relación volumen residual/TLC, la TLC y la KCO, junto a otros factores como fueron la colonización por *Pa*, el género masculino y la falta de actividad en el cuestionario de Sant George.

Como es de esperar, los pacientes fumadores con bronquiectasias muestran una mayor pérdida de función pulmonar que los no expuestos al humo del tabaco⁽¹⁴⁾.

- Las características de la infección bronquial. La infección bronquial crónica, como hemos visto, es otro de los estigmas de la patología que se asocia a una peor función pulmonar que puede conllevar insuficiencia respiratoria crónica con las implicaciones que supone en la esfera personal, laboral y social del paciente. Parece ser que el estudio general de la microbiota bronquial, ayuda a caracterizar con mayor exactitud al paciente, predecir su evolución, así como futuras exacerbaciones. La comunidad bacteriana es mucho más diversa de lo que los cultivos de esputo revelan⁽¹¹³⁾. Incluso se ha observado que el cultivo negativo puede ir ligado en realidad a infecciones bronquiales por diferentes patógenos como la *Moraxella*, *Stenotrophomonas* o *Burkholderia especies*⁽¹¹⁸⁾.

Las infecciones bronquiales recurrentes y los ingresos hospitalarios que ocasionan, no sólo son causa de la precaria calidad de vida del paciente, sino que se han visto ligadas a mortalidad en el siguiente año (entre un 30% y un 40%) en diferentes estudios⁽¹³¹⁻¹³³⁾. La necesidad de intubación durante una agudización es un marcador de peor pronóstico. En el estudio realizado por Finklea y cols⁽¹³³⁾ la mortalidad fue del 100% cuando se requirió intubación orotraqueal. Además durante el ingreso hospitalario por agudización, otros factores como la edad mayor de 65 años, la historia tabáquica, el estatus socioeconómico, la menor función pulmonar y el empeoramiento de la función renal fueron asociados a aumento de la mortalidad^(25, 30, 132-133).

- La colonización crónica por *Pa* es un marcador de severidad y ha sido considerada como factor pronóstico. El predominio de *Pa* en el estudio de la microbiota se asocia a peor función pulmonar, frecuentes exacerbaciones y mayor uso de antibióticos. Por lo tanto, a peor calidad de vida y peor pronóstico vital⁽¹³⁴⁾. En cambio, el predominio de *Haemophilus* está asociado a un menor número de exacerbaciones⁽¹¹⁸⁾.
- El status socioeconómico. Varios estudios han observado un peor pronóstico en pacientes con bajo status económico. Como ya se comentó en el apartado de la epidemiología, una alta mortalidad se encontró ligada a bajo poder adquisitivo y, por tanto, a un déficit a la vacunación y otros servicios sanitarios básicos⁽²⁵⁾.
- La edad lógicamente contribuye al aumento de la mortalidad pero se cree que algún otro factor que depende de la edad contribuye al aumento de la mortalidad observado en varios estudios tras las correcciones multivariantes pertinentes⁽¹²⁷⁾. De hecho, en algún estudio⁽¹³⁵⁾ es uno de los factores con mayor poder predictivo de mortalidad.
- El pronóstico de los pacientes con BQnoFQ no solo depende de la afectación local por la enfermedad. Una mayor mortalidad se ha observado en pacientes con bajo peso (20 kg/m^2 o menor) y nivel de disnea superior⁽¹²⁸⁾. La afectación de otros órganos también incide sobre el pronóstico a corto plazo de los pacientes agudizados por infección de sus bronquiectasias. De esta manera el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares es esencial para la reducción de la mortalidad en pacientes ingresados durante un evento agudo⁽¹³⁴⁾. Se ha comprobado que en formas severas de BQnoFQ existe disminución de la perfusión con destrucción del lecho capilar y shunt izquierda-derecha lo que ocasiona peor función cardíaca. De hecho, la hipertensión pulmonar (HTP) fue definida como predictora de mortalidad⁽¹³⁶⁾. De hecho, Goeminne y cols⁽¹²⁷⁾ pudieron constatar que la HTP aumentaba los porcentajes de mortalidad (42%) respecto a los pacientes sin HTP (28%).

2.8.2 ¿CÓMO “MEDIMOS” LA GRAVEDAD?

Parece indispensable desarrollar marcadores de riesgo, escalas o algún otro tipo de herramienta para predecir qué tipo de pacientes son susceptibles de empeoramiento clínico y adoptar las medidas necesarias para su prevención. Dos grupos de investigadores han propuesto sistemas de puntuación diferentes para poder determinar el grado de severidad de las bronquiectasias y su pronóstico dado que un único parámetro no es suficiente para realizar una completa evaluación.

Chalmers y cols⁽¹³⁷⁾ publicaron un estudio multicéntrico en donde se intentó clasificar a los pacientes con BQnoFQ en tres grupos dependiendo de determinados marcadores de riesgo, creando así el índice de severidad en bronquiectasias (BSI), de forma similar a como se ha hecho en otras patologías como la EPOC. Estudiaron diferentes variables de riesgo en 389 pacientes con bronquiectasias postinfecciosas o idiopáticas. Observaron una fuerte relación entre edad y mortalidad, así como una mayor mortalidad en pacientes con BMI por debajo de 18,8 Kg/m², alteración cardíaca asociada, menor índice FEV₁/FVC, 3 o más exacerbaciones por año y colonización bronquial crónica, siendo aún mayor para *Pa* y *S. aureus*. En cuanto a los ingresos se vio que una peor función pulmonar medida por FEV₁ (menos del 30%), la afectación bronquial de tres o más lóbulos pulmonares, bronquiectasias quísticas en un lóbulo y el haber tenido hospitalizaciones previas aumentaba el número de hospitalizaciones. Una peor función pulmonar se asoció a menor calidad de vida. Con todos estos parámetros, desarrollaron el BSI clasificando a los pacientes en baja, intermedia y elevada puntuación. El seguimiento de estos pacientes durante 4 años constató una correcta predicción de exacerbaciones y mortalidad. A mayor BSI, mayor mortalidad y exacerbaciones, tanto si el paciente recibía tratamiento antibiótico crónico como si no lo recibía. Este estudio aporta importante información que podría ser aplicada a un alto porcentaje de pacientes con bronquiectasias. No obstante, existen dudas si podría aplicarse a aquellas etiologías que no quedan representadas, como podrían ser las bronquiectasias por ABPA, infección activa por micobacterias no tuberculosas y tratamiento crónico antibiótico.

Otro grupo de investigadores, esta vez españoles, idearon el FACED score, una herramienta fácil de usar y que engloba aspectos clínicos, funcionales, radiológicos y microbiológicos. Este sistema usa 5 variables dicotómicas para predecir la mortalidad: el FEV₁, la edad, la presencia de colonización crónica por *Pa*, el número de lóbulos afectados y la disnea. Las variables que mostraron el mayor poder predictivo fueron la edad y el FEV₁⁽¹³⁵⁾.

Ambas herramientas parecen abrir una puerta hacia la optimización del control de los pacientes. De hecho, un estudio corroboró la utilidad de ambos índices, BSI y FACED, en la práctica clínica⁽¹³⁸⁾.

2.8.3 CALIDAD DE VIDA

Más allá de la sintomatología, la pérdida de función pulmonar, las agudizaciones respiratorias y los ingresos hospitalarios hemos de conocer la calidad de vida del paciente, cómo vive su enfermedad y en el impacto que ocasiona tanto a él como a su entorno familiar.

Ya en 1981, Ellis y cols⁽¹⁴⁾ observaron que un 32% de los pacientes tenían problemas para realizar las tareas habituales diarias, incluso un 8% estaban limitados para salir de casa por su gran limitación funcional. Objetivaron que aunque una mayoría de las familias apoyaban a este tipo de pacientes, el 46% de los cónyuges expresaron su disconformidad con la tos del paciente y un nada desdeñable porcentaje tenía problemas en la esfera sexual. En un 15% de los casos la esposa se mostraba incapaz de estar en la misma habitación que el paciente, especialmente en el momento del drenaje de secreciones. Otros estudios⁽¹³⁹⁻¹⁴⁰⁾, posteriormente, han corroborado la peor calidad de vida de los pacientes con BQnoFQ.

Jones y cols⁽¹⁴¹⁾ crearon en 1990 un cuestionario, que posteriormente fue validado por Wilson y cols⁽¹⁴²⁾ para pacientes con bronquiectasias y que Martínez-García y cols⁽¹⁴³⁾ validaron para su uso en lengua castellana.

Se ha intentado, a su vez, correlacionar el cuestionario de Sant George con otras características clínicas del paciente con bronquiectasias. Martínez-García y cols⁽¹⁴⁴⁾ constataron que la disnea, la cantidad diaria de esputo y el FEV₁ se correlacionaban con la calidad de vida. Otros dos estudios^(142, 145), corroboraron la validez de estos parámetros, pero añadieron otros como las sibilancias, la saturación de oxígeno, la FVC, la prueba de caminar de 6 minutos, la extensión radiológica de la enfermedad, el número de exacerbaciones y la ansiedad y depresión.

La colonización crónica por *Pa* es un factor que también se ha asociado a peor calidad de vida cuando se compara con pacientes no colonizados o aquellos colonizados por *Haemophilus influenzae*. Wilson y cols⁽⁹⁸⁾ estudiaron, además, si esta percepción difería dependiendo del tiempo de colonización. Estos autores constataron que no había diferencias significativas en la calidad de vida entre pacientes con colonización crónica mayor o menor de 3 años, aunque sí se comprobaron peores parámetros en los pacientes con más tiempo de cronicidad.

2.8.4 DATOS COMPARATIVOS DE MORTALIDAD.

La información sobre mortalidad en las BQnoFQ presenta cierta variabilidad entre diferentes estudios. El período de realización del estudio, la distinta población seleccionada, los métodos diagnósticos y los tratamientos administrados, entre otros, son factores que la pueden explicar.

En un estudio realizado en 1940 se apuntó que muchos de los pacientes fallecían antes de los 40 años de edad, mientras que en otro realizado en 1960 la edad media de defunción era de 55 años⁽¹¹⁹⁾. A partir de entonces, y dependiendo de la zona estudiada, la mortalidad ha disminuido especialmente por el uso de antimicrobianos en la infancia y la utilización de vacunas. Ellis y cols⁽¹⁴⁾ constataron en un estudio realizado entre 1963 y 1972 una supervivencia del 81%, Keistinen y cols⁽³⁰⁾ del 75% a los 8,8 años, Onen y cols⁽¹²⁸⁾ del 58% a los 4 años, y Loebinger y cols⁽¹¹⁹⁾ de 91% a los 4 años, 83,5% a los 8,8 años y 68,3% a

los 12,3 años. En un reciente estudio realizado en Bélgica encontraron una mortalidad del 20% tras un seguimiento de 5,18 años, cifra superior a la estimada para la población general de Bélgica que fue del 9,5%, atribuyéndose al efecto deletéreo del círculo vicioso de las bronquiectasias⁽¹²⁷⁾. Con posterioridad, Roberts y cols⁽¹⁴⁶⁾ estudiaron la tendencia en mortalidad en este tipo de pacientes en Inglaterra y Gales. Hallaron que la mortalidad entre los años 2001 y 2007 se iba incrementando un 3% cada año llegando a una tasa de 1,68 por cada 100.000 personas. Otra manera de visualizar el pronóstico de la patología es comparándola con la de otras patologías. Así, Keistinen y cols⁽³⁰⁾ compararon la mortalidad de las bronquiectasias frente la de otras patologías crónicas como la EPOC y el asma bronquial y comprobaron que su supervivencia se situaba entre ambas, siendo el asma bronquial la de mejor pronóstico. Dupont y cols⁽¹³²⁾ encontraron una tasa de mortalidad del 40% en pacientes con bronquiectasias que habían precisado de UCI.

2.9 IMPACTO ECONÓMICO

No existen datos fiables sobre el impacto económico de la enfermedad bronquiectásica ni tampoco hay unos datos concretos sobre el gasto que ocasiona esta enfermedad a nivel mundial. Aún así, se dispone de información parcial que puede orientar en este sentido. Weycker y cols⁽¹¹⁾ extrapolarando cifras de su estudio comentan que el gasto generado en el año 2001 en USA podría estar alrededor de los 630 millones de dólares. El coste anual por paciente rondaría los 13.244 dólares, algo más elevado si se compara con el gasto de pacientes con enfermedad obstructiva crónica, o enfermedad cardíaca. A estos gastos sanitarios directos aún habría que sumar los gastos indirectos secundarios a la pérdida ganancial por baja laboral del paciente en contexto de absentismo laboral.

3 TRATAMIENTO EN LAS BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA

El objetivo ideal de todo tratamiento es la curación de la enfermedad, pero cuando hablamos de patología crónica sin tratamiento curativo, como es el caso que nos ocupa, el objetivo principal pasa por incidir sobre el curso natural de la enfermedad para frenar, en la medida de lo posible, su progresión y ofrecer al paciente una mejor calidad de vida.

Un primer paso a realizar es intentar detectar la etiología de las bronquiectasias dado que algunas de ellas conllevan un tratamiento específico (por ejemplo, el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias) que puede ser muy importante para evitar la progresión de la patología.

Tras detectar y tratar la etiología es esencial incidir sobre la base inflamatoria de las bronquiectasias así como sobre la infección que pueden asociarse desde etapas tempranas de la enfermedad y que se retroalimentan contribuyendo a la progresión de la destrucción bronquial. Estos son los dos pilares básicos sobre los que hemos que trabajar al instaurar la terapia e intentar romper el círculo vicioso de la enfermedad para conseguir la estabilidad de los pacientes

No hemos de olvidar la importancia de otras medidas como, por ejemplo, aquellas que mejoran el estado nutricional, aquellas que procuran la optimización del aclaramiento mucociliar como son los broncodilatadores, mucolíticos y la fisioterapia respiratoria, el tratamiento específico de otras complicaciones como la hemoptisis y la deshabitación del hábito tabáquico. A pesar que se desconoce si el tabaco ocasiona bronquiectasias, es evidente recomendar su abstinencia dado su papel en el empeoramiento de la inflamación bronquial, del movimiento ciliar y de la función pulmonar. También se ha de tener presente la rehabilitación y ejercicio físico acorde con la situación basal del paciente.

Tras la valoración de los estudios realizados, dos recientes guías^(42, 28) sobre diagnóstico y tratamiento de las BQnoFQ señalan las importantes lagunas científicas que aún quedan por esclarecer sobre el manejo de estos pacientes. De hecho, en muchas ocasiones los resultados en BQFQ se han intentado extrapolar al tratamiento de las BQnoFQ. Bergin y cols⁽¹⁴⁷⁾, en su estudio, comparan la base inflamatoria de ambas patologías, BQnoFQ y BQFQ, y observan que comparten parte de los marcadores inflamatorios alterados extrapolarando el beneficio de los tratamientos para la FQ. Aunque esto es cierto en general, no lo es en el tratamiento con rhDNAsa. Este fármaco usado en la FQ ayuda a minimizar la frecuencia de infecciones bronquiales y mejora la función pulmonar. Por el contrario, O'Donnell y cols⁽¹⁴⁸⁾ hallaron un empeoramiento en los pacientes con BQnoFQ cuando se les administró este fármaco con aumento de las exacerbaciones y hospitalizaciones, disminución del FEV₁ y mayor necesidad de uso de antibióticos.

La guía realizada desde nuestra sociedad SEPAR⁽²⁸⁾ y la realizada por la British Thoracic Society⁽⁴²⁾ han conciliado evidencias y opiniones de expertos para recomendar el tratamiento de estos pacientes, tanto en fase estable como en los períodos de agudización. No obstante, es preciso aún establecer la utilidad exacta de los diferentes fármacos propuestos, así como la pauta óptima de tratamiento. Aunque en la actualidad hay varios ensayos clínicos dedicados a BQnoFQ, este grupo de pacientes es muy heterogéneo y obligará a estudios multicéntricos de los que podamos obtener también conclusiones para los diferentes subgrupos de pacientes con BQnoFQ⁽¹⁴⁹⁾.

3.1 TRATAMIENTO DE LAS AGUDIZACIONES

¿Cómo definimos agudización en un paciente con bronquiectasias?

Es imprescindible iniciar este apartado definiendo la agudización bronquial. Es aquel episodio que cursa con empeoramiento de los síntomas respiratorios, acompañado o no de fiebre⁽²⁸⁾. De esta manera podemos encontrar aumento del

volumen de las secreciones, cambio de esputo mucoso a purulento, e incremento en la tos y la disnea. También se acepta la hemoptisis como síntoma de agudización bronquial. Otros síntomas como el mal estado general, la astenia, el dolor pleurítico y la pérdida de peso pueden estar presentes. Este empeoramiento clínico puede manifestarse de forma aguda-subaguda o de forma insidiosa con aumento de las secreciones de forma progresiva durante meses.

En todo paciente agudizado se ha de tener en cuenta varias variables. Inicialmente, la valoración pasa por tratar la infección causante de la descompensación, el tratamiento del broncoespasmo y facilitar la eliminación de las secreciones⁽²⁸⁾. Dependiendo de la gravedad de la agudización valoraremos su tratamiento ambulatorio u hospitalario. Se considera que se trata de una agudización grave y que precisa, en general, ingreso hospitalario, cuando el paciente presenta taquipnea con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada, hipercapnia, fiebre, hemoptisis, inestabilidad hemodinámica y/o deterioro cognitivo.

Corticoides en la fase de agudización

El uso de los corticoides orales está, en general, aceptado durante el transcurso de las agudizaciones bronquiales donde el broncoespasmo puede acarrear un empeoramiento de la obstrucción bronquial con compromiso del intercambio gaseoso del paciente. Aunque es un hecho el uso habitual de los corticoides orales en las agudizaciones bronquiales, no existen ensayos clínicos controlados que valoren sus beneficios en la fase aguda, por lo que no es posible hacer una recomendación de su uso basado en la evidencia⁽¹⁵⁰⁾.

¿Cuál es el tratamiento antibiótico idóneo?

Dependiendo de la gravedad de la agudización la vía de administración puede ser distinta. Así, en agudizaciones leves el tratamiento se podrá administrar por vía

oral y de forma ambulatoria. Pero si se está frente a una agudización grave, el manejo hospitalario y la vía endovenosa será la forma de tratamiento idónea.

La guía española⁽²⁸⁾ recomienda ajustar el tratamiento de la agudización bronquial al aislamiento previo bronquial y su antibiograma, en caso de existir una colonización conocida. En su defecto, se iniciará tratamiento empírico sin olvidar la probabilidad de aislar *Pa*, lo cual dependerá de factores como ingresos previos, número y frecuencia de agudizaciones, y gravedad de la patología de base.

En una exacerbación sin aislamiento microbiológico previo conocido hemos de iniciar tratamiento empírico con antibióticos que sean eficaces frente a los agentes infecciosos más frecuentes como *Haemophilus*, *Pa* y, menos frecuentemente, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos⁽⁹⁵⁾. Hay situaciones como la disminución de FEV1/FVC por debajo del 60% y un volumen del esputo mayor de 20 ml al día que se asocian a la presencia de *Pa*⁽¹⁵¹⁾. De esta manera, en este tipo de pacientes, el tratamiento tendrá que tener en cuenta esta posibilidad. En cambio, será lógico no administrar tratamiento para *Pa* en pacientes con escaso esputo mucoso habitual y con función pulmonar conservada.

En ocasiones, incluso después del cultivo de esputo, será un gran reto el elegir el tratamiento antibiótico dado que en un gran número de pacientes no se aíslan patógenos en el esputo, incluso durante las agudizaciones. En otras ocasiones, el germen aislado es un mero colonizador y no el responsable directo de la exacerbación bronquial⁽³⁹⁾.

Cuando en una exacerbación se aisle *Pa* la duración del tratamiento será entre 14 y 21 días, tanto si el paciente requiere ser ingresado como si se trata de manera ambulatoria, y se realizará por vía oral o endovenosa según la gravedad y necesidad de hospitalización. El tratamiento ambulatorio de elección en pacientes con aislamiento de *Pa* y agudización leve sería la ciprofloxacino vía oral. Es importante resaltar el riesgo de colitis por *Clostridium Difficile*⁽¹⁵²⁾ y la tendinopatía aquilea, en especial en pacientes ancianos en co-tratamiento con corticoides⁽¹⁵³⁾.

La vía endovenosa se recomienda según los protocolos actuales⁽²⁸⁾ en pacientes graves con BQnoFQ que precisan ingreso hospitalario y en aquellos que no responden al tratamiento oral. Si se trata de una agudización moderada o grave se aconseja la combinación de dos fármacos por vía intravenosa que serían, por regla general, un betalactámico y un aminoglucósido a ajustar según el resultado del cultivo de esputo y su antibiograma.

No están indicados los tratamientos antibióticos nebulizados durante las agudizaciones dado que pueden empeorar la clínica de broncoespasmo y tampoco parece que ofrezca ventajas sobre el tratamiento endovenoso que ya se está administrando durante la agudización. En pacientes que ya utilizaban el tratamiento nebulizado en domicilio, durante la agudización seguirán el tratamiento a criterio del médico consultado, dado que no hay estudios en este sentido⁽¹⁵⁴⁾.

Influencia del antibiótico en la creación de resistencias

Un problema en la utilización del tratamiento en tandas cortas pero repetidas de tratamiento por agudización bronquial en el paciente con BQnoFQ es la significativa probabilidad de creación de resistencias al fármaco. De esta manera, cuando las quinolonas se usan como monoterapia pueden crear resistencias tras 1 o 2 tandas de tratamiento⁽¹⁵⁵⁾. A un mayor número de agudizaciones y más tandas de antibiótico, mayor probabilidad de crear resistencias.

3.2 TRATAMIENTO DE LAS BRONQUIECTASIAS EN FASE ESTABLE.

La llamada, de manera equivocada, fase estable de las bronquiectasias conlleva inflamación subyacente, susceptibilidad a las agudizaciones, y empeoramiento clínico-funcional y de la calidad de vida de los pacientes. De esta forma, en realidad, las bronquiectasias no se mantienen estáticas en el tiempo sino que su

efecto deletéreo es progresivo, no sólo a nivel bronquial local sino también sistémico.

Es recomendable el consejo dietético individualizado en aquellos pacientes con riesgo de desnutrición. El suplemento oral estaría indicado en aquellos pacientes con IMC menor de 20 kg/m² o aquellos con pérdida activa de peso.

Es importante también recordar el beneficio de los programas de rehabilitación para la optimización de la limpieza bronquial de secreciones y la mejora de la tolerancia física. En cuanto al drenaje de secreciones, la fisioterapia respiratoria se aconseja a pacientes con un volumen de secreción bronquial igual o mayor a 30 ml/día. Se recomienda esta técnica entre una y tres veces diarias después del broncodilatador y previo al tratamiento antibiótico nebulizado. La ayuda de un mucolítico como la bromhexina y el manitol se han descrito útiles en el manejo de las secreciones⁽¹⁵⁶⁾. En cuanto a la actividad física, el ejercicio idóneo es el aeróbico de moderado a intenso, ya sea caminar, correr, ir en bicicleta o nadar. Ayuda a mejorar la tolerancia al ejercicio así como la calidad de vida⁽⁸³⁾.

El tratamiento de la hiperreactividad bronquial parece esencial en algunos pacientes. Además del tratamiento corticoideo del que hablaremos más adelante, la administración de broncodilatadores puede, al mismo tiempo, mejorar la movilidad ciliar y facilitar el aclaramiento de secreciones bronquiales.

3.2.1 TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN

Los fármacos propuestos para incidir sobre la inflamación bronquial crónica son el uso de macrólidos y los corticoides a largo plazo.

Tratamiento con macrólidos

Los macrólidos poseen unas importantes propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras por lo que se han utilizado en varias patologías con base inflamatoria como la FQ, la EPOC, el asma bronquial, la panbronquiolitis difusa y

la bronquiolitis obliterante del trasplantado⁽¹⁵⁷⁾. No es bien conocido su mecanismo de acción, pero se cree que pueden disminuir las citoquinas pro-inflamatorias y la viscosidad del moco, mejorar el aclaramiento mucociliar y el sistema inmune del huésped y tener efecto sobre el quórum de las bacterias⁽¹⁵⁸⁾. Respecto a este último aspecto, se ha constatado, de modo específico, que la azitromicina tiene un efecto frente al biofilm de *Pa*⁽¹⁵⁹⁾, retarda el desarrollo del biofilm⁽¹⁶⁰⁾, bloquea el quorum sensing y la formación de polímero de alginato⁽¹⁶¹⁾.

Varios estudios dentro de los que se incluye el estudio EMBRACE⁽¹⁶²⁾, BLESS⁽¹⁶³⁾, BAT⁽¹⁶⁴⁾ y los realizados por Koh, Tsang, Cymbala, Masekela, De Diego y Valery recogidos en un metaanálisis recientemente publicado⁽¹⁵⁷⁾ han mostrado varias conclusiones interesantes. Una de las más importantes es la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones. También se ha observado una mejoría significativa en la calidad de vida, así como un aumento del FEV₁ y FVC en pacientes adultos, aunque no en niños. No obstante, se ha de tener en cuenta los posibles efectos secundarios como la diarrea, el dolor abdominal o, menos frecuente, las arritmias cardíacas⁽¹⁶⁵⁾. La resistencia a los macrólidos por determinados respiratorios patógenos es un aspecto a considerar. De hecho, es imprescindible descartar la infección por Micobacterias atípicas tipo MAC (*Mycobacterium Avium Complex*) mediante al menos dos cultivos de esputo previos al inicio del tratamiento.

Dados los beneficios de esta terapia la British Thoracic Society⁽⁴²⁾ aconseja tratamiento a largo plazo con macrólidos en pacientes que han sufrido tres o más exacerbaciones el año previo y en pacientes con aislamiento de *Pa* o microorganismos difícilmente tratables. Se desconoce la pauta óptima, pero la dosis que se aconseja, por su mayor experiencia, es de 250 mg a 500 mg al día, según el peso del paciente, 3 días a la semana. Es importante valorar la efectividad del fármaco sobre el paciente después de la utilización entre 3 y 6 meses, retirándolo si no se obtienen beneficios.

El tratamiento con corticoides

El uso de corticoides en pacientes con BQnoFQ se ha propuesto tanto en caso de exacerbación como en caso de “estabilidad” dada su naturaleza antiinflamatoria.

El efecto de los corticoides ha sido estudiado en pacientes con FQ. Se sabe que reduce la formación de moco y edema, inhibe la quimiotaxis, la adhesión y la activación de leucocitos, inhibe la activación de NF-kB (complejo proteico que controla la transcripción del ADN) e interfiere con la síntesis o acciones de los mediadores inflamatorios⁽¹⁶⁶⁾. Los corticosteroides se habían utilizado de forma selectiva en pacientes con FQ que asociaban asma bronquial, ABPA y sibilancias que responden a corticoides. Pero, dada la base inflamatoria de la enfermedad, se propuso un uso más generalizado. En los estudios realizados para evaluar su eficacia se observó mejoría en la función pulmonar, aumento de peso y menor número de hospitalizaciones mientras se mantenía el tratamiento. No obstante, los efectos secundarios producidos por los corticoides orales como las cataratas, la intolerancia a la glucosa, el déficit de crecimiento en niños, la osteopenia y osteoporosis, así como la debilidad muscular proximal hacen inviable el tratamiento a largo plazo⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁸⁾. Por todos estos motivos, en la actualidad, el tratamiento con corticoides orales no está indicado de forma habitual en pacientes con bronquiectasias en fase estable⁽¹⁵⁰⁾.

Si atendemos ahora al tratamiento con corticosteroides inhalados se han hecho algunos estudios sobre su beneficio en BQnoFQ. Teóricamente, si la base de la patología es una inflamación bronquial, al reducirla se debería mejorar la obstrucción bronquial, de la misma manera que ocurre en otras patologías obstructivas como el asma bronquial⁽¹⁶⁹⁾ y la EPOC⁽¹⁷⁰⁻¹⁷³⁾. De forma similar, y dada también la participación de mediadores inflamatorios en la producción de BQnoFQ, cabría esperar una equivalente disminución de la inflamación. No obstante, no existe evidencia suficiente que justifique el uso de los corticoides inhalados en este tipo de pacientes⁽¹⁷⁴⁾, como tampoco lo está en FQ⁽¹⁷⁵⁾. Aunque se ha evidenciado mejoría en algunos parámetros clínicos, por ejemplo en la reducción del volumen de esputo, no hay evidencia de mejoría funcional. Además, se observó que dosis elevadas de glucocorticoides inhalados podían producir

efectos secundarios leves como candidiasis, boca seca, irritación local y disfonía⁽¹⁷⁶⁾, y eventos graves como neumonía, insuficiencia adrenal, osteoporosis y cataratas⁽¹⁷⁷⁾. Por todo ello, la última revisión Cochrane, desaconseja de modo habitual el tratamiento inhalado corticoideo en pacientes con BQnoFQ⁽¹⁷⁴⁾.

En la actualidad, los corticoides inhalados en pacientes con BQnoFQ se utilizan en la práctica clínica cuando se evidencia hiperrespuesta bronquial en el contexto, por ejemplo, de una agudización bronquial. Los corticoides inhalados, utilizados de manera puntual, actúan de manera local, minimizando los efectos secundarios sistémicos relacionados con su administración crónica, oral o parenteral⁽¹⁵⁸⁾. Un aspecto a destacar, son las bronquiectasias asociadas a EPOC dado que en este caso la utilización del corticoide inhalado sí produce una mejora en la tasa de exacerbaciones y en la calidad de vida. Parece ser que los pacientes con EPOC y bronquiectasias responden de forma diferente a como responden pacientes con bronquiectasias de otras etiologías⁽¹⁷⁸⁾.

Se podría concluir, así, que hasta la fecha los estudios sobre corticoides inhalados en las BQnoFQ son poco satisfactorios y clarificadores, en parte debidos a la heterogeneidad de los ensayos clínicos, dosis variable de tratamiento y escasa duración de los mismos.

3.2.2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN

Muchos son los artículos que se han escrito acerca del tratamiento antibiótico en las bronquiectasias. Es evidente su uso durante las agudizaciones infecciosas, pero también se ha analizado su impacto en la fase estable desde que se conoce el efecto dañino de la colonización bronquial persistente en dichos pacientes. Así, su uso, además de en la fase aguda, se ha ampliado también a la fase estable de la enfermedad para reducir la carga bacteriana bronquial y prevenir agudizaciones y la progresión de la enfermedad⁽¹¹⁰⁾.

El objetivo del tratamiento depende mucho de la severidad de las bronquiectasias. En pacientes con enfermedad leve o moderada, la infección bronquial puede llegar a ser totalmente erradicada, circunstancia que en la patología más grave con obstrucción severa es muy poco probable permaneciendo el paciente colonizado de forma crónica. Por este motivo, en esta última situación, no está indicado el tratamiento para la erradicación bacteriana de la vía aérea. El objetivo del tratamiento farmacológico es disminuir la carga bacteriana de la vía aérea. Aspecto que debe llevarse a cabo con la dosis antibiótica adecuada, dado que su penetración dentro de las vías aéreas dañadas es mucho menos eficaz que si la vía aérea estuviera completamente sana⁽³³⁾.

Se han barajado varias opciones de tratamiento, incluyendo diferentes familias de antibióticos, tiempo de duración de los mismos y vías de administración.

Historia del tratamiento antibiótico en bronquiectasias: de su administración oral a la nebulizada⁽¹⁵⁴⁾.

El tratamiento utilizado antes de mitad de década de los 80 en el tratamiento antibiótico en fase estable de la enfermedad era realizado vía oral. De ahí que los primeros estudios realizados sobre su administración prolongada antibiótica en pacientes con BQnoFQ se realizaran principalmente con betalactámicos y tetraciclinas orales. Estos estudios objetivaron una reducción de la inflamación bronquial y leve mejoría clínica, pero sin gran impacto sobre la función pulmonar ni el número de agudizaciones, por lo que no se aconsejó su uso de forma generalizada⁽¹⁷⁹⁻¹⁸⁰⁾. Posteriormente en los años 80 se publica el primer estudio realizado con tratamiento nebulizado antibiótico (amoxicilina) en pacientes con bronquiectasias que abrió las puertas a un gran campo de estudio dada la mejoría clínica obtenida con disminución de la purulencia del esputo y mejoría del pico flujo matutino comparado al grupo tratado con amoxicilina oral a altas dosis⁽¹⁸¹⁾.

Con los años, el interés del tratamiento nebulizado ha sido mayor dado las potenciales ventajas sobre otras vías de administración. Al permitir el depósito del fármaco directamente sobre la vía aérea se consigue unas altas concentraciones

en el lugar de la infección minimizando, por su escasa absorción sistémica, la cantidad e intensidad de los efectos sistémicos. Sin embargo, el fármaco puede no penetrar en el bronquio y los alvéolos pulmonares de forma uniforme, lo que produciría un gradiente de concentración más elevado en las vías aéreas proximales y menor en las distales. También se ha de tener en cuenta que la gravedad en la afectación bronquial puede condicionar una distribución errática del fármaco. Es conocida, así, la deficiente distribución en aquellas zonas más afectadas⁽¹⁸²⁾, justamente en donde es más probable la acumulación bacteriana.

Inicialmente se utilizaron fármacos con formulación para uso endovenoso administrándolos de forma nebulizada. Posteriormente, la adecuación de la fórmula farmacéutica a su uso nebulizado ha pretendido minimizar los efectos secundarios locales, en especial el broncoespasmo.

Como en otras ocasiones fueron las BQFQ las que inicialmente se utilizaron como patología modelo para esta vía de administración. En este colectivo se ha descrito la seguridad del tratamiento nebulizado (especialmente de aminoglucósidos), la mejoría del número de agudizaciones e ingresos hospitalarios⁽¹⁸³⁾ y la mejoría de la función pulmonar⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾. Los beneficios del tratamiento en FQ se han querido extrapolar a las BQnoFQ a pesar de que no existen evidencias de mejoría a nivel funcional, aunque sí en parámetros clínicos.

Tipos de antibióticos nebulizados

Varios son los antibióticos nebulizados utilizados para minimizar los efectos de patógenos que colonizan de forma crónica la vía aérea. Aunque no son los únicos, los fármacos más utilizados en la actualidad son la tobramicina y el colistimetato de sodio. La gentamicina ha sido utilizada de manera minoritaria. Otros fármacos como la amikacina liposomal, aztreonam de lisina y ciprofloxacino se van introduciendo de manera progresiva y van a permitir en un futuro ampliar el abanico de tratamientos disponibles⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾.

- *Tobramicina inhalada en BQnoFQ*

La tobramicina es un aminoglucósido con actividad antibacteriana frente a bacterias gram negativas como la *Pa*, *Enterobacteria*, *Haemophilus influenzae* y frente a bacterias gram positivas como el *Staphiloccocus aeureus*. La tobramicina es un agente bactericida que, bajo condiciones aeróbicas, actúa contra *Pa* según su concentración. Inhibe la expresión y producción de los factores de virulencia de *Pa* y actúa sobre los efectos citotóxicos de la mieloperoxidasa de los neutrófilos. Su uso nebulizado permite administrar una alta concentración del fármaco directamente en la vía aérea. De esta manera, los efectos sistémicos adversos se minimizan, ya que las concentraciones sistémicas alcanzadas por esta vía de administración son muy bajas. Todo ello resulta muy útil, si se tiene en cuenta que para alcanzar en la vía aérea concentraciones a niveles terapéuticos mediante administración endovenosa, se debería administrar dosis muy altas con riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad⁽¹⁸⁹⁾.

Para la administración de la tobramicina nebulizada se ha requerido cambiar la formulación inicial diseñada para su administración endovenosa dada la presencia de conservantes y bisulfitos, responsables potenciales de la alta frecuencia de broncoespasmo. En la actualidad, existen dos formulaciones libres de aditivos para su administración nebulizada: TOBI[®] Novartis AG (300 mg/5 ml), con el nebulizador Pari LC PLUS[®] y el compresor 4-6 l/min PulmoAide[®] (DeVilbiss) para su administración, y Bramitob[®] de Chiesi (300 mg/4 ml), con el nebulizador Pari LC PLUS[®] y el compresor Pari Turbo Boy[®]⁽¹⁸⁹⁾.

Hay varias formas de prescribir la tobramicina, pero la más frecuente es la de 300 mg cada 12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento (ciclo on) seguidos de 28 días de descanso (ciclo off). Este método de administración intermitente se utiliza para minimizar la creación de resistencias farmacológicas⁽¹⁵⁴⁾. Han surgido otros nebulizadores como son los electrónicos también llamados de

malla (Pari eFlow® rapid) que proporcionan una mayor penetración pulmonar además de disminuir el tiempo de nebulización.

- *Colistimetato de sodio*

El colistimetato de sodio, también conocido por colistina o colimicina, es un antibiótico polipeptídico bactericida con actividad frente a gram negativos, incluyendo a *Pa*. El fármaco se administra en forma de profármaco como colistimetato de sodio, que rápidamente es hidrolizado a colistina/colomicina, tanto en nebulizador tipo jet como en dispositivo I-neb (tecnología de malla vibratoria).

El colistimetato de sodio fue usado inicialmente en pacientes con FQ por su gran actividad frente a *Pa*, incluso colonias multirresistentes, en general, con buenos resultados⁽¹⁹⁰⁾. Dada su utilidad en esta patología se extrapoló su uso a BQnoFQ. Parece que el tratamiento con colistina nebulizada aumenta el tiempo hasta una nueva exacerbación, disminuye la densidad bacteriana, aumenta la calidad de vida⁽¹⁹¹⁾ y reduce la frecuencia de exacerbaciones, hospitalizaciones, positividad de *Pa* en esputo y su volumen⁽¹⁹²⁾. Tampoco está exento, como el tratamiento con tobramicina, de efectos secundarios como el broncoespasmo que es atribuido al fármaco en si, pero también a soluciones hipertónicas del mismo fármaco. El broncoespasmo puede no responder a broncodilatadores, pero sí que puede evitarse con tratamiento broncodilatador previo. El uso de tobramicina o colistina por el colectivo de neumólogos, además de basarse en los diferentes estudios de eficacia, se ha basado también en la evitación de efectos secundarios y en aspectos económicos. Colistimetato es un fármaco interesante por su teórica menor producción de broncoespasmo y por ser más económico. Un estudio español compara la eficacia del tratamiento con tobramicina y colistina nebulizada en pacientes sin FQ (con EPOC y/o bronquiectasias) sin evidenciar resultados diferentes entre ambos grupos de tratamiento. El uso combinado de ambos fármacos se tradujo en una disminución en días de hospitalización y en la posibilidad de tandas antibióticas más cortas⁽¹⁹³⁾. Es una alternativa para aquellos pacientes

en los que el tratamiento antibiótico en pauta on-off produzca mejoría parcial, con empeoramiento clínico en la fase de descanso.

Papel del antibiótico sobre infección e inflamación bronquial

No solo el tratamiento antibiótico actúa sobre la esfera microbiológica sino que también tiene efecto sobre la inflamación local. Como cabe esperar, al mejorar la infección bronquial se mejora la inflamación subyacente.

En el 2012, Chalmers y cols⁽⁶³⁾ publicaron en pacientes con BQnoFQ un interesante artículo cuyo objetivo era conocer si la carga bacteriana estaba asociada a los marcadores inflamatorios, tanto a nivel local respiratorio como sistémico. Otros objetivos fueron conocer el impacto del tratamiento sobre estos marcadores, tanto en fase de agudización como en fase estable, y determinar la relación entre la carga bacteriana y determinados marcadores de severidad de las bronquiectasias como la frecuencia de las exacerbaciones y la calidad de vida. A tal efecto, se reclutaron 385 pacientes con BQnoFQ en fase estable y se estudió la evolución durante un año anotando las agudizaciones bronquiales, así como las consultas a urgencias, visitas de control e ingresos. Posteriormente y dentro del mismo artículo, se realizaron 3 estudios más con estos mismos pacientes. En uno de ellos, 57 pacientes fueron aleatorizados para administrar durante 12 meses gentamicina nebulizada o nebulización de solución salina al 0.9 %. En otro de los estudios, se incluyeron 15 pacientes con una carga bacteriana mayor o igual a 1×10^7 cfu/ml, en estabilidad clínica, y se les administró tratamiento endovenoso durante 14 días. Y en el último estudio, a 34 pacientes con graves exacerbaciones se les administró tratamiento endovenoso durante 14 días según antibiograma previo.

En el inicio del estudio 75,3% de los pacientes tenían algún tipo de aislamiento microbiológico. Los patógenos aislados fueron *Haemophilus influenzae* (38,6%); *Pa* (21%); *Staphylococcus aureus* (12,4%); *Moraxella catarrhalis* (11,4%); *Streptococcus pneumoniae* (9,7%); y otros microorganismos entéricos gram

negativos (9,3%). Hubo una clara asociación entre la carga bacteriana y los marcadores inflamatorios. En el grupo de pacientes en fase estable en los que se realizó tratamiento antibiótico endovenoso durante 14 días, no se comprobó crecimiento bacteriano posterior y esta mejoría bacteriológica se acompañó de una reducción significativa tanto de los marcadores de inflamación local bronquial como sistémica. En pacientes con graves exacerbaciones se observó los mismos beneficios, pero con persistencia de aislamiento de *Pa* en el 11,77% de los casos. A nivel inflamatorio se observó una mejoría similar. Los pacientes tratados con gentamicina nebulizada durante 12 meses redujeron los niveles de IL-8, TNF- α , IL-1 β y ICAM-1 comparados con pacientes control. De esta manera Chalmers y cols⁽⁶³⁾ probaron que el tratamiento antibiótico puede incidir sobre la inflamación bronquial e interferir el círculo vicioso de Cole, tanto con tandas cortas de tratamiento como con largas. Estos resultados posibilitan realizar otros ensayos clínicos con la finalidad de establecer protocolos y pautas de tratamientos que consigan el máximo tiempo libre de colonización bronquial y, de manera concomitante, la menor inflamación bronquial posible. Otro punto importante al suprimir el tratamiento nebulizado con gentamicina fue que se observó de nuevo elevación de los parámetros inflamatorios. Ello indica que para mantener el efecto antiinflamatorio y la mejoría clínica, el tratamiento se ha mantener de forma continuada o, por lo menos, discontinuar el tratamiento un tiempo menor a dos meses.

3.2.2.1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LA COLONIZACIÓN CRÓNICA

Evidencia científica

El uso del tratamiento antibiótico nebulizado en la colonización de *Pa* crónica en pacientes con BQnoFQ ha sido una herramienta aceptada tras observar, por un lado, el empeoramiento del paciente colonizado de forma crónica comparado con el paciente no colonizado, y, por otro lado, la literatura avalando su beneficio en FQ.

No obstante, en la actualidad ya existen estudios sobre el efecto del tratamiento nebulizado antibiótico en pacientes con BQnoFQ y colonización crónica por *Pa*, que han sido analizados en una revisión realizada por King y Holmes⁽¹⁸²⁾.

Orriols y cols en 1999⁽¹⁹⁴⁾, Barker y cols en el 2000⁽¹⁹⁵⁾, Drobnic y cols en el 2005⁽¹⁹⁶⁾, Scheinberg & Shore en el 2005⁽¹⁹⁷⁾, Steinfort en el 2007⁽¹⁹⁸⁾, Dhar y cols en el 2010⁽¹⁹²⁾ y Murray y cols en el 2011⁽¹⁹⁹⁾ son investigadores que han publicado en esta línea.

Orriols y cols⁽¹⁹⁴⁾ publicaron en 1999 un estudio en pacientes con BQnoFQ de difícil control, con severa enfermedad pulmonar secundaria a bronquiectasias e infección crónica por *Pa*. Se les administró durante 12 meses a un grupo de pacientes ceftazidima y tobramicina nebulizadas y se comparó con otro grupo equiparable al que se administró placebo. A pesar de no encontrar una mejoría de la función pulmonar, como sí se observa en estudios con pacientes con BQFQ^(183, 200), sí se objetivó una disminución en el número de ingresos y días de hospitalización. No objetivaron resistencias al fármaco ni aumento en el aislamiento de nuevos gérmenes potencialmente patógenos.

Barker y cols, Drobnic y cols, y Scheninberg y Shore⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾ estudiaron el efecto de la tobramicina nebulizada a dosis de 600 mg al día dividida en dos dosis en tiempos diferentes: durante 4 semanas, 5 meses y dividido en 3 ciclos de dos semanas, respectivamente. Se observó mejoría en la reducción de colonias de *Pa*, disminución del número de hospitalizaciones y erradicación de *Pa* en un 22% en el estudio de Scheninberg y Shore⁽¹⁹⁷⁾. Como efectos secundarios se observaron descenso no significativo en el FEV₁, empeoramiento de la disnea, tos y broncoespasmo que ocasionó el abandono de nueve pacientes en el estudio de Scheninberg y Shore⁽¹⁹⁷⁾.

Steinfort y cols⁽¹⁹⁸⁾ y Dhar y cols⁽¹⁹²⁾ objetivaron mejoría en la calidad de vida, caída más lenta de la función pulmonar en el primer estudio, y reducción en el número de exacerbaciones anuales (de 7,8 a 2,7 por año), en la cantidad de esputo y en el aislamiento de *Pa* en el segundo estudio.

Murray y cols⁽¹⁹⁹⁾ mediante gentamicina nebulizada durante más de un año consiguieron una marcada reducción de la densidad de *Pa* con un 31% de erradicación de la bacteria, menor purulencia, mejor capacidad de esfuerzo y menos exacerbaciones, todo ello con una buena tolerancia del fármaco y escasas resistencias al antibiótico.

Como conclusión de estos estudios se extrae un beneficio sobre algunos parámetros clínicos (sobretudo en la cantidad y purulencia del esputo), sobre la calidad de vida y la densidad de *Pa* con tasas de erradicación variables (de entre 0 y el 35%), así como mejoría en el número de agudizaciones que precisan hospitalización. La aparición de resistencias fue variable (0-14%) y no se observó mejoría en ninguno de los estudios en la función pulmonar, sin ser desdeñable la posibilidad de broncoespasmo.

En otra reciente revisión realizada por Brodt y cols⁽²⁰¹⁾ en donde se analizan 12 ensayos clínicos se evalúa la eficacia del tratamiento con diferentes antibióticos inhalados (aztreonam, amikacina liposomal, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino liposomal y colistina) en pacientes con BQnoFQ e infección crónica. En siete de los doce estudios se incluyen pacientes con infección crónica por *Pa*. Como conclusión del metaanálisis se resume que los antibióticos inhalados son más efectivos que el placebo o el tratamiento sintomático en la reducción de la carga bacteriana en esputo, en la erradicación de la bacteria del árbol bronquial y en la reducción de las exacerbaciones agudas. No se observa, en cambio, reducción en las hospitalizaciones ni en la mejora de la calidad de vida, aunque se constata una pequeña reducción del FEV₁. También se observa eficacia de los fármacos inhalados en el subgrupo de enfermedad crónica por *Pa*. No obstante, a pesar de la mejoría en la carga bacteriana con el tratamiento nebulizado, tras dos o tres semanas de retirarlo se vuelve al estado basal, lo que indica la necesidad de realizar pautas cíclicas o continuas de tratamiento para mantener el efecto farmacológico. En cuanto a las exacerbaciones, el tratamiento antibiótico nebulizado reduce el riesgo de al menos una agudización en un 28%.

En este estudio también se menciona que es el broncoespasmo el efecto secundario más frecuente, siendo la incidencia de éste del 10% comparado con el

2,3% del grupo control. A pesar de la existencia de estos efectos secundarios no son de suficiente importancia para que haya una diferencia de abandono entre el grupo tratamiento y el control. El grupo farmacológico que produce broncoespasmo con mayor frecuencia es el de los aminoglucósidos, siendo cinco veces más probable este efecto que en el resto de antibióticos utilizados. Tampoco se observan problemas significativos de ototoxicidad o nefropatía con los aminoglucósidos.

Resistencias secundarias al tratamiento crónico

La creación de resistencias en el tratamiento nebulizado depende en parte del gradiente de concentración del antibiótico en la vía aérea. Varios estudios⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾ ofrecen datos sobre la resistencia frente a tobramicina con el uso a largo plazo sin encontrar diferencias significativas entre la tobramicina y el placebo. Tampoco se encuentran diferencias significativas en el metaanálisis de Brodt y cols⁽²⁰¹⁾ en cuanto a la resistencia antibiótica siendo del 7,8% en el grupo de tratamiento frente al 3,5% al grupo control.

El uso de la tobramicina en pauta on-off y la combinación de antibióticos son estrategias para evitar resistencias^(193, 202-203).

Efectos secundarios del tratamiento nebulizado con tobramicina

Una reciente revisión realizada por Vendrell y cols⁽¹⁸⁹⁾ evalúan la evidencia existente, y por tanto, los efectos secundarios en pacientes con BQnoFQ.

En general, la absorción sistémica de tobramicina nebulizada es escasa (del 11,7% en el estudio de Geller y cols⁽²⁰⁴⁾), a pesar que se ha descrito que se llegan a alcanzar niveles de tobramicina en esputo 25 veces mayores de la MIC en pacientes con FQ. De hecho varios estudios no encontraron toxicidad renal ni vestibular, con excepción del estudio realizado por Scheinberg y cols⁽¹⁹⁷⁾ en que sí se observó disminución del aclaramiento de creatinina. En dos estudios^(196, 205) se

observó la presencia de moderado tinnitus. Una forma de disminuir los efectos secundarios sistémicos es la utilización del fármaco en pauta de 28 días de tratamiento alternando con 28 días de descanso dado que produce menos concentración de tobramicina sérico sin restar eficacia al tratamiento⁽²⁰⁴⁾.

El broncoespasmo transitorio es el evento respiratorio que con más frecuencia ha ocasionado abandono del tratamiento. Por esta razón es indispensable que el tratamiento nebulizado sea probado inicialmente en el contexto de un ingreso hospitalario con objeto de tratar de esta forma las posibles complicaciones. Es aconsejable asociar tratamiento broncodilatador previo para intentar evitar la broncoconstricción. Hay que tener especial cuidado con aquellos pacientes con historia previa conocida de asma o hiperreactividad bronquial y en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada^(204, 206). Comparado con la FQ, los pacientes con BQnoFQ parecen tolerar peor este fármaco⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾. Si analizamos los estudios realizados con tobramicina nebulizada crónica se observa la presencia de sibilancias entre el 5,8% y el 17,1% y abandono por síntomas respiratorios entre el 5,8% y el 24% de los casos^(194, 197).

A pesar de los efectos secundarios descritos, los beneficios que aporta la antibioticoterapia nebulizada son lo suficientemente significativos como para recomendar dicho tratamiento en los casos indicados.

3.2.2.2 TRATAMIENTO EN LA COLONIZACIÓN INICIAL POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

La colonización crónica por gérmenes como *Pa* va precedida de infección bronquial inicial e intermitente como ocurre en FQ. En la colonización inicial normalmente no se encuentran cepas mucoides y tampoco es frecuente la resistencia a antimicrobianos⁽²⁰⁷⁾.

En el caso de pacientes con BQFQ está bien establecido que el tratamiento precoz reduce el riesgo de colonización crónica⁽²⁰⁸⁾. La preocupación que suscita

la infección y colonización por *Pa* es tal, que tanto la guía británica como la española aconsejan para el manejo de BQnoFQ el uso precoz de tratamiento nebulizado antibiótico, valorando su utilidad en FQ, si el tratamiento con ciprofloxacino oral no consigue erradicar la bacteria^(42, 28). Se recomienda, así, un tratamiento con tres semanas de ciprofloxacino vía oral y si falla se aconseja realizar el mismo tratamiento que se administra a pacientes con FQ cuando existe aislamiento inicial de *Pa*. Como alternativa se recomienda también utilizar una asociación de dos antibióticos endovenosos eficaces para *Pa* seguido de tratamiento nebulizado antibiótico entre 3 y 12 meses^(94, 189).

No obstante, no existe aún ninguna evidencia consistente que establezca que el tratamiento precoz de la infección inicial por *Pa* en BQnoFQ sea de utilidad.

**4 APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS SOBRE EL TRATAMIENTO EN
BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA**

4.1 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BUDESONIDA INHALADA EN BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA.

4.1.1 JUSTIFICACIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales bronquiales causadas por multitud de patologías que finalmente acaban destruyendo la vía aérea bronquial. Pueden provocar un deterioro clínico progresivo, con síntomas diarios cada vez más discapacitantes, infecciones de repetición e ingresos hospitalarios con grave deterioro del estado general y de la calidad de vida en las fases finales. Dentro de su mecanismo de producción, como hemos comentado, uno de los pilares básicos es la inflamación bronquial. No hay, hasta la fecha, estudios que de forma evidente nos aporten claros beneficios del tratamiento con corticoide inhalado en pacientes con BQnoFQ, como sí se ha observado en otras patologías respiratorias inflamatorias.

El estudio que se expone a continuación es un ensayo clínico que intenta aportar evidencias respecto al tratamiento antiinflamatorio bronquial en pacientes con BQnoFQ.

4.1.2 OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Valorar si el uso de la corticoterapia inhalada evita el deterioro de la función pulmonar.
- Evaluar si se produce una modificación en las características bacteriológicas del esputo.

Objetivos secundarios:

- Valorar si el tratamiento disminuye la sintomatología clínica (tos, disnea, expectoración).
- Valorar si se produce una modificación en el número de exacerbaciones, exacerbaciones con ingreso y días de ingreso.
- Valorar si el tratamiento mejora la calidad de vida.
- Evaluar modificaciones en la actividad antiinflamatoria del esputo.

4.1.3 MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio piloto, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Entre mayo del 2002 y noviembre del 2005 se incluyeron en el estudio 77 pacientes que habían sido visitados en las consultas externas de neumología al menos durante 3 años, con una edad mínima de 18 años (media: 68,06; rango 40-85 años) y que cumplían todos los requerimientos para el estudio detallados en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

Los pacientes debían cumplir cada uno de los siguientes criterios para poder ser admitidos en el estudio:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de bronquiectasias por clínica y confirmado con TACAR.
- Test de sudor negativo para FQ y muestras de sangre negativas para las mutaciones de la FQ en España más frecuentes.
- Pacientes que hubieran dado su consentimiento informado sobre la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes con alguno de los siguientes criterios eran excluidos del ensayo:

- Pacientes con infecciones agudas que requirieran tratamiento con antibióticos.
- Pacientes que no fueran capaces de realizar de forma correcta el tratamiento por vía inhalada.
- Pacientes asmáticos o afectados de enfermedades de cualquier etiología cuya esperanza de vida fuera inferior a dos años.
- Empleo de agentes en investigación o no registrados en los 30 días anteriores a la entrada en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de alergia a cualquiera de los medicamentos en estudio o a sus excipientes.
- Empleo de corticosteroides inhalados u orales durante los 30 días previos al estudio.

El diagnóstico de bronquiectasias lo realizó el mismo neumólogo que incluía al paciente en el estudio, siempre confirmado mediante estudio radiológico por un

TACAR. Se realizó estudio con prueba de sudor y análisis de sangre para las mutaciones de FQ más habituales en España⁽²⁰⁹⁾.

La aleatorización se realizó por personal de farmacia del hospital Vall d'Hebron, ajenos a los investigadores principales del estudio, a quienes no se les reveló el tratamiento administrado de los pacientes hasta que el estudio fue finalizado. La aleatorización se realizó con la idea que los grupos de tratamiento fueran equilibrados.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: uno de los grupos recibió 400 mcg de budesonida inhalada 2 veces al día y administrada mediante un inhalador MDI (inhalador medidor de dosis) que se acopló a una cámara de inhalación tipo Nebuhaler[®], y al otro grupo se le administró, con el mismo tipo de dispositivo, placebo también 2 veces al día. La budesonida se usó a dosis de 800 mcg al día dado que es la dosis recomendada para enfermedades inflamatorias tipo asma⁽²¹⁰⁾ y EPOC⁽²¹¹⁾. A todos los pacientes el mismo médico les enseñó la administración correcta del fármaco mediante la cámara inhaladora, de acuerdo a la normativa oficial de la SEPAR⁽²¹²⁾

Los pacientes fueron evaluados durante un período de de 6 meses comprobando la adherencia y el cumplimiento del tratamiento mediante la devolución de los dispositivos inhaladores utilizados en el estudio.

MONITORIZACIÓN

Síntomas

Se midió la severidad de los síntomas de forma mensual en una escala de 0 a 3, similar a la realizada por Portenoy⁽²¹³⁾.

La tos y la producción de esputo se midieron de la siguiente manera: 0 ausente, 1 rara, 2 frecuente, 3 constante y la disnea como: 0 ausente, 1 disnea al caminar deprisa en llano o subir una leve pendiente, 2 disnea al caminar a su propio ritmo en llano y 3 disnea al salir de casa, o vistiéndose y desvistiéndose.

La fiebre se midió de la siguiente manera: 0: $\leq 37^{\circ}\text{C}$, 1: $37,1-37,5^{\circ}\text{C}$, 2: $37,6-38^{\circ}\text{C}$, 3: $>38^{\circ}\text{C}$.

En cada visita el médico preguntó los síntomas observados durante el mes anterior y verificó que utilizara los mismos criterios todos los meses.

Las exacerbaciones se definieron como empeoramiento de más de 48 horas de duración de tres de los siguientes síntomas: aumento de la disnea, tos, expectoración y fiebre. Se registraron el número de días de tratamiento en caso de exacerbación, se precisara o no ingreso hospitalario.

Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario de St. George⁽²¹⁴⁾ al inicio y al final del estudio.

Pruebas complementarias

Se midió la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la prueba broncodilatadora según la Asociación Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea⁽²¹⁵⁾ al inicio y al final del estudio.

Una muestra de esputo fue enviada al laboratorio en cada visita mensual y también en caso de exacerbación o admisión hospitalaria. El esputo fue procesado por la técnica descrita por Pizzichini⁽²¹⁶⁾. El esputo se separó microscópicamente de la saliva contaminante. La porción seleccionada se depositó en un tubo, se pesó y fue mezclada con cuatro volúmenes de solución

de dithiotheritol. La preparación se mezcló durante 15 segundos en el *Vórtex*, se agitó durante 15 minutos y se añadieron 4 volúmenes de Dulbecco's PBS. La suspensión se filtró a través de una malla de nylon de 48 μm (Millipore Corporate Headquarters, MA, USA) y se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos. El resultado obtenido fue un material celular y una solución sobrenadante. El sobrenadante se separó y el material sedimentado se almacenó a -80°C para posterior análisis de los marcadores inflamatorios. El material sedimentado se resuspendió en 500-1000 μL (dependiendo de la estimación macroscópica del tamaño del material sedimentado) de Dubelcoss PBS. Se determinó el conteo celular total y la viabilidad celular. La suspensión celular se mezcló, entonces, con Dubelcoss PBS para obtener una cantidad de $0,6-1 \cdot 10^6$ cels/ml de la suspensión. Se procedió a la fabricación de preparaciones celulares tipo Cytospin mediante el uso de una citocentrifugadora. Los portaobjetos de cytopsin se tiñeron con May-Grunwald-Giemsa para obtener el conteo celular, realizado con 400 células. Las muestras de esputo pesaron más de 0,05 gramos, con una viabilidad del 60%, y menos del 20% de células escamosas. La determinación de los niveles de IL-8 en el sobrenadante de las muestras de esputo y suero de los pacientes se realizó mediante la técnica de ELISA (Bender Medsystem, USA).

Una muestra de esputo fue enviada al laboratorio en cada visita mensual y también en caso de exacerbación o admisión hospitalaria. Se realizó un cultivo bacteriológico cuantitativo y la determinación de sensibilidad a la tobramicina. El estudio microbiológico del esputo se realizó tras determinar la calidad del mismo previa tinción de Gram⁽²¹⁷⁾.

A todas las muestras se les practicó cultivo convencional en medios de agar sangre, McConkey y Saboraud y cultivo semicuantitativo con asa calibrada, detectándose por encima de 10^6 UFC/ml (unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra). Los microorganismos aislados fueron identificados por medios estandarizados o automatizados y el antibiograma se realizó según técnica de Kirby-Bauer⁽²¹⁸⁾.

De acuerdo con los estudios microbiológicos basales los pacientes se clasificaron en tres grupos diferentes dependiendo del agente infeccioso aislado. Los pacientes con flora normal se clasificaron en el grupo A, los pacientes a los que se aisló alguna bacteria diferente de *Pa* en el grupo B y en el grupo C a los pacientes cuando existía aislamiento de *Pa*.

4.1.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se realizó estudio estadístico sólo en aquellos pacientes que finalizaron el estudio. Inicialmente se compararon ambos grupos para verificar que eran comparables. Se utilizaron la media convencional desviación estándar y tablas de frecuencia para fines descriptivos.

No se realizaron estudios de potencia estadística teniendo en cuenta que el beneficio de las intervenciones terapéuticas con corticosteroides inhalados en pacientes con BQnoFQ no ha sido bien establecido.

Los parámetros funcionales FVC y FEV₁ y los cambios microbiológicos entre el inicio y el fin del estudio fueron los objetivos primarios para evaluar la eficacia y seguridad, respectivamente. La seguridad se evaluó bajo intención de tratar.

Se utilizó el test t-student para comparar medias (test de U de Mann-Withney cuando fue necesario). El test de Chi-cuadrado (test exacto de Fisher cuando fue necesario) se usó para comparar proporciones. La influencia potencial de otras variables como la edad, el tabaco o el grupo inicial respecto a la bacteriología también se estudió con regresión múltiple y análisis de la varianza (test de Krushkal-Wallis cuando fue necesario).

El análisis estadístico fue realizado mediante el paquete de SPSS v.12.0. Para las comparaciones de resultados individuales, el efecto del tratamiento se consideró si los valores de p eran de 0,05 o menores.

4.1.5 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado tras explicarles de manera explícita y clara el protocolo de estudio.

4.1.6 RESULTADOS

Características al inicio del estudio.

Se incluyeron setenta y siete pacientes en el ensayo clínico. Siete de ellos no completaron el estudio dado que tres fueron éxitus por fallo respiratorio (en el grupo placebo) y cuatro dejaron voluntariamente el estudio (tres del grupo placebo y uno del grupo budesonida). Los pacientes se distribuyeron en dos grupos sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y demográficas al inicio del estudio entre ambos grupos (Tabla 1).

La etiología de las bronquiectasias no fue distinta al comparar ambos grupos ($p > 0,05$): Idiopática (grupo budesonida $n=17$, placebo $n=11$), Post-tuberculosa ($n=12$, $n=12$), Post-neumónica ($n=6$, $n=4$), Déficit de IgG ($n=1$, $n=2$), Otros ($n=1$, $n=4$).

Figura 2. Eficacia tratamiento con budesonida inhalada. Etiología de las bronquiectasias de los pacientes a estudio.

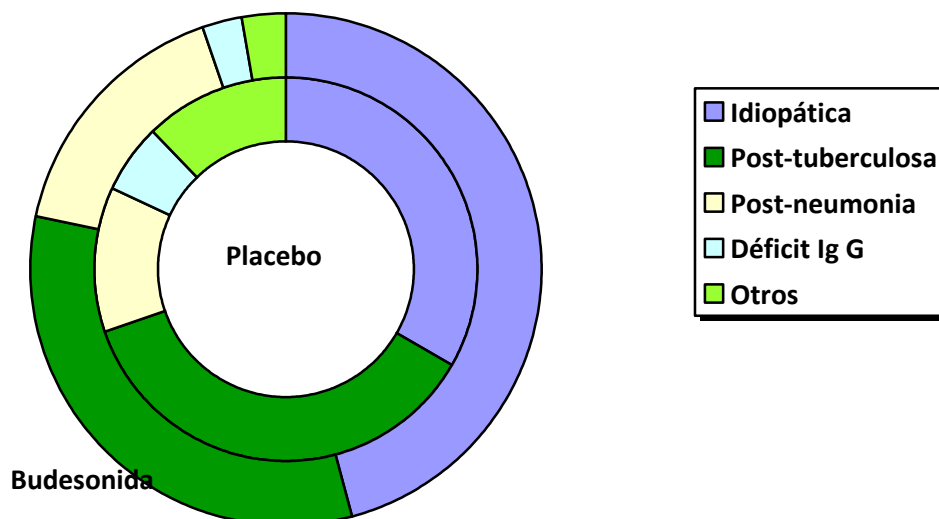


Tabla 1. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Características de los pacientes al inicio del estudio.

Características	Budesonida (n=37)	Placebo (n=33)
Sexo: hombre/mujer	15/22	19/14
Edad (años)	68 (8,2)	66 (9,0)
Hábito tabáquico		
No fumadores	24 (64,9%)	16 (48,5)
Fumadores; paq/año	2 (5,4%); 37,5 (3,5)	2 (6,1%); 101 (26,9)
Exfumadores; paq/año	11 (29,7%); 34,6 (22,6)	15 (25,5%); 46,7 (26,9)
Lóbulos con bronquiectasias	3,65 (1,83)	3,79 (1,69)
FEV ₁ %	64,6 (25,1)	64,7 (27,0)
FEV ₁ (ml)	1554,4 (806,5)	1501,8 (564,7)
FVC %	66,1 (21,1)	64,7 (19,0)
FVC (ml)	2156,1 (886,2)	2200,4 (604,4)
TB* positivo [n (%)]	10/37 (29%)	6/33 (19%)
Criterio clínico		
Tos	1,30 (0,77)	1,52 (0,72)
Disnea	1,65 (1,08)	1,70 (1,01)
Espujo	1,59 (0,92)	1,70 (0,98)
Fiebre	0	0
Total	4,54 (2,38)	4,90 (2,28)
St. George		
Síntomas	38,1 (23,3)	51,11 (32,2)
Actividad	42,18 (29,0)	53,73 (36,6)
Impacto	24,0 (25,0)	38,35 (30,4)
Total	31,9 (24,6)	45,16 (31,0)
IL-8 en esputo (pg/ml)**	862,31 (1170)	716,23 (1142,0)
Eosinófilos en esputo (% cel)***	2,34 (5,78%)	1,4 (4,70)
Neutrófilos en esputo (% cel)***	79,65 (26,2)	75,90 (4,62)
Linfocitos en esputo (% cel)***	5 (9,60)	5,77 (4,2)
Macrófagos en esputo (% cel)***	8,07 (812,6)	7,84 (10,59)
Cel. Escamosas en esputo (% cel)***	2,69 (6,87)	4,96 (14,38)
Bacteriología en esputo****		
A (n/%)	14/20	9/12,9
B (n/%)	4/5,71	6/8,6
C (n/%)	19/27,1	18/25,7

La comparación de las características entre grupos no mostró diferencias significativas. Los datos están expresados como media (SD). * TB test broncodilatador. ** pg/ml: picogramos/mililitro. *** (% celular) porcentaje sobre 400 células. **** A: Flora normal. B: Presencia de bacteria diferente de *Pa*. C: presencia de *Pa*.

Criterios clínico-funcionales y calidad de vida

La diferencia de la puntuación total media de los síntomas entre el inicio y el final del estudio no demostró diferencias significativas ($p = 0,105$), aunque sí cierta mejoría en el grupo budesonida ($-0,70 \pm 2,08$) respecto el grupo placebo ($-0,18 \pm 2,5$). De la misma forma, se comprobó una tendencia a la mejoría de todas las demás variables clínicas analizadas en el grupo budesonida.

El número de pacientes que presentó exacerbaciones e ingresos fue menor en el grupo budesonida. A su vez, el número de exacerbaciones y días de ingreso por paciente fue también menor en el grupo budesonida (Tabla 2).

Al final del estudio se observó también una mayor preservación, aunque sin significación estadística, de todos los parámetros funcionales en el grupo tratado con budesonida (Tabla 2).

Al analizar la calidad de vida no se constataron cambios significativos entre grupos. A pesar de ello, sí se apreció una mejoría en la calidad de vida en el grupo budesonida (tabla 2).

Tabla 2. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Resultados a nivel clínico y funcional.

	Budesonida	Placebo	P
Puntuación total de síntomas*	-0,70 (2,03)	-0,18 (2,56)	NS
Pacientes con exacerbaciones	48,7%	57,6%	NS
Exacerbaciones por paciente	0,68	0,97	NS
Pacientes ingresados (%)	2,7%	12%	NS
Media de estancia (días) por paciente	0,27	2,18	NS
Diferencia FVC (inicial-final) (ml)	-17,4 (386,9)	-21,8 (375,5)	NS
Diferencia FVC (inicial-final) (%)	-1,9 (9,5)	-2,8 (11,6)	NS
Diferencia FEV₁ (inicial-final) (ml)	-646,45 (460)	-804,9 (515,6)	NS
Diferencia FEV₁ (inicial-final) (%)	-1,9 (9,76)	-3,96 (15)	NS
Calidad de vida (St. George)			
Diferencia en síntomas (inicial-final)	-1,90 (13,07)	-4,50 (15,39)	NS
Diferencia en actividad (inicial-final)	-2,48 (9,76)	-8,01 (19,86)	NS
Diferencia en impacto (inicial-final)	0,82 (10,08)	-2,81 (13,81)	NS
Diferencia total (inicial-final)	-0,56 (7,91)	-3,78 (2,36)	NS

Comparación de resultados entre ambos grupos mostrando la inexistencia de significación en todos los campos. Los datos están expresados en media (SD). *Puntuación total de síntomas: puntuación total media entre el inicio y el fin del estudio. NS: no significativo.

Criterios inflamatorios

Los valores de IL-8 mostraron una disminución entre el inicio y el final del estudio sin significación estadística en el grupo budesonida comparado con el placebo.

El único parámetro inflamatorio en el que se halló diferencia estadística a favor del grupo budesonida fue la eosinofilia ($p=0,021$). No se observaron diferencias en el resto de tipos celulares .

Tabla 3. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Resultado de criterios inflamatorios

	Budesonida	Placebo	P
IL-8 en esputo (pg/ml diferencia)*	-102,7 (1721,3)	58,8 (1404,1)	NS
Eosinófilos en esputo (% diferencia cel)**	-0,18 (1,04)	1,69 (4,3)	0,021
Neutrófilos en esputo (% diferencia cel)**	12,31 (29,20)	-8,75 (20,4)	NS
Linfocitos en esputo (% diferencia cel)**	-4,12 (12,07)	0,08 (2,1)	NS
Macrófagos en esputo (% diferencia cel)**	-0,12 (11,9)	0,25 (4,97)	NS
Células escamosas (% diferencia cel)**	-2,31 (5,04)	-0,083 (2,90)	NS

Comparación de resultados entre ambos grupos. Los datos están expresados en media (SD). * pg/ml picogramo/mililitro. ** (% células) porcentaje sobre 400 células. NS: no significativo.

Criterios microbiológicos:

No se observó empeoramiento microbiológico en el grupo budesonida comparado con el grupo control. Por el contrario, el 8,1% de los pacientes tratados con budesonida mejoraron en los criterios microbiológicos establecidos y, en cambio, sólo presentaron este cambio el 3,0% en el grupo placebo.

Tabla 4. Eficacia del tratamiento con budesonida inhalada. Cambios microbiológicos acorde con el grupo a estudio y respecto estado inicial.

	Budesonida Nº casos (%)	Placebo Nº casos (%)	P
Mejoría	8,1%	3,0%	NS
Grupo A	0/14 (0)	0/9 (0)	
Grupo B	1/14 (7,1)	0/6 (0)	
Grupo C	2/19 (10,5)	0/6 (5,5)	
Empeoramiento	24%	24%	NS
Grupo A	4/14 (28,5)	2/9 (22,2)	
Grupo B	2/4 (50)	3/6 (50)	
Grupo C	3/19 (15,7)	3/18 (16,6)	

Grupo A: flora normal. Grupo B: presencia de otras bacterias diferentes de *Pa*. Grupo C: presencia de *Pa*. NS: no significativo.

No se observó influencia de otras variables como la edad o el hábito tabáquico.

4.1.7 DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó una tendencia hacia la mejoría de los síntomas clínicos, la calidad de vida, los parámetros inflamatorios y la función pulmonar en aquellos pacientes con BQnoFQ tratados con budesonida comparados con los sujetos tratados con placebo.

Además, es importante apuntar, que no se objetivó empeoramiento de la infección bronquial en los pacientes con BQnoFQ tratados con budesonida, como podría haber sucedido por el efecto inmunosupresor del corticoide.

El limitado número de la muestra de este estudio conllevó la incapacidad de obtener conclusiones más consistentes. A pesar de ello, como otros estudios previos, nuestro estudio añadió más información científica a la literatura médica, aspecto indispensable para que se puedan realizar revisiones sistemáticas y alcanzar conclusiones definitivas, como ya solicitaba una revisión Cochrane en 2009⁽¹⁷⁴⁾.

Como comentábamos en el apartado de patogenia y patofisiología, existe una base inflamatoria a nivel bronquial en BQnoFQ, incluso cuando el paciente no está agudizado. El tratamiento con glucocorticoides ha sido, durante muchos años en otras patologías que afectan a la estructura bronquial, el tratamiento de elección por su acción inhibidora de diferentes mecanismos inflamatorios y por la mejoría obtenida en los parámetros funcionales⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾. En pacientes con FQ, incluso en fase estable, se ha constatado que los corticoides inhalados disminuyen la intensidad de la inflamación bronquial reduciendo la activación del factor nuclear kappa β y la disregulación de la IL-6 e IL-8, básicas para la persistencia de la inflamación bronquial⁽¹⁷³⁾.

De la misma forma que en la FQ, en las BQnoFQ, hay evidencia de una respuesta inflamatoria crónica. Ello se traduce en la elevación de marcadores inflamatorios, aún cuando el paciente se encuentre fuera de un período de agudización. Escotte y cols⁽¹⁷³⁾ constataron una mejoría tras la administración de fluticasona en los niveles de IL-6 e IL-8, aunque sin cambios a nivel del factor nuclear kappa β como

sucedía en la FQ. De la misma manera, otros estudios⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾ corroboraron esta mejoría de los mediadores inflamatorios en esputo al actuar sobre las glándulas bronquiales y al inhibir, de forma secundaria, la secreción mucosa a este nivel.

Nuestro estudio comparte también muchos de los resultados y conclusiones obtenidos por otros autores. Elborn y cols⁽²¹⁹⁾ analizaron un grupo de 20 pacientes con bronquiectasias de los que 13 fueron tratados con 1500 mcg de betametasona durante 6 semanas. Los autores pudieron observar una mejoría significativa en la reducción del volumen de esputo, FEV₁, pico flujo matutino y de la tos. Tsang y cols⁽²²⁰⁾ más tarde publicaron un estudio en el que incluyeron 24 pacientes con BQnoFQ en el que evaluaron un tratamiento con 1000 mcg al día con fluticasona frente a placebo durante 4 semanas. Observaron que el tratamiento corticoide inhalado a altas dosis permitía disminuir la densidad de leucocitos y las concentraciones de mediadores inflamatorios como la IL-1 β , IL-8, y LTB₄ en muestras de esputo. Comprobaron también una mejoría en el volumen de esputo diario, pero sin incidir en la frecuencia de exacerbaciones, la purulencia del esputo ni en la función pulmonar. En nuestro estudio observamos también una disminución no significativa de IL-8 en el grupo tratado con budesonida, resultado que apoya los datos obtenidos en los estudios comentados. Joshi y cols⁽²²¹⁾, en el 2004, publicaron otro ensayo con una modesta muestra de 20 pacientes tratados con 800 mcg al día durante 4 semanas. Observaron una mejoría funcional, aunque la respuesta post-broncodilatadora podría haber sesgado el resultado a favor del tratamiento inhalado corticoideo. Más tarde, Tsang y cols⁽²²²⁾ estudiaron un grupo de 86 pacientes tratados con 1000 mcg al día de fluticasona durante 52 semanas frente a placebo observando una mejoría de la tos y una reducción significativa del volumen de esputo en los pacientes tratados con fluticasona. Además, se observó una reducción en la frecuencia de exacerbaciones en el grupo con *Pa* (12 pacientes). Sin embargo, ni en el total de pacientes estudiados ni en el grupo con *Pa* se observó mejoría significativa en el resto de las variables estudiadas incluyendo la función pulmonar. Finalmente, Martínez y cols⁽¹⁷⁶⁾ en un estudio con 93 pacientes y de 6 meses de duración observaron mejoría en la disnea, tos, producción de esputo, uso de β 2 de acción corta y calidad de vida, pero sin cambios en la función pulmonar en el grupo tratado con corticoide

(fluticasona 1000 mcg al día) respecto al grupo en tratamiento con la mitad de dosis.

Como en todos los estudios que acabamos de enumerar, nuestro estudio también mostró una tendencia a la mejoría de la sintomatología y calidad de vida de los pacientes con BQnoFQ tratados con budesonida inhalada respecto a aquellos pacientes tratados con placebo. Sin embargo, aunque en alguno de los trabajos mencionados existía una tendencia a la mejora funcional, en ninguno de ellos, como tampoco en nuestro caso, se pudo demostrar una clara mejora de los parámetros funcionales tras tratamiento con corticoides inhalados. Una revisión previa a nuestro estudio ya admitía la posibilidad de mejorar los parámetros clínicos pero, en general, la dificultad de mejorar la obstrucción bronquial⁽²²³⁾. Aunque las características de la propia enfermedad podría haber sido la causa, en la FQ los corticoides inhalados sí han demostrado, en algún estudio puntual, una disminución en la velocidad de deterioro funcional⁽²²⁴⁾.

Es muy importante destacar que a pesar del efecto inmunosupresor que ejercen los corticoides, en nuestro estudio no se objetivaron cambios significativos a nivel microbiológico. En concreto, no se produjo empeoramiento significativo respecto al aislamiento de nuevos gérmenes oportunistas.

Está bien documentado que el tratamiento corticoideo sistémico a largo plazo produce déficit de los mecanismos defensivos en el organismo. Los corticoides tienen la capacidad de provocar disregulación de la inmunidad celular y estimular de forma directa el crecimiento de infecciones oportunistas⁽²²⁵⁾. Por este motivo, el uso de corticoides inhalados, que permiten altas concentraciones de fármaco en las vías aéreas, podría señalarse como contraproducente en pacientes con BQnoFQ, ya que se ha observado hasta un 64% de infección bronquial crónica en estos pacientes⁽⁹⁵⁾. Tsang y cols⁽²²⁰⁾ estudió esta hipótesis pero no encontró diferencias en la densidad de *Pa* o en el número total de bacterias en esputo entre un grupo tratado con budesonida y otro con placebo. Una manera de minimizar los efectos secundarios de este tratamiento sería bajar la dosis de corticoide al asociar un broncodilatador β_2 de larga acción. Martínez-García y cols⁽²²⁷⁾ publicaron en 2012 un estudio en el que 40 pacientes fueron aleatorizados a

realizar tratamiento con 1600 mcg al día de budesonida o una combinación con la mitad de budesonida y formoterol, sin observar diferencias en la función pulmonar, número de exacerbaciones ni en la microbiología del esputo.

Varios de los estudios comentados, y en concreto los liderados por Elborn en 1992⁽²¹⁹⁾, Joshi en 2004⁽²²¹⁾, Martínez⁽¹⁷⁶⁾ en 2006 y por Tsang en 1998⁽²²⁰⁾, 2004⁽²²⁶⁾ y 2005⁽²²²⁾, se agruparon en un metaanálisis publicado en el 2009⁽¹⁷⁴⁾ concluyendo que el corticoide inhalado no produce una mejoría significativa de la función pulmonar y, por lo tanto, se concluye que no hay evidencia significativa para recomendar de rutina tratamiento con corticosteroides inhalados, aunque se podría valorar su uso en determinados pacientes para el control de sus síntomas.

De nuestro estudio se podrían extraer conclusiones similares. Se observó una tendencia a la mejoría en parámetros clínicos, funcionales e inflamatorios. Únicamente se constató un descenso significativo en el nivel de eosinófilos en el esputo de los pacientes tratados con budesonida respecto al placebo. El tratamiento durante 6 meses fue seguro, sin provocar efectos secundarios. Por tanto, aunque son necesarios más estudios, su utilización podría reservarse, como también recomienda la literatura, para mejorar la sintomatología en aquellos pacientes en que se creyera necesario.

4.2 ERRADICACIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA.

4.2.1 JUSTIFICACIÓN

No existe hasta la fecha y hasta donde conocemos ningún estudio prospectivo que haya estudiado la efectividad del tratamiento antibiótico nebulizado precoz en pacientes con BQnoFQ a pesar de su recomendación desde la experiencia con pacientes con FQ en la normativa española⁽²⁸⁾ y la británica⁽⁴²⁾. Por ello son necesarios estudios que muestren de forma objetiva el posible beneficio científico de dichos tratamientos.

Con este segundo estudio que mostramos a continuación queremos demostrar la eficacia y seguridad del tratamiento precoz de tobramicina nebulizada tras un primer aislamiento de *Pa* no mucoide en pacientes con BQnoFQ.

4.2.2 OBJETIVOS

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de tratamiento durante tres meses de tobramicina inhalada tras un curso breve de antibiótico endovenoso en pacientes con bronquiectasias, sin FQ, e infección bronquial inicial por *Pa* no mucoide.

Para obtener el objetivo que habíamos planteado, se abordaron los siguientes aspectos:

- Tiempo libre hasta la aparición de un nuevo cultivo positivo a *Pa* tras el tratamiento.
- Influencia del tratamiento sobre la sintomatología clínica.
- Exacerbaciones secundarias a *Pa* tras el tratamiento.
- Influencia del tratamiento en el número y duración de los ingresos hospitalarios.
- Influencia del tratamiento en el uso de antibióticos.
- Influencia del tratamiento sobre la función pulmonar.
- Influencia del tratamiento sobre la calidad de vida.
- Toxicidad del fármaco y aparición de resistencias.

4.2.3 MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo y con evaluación simple ciego.

El estudio consta de las siguientes etapas:

Período basal: Los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión ingresaban durante 14 días y recibían tratamiento con tobramicina (4mg/kg/día) y ceftacidima intravenosa (150 mg/kg/día). El último día del ingreso se procedía a la aleatorización en dos grupos, A y B, entrando en la fase I.

Fase I: (3 meses de duración)

-Grupo A: recibía tratamiento con tobramicina nebulizada 300 mg, dos veces al día.

-Grupo B: recibía placebo (*cloruro sódico 0.9%*) nebulizado dos veces al día.

Fase II: (12 meses de duración)

-Estudio de seguimiento sin recibir terapia nebulizada ninguno de los dos grupos.

POBLACIÓN A ESTUDIO

La población diana de este estudio eran pacientes con BQnoFQ con infección bronquial inicial por *Pa* cepa no mucoide. Se incluyeron 35 pacientes entre Marzo del 2006 y Marzo del 2009 mayores de 18 años de edad con primer aislamiento de *Pa* en esputo.

Criterios de inclusión:

Los pacientes debían cumplir cada uno de los siguientes criterios para ser elegibles para su admisión en el estudio:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de bronquiectasias por clínica y confirmado con TACAR.
- Cultivo de esputo positivo a *Pa* no mucoide (con criterios de infección bronquial inicial por *Pa*).
- Test de sudor negativo para FQ y muestras de sangre negativas para las mutaciones de la FQ en España más frecuentes.
- Pacientes que hubieran dado previamente su consentimiento informado sobre la participación en el estudio.

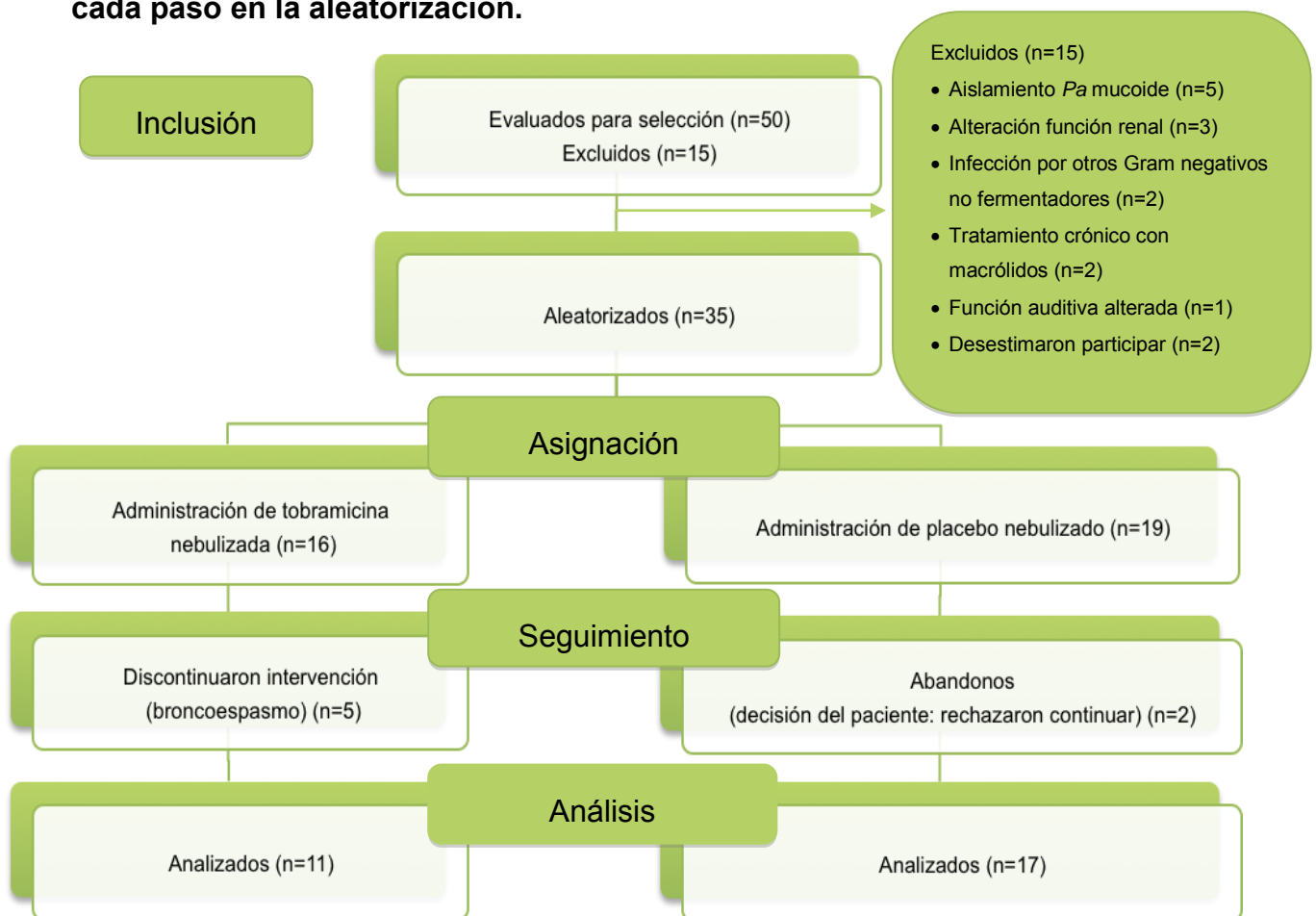
Criterios de exclusión:

Pacientes con cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos de la entrada en el ensayo:

- Pacientes en los que se cumplían criterios de infección bronquial intermitente y crónica por *Pa*, infección por bacterias resistentes a antibióticos usados en el estudio, infección por otras bacterias gram negativas no fermentadoras, o aislamiento de *Pa* mucóide.
- Pacientes con uso concomitante de quinolonas o tratamiento crónico con macrólidos.
- Pacientes con infecciones graves que requiriesen tratamiento con antibiótico.
- Pacientes que no fueran capaces de realizar de forma correcta el tratamiento por vía inhalatoria.
- Pacientes con insuficiencia renal, definida como cifras de urea y creatinina superiores a los límites de normalidad: urea > 60 mg/dl o creatinina >2 mg/ dl.
- Pacientes con deficiencias auditivas (deterioro de la función auditiva medido por audiometría).
- Pacientes con trastornos musculares (Miastenia Gravis, Parkinson).
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Mujeres con vida sexual activa que no emplearan un método anticonceptivo efectivo.
- Pacientes con antecedentes de alergia a cualquiera de los medicamentos en estudio o a sus excipientes.

- Pacientes afectados de enfermedades de cualquier etiología cuya esperanza de vida fuera inferior a dos años.
- Empleo de agentes en investigación o no registrados en los 30 días anteriores a la entrada en el estudio.

Figura 3. Estudio tobramicina. Diagrama escalonado de participantes a través de cada paso en la aleatorización.



Criterios diagnósticos

El diagnóstico de bronquiectasias fue realizado mediante TACAR. Se precisó negatividad para el test de sudor y análisis de sangre negativo para las mutaciones más frecuentes para FQ en España⁽²⁰⁹⁾.

Los pacientes eran seguidos con anterioridad a la entrada en este estudio según el protocolo estándar clínico de nuestra institución con cultivo de esputo cada 3 meses.

Una primera infección se definió cuando se obtuvo un aislamiento de *Pa* con al menos 2 cultivos negativos en los 6 meses previos.

Tras el primer aislamiento de *Pa* no mucoide, los pacientes eran tratados con ceftazidima y tobramicina endovenosa durante 14 días en el primer mes de la detección inicial de la bacteria. Durante su estancia en el hospital se testó, previo a la aleatorización generada por ordenador, la tolerancia a la tobramicina nebulizada. La asignación del tratamiento fue ciega hasta finalizar el estudio. A los pacientes se les instruyó para la preparación correcta de la nebulización por la enfermería de nuestro servicio de neumología. Tras finalizar el tratamiento endovenoso, y ya en su domicilio, un grupo de pacientes recibió 300 mg de tobramicina nebulizada (Tobi[®]), dos veces al día, durante tres meses. Al grupo placebo se le proporcionó tratamiento con una solución de cloruro de sodio al 0.9%. El tratamiento nebulizado se administró mediante un nebulizador tipo jet, concretamente Pari LC Plus[®] (Pari, UK) con un compresor de alta presión (CR 60, Medic-Aid, UK) que ha demostrado su utilidad para la idónea nebulización de Tobi[®](228). También se cumplieron de forma correcta las directrices establecidas por la British Thoracic Society⁽²²⁹⁾ para la utilización de nebulizadores. Tras finalizar el periodo de tratamiento nebulizado de tres meses ambos grupos fueron seguidos durante 12 meses.

MONITORIZACIÓN

Síntomas

Durante los tres primeros meses, todos los pacientes fueron controlados mensualmente y posteriormente fueron visitados en el quinto, séptimo, noveno, duodécimo y quinceavo mes de estudio. En todas las visitas médicas se

registraron el número de exacerbaciones, el número de admisiones hospitalarias, así como los días de hospitalización. En las exacerbaciones, definidas por aumento de la tos, disnea y aumento del volumen y purulencia del esputo⁽²³⁰⁾, era permitido el uso de antibióticos orales. En el caso que precisara ingreso hospitalario por agudización el tratamiento era decidido por el médico del Servicio de Urgencias, ajeno al estudio.

Pruebas complementarias

En cada visita control y en caso de agudización o admisión hospitalaria una muestra de sangre y esputo eran analizadas. Se realizó tinción de Gram de la muestra de esputo así como y estudio microbiológico⁽²¹⁷⁾. Todas las muestras se cultivaron en agar sangre, medio de McConkey y Saboraud y se realizó estudio con cultivo semicuantitativo con asa calibrada, detectándose por encima de 10^6 UFC/ml (unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra). Los microorganismos aislados fueron identificados por medios estandarizados o automatizados y el antibiograma se realizó según la técnica de Kirby-Bauer⁽²¹⁸⁾.

Se registró prueba de función pulmonar con capacidad vital forzada (FVC) y volumen forzado espiratorio en el primer segundo (FEV_1) de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana Torácica⁽²³¹⁾, así como registro de pO_2 y pCO_2 , al inicio y al final del estudio.

Se realizó prueba de agudeza auditiva de forma bilateral en frecuencias entre 500 and 8000 Hz⁽²³²⁾ y se cumplimentó el cuestionario de St. George⁽¹⁴¹⁾ también al inicio y al final del estudio.

4.2.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar. La prueba de T-student apareada se usó para comparar medias (Test de U de Mann-Whitney cuando fue necesario). El test de Chi-cuadrado (Test de Fisher, cuando se consideró apropiado) se usó para comparar proporciones.

El análisis estadístico se realizó usando el paquete de software SPSS v.18.0 (SPSS Inc., USA). El efecto del tratamiento se consideró significativo con valores de $p \leq 0,05$.

4.2.5 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Comité Ético de Investigación Clínica; número: 156/2005).

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado tras explicarles de manera explícita y clara el protocolo de estudio.

4.2.6 RESULTADOS

Los 35 pacientes que se incluyeron en el estudio se distribuyeron en ambos grupos sin objetivar diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas basales de los sujetos tras el tratamiento antibiótico endovenoso y antes del tratamiento nebulizado.

Tabla 5. Estudio tobramicina. Características de los pacientes al inicio del ensayo clínico

Características	Tobramicina (n=16)	Placebo (n=19)
Sexo (♂/♀), n	10/6	9/10
Edad (años), media (SD)	69,36 (±2,10)	70,11 (±1,93)
Tabaco, n (%)		
Fumadores	2 (12,5%)	2 (10,52%)
Ex fumadores	9 (56,25%)	7 (36,84%)
No fumadores	5 (31,25%)	10 (52,6%)
FVC (% predicho), media (SD)	63,58 (±15,58)	61,85 (±21,45)
FEV ₁ (% predicho), media (SD)	56,81 (±21,30)	55,30 (±30,33)
pCO ₂ (mmHg), media (SD)	42,35 (±2,57)	43 (±7,11)
pO ₂ (mmHg), media (SD)	72,91 (±10,6)	74,75 (±11,87)
VSG (mm/h), media (SD)	19,64 (±10,56)	25,55 (±19,57)
PCR (mg/dl), media (SD)	1,36 (±2,90)	0,43 (±0,50)
Leucocitos (x 10 ⁹), media (SD)	8440 (±2950)	7777,77 (±3493)

FVC, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva, SD, desviación estándar.

Cinco pacientes dejaron el estudio durante el primer mes de tratamiento con tobramicina nebulizada por broncoespasmo. Analizando el FEV₁ de estos pacientes observamos que tenían un FEV₁ menor, aunque no de forma

significativa ($p=0,052$), respecto el resto de pacientes (Tabla 6). Dos pacientes pertenecientes al grupo placebo abandonaron el estudio durante el primer mes por razones ajenas al tratamiento.

Tabla 6. Estudio tobramicina. Comparación de los pacientes que abandonaron el estudio por disnea respecto al resto.

	Pacientes que abandonaron por disnea (n=5)	Resto de pacientes (n=30)	P
Edad (años), media (SD)	74,4 (69-79)	69,1 (53-83)	0,19
FVC (% del predicho), media (SD)	57,7 (38,6-75,0)	63,9 (35,0-99,0)	0,46
FEV1 (% del predicho), media (SD)	34,8 (21,4-44,6)	58,0 (21,5-116,0)	0,052

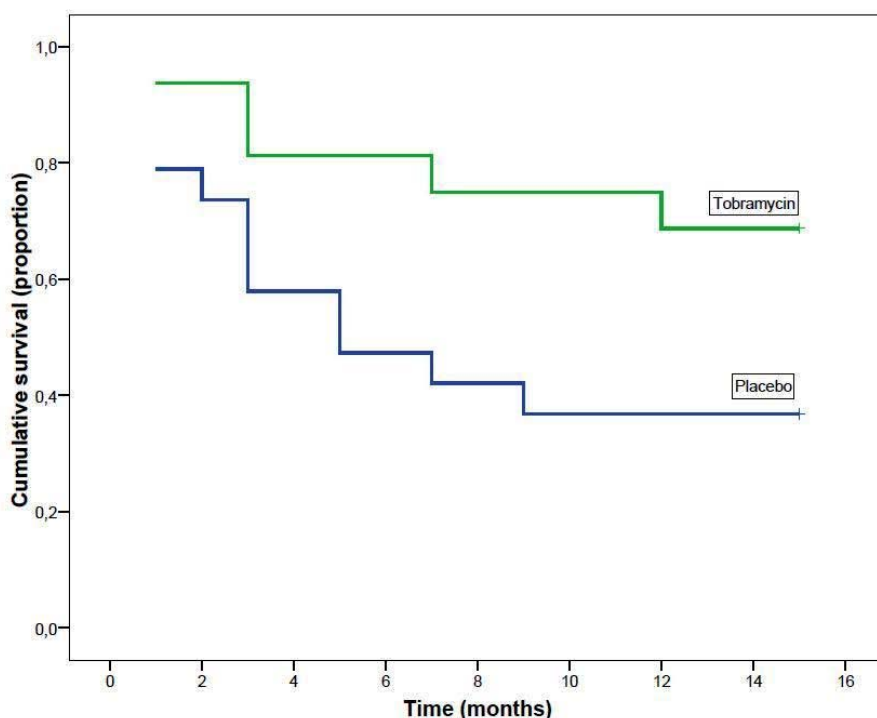
FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; SD, desviación estándar.

Resultados microbiológicos

La proporción de pacientes sin aislamiento de *Pa* al finalizar el primer mes (y bajo tratamiento con tobramicina nebulizada versus placebo) fue del 90,0% en el grupo tratado con tobramicina y del 76,5% en el grupo placebo. Al final del estudio los porcentajes fueron del 54,5% y 29,4% en el grupo tratado con tobramicina y placebo, respectivamente.

La siguiente figura muestra una diferencia estadísticamente significativa en la tasa acumulada de colonización por *Pa* entre ambos grupos ($p = 0,048$).

Figura 4. Estudio tobramicina. Curva de Kaplan-Meier para la recurrencia de *Pseudomonas aeruginosa* en BQnoFQ según el grupo de tratamiento.



El análisis de supervivencia con la curva de Kaplan-Meier nos ha permitido, a su vez, valorar la media estimada de meses hasta la aparición de *Pa* siendo en el grupo placebo de 5,65 meses con un intervalo de confianza entre 3,5 y 7,85 frente a 9,9 en el grupo tobramicina con un intervalo de confianza entre 7,48 y 12,3, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p: 0,044$).

En ningún momento del estudio se detectó resistencia a la tobramicina por parte de *Pa*. Otros organismos oportunistas pudieron ser identificados en el esputo de dos pacientes del grupo de tratamiento con tobramicina: *Stenotrophomonas maltophilia* (1 paciente), y *Achromobacter xylosoxidans* y *Pseudomonas putida* (1 paciente); y en el cultivo de esputo de 6 pacientes del grupo placebo: *Pseudomonas fluorescens* (1 paciente), *Stenotrophomonas maltophilia* (2 pacientes), *Aspergillus spp* y *Nocardia spp.* (1 paciente), *Stenotrophomonas*

maltophilia, *Aspergillus spp.*, y *Comamonas spp.* (1 paciente), y *Acromobacter anthropi* y *Stenotrophomonas maltophilia* (1 paciente).

Resultados clínicos

Tanto el número de exacerbaciones como el número de días de hospitalización fueron significativamente menores en el grupo tobramicina que en el grupo placebo.

Los días en los que se precisó uso de antibiótico (ya fuera oral o parenteral) fue mayor en el grupo placebo, aunque sin significación estadística ($p=0.052$).

Tabla 7. Estudio tobramicina. Resultados clínicos

	Tobramicina (n=16)	Placebo (n=19)	P
Nº de exacerbaciones, media (SD)	1,27±1,62	2,5±1,63	0,04
Nº de admisiones, media (SD)	0,06±0,25	0,47±0,51	0,04
Días de admisión, media (SD)	0,90±3,01	13,56±22,64	0,03
Días de uso de antibiótico, media (SD)	8,4 (11,2)	19,1 (24,4)	0,052

SD, desviación estándar.

Resultados analíticos, funcionales y en la calidad de vida

De forma global, aunque de forma no significativa, se encontró una tendencia a la mejoría en varios del resto de parámetros analizados; analíticos y funcionales (Tabla 8), y en la calidad de vida (Tabla 9), a favor del grupo de tratamiento con tobramicina respecto el grupo placebo.

Tabla 8. Estudio Tobramicina. Resultados analíticos y funcionales

	Budesonida (n=16)	Placebo (n=19)	P
VSG, cambio (mm/h)	-3,25 (± 16,6)	10,72 (±18,47)	0,11
PCR ,cambio (mg/dl)	-0,67 (±2,01)	2,04 (±4,24)	0,09
Leucocitos, cambio (x10 ⁹ /L)	1436 (±3119)	785,71 (±4544)	0,69
FVC, cambio (%)	-2,55 (±6,26)	1,35 (±12,17)	0,36
FEV ₁ , cambio (%)	-0,78 (±5,12)	1,46 (±6,23)	0,36
pO ₂ , cambio (mmHg)	-10,97 (13,19)	0,25 (±19,37)	0,18
pCO ₂ , cambio (mmHg)	5,72 (±14,84)	-5,77 (±21,11)	0,20

VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, Proteína C reactiva; FVC, Capacidad vital forzada; FEV₁, Volumen espiratorio forzado en un segundo.

Tabla 9. Estudio Tobramicina. Resultados en la calidad de vida

	Al inicio			Cambio		
	Tobramicina	Placebo	P	Tobramicina	Placebo	P
Síntomas	40,8 ± 26,0	32,3 ± 24,7	0,34	-18,9 ± 32,2	-10,5 ± 5,4	0,48
Actividad	48,4 ± 24,0	33,9 ± 31,6	0,19	-15,2 ± 41,3	-1,2 ± 8,1	0,31
Impacto	30,8 ± 15,6	18,2 ± 16,6	0,08	-12,9 ± 22,3	-3,3 ± 18,4	0,19
Total	37,8 ± 18,3	26,5 ± 22,2	0,16	-14,6 ± 27,9	-4,9 ± 26,4	0,31

Cambio = Diferencia entre el inicio y el final de cada periodo de estudio. Los valores están expresados en medias (± SD).

Efectos secundarios

No se observaron cambios significativos en ninguno de los grupos en cuanto a su capacidad auditiva y estudio de la función renal.

4.2.7 DISCUSIÓN

Toda infección bronquial crónica por *Pa* en BQnoFQ viene precedida de un periodo con infección inicial e intermitente, de forma similar a lo que ocurre en FQ⁽²³³⁾. Al ser la infección bronquial crónica por *Pa* uno de los eventos más deletéreos en BQnoFQ, parece que debería ser importante intentar la erradicación, o por lo menos retrasarla, cuando existe constancia de un primer aislamiento de *Pa*^(96-97, 98).

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio aleatorizado y controlado con placebo que intenta probar que la erradicación temprana de *Pa* en BQnoFQ puede ser posible y beneficiosa para el paciente.

Como se ha comentado, muchas de las opciones terapéuticas en BQnoFQ han sido extrapoladas de las terapias administradas a los pacientes con FQ al suponerse un beneficio parecido dadas las similitudes que comparten en su patogenia. Sin embargo, no todas las terapias eficaces en FQ⁽²³⁴⁾ son igualmente beneficiosas en pacientes con BQnoFQ⁽¹⁴⁸⁾

En este estudio mostramos que tres meses de tratamiento nebulizado con tobramicina, tras 14 días de tratamiento endovenoso con ceftazidima y tobramicina, es efectivo para erradicar *Pa* en pacientes con BQnoFQ tras su primer aislamiento en esputo. No incluimos a los pacientes con *Pa* con cepa mucoide dado que este fenotipo presenta unas características estructurales que interpone una barrera a los antibióticos. Este fenotipo reduce la bioactividad del tratamiento con aminoglucósidos⁽²³⁵⁾ y, por lo tanto, se asocia a un menor porcentaje de éxito del tratamiento erradicador⁽²³⁶⁾.

En nuestro estudio el tratamiento antibiótico nebulizado permitió la erradicación de *Pa* en 90,9% de pacientes en el primer mes, manteniendo al 54,5% de los pacientes libres de *Pa* a los 15 meses, al finalizar el estudio. En cambio, el 70,1% de los pacientes del grupo placebo habían presentado nuevo aislamiento de *Pa*, en al menos una ocasión, tras este mismo período.

En la literatura encontramos un único trabajo que intenta dar respuesta a la cuestión que intentamos responder en nuestro estudio. Se trata de un estudio retrospectivo en el que White⁽²³⁷⁾ y cols. analizan las tasas de erradicación en 30 pacientes que fueron tratados entre enero del 2004 y 2010 con diferentes fármacos activos frente *Pa* y en diferentes pautas terapéuticas: dos tratamientos antipseudomónicos endovenosos distintos y ciprofloxacino oral asociado o no a colistina nebulizada. Como resultado, muestran unas tasas de erradicación similares a nuestro estudio, alcanzando un 80% inicialmente y un 54,2% al final del estudio (14,3 meses de duración). Al 45,8% restante, por tanto, se le aisló de nuevo *Pa*, a los 6,2 meses de media⁽²³⁷⁾, de forma similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En estudios realizados sobre el tratamiento de la infección inicial de *Pa* en FQ se han descrito diferencias en la duración de la erradicación de acuerdo con los criterios de selección, determinadas pautas de tratamiento y medición de resultados⁽²³³⁾. Sin embargo, las tasas de erradicación en esta enfermedad⁽²³⁸⁻²⁴²⁾, parecen ser mayores que aquellas obtenidas en pacientes con BQnoFQ en nuestro estudio. Estas diferencias se podrían explicar por varios factores. En los pacientes con BQnoFQ, la infección por *Pa* aparece en fases más severas de la enfermedad que cursan con obstrucción bronquial grave⁽²⁴³⁾. La existencia de una mayor obstrucción bronquial puede reducir la distribución del antibiótico nebulizado, de manera que podría no llegar de forma correcta al lugar de la infección. Además, la misma inflamación grave pulmonar y el daño tisular pueden limitar la probabilidad de erradicación de la *Pa*. Se ha visto también que en las vías aéreas inferiores de los pacientes con BQFQ el aclaramiento de la tobramicina podría ser más lento, lo que podría favorecer la erradicación de la *Pa* en esta población⁽²⁴⁴⁾. Así que, dadas las diferencias entre pacientes con BQFQ y BQnoFQ, no se puede asegurar que el beneficio del uso precoz del tratamiento antibiótico inhalado en BQFQ sea extrapolable a los pacientes con BQnoFQ. Por este motivo creemos importante el estudio que presentamos.

Si comparamos la erradicación tras el aislamiento inicial de *Pa* de nuestro estudio, con aquella conseguida en otros ensayos clínicos en el mismo tipo de

pacientes (BQnoFQ) tratados con antibioticoterapia nebulizada pero con infección bronquial crónica por *Pa*, sí que percibimos el beneficio de la administración precoz del antibiótico nebulizado. En efecto, Orriols y cols⁽¹⁹⁴⁾ en el primer estudio realizado con antibioticoterapia nebulizada en pacientes (BQnoFQ) con infección bronquial crónica, todos los pacientes recidivaron a los 12 meses de seguimiento. En el estudio de Drobnic y cols⁽¹⁹⁶⁾ la erradicación fue de un 29,6% a los 12 meses, en el de Barker y cols.⁽¹⁹⁵⁾ fue del 35% a las 6 semanas y en el de Scheinberg y Shore⁽¹⁹⁷⁾ fue del 22,2% a las 56 semanas.

Al comparar la función pulmonar al inicio de nuestro ensayo clínico en pacientes con aislamiento inicial (FEV₁ 56,8%), respecto a aquella en pacientes con *Pa* crónica podemos observar, aunque el tiempo de cada estudio es muy variable, que no existen diferencias destacables en el valor de FEV₁: 62,3% en el estudio de Orriols⁽¹⁹⁴⁾, 51,8% en el de Drobnic⁽¹⁹⁶⁾ y cols, 56,8% en el de Barker y cols.⁽¹⁹⁵⁾, y del 51,7% en el de Scheinberg y Shore⁽¹⁹⁷⁾. Aunque se podría pensar que una mayor erradicación en el aislamiento inicial respecto a los pacientes con infección bronquial crónica es posible debido al mejor estado basal de los pacientes en aquel momento, la clave en la posible erradicación parece ser las características de la bacteria⁽¹⁸⁹⁾. El comportamiento de *Pa* no es el mismo en la infección inicial que en la crónica. Contra más rápido se incide sobre *Pa* menos tiempo habrá tenido de armarse con todos sus mecanismos de virulencia para hipermutar y formar biofilms que impiden la actuación del antibiótico dándole capacidad para persistir en la mucosa bronquial.

En nuestro estudio demostramos que la erradicación de *Pa* con antibiótico tiene un notable impacto clínico. Se produjo una reducción significativa en las exacerbaciones, número y días de hospitalización, así como una tendencia a la en parte del resto de parámetros analíticos, funcionales y de calidad de vida en aquellos pacientes a los que se les administró el antibiótico nebulizado. Por el contrario, las evidencias convincentes del beneficio clínico en FQ de una temprana intervención son escasas⁽²⁰⁸⁾. Se ha sugerido que los pacientes jóvenes con FQ e infección temprana por *Pa* tienen síntomas mínimos y una enfermedad

moderada pulmonar en muchas ocasiones lo que no permite evidenciar cambios significativos⁽²⁴⁴⁾.

Es muy importante conocer cuándo administrar la terapia antimicrobiana ya que existe un periodo ventana en el que fuera de él lo más probable es que la administración del tratamiento no consiga erradicar *Pa*. Aunque los pacientes en nuestro estudio recibieron terapia después de la detección del primer cultivo positivo para *Pa*, el paciente pudo haber sido ya infectado meses previos a la visita retrasando así el inicio del tratamiento. La infección crónica por FQ se ha definido también por un aumento de anticuerpos específicos en suero⁽²⁴⁵⁾. La presencia de estos anticuerpos se ha usado incluso para identificar los pacientes que fallan en eliminar *Pa*⁽²⁴⁶⁾ y para excluir a pacientes del tratamiento erradicador antibiótico porque se considera que no va a ser efectivo⁽²³⁹⁾. En pacientes con BQnoFQ, estos anticuerpos específicos para *Pa* están presentes de forma similar a como ocurre en FQ⁽⁹⁶⁾. Es razonable pensar así que también podrían ser una herramienta en pacientes con BQnoFQ y poder decidir de modo más acertado los candidatos a realizar terapia antibiótica erradicadora.

En cinco de nuestros pacientes (un 14,3%), el tratamiento con tobramicina nebulizada se tuvo que suspender por disnea, efecto secundario ya observado en porcentaje oscilante (5,8-24%) en otros estudios⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾. De forma característica dichos pacientes poseían un FEV₁ muy disminuido, lo que sugiere que el FEV₁ puede ser un factor de riesgo para este efecto secundario⁽¹⁹⁶⁾.

No se observaron alteraciones significativas en cuanto a la función renal y auditiva, hechos que apoyan el alto margen de seguridad del tratamiento nebulizado con tobramicina en estos aspectos^(97, 194, 196).

Además, no se observó aislamiento de *Pa* resistente a tobramicina. Y tampoco se observó una tasa más alta de microorganismos oportunistas en el grupo de tratamiento comparado con el placebo.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio y teniendo en cuenta el bajo coste de este tratamiento respecto al de tratar de manera crónica a los pacientes

con FQ crónicamente infectados, el tratamiento erradicador para *Pa* en pacientes con BQnoFQ podría ser recomendado. El uso adicional de tratamiento sistémico, como el que se administró en nuestro estudio, puede estar justificado por la dificultad para hacer llegar a todas las áreas del pulmón el tratamiento nebulizado dada la obstrucción bronquial y la severidad de la enfermedad en este tipo de pacientes.

Además, la monoterapia con antibiótico nebulizado ha demostrado una tasa de éxito similar a aquella vista con terapia en combinación en FQ⁽²³³⁾, y la administración en régimen de 3 meses se ha comprobado más efectiva que otro tipo de regímenes cortos⁽²⁴⁷⁾ pudiendo ser adecuado en pacientes con BQnoFQ. Otros estudios con muestras mayores de pacientes y mayor tiempo de seguimiento podrían corroborar e incluso mejorar nuestros resultados.

5 CONCLUSIONES

El tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados en BQnoFQ:

- Produce disminución de la inflamación a nivel bronquial y una mejoría clínico-funcional y de la calidad de vida. Una mayor muestra podría llegar a obtener significación estadística.
- La utilización de budesonida inhalada no empeoró la infección bronquial. En este sentido, su utilización durante el tiempo de estudio parece segura.
- Su uso, al menos como tratamiento sintomático puntual en aquellos pacientes que presentan hiperrespuesta bronquial clínica, puede recomendarse.
- Creemos que son necesarios aún más estudios para aclarar de forma definitiva si los corticoides inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ deberían usarse de manera crónica.

El tratamiento antibiótico con tobramicina nebulizada en BQnoFQ y primer aislamiento de Pa:

- Es útil en la erradicación de *Pa* no mucoide.
- Retrasa el tiempo hasta un nuevo aislamiento de *Pa* en aquellos pacientes en los que no se consigue la erradicación del patógeno.
- Reduce el número de exacerbaciones, días de hospitalización y aumenta los días libres de tratamiento.

- Promueve la mejoría de los síntomas clínicos y parámetros inflamatorios.
- Es, en general, seguro. No empeora la función renal ni la agudeza auditiva. No obstante, hay que destacar la posibilidad en algunos pacientes de disnea que impide la continuación del tratamiento.

6 ARTÍCULOS GENERADOS EN RELACIÓN A ESTA TESIS DOCTORAL

6.1 Referencias Directas: artículos publicados.

- Primer ensayo clínico publicado en *Internal Journal Clinical of Pharmacy* (Factor Impacto 2012:1.265; 2015: 1.348)

Int J Clin Pharm (2012) 34:644–650
DOI 10.1007/s11096-012-9659-6

RESEARCH ARTICLE

Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis

Rosana Hernando · María Estrella Drobnic ·
María Jesús Cruz · Adelaida Ferrer ·
Pilar Suñé · J. Bruno Montoro · Ramon Orriols

Received: 17 December 2010 / Accepted: 16 May 2012 / Published online: 9 June 2012
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

Abstract *Objective* The therapeutic benefit of inhaled corticoids in bronchiectasis not due to cystic fibrosis is still not well documented. The aim of the present study was to assess the efficacy and safety of inhaled corticoids in this disease. *Setting* This study was conducted at a tertiary university hospital in the city of Barcelona, Catalonia, (Spain). *Method* A prospective, double-blind, parallel, placebo-masked study was conducted. Seventy-seven patients (40 women; mean age: 68 years) were randomly assigned to receive either 400 mcg budesonide twice daily or placebo and were regularly reviewed for six months. *Results* Differences in forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second between the beginning and end of the study were not significantly lower in the budesonide group than in the placebo group, either in absolute values [−17.4 (386.9) versus −21.4 (375.5)] or in percentages [−1.9(9.5)

versus −2.8 (11.6)]. Microbiological criteria applied to evaluate changes between the beginning and end of the study showed no worsening in the budesonide group compared with the control group, whereas a non-significant improvement was obtained in 8.1 % of cases in the budesonide group compared to 3 % in the placebo group. Although significance was only achieved for sputum eosinophils ($p = 0.021$), a consistent tendency towards improvement was also observed in secondary end-points (symptoms, number and duration of exacerbations, quality of life, sputum cytology and interleukin-8) in the budesonide group. *Conclusion* Although further studies are required, inhaled corticoid treatment may be efficacious and safe in bronchiectasis not due to cystic fibrosis.

Keywords Bronchiectasis · Budesonide · Inhaled corticoid

R. Hernando · M. E. Drobnic · M. J. Cruz · R. Orriols
Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron,
119-129, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain

R. Hernando
Parc Sanitari St. Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona,
Catalonia, Spain

M. E. Drobnic · M. J. Cruz · R. Orriols
CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona,
Catalonia, Spain

A. Ferrer
Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

P. Suñé · J. B. Montoro (✉)
Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain
e-mail: bmontoro@vhebron.net

Impact of findings on practice

- Inhaled corticosteroids may improve the overall condition of patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis.
- A 6-month inhaled corticoid treatment appears not to worsen chronic bronchial infection in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis.

Introduction

Bronchiectasis constitutes the final stage in a series of pathological processes that cause dilatation and persistent inflammation of the bronchial tree. This inflammation stems from the maintained, uncontrolled migration of

neutrophils to the area affected by the imbalance of cytokines released by epithelial cells and macrophages [1]. Patients with bronchiectasis suffer recurrent bronchial infections, probably facilitated by the existing chronic inflammation, a fact is reported by some authors as the vicious circle of bronchiectasis in which inflammation and infection are self-maintained [2].

Corticoid Inhalation delivers the drug directly to the airways where it acts locally and minimises the systemic side effects associated with oral or parenteral administration [3]. The anti-inflammatory efficacy of inhaled corticosteroids in the bronchial tree has been demonstrated in inflammatory airway diseases such as asthma [4] and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [5]. Patients with bronchiectasis could benefit from the anti-inflammatory effect of these drugs although, owing to their immunosuppressant effect [6], the frequency and severity of bronchial infections could be increased. Two recent reviews [7, 8] suggested there is still insufficient evidence to support the use of corticoids in patients with bronchiectasis secondary or not to cystic fibrosis. However, inhaled corticosteroids are frequently used in clinical practice in these patients with symptoms of bronchial hyperreactivity or because it is believed that these drugs could reduce inflammation in this disease.

Aim of the study

The present work aimed to evaluate the efficacy and safety of inhaled budesonide in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis using a study which included follow-up of clinical-functional variables, quality of life, inflammatory parameters and bacteriological findings.

Method

A prospective, 6-month, randomised, double-blind, parallel, placebo-masked clinical trial was conducted. Randomisation was performed by hospital pharmacy personnel and the treatment assignment was not revealed to the study investigators until all participants had completed the study. Randomisation was performed to ensure that all treatment groups were balanced. Patients were divided into two groups: one received 400 mcg of inhaled budesonide administered by a metered-dose inhaler using a spacer chamber (Nebuhaler®) twice daily, and the other a placebo by a metered-dose inhaler with a spacer chamber. Eight hundred mg of budesonide daily were used since this is the dose usually recommended in other inflammatory airway diseases such as asthma or COPD [4, 5]. Patients were instructed in the inhalation technique by the same

physician (MED) according to the recommended instructions [9]. The follow-up period was six months. Adherence and compliance were assessed following the count of returned (used and/or unused) medication.

Over a 3-year period, 77 consecutive patients aged 18 or over (mean: 68.06; range: 40–85) previously seen at the Pneumology Outpatient Clinic of our centre and who fulfilled the study requirements were assessed. The diagnosis of bronchiectasis was made by the same pneumologist (RO) and confirmed by a radiologist based on a high-resolution chest CT. Sweat test and blood analysis for the most frequent cystic fibrosis mutations in Spain were negative [10]. Bronchiectasis aetiology was: idiopathic (budesonide group $n = 31$), post-tuberculous ($n = 26$), post-pneumonia ($n = 10$), IgG deficiency ($n = 3$) and others ($n = 7$). Patients had to be clinically stable of their basal disease. Exclusion criteria were corticosteroid treatment or acute exacerbations in the previous 30 days, allergy to budesonide, bronchial asthma, any other chronic disease, e.g. heart, kidney and liver failure, and any other illness with life expectancy under 2 years that could interfere with the study.

Symptom severity or frequency was measured every month on a scale of 0–3 similar to that reported by Portenoy et al. [11]. Cough and sputum production were measured as follows: 0: absent, 1: rarely, 2: frequently, 3: constantly, and dyspnoea as: 0: absent, 1: becoming short of breath when hurrying on the level or walking up a slight slope, becoming short of breath when walking at one's own pace on the level, and 3: breathlessness on leaving home or when dressing or undressing. Fever was measured as follows: 0: $<37^{\circ}\text{C}$, 1: $37\text{--}37.5^{\circ}\text{C}$, 2: $37.6\text{--}38^{\circ}\text{C}$, 3: $>38^{\circ}\text{C}$. The symptom scale was explained by the same physician (MED). At each visit, this physician asked the patients to classify all symptoms observed throughout the month and checked whether the patient had followed the correct criteria. Exacerbation episodes were defined as worsening of more than 48 h' duration of at least three of the four symptoms. The number of treatment days in cases of exacerbation, whether ambulatory or with hospitalisation, was also recorded. Patient quality of life was evaluated by the St. George's Questionnaire [12] at baseline and at the end of the study. Forced vital capacity (FVC), forced respiratory volume in the first second (FEV1) and bronchodilator test were evaluated according to the American Thoracic and European Respiratory Societies criteria [13] at the beginning and end of the study. The bronchodilator test was considered positive if an increase of 200 ml and 12 % was recorded in FEV1 after salbutamol administration by a metered-dose inhaler.

Spontaneous sputum samples were collected monthly from all patients. Sputum was processed by the technique described by Pizzichini et al. [14]. Sputum was separated microscopically from contaminating saliva. The selected portion was placed in a test tube, weighed and mixed with

four volumes of dithiotheitol solution. The preparation was vortexed for 15 s and then rocked gently for 15 min and 4 volumes of Dulbecco's PBS were added. The suspension was filtered through a 48- μ m nylon gauze (Millipore Corporate Headquarters, MA, USA) and centrifuged at 2,500 rpm for 10 min. The result obtained was a cell pellet and a supernatant solution. The supernatant was separated and stored at -80°C for inflammatory marker analysis. The cell pellet material was resuspended in 500–1,000 μ l (depending on macroscopic estimation of the sediment size) of Dulbecco's PBS. Total cell count and cell viability were determined. The cell suspension was then mixed with Dulbecco's PBS to obtain a quantity of $0.6 - 1 \times 10^6$ cells/ml of suspension. Cytospin cell preparations were then prepared using a cytocentrifuge. Cytospin slides with 400 cells per slide were stained with May-Grünwald-Giemsa to obtain the cell count. Sputum samples weighed more than 0.05 g, with 60 % viability and less than 20 % squamous cells. IL-8 levels in the supernatant of patient sputum and serum samples were determined by ELISA (Bender Medsystem, USA) at the beginning and end of the study.

A sputum sample was shipped to the laboratory after each monthly visit and also in cases of exacerbation or admission. A quantitative bacteriological culture was performed and tobramycin sensitivity was determined. The sputum sample, after determination of its quality by Gram staining [15], was studied microbiologically. All samples were cultured conventionally in blood agar, McConkey and Saboraud media and semiquantitatively cultured with calibrated loop, and over 10^6 colony-forming units per millilitre (CFU/ml) of sample were detected. Isolated microorganisms were identified by standardised or automated means and the antibiogram performed using the Kirby-Bauer technique [16]. According to baseline microbiological findings, patients were classified as those with normal flora (Group A), presence of bacteria other than *Pseudomonas aeruginosa* (Group B) and presence of *P. aeruginosa* (Group C). Microbiological worsening was considered when any germ of groups B or C was isolated in a group A case, when any group C germ was isolated in a group B case or if, in a group C case, another non-fermenting gram-negative bacillus was isolated in the study. Improvement was considered if, during the study, a patient could not be included in his/her group and was changed to a better microbiological group (from C to B or A; from B to A).

The study was approved by the Ethics Committee of our centre. All patients gave their written informed consent prior to inclusion in the study.

Statistical analysis

Statistical analysis of efficacy was made only in patients who completed the treatment period. Initially, a confirmatory

analysis was made to assess the comparability of the two study groups. For descriptive purposes, conventional mean, standard deviation and frequency tables were used, regardless of the distribution pattern.

No sample size was measured in this study, since the outcome of therapeutic interventions in bronchiectatic patients is not well established. Thus, the nature of the study was essentially exploratory and no sample-size calculations were made.

Functional parameters (FVC and FEV1) and microbiological changes between baseline and the end of the study were the primary end-points for evaluating efficacy and safety, respectively. Safety was evaluated under intention-to-treat conditions. Student's *t* test was used to compare means (Mann-Whitney *U* test, when necessary). Chi-square test (Fisher's exact test, when necessary) was used to compare proportions.

The potential influence of other variables, such as age, smoking or initial bacteriological group, was also studied by multiple regression and analysis of variance (Kruskal-Wallis test, when necessary). Statistical analysis was made using the SPSS v.12.0 (SPSS Inc. USA) software package. For single outcome comparisons, the treatment effect was considered if *p* values were 0.05 or less.

Results

Characteristics at the start of the study

Initially, seventy-seven patients were included in the clinical trial. Seven did not complete the study: three died from respiratory failure (all of the placebo group) and four voluntarily decided to abandon the study (three of the placebo group and one of the budesonide group). Patients were distributed in two study groups. No statistically-significant differences were found in any of the clinical or demographic characteristics at the start of the study (Table 1). Except for cough after inhalation (two patients in the placebo group and three in the budesonide group), no other adverse effects were observed.

Clinical-functional criteria and quality of life

At the end of the study, greater preservation, though without statistical significance, of all the functional parameters studied was observed in the budesonide-treated group (Table 2).

Mean total score of pulmonary symptoms between the beginning and end of the study showed no significant differences, although a tendency ($p = 0.105$) towards improvement was observed in the budesonide group (-0.70 ± 2.08) compared with the placebo group (-0.18 ± 2.5 %). Similarly, a tendency towards improvement in the remaining clinical

Table 1 Patient characteristics prior to the start of the study (n = 70)

Characteristics	Budesonide (n = 37)	Placebo (n = 33)
Sex: male/female	15/22	19/14
Age (years)	68 (8.2)	66 (9.0)
Smoking status		
Non-smokers	24 (64.9 %)	16 (48.5 %)
Smokers; pack-year	2 (5.4 %); 37.5 (3.5)	2 (6.1 %); 101 (26.9)
Ex-smokers; pack-year	11 (29.7 %); 34.6 (22.6)	15 (45.5 %); 46.7 (26.9)
Bronchiectasic lobes	3.65 (1.83)	3.79 (1.69)
FEV ₁ %	64.6 (25.1)	64.7 (27.0)
FEV ₁ (ml)	1,554.4 (806.5)	1,501.8 (564.7)
FVC %	66.1 (21.1)	65.7 (19.0)
FVC (ml)	2,156.1 (886.2)	2,200.4 (604.4)
BT* positive [n (%)]	10/37 (29 %)	6/33 (19 %)
Clinical criteria		
Cough	1.30 (0.77)	1.52 (0.72)
Dyspnoea	1.65(1.08)	1.70 (1.01)
Sputum	1.59 (0.92)	1.70 (0.98)
Fever	0	0
Total	4.54 (2.38)	4.90 (2.28)
St. George [12]		
Symptoms	38.1 (23.3)	51.11 (32.2)
Activity	42.18 (29.0)	53.73 (36.6)
Impact	24.0 (25.0)	38.35 (30.4)
Total	31.9 (24.6)	45.16 (31.0)
IL-8 sputum (pg/ml)**	862.31 (1,170)	716.23 (1,142.0)
Eosinophils in sputum (% cell)***	2.34 (5.78)	1.4 (4.70)
Neutrophils in sputum (% cell)***	79.65 (26.2)	75.90 (4.62)
Lymphocytes in sputum (% cell)***	5 (9.60)	5.77 (4.2)
Macrophages in sputum (% cell)***	8.07 (812.6)	7.84 (10.59)
Squamous cells in sputum (% cell)***	2.69 (6.87)	4.96 (14.38)
Sputum bacteriology****		
A (n/%)	14/20	9/12.9
B (n/%)	4/5.71	6/8.6
C (n/%)	19/27.1	18/25.7

Comparison of characteristics between groups showed no significant differences in any case. Data expressed as mean (SD). * BT bronchodilator test. ** pg/ml picogram/millilitre. *** (% cell) percentage of 400 cells. **** A: Normal flora. B: Presence of bacteria other than *P. aeruginosa*. C: Presence of *P. aeruginosa*

variables analysed was verified in the budesonide group. The number of patients with exacerbations and admissions was lower in the budesonide group. Furthermore, the number of exacerbations and days of hospitalisation per patient were also lower in the budesonide group (Table 2). When quality of life was analysed, no significant differences were observed between groups. However, improvement in the quality of life of patients treated with budesonide compared with the placebo group was also observed (Table 2).

Analysis among groups A, B and C showed no significant differences in any of the clinical-functional variables.

Inflammatory criteria

Serum IL-8 values showed a non-significant decrease between the beginning and end of the study in the budesonide

group compared with the placebo group. Eosinophil number in sputum fell significantly ($p = 0.021$) in the budesonide group compared with the placebo group. No significant differences were observed in the remaining cell types or in the analysis among groups A, B and C (Table 2).

Microbiological criteria

No worsening was observed in budesonide-treated patients compared with controls. Furthermore, 8.1 % of patients treated with budesonide showed an improvement in the established microbiological criteria, while only 3.0 % did so in the placebo group (Table 3).

No influence of other variables, such as age, smoking or initial bacteriological group, was observed on results (Tables 2 and 3).

Table 2 Clinical, functional and inflammatory results

	Budesonide	Placebo	
Total symptom score*	-0.70 (2.03)	-0.18(2.56)	NS
Patients with exacerbations (%)	48.7 %	57.6 %	NS
Exacerbations per patient	0.68	0.97	NS
Admitted patients (%)	2.7 %	12 %	NS
Mean hospital stay (days) per patient	0.27	2.18	NS
FVC difference (initial-final) (ml)	-17.4 (386.9)	-21.8 (375.5)	NS
FVC difference (initial-final) (%)	-1.9 (9.5)	-2.8 (11.6)	NS
FEV1 difference (initial-final) (ml)	-646.45 (460)	-804.9 (515.6)	NS
FEV1 difference (initial-final) (%)	-1.9 (9.76)	-3.96 (15)	NS
Quality of life (St George) [12]			
Difference in symptoms (initial-final)	-1.90 (13.07)	-4.50 (15.39)	NS
Difference in activity (initial-final)	-2.48 (9.76)	-8.01 (19.86)	NS
Difference in impact (initial-final)	0.82 (10.08)	-2.81 (13.81)	NS
Total difference (initial-final)	-0.56 (7.91)	-3.78 (2.36)	NS
IL-8 sputum (pg/ml difference)**	-102.7 (1,721.3)	58.8 (1,404.1)	NS
Eosinophils in sputum (% cell difference)***	-0.18 (1.04)	1.69 (4.3)	0.021
Neutrophils in sputum (% cell difference)***	12.31 (29.20)	-8.75 (20.4)	NS
Lymphocytes in sputum (% cell difference)***	-4.12 (12.07)	0.08 (2.1)	NS
Macrophages in sputum (% cell difference)***	-0.12 (11.9)	0.25 (4.97)	NS
Squamous cells (% cell difference)***	-2.31 (5.04)	-0.083 (2.90)	NS

Comparison of results between groups showed no significant differences in any case. Data are expressed as mean (SD). * Total symptom score: mean total score between baseline and end of the study. ** pg/ml picogram/millilitre. *** (% cell) percentage of 400 cells

Table 3 Microbiological changes according to study group and initial stage

	Budesonide No. cases (%)	Placebo No. cases (%)	<i>p</i>
Improvement	8.1 %	3.0 %	NS
Group A	0/14 (0)	0/9 (0)	
Group B	1/14 (7.1)	0/6 (0)	
Group C	2/19 (10.5)	1/18 (5.5)	
Worsening	24 %	24 %	NS
Group A	4/14 (28.5)	2/9 (22.2)	
Group B	2/4 (50)	3/6 (50)	
Group C	3/19 (15.7)	3/18 (16.6)	

Group A: normal flora

Group B: presence of bacteria other than *P. aeruginosa*

Group C: presence of *P. aeruginosa*

Discussion

In the present study, a tendency was observed towards improvement in clinical symptoms, quality of life, inflammatory parameters and lung function in patients with bronchiectases not due to cystic fibrosis treated with inhaled budesonide compared with those receiving placebo. Moreover, inhaled corticoids were not found to

provoke worsening of the chronic bronchial infection in patients with bronchiectases not due to cystic fibrosis.

The main limitation of this exploratory study was the difficulty in drawing clear and definite conclusions owing to the limited number of patients involved. Nevertheless, our report adds information on the efficacy and safety of inhaled corticoids in bronchiectasis not due to cystic fibrosis, aspects for which a recent systematic review concluded there was insufficient evidence [17].

A bronchial inflammatory response exists in bronchiectases not due to cystic fibrosis even when the patient is not in an acute phase [18]. In other bronchial diseases, inhaled corticoid treatment has produced a reduction in bronchial inflammation and improvement in clinical function parameters [19–21]. Thus, it has been postulated that a decrease in that inflammation might also be a beneficial factor in bronchiectases not due to cystic fibrosis.

Elborn et al. [22] analysed a group of 20 patients with bronchiectases; of these, only 13 treated with 1,500 mcg of betametason for 6 weeks completed the study. The authors observed a significant improvement in sputum volume reduction, FEV1, morning peak expiratory flow rate and symptom scores for cough. Tsang et al. [23] conducted a similar clinical trial with 24 patients treated with 1,000 mcg/day of fluticasone for 4 weeks. They observed a significant reduction in leukocyte density in

sputum, though only a tendency towards improvement in pulmonary function. A study by Joshi [24], conducted in 20 patients treated with 800 mcg/day for 4 weeks, showed functional improvement; however, a postbronchodilator response could have biased the study in favour of response to inhaled corticoids. Later, Tsang et al. [25], studying 86 patients with bronchiectases treated with 1,000 mcg/day of fluticasone for 52 weeks, reported that fewer patients complained of cough and a significant reduction was observed in sputum volume in those treated with fluticasone. Moreover, a reduction in exacerbation frequency in the subgroup of patients with *P. aeruginosa* infection (12 patients) was also observed. However, in the whole group of patients studied and also in the subgroup with *P. aeruginosa*, no significant improvement was recorded in any of the other variables studied, including functional parameters. Finally, Martinez-Garcia et al. [26], in a study conducted in 86 patients with a duration of 6 months, observed an improvement in dyspnoea, days without cough, sputum production, short-acting β -2 agonist use and quality of life, though without changes in lung function, in the group treated with fluticasone 1,000 mcg/day compared with the other group treated with 500 mcg. In the present study, a constant tendency was found towards improvement in clinical, functional and inflammatory parameters. However, only a significant decrease in eosinophils in sputum was observed in the budesonide-treated group. Although a rise in eosinophil levels is a constant in bronchiectases not due to cystic fibrosis, its exact role in the pathogenic mechanism and a possible effect of inhaled corticoids remain unknown [18]. We consider that our findings point to a promising role of inhaled corticosteroids in bronchiectases not due to cystic fibrosis which should be confirmed in further studies.

Long-term systemic treatment with corticoids produces deregulation in cell immunity and a direct stimulatory effect on the growth of opportunistic germs, leading to an increase in susceptibility to opportunistic infections [27]. In this context, the use of inhaled corticoids, which permits high levels of the drug to reach the airways, could be considered counter-productive in patients with bronchiectases not due to cystic fibrosis, since a chronic bronchial infection was observed in 64 % of patients with this disease [28]. Tsang et al. [19] studied this hypothesis and found that no significant differences existed in the bacterial density of *P. aeruginosa* or in the total number of bacteria in sputum in a group treated with fluticasone compared with a control group. However, the small sample size (24 patients) and short exposure (4 weeks) limited the conclusions. Martinez-Garcia et al. [26] reported no significant changes in the number of chronic colonisations in groups treated with 0, 500 and 1,000 mcg/day of fluticasone during a 6-month study versus the pre-randomisation

percentages. Concurring with the above-mentioned reports [23, 26], our study did not cause worsening of the bronchial infection or an increase in susceptibility to opportunistic infections. Thus, although understandable concern exists regarding overgrowth or the appearance of bacterial resistance with prolonged use of inhaled corticoids, and after an overall assessment of our study and the results published in the literature, we believe these drugs could be used if a patient requires them, e.g. as a consequence of associated symptoms of bronchial hyperreactivity.

Conclusion

Although several functional, clinical and inflammatory parameters showed a tendency to improve, except for the number of eosinophils in sputum, none of the clinical endpoints reached statistical significance. The use of inhaled corticosteroids in bronchiectases not due to cystic fibrosis did not cause worsening of the bronchial infection, at least during the 6 months of our study. We believe further studies are required to definitively clarify whether long-term inhaled corticoids should be used in patients with bronchiectases not due to cystic fibrosis.

Acknowledgments The authors wish to thank Christine O'Hara for her help with the English translation of the manuscript and Rosa Llòria for editorial assistance.

Funding This work was supported by the Catalan Foundation of Pneumology (FUCAP) through a grant attributed to RH, MED and RO.

Conflicts of interest None declared.

References

1. Levine SJ. Bronchial epithelial cell cytokine interactions in airway inflammation. *J Investig Med*. 1995;43:241–9.
2. Wilson R. The pathogenesis and management of bronchial infections: the vicious cycle of respiratory decline. *Rev Contemp Pharmacother*. 1992;3:103–12.
3. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006;28:1042–50.
4. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
5. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
6. King P. Is there a role for inhaled corticosteroids and macrolide therapy in bronchiectasis? *Drugs*. 2007;67:965–74.
7. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis (Review). The Cochrane collaboration 2009.
8. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis (Review). The Cochrane collaboration 2009.

9. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernandez C, Macián V, Martínez I, et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol. 2000;36:34–43.
10. Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gaona A, Ibáñez N, et al. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. Hum Genet. 1993;91:66–70.
11. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. Eur J Cancer. 1994;30:1326–36.
12. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. Eur Respir J. 1996;9:1160–6.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319–38.
14. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. Eur Respir J. 1996;9(6):1174–80.
15. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clinic Proc. 1975;50:339–44.
16. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966;45:493–6.
17. Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1. Art. no.: CD000996. doi:10.1002/14651858.CD000996.pub2.
18. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. Eur Respir J. 2008;31:396–406.
19. Phua GC, Macintyre NR. Inhaled corticosteroids in obstructive airway disease. Respir Care. 2007;52:852–8.
20. Sutherland R, Allmers H, Ayas NT, Venn J, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax. 2003;58:937–41.
21. Escotte S, Tabary O, Dusser D, Majer-Teboul C, Puchelle E, Jacquot J. Fluticasone reduces IL-6 and IL-8 production of cystic fibrosis bronchial epithelial cells via IKK- β kinase pathway. Eur Respir J. 2003;21:574–81.
22. Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varguese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. Respir Med. 1992;86:121–4.
23. Tsang KWT, Ho PL, Lam WK, Ip MSM, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:723–7.
24. Joshi JM, Sundaram P. Role of inhaled steroids in stable bronchiectasis. Indian Pract. 2004;57(4):243–5.
25. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. Thorax. 2005;60:239–43.
26. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Carratalá A, Pastor M. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. Respir Med. 2006;100:1623–32.
27. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. Lancet. 2003;362:1828–38.
28. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gozalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax. 2002;57:15–9.

- Segundo ensayo clínico publicado online. *Respiration* (Factor Impacto 2015:2.593)

Clinical Investigations

Respiration

Respiration
DOI: 10.1159/000438490

Received: December 29, 2014
Accepted after revision: July 6, 2015
Published online: September 5, 2015

Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

Ramon Orriols^{a, b, e, g} Rosana Hernando^{b, e, f} Adelaida Ferrer^c
Sonia Terradas^d Bruno Montoro^d

^aServei de Pneumologia, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, IDIDGI, Girona, Serveis de ^bPneumologia, ^cMicrobiologia and ^dFarmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, and ^eUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, ^fServei de Pneumologia, Parc Sanitari St. Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, and ^gCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Palma de Mallorca, Spain

Key Words

Pseudomonas aeruginosa · Non-cystic fibrosis bronchiectasis · Eradication treatment · Nebulised tobramycin

Abstract

Background: No prospective study has assessed eradication treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in bronchiectasis not due to cystic fibrosis (CF). **Objectives:** To evaluate the efficacy of 3 months of nebulised tobramycin after a short course of intravenous antibiotics in the eradication of *P. aeruginosa* and its clinical consequences in non-CF bronchiectasis following initial *P. aeruginosa* infection. **Methods:** A 15-month, single-masked, randomised study including 35 patients was conducted in a tertiary university hospital. Following the isolation of *P. aeruginosa* and a 14-day intravenous treatment with ceftazidime and tobramycin, patients received 300 mg nebulised tobramycin twice daily or placebo during 3 months, and were followed up for 12 months thereafter. **Results:** The median time to recurrence of *P. aeruginosa* infection was higher in the tobramycin than in the placebo group ($p = 0.048$, log-rank test). At the end of the study 54.5% of the patients were free of *P. aerugi-*

nosa in the tobramycin group and 29.4% in the placebo group. The numbers of exacerbations ($p = 0.044$), hospital admissions ($p = 0.037$) and days of hospitalisation ($p = 0.034$) were lower in the tobramycin than in the placebo group. A global, non-significant trend to improvement in the tobramycin group was observed in most of the other studied parameters on comparing the two groups. Bronchospasm in the tobramycin group was remarkable. **Conclusions:** Our study shows that 3 months of nebulised tobramycin following a short course of intravenous antibiotics may prevent bronchial infection with *P. aeruginosa* and has a favourable clinical impact on non-CF bronchiectasis.

© 2015 S. Karger AG, Basel

Introduction

In patients with cystic fibrosis (CF), chronic bronchial *Pseudomonas aeruginosa* infection is associated with worsening lung function and an increase in mor-

EU Clinical Trial Register No. 2005-005820-15.

KARGER 125⁺

© 2015 S. Karger AG, Basel
0025-7931/15/0000-0000\$39.50/0

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/res

Dr. Ramon Orriols
Servei de Pneumologia, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
Avinguda de França, s/n
ES-17007 Girona, Catalonia (Spain)
E-Mail raorriols.girona.ics@gencat.cat

Downloaded by: R. Orriols - 30/09/14
198.143.45.1 - 9/27/2015 9:03:27 PM

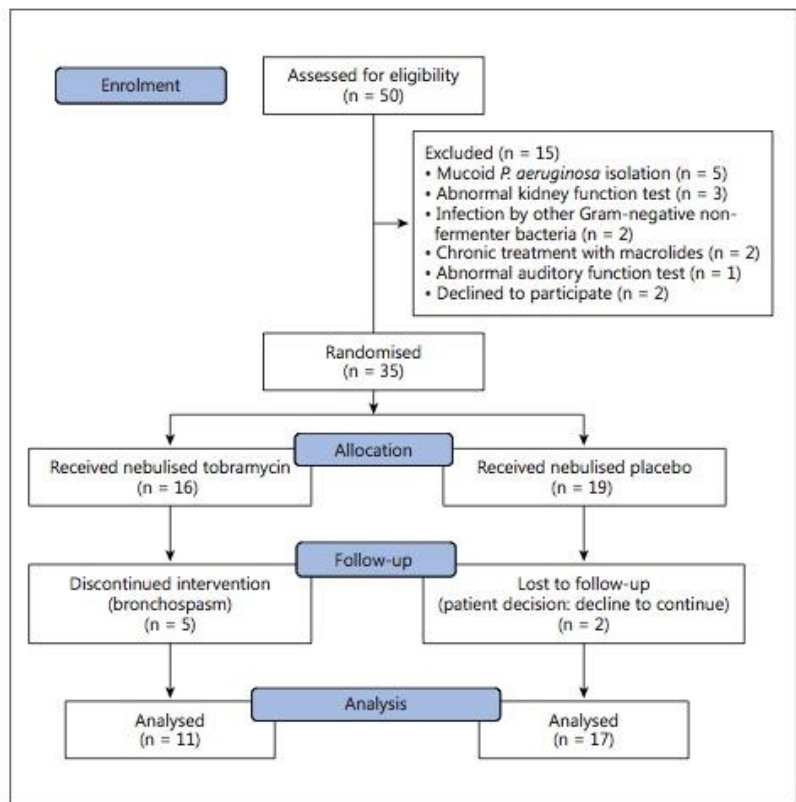


Fig. 1. Flow diagram of participants through each stage of the randomised trial.

idity and mortality [1]. Early detection of infection with *P. aeruginosa* in patients with CF may be important as certain antibiotic treatments have proven useful in preventing or delaying chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* [2]. Although the most effective treatment has yet to be determined, eradication of *P. aeruginosa* seems more likely using strategies with nebulised antibiotics [3].

Extensive lung disease and severe bronchial obstruction appear to be present on the development of chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* in patients with non-CF bronchiectasis [4]. More hospital admissions [5, 6], worse quality of life [5] and a rapid decline in lung function [7] are also more frequent among these patients compared to those with infections with other bacteria. Thus, as occurs in patients with CF, chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* in non-CF is a severe and similar complication. Appropriate antibiotic inhalation therapy for chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* results in a reduction in *P. aeruginosa* density in spu-

tum and a significant clinical improvement. However, eradication of this microorganism in chronic bronchial infection is not possible [8, 9] or very difficult to achieve [10–12]. Based on results from CF studies, the British Thoracic Society recommended attempting early eradication of *P. aeruginosa* with oral ciprofloxacin, and second-line treatment with intravenous or nebulised anti-pseudomonal antibiotics [13]. Nevertheless, to our knowledge no prospective studies have assessed the eradication of *P. aeruginosa* in non-CF patients after its first isolation in sputum. In fact, recent reviews on inhaled antibiotics for lower airway infections urge to evaluate early eradication of this microorganism in non-CF bronchiectasis [14, 15].

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a 3-month treatment with nebulised tobramycin following a short course of intravenous antibiotics for the eradication of *P. aeruginosa* in non-CF bronchiectasis. This prospective study also examines the outcome of this eradication treatment.

Methods

A 15-month, single-masked, randomised study was conducted in a tertiary university hospital. Patients were included from March 2006 to March 2009. Thirty-five patients with non-CF bronchiectasis over 18 years of age were recruited after the first isolation of *P. aeruginosa* in sputum (fig. 1). The diagnosis of bronchiectasis was made by high-resolution chest CT. Sweat tests and blood analyses were negative for the most frequent mutations of CF in Spain [16]. The patients were followed up according to the standard clinical protocol of our institute with analysis of a sputum sample culture approximately every 3 months. The exclusion criteria were: infection with other Gram-negative non-fermenter bacteria, mucoid *P. aeruginosa* or microorganisms resistant to any of the antibiotics used in the study, concomitant use of quinolones, chronic treatment with macrolides, and abnormal kidney and auditory function test results.

When *P. aeruginosa* was detected, all patients were treated with intravenous ceftazidime and tobramycin for 14 days during the first 4 weeks from initial detection. Tolerance to nebulised tobramycin was tested by hospital pharmacy personnel prior to randomisation which was created by computer-generated random numbers. Treatment assignment was blinded until completion of the study. The patients were instructed as to the preparation and nebulisation technique by the hospital personnel. Following intravenous treatment, one group received 300 mg of nebulised tobramycin (Tobi®), twice daily, for 3 months, while the other group received placebo treatment consisting of a 0.9% sodium chloride solution. A short-acting bronchodilator was administered approximately 1 h before nebulised tobramycin. Inhalation treatment was administered with a jet nebuliser (Pari LC Plus®, Pari, UK) with a high-flow-rate compressor (CR 60; Medic-Aid, UK) which has been demonstrated to be useful for the inhalation of tobramycin (Tobi®) [17]. The guidelines as to the use of nebulisers established by the British Thoracic Society were also met [18]. Both groups were followed up over a 12-month treatment-free period.

During the 3 first months, all patients were controlled monthly and 5, 7, 9, 12 and 15 months thereafter. The number of exacerbations, number of hospital admissions and days of hospitalisation were registered. Supplementary use of oral antibiotics was allowed on the development of an exacerbation, defined as more frequent coughing, greater dyspnoea and an increase in sputum volume and purulence [19]. The decision as to hospital admission was made by a physician from the emergency department who was unaware of the study. Blood and a sputum sample were collected before antibiotic nebulisation at each control as well as in cases of exacerbation or hospital admission. A quantitative bacteriological culture and determination of tobramycin susceptibility were performed. The sputum sample underwent Gram staining [20] and microbiological study. All samples were cultured conventionally in blood agar and McConkey and Saboraud media and semiquantitatively cultured in chocolate agar with a calibrated loop, and more than 10⁶ colony-forming units per millilitre of sample were detected. The microorganisms isolated were identified by standardised or automated means, and the antibiogram was made according to the Kirby-Bauer technique [21]. Forced vital capacity (FVC), forced respiratory volume in the first second (FEV₁) – both performed according to the criteria of the American Thoracic Society [22] – PO₂ and PCO₂ were tested at the beginning and the end of the study. Auditory acuity measures in both ears at frequencies between 500 and 8,000 Hz [23] and St. George's Respiratory Questionnaire [24] were also performed.

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

	Tobramycin group (n = 16)	Placebo group (n = 19)
Sex (M/F), n	10/6	9/10
Age, years	69.36 ± 2.10	70.11 ± 1.93
Tobacco use, n (%)		
Smokers	2 (12.50)	2 (10.52)
Ex-smokers	9 (56.25)	7 (36.84)
Non-smokers	5 (31.25)	10 (52.60)
FVC, % of predicted	63.58 ± 15.58	61.85 ± 21.45
FEV ₁ , % of predicted	56.81 ± 21.30	55.30 ± 30.33
PCO ₂ , mm Hg	42.35 ± 2.57	43 ± 7.11
PO ₂ , mm Hg	72.91 ± 10.60	74.75 ± 11.87
ESR, mm/h	19.64 ± 10.56	25.55 ± 19.57
CRP, mg/dl	1.36 ± 2.90	0.43 ± 0.50
Leucocytes, ×10 ⁹ /l	8,440 ± 2,950	7,777.77 ± 3,493

Values are given as means ± SD unless specified otherwise. ESR = Erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein.

Statistical Analysis

For demographic purposes, the results are expressed as means and standard deviations. The paired Student t test was used to compare means (Mann-Whitney U test, when necessary). The χ² test (Fisher's exact test, when appropriate) was used to compare proportions. Statistical analysis was performed using the SPSS software package version 18.0 (SPSS Inc., USA). For single-outcome comparisons, the treatment effect was considered significant with p values ≤ 0.05.

The study was approved by the institutional Ethics Committee of the Hospital Universitari Vall d'Hebron (Comitè Ètic d'Investigació Clínica; No. 156/2005). Written informed consent was obtained from all the patients included in the study.

Results

The 35 patients included in the study were distributed into two groups, without any statistical difference between them in any of clinical characteristics at the beginning of the study and after the intravenous and before the nebulisation treatment (table 1). Five patients withdrew due to bronchospasm during the first month of the inhaled tobramycin treatment. These patients had a worse – albeit not statistically significant (p = 0.052) – FEV₁ than the remaining 30 study patients (table 2). Two other patients from the placebo group abandoned the study during the first month.

The proportion of patients free of *P. aeruginosa* in the first month was 90.9% in the tobramycin group and 76.5% in the placebo group; these values were 54.5 and

Table 2. Characteristics at enrolment (baseline period) of the patients who withdrew because of bronchospasm as well as of the rest of the patients included in the study

	Patients who withdrew because of bronchospasm (n = 5)	Other patients (n = 30)	p
Age, years	74.4 (69.0–79.0)	69.1 (53.0–83.0)	0.19
FVC, % predicted	57.7 (38.6–75.0)	63.9 (35.0–99.0)	0.46
FEV ₁ , % predicted	34.8 (21.4–44.6)	58.0 (21.5–116.0)	0.052

Values are given as medians (ranges).

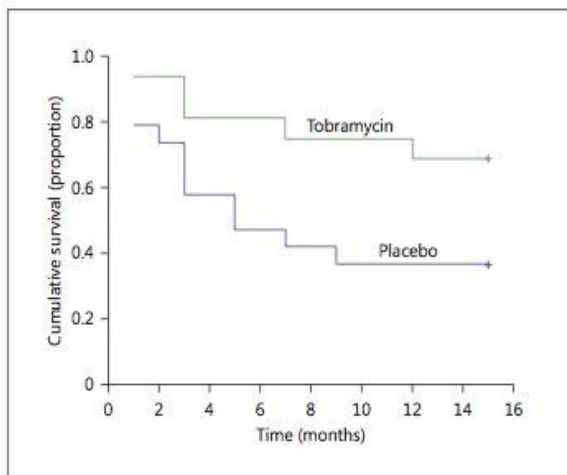


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of time to recurrence of *P. aeruginosa* in non-CF bronchiectasis patients treated with tobramycin inhalation solution or placebo. The median time to recurrence was significantly higher in the tobramycin than in the placebo group ($p = 0.048$, log-rank test).

29.4%, respectively, at the end of the study. Figure 2 shows the statistically significant cumulative rate of colonisation with *P. aeruginosa* in the two groups ($p = 0.048$).

The number of exacerbations and the number and days of hospital admissions were significantly lower in the tobramycin than in the placebo group. The period of antibiotic use (oral, parenteral) in days was longer in the placebo group, but without statistical significance ($p = 0.052$). A global – albeit not statistically significant – trend to improvement was shown in most of the other parameters studied in the tobramycin inhalation group on comparison with the placebo group. Thus, no significant differences were achieved in the mean change from enrolment to the end of the study period in white blood

Table 3. Effect of treatment with the tobramycin nebulisation solution versus placebo

	Tobramycin group (n = 16)	Placebo group (n = 19)	p
Exacerbations, n	1.27±1.62	2.5±1.63	0.04
Admissions, n	0.06±0.25	0.47±0.51	0.04
Days of admission	0.90±3.01	13.56±22.64	0.03
Days of antibiotic use	8.4±11.2	19.1±24.4	0.052
ESR change, mm/h	-3.25±16.76	10.72±18.47	0.11
CRP change, mg/dl	-0.67±2.01	2.04±4.24	0.09
Leucocyte change, ×10 ⁹ /l	1,436±3,119	785.71±4,544	0.69
FVC change, %	-2.55±6.26	1.35±12.17	0.36
FEV ₁ change, %	-0.78±5.12	1.46±6.23	0.36
PO ₂ change, mm Hg	-10.97±13.19	0.25±19.37	0.18
PCO ₂ change, mm Hg	5.72±14.84	-5.77±21.11	0.20

Values are given as means ± SD. ESR = Erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein.

cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, FEV₁, FVC, PO₂ and PCO₂ (table 3) or in the scores on the four scales of the quality-of-life questionnaire (table 4).

Tobramycin-resistant *P. aeruginosa* was not detected in sputum during the study. However, other opportunistic organisms were identified in sputum cultures of 2 patients in the tobramycin group [*Stenotrophomonas maltophilia* (1 patient); *Achromobacter xylosoxidans* and *Pseudomonas putida* (1 patient)] and in sputum cultures of 6 patients in the placebo group [*Pseudomonas fluorescens* (1 patient); *S. maltophilia* (2 patients); *Aspergillus* spp. and *Nocardia* spp. (1 patient); *S. maltophilia*, *Aspergillus* spp. and *Comamonas* spp. (1 patient); *Achromobacter anthonii* and *S. maltophilia* (1 patient)].

Table 4. St. George Respiratory Questionnaire scale scores

	Baseline			Change		
	tobramycin	placebo	p	tobramycin	placebo	p
Symptoms	40.8±26.0	32.3±24.7	0.34	-18.9±32.2	-10.5±5.4	0.48
Activity	48.4±24.0	33.9±31.6	0.19	-15.2±41.3	-1.2±8.1	0.31
Impact	30.8±15.6	18.2±16.6	0.08	-12.9±22.3	-3.3±18.4	0.19
Total	37.8±18.3	26.5±22.2	0.16	-14.6±27.9	-4.9±26.4	0.31

Change refers to the difference between the beginning and the end of each study period. Values are given as means ± SD.

No auditory acuity changes were found in either group. Serum creatinine concentrations remained within the normal range throughout the study period in all patients.

Discussion

This study was based on the assumption that chronic bronchial infection with *P. aeruginosa* in non-CF bronchiectasis is preceded by a period of first and intermittent infection similar to what occurs in CF [2], and that this microorganism might be eliminated by appropriate antibiotic treatment. Thus, chronic bronchial infection with *P. aeruginosa*, one of the most unfavourable events in non-CF bronchiectasis patients [5–7], might be avoided or, at least, delayed. To our knowledge, this is the first randomised, placebo-controlled study to provide evidence that early eradication therapy of *P. aeruginosa* in non-CF bronchiectasis may be effective.

Many therapeutic options in non-CF bronchiectasis have arisen from the management of patients with CF. However, evidence of benefit in the CF population [25] does not always translate into equivalent benefits in the different non-CF bronchiectasis populations [26]. In this study we have shown that 3 months of nebulised tobramycin after 15 days of intravenous tobramycin and ceftazidime is effective in eradicating *P. aeruginosa* in non-CF bronchiectasis patients after the first isolation of this microorganism in sputum. We did not include patients with mucoid *P. aeruginosa*, since, in comparison with non-mucoid *P. aeruginosa*, this phenotype imposes a barrier to antibiotics, reduces the bioactivity of aminoglycosides [27] and is, consequently, associated with a lower percentage of success in eradication treatment [28]. Antibiotic therapy in the present study led to eradication of *P. aeruginosa* in 90.9% of the patients at the first month,

with clearance being maintained in 54.5% of the cases at 15 months. These eradication rates are similar to the 80% initially observed and the 54.2% at 14.3 months in a recent retrospective study with different antibiotic treatment regimens combined with 3 months of nebulised colistin in non-CF bronchiectatic patients [29]. Both in the previous [29] and in our study, numbers dropped off quite quickly at early stages, and then a certain plateau was reached. We do not know if a longer nebulised antibiotic treatment might be helpful to keep the *P. aeruginosa* eradication reached just after this therapy. Studies on the treatment of initial infection with *P. aeruginosa* in CF have described differences in the duration of eradication according to the patient selection criteria, treatment regimens and outcome measures [2]. However, long-term eradication rates in this disease [30–34] seem to be greater than those obtained in the patients with non-CF bronchiectasis in our study. Some potential factors may explain the differences in the efficacy of eradicating *P. aeruginosa* from the airways in these two populations. In non-CF bronchiectatic patients, infection with *P. aeruginosa* occurs in those with more severe lung disease and bronchial obstruction [4]. Thus, on one hand, greater lung inflammation and/or lung tissue injury may limit the ability to eradicate *P. aeruginosa*, while, on the other hand, with the presence of greater airway obstruction, the distribution of an aerosolised antibiotic may be reduced and the drug may not be able to reach the site of infection. Moreover, it has been shown that the clearance of tobramycin from the lower airways of younger CF patients may be slower, which could further favour the eradication of *P. aeruginosa* in this population [35].

Our study demonstrates that antibiotic eradication treatment has a notable clinical impact, with a significant reduction in exacerbations and days and numbers of admissions as well as a trend to improvement in all the oth-

er parameters studied being observed in patients receiving this therapy. In contrast, compelling evidence of a clinical benefit in CF with early intervention is very scarce [3], and it has been suggested that young CF patients with early infection with *P. aeruginosa* often have minimal symptoms and mild lung disease, which may lead to insensitive outcome measures [35].

The timing of the administration of antimicrobial therapy may be critical as there may be a window of opportunity after which antibiotic eradication treatment is no longer successful. Although patients in our study received therapy after the detection of the first positive culture, they may have already been infected prior to the visits carried out every 3 months, thereby delaying the initiation of treatment. Chronic bronchial infection in CF and the presence of chronic *P. aeruginosa* in sputum specimens have been defined as an increase in specific serum antibodies [36]. The presence of these antibodies has been used to identify individuals with CF who fail to clear *P. aeruginosa* [37] and even to exclude patients from antibiotic eradication treatment [31]. In non-CF bronchiectasis specific serum antibodies to *P. aeruginosa* are present, similar to what occurs in patients with CF [6]. Thus, it is reasonable to assume that these antibodies may also be used to better select non-CF bronchiectatic patients who may be candidates for receiving this treatment.

Nebulised tobramycin therapy had to be discontinued due to bronchospasm in 5 patients in whom FEV₁ was especially poor, suggesting that the risk of this complication should be considered in patients with low FEV₁ values [9]. No abnormalities in serum creatinine or audiometry were observed in our study, which supports the high safety margin and absence of nephrotoxicity and ototoxicity in the inhaled antibiotic [7–9]. The emergence of tobramycin-resistant *P. aeruginosa* was not observed,

neither was a higher rate of other opportunistic microorganisms in patients treated with tobramycin inhalation solution compared to those receiving placebo. Moreover, our results suggest that nebulised tobramycin could even reduce other opportunistic organisms, since they were detected less often in patients in the tobramycin group than in the placebo group. In fact, Murray et al. [12] showed that long-term nebulised gentamicin in patients chronically infected with *P. aeruginosa* or other pathogens could be useful for eradicating not only *P. aeruginosa* but also these other microorganisms.

According to the overall results of our study, and taking in account the significantly lower costs for this treatment compared to those needed to treat chronically infected CF patients [38], eradication treatment for *P. aeruginosa* in patients with non-CF bronchiectasis may be recommended. The use of additional systemic therapy, as performed in our study, might be justified, since more severe airway obstruction and disease related to non-CF bronchiectasis may not allow inhaled antibiotics to reach all areas, thereby reducing the probability of eradication. Moreover, monotherapy with a nebulised antibiotic has demonstrated a success rate similar to that seen with combination therapy in CF [2], and a 3-month treatment period has also been shown to provide additional benefit to other shorter regimens [39] and may, thus, be suitable for patients with non-CF bronchiectasis. Further studies including a larger number of patients and longer follow-up would most likely improve the results of our study.

Acknowledgement

The authors wish to thank Rosa Llària for editorial assistance and manuscript preparation.

References

- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL: *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group: Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11:461–479.
- Langton Hewer SC, Smith AR: Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD004197.
- Wells A, Desai S, Whetton C, Wilson R, Cole P: The isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from sputum in idiopathic bronchiectasis: an association with extensive disease and severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:A645.
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R: Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997;10:1754–1760.
- Caballero E, Drobnic ME, Pérez MT, Manresa JM, Ferrer A, Orriols R: Anti-*Pseudomonas aeruginosa* antibody detection in patients with bronchiectasis without cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:669–674.
- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA: Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996;9:1601–1604.
- Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A: Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93:476–480.
- Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R: Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005;39:39–44.

- 10 Haworth CS, Poweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D: Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:975–982.
- 11 Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Illowhite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Dalen JV, Well CD, Quan J: Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:481–485.
- 12 Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT: A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491–499.
- 13 Pasteur MC, Bilton D, Hill AT: British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(suppl 1):i1–i58.
- 14 Quon BS, Goss HC, Ramsey BW: Inhaled antibiotics for lower airways infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:425–434.
- 15 Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J: Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir Med J* 2015;9:30–36.
- 16 Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gona A, Ibáñez N, Morral N, Estivill X: Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet* 1993;91:66–70.
- 17 Westerman EM, Boer AH, Touw DJ, Brun PP, Roldaan AC, Frijlink HW, Heijerman HG: Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21:269–280.
- 18 Nebulizer therapy. Guidelines. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. *Thorax* 1997;52(suppl 2):S4–S24.
- 19 Murphy TF, Sethi S: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1067–1083.
- 20 Murray PR, Washington JA: Microscopic and bacteriologic analysis of expectorates sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339–344.
- 21 Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1996;45:493–496.
- 22 Gardner RM, Hankinson JL: Standardization of spirometry – 1987 ATS update (American Thoracic Society). *J Occup Med* 1988;30:272–273.
- 23 Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 1984;149:23–30.
- 24 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–1327.
- 25 Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME: Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637–642.
- 26 O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB: Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998;113:1329–1334.
- 27 Levy J: Antibiotic activity in sputum. *J Pediatr* 1986;108(5 pt 2):841–846.
- 28 Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K: Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:699–704.
- 29 White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J: Outcomes of *Pseudomonas* eradication in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:356–360.
- 30 Valerius NH, Koch C, Høiby N: Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in chronic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725–726.
- 31 Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauerfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H: Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88–92.
- 32 Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH: Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:983–984.
- 33 Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group: Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286–291.
- 34 Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW; Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators: Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:847–856.
- 35 Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B; Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group: Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841–849.
- 36 Döring G, Høiby N: Longitudinal study of immune response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in cystic fibrosis. *Infect Immun* 1983;42:197–201.
- 37 Anstead M, Heltshe SL, Khan U, Barbieri JT, Langkamp M, Döring G, Dharia S, Gibson RL, Treggiari MM, Lymp J, Rosenfeld M, Ramsey B; *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros* 2013;12:147–153.
- 38 Baumann U, Stoklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H: Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003;2:84–90.
- 39 Frederiksen B, Koch C, Høiby N: Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330–335.

6.2 Referencias Indirectas: artículos publicados

- Medicina Clínica (Factor Impacto 2012:1.252; 2015:1.417)

Artículo publicado por el equipo investigador sobre hemoptisis. Las bronquiectasias es la principal etiología de hemoptisis amenazante en nuestro país.

Med Clin (Barc). 2012;139(6):255-260



Nota clínica

Hemoptisis amenazante: estudio de 154 pacientes

Ramon Orriols^{a,b,*}, Víctor Núñez^a, Rosana Hernando^a, Estrella Drobnic^a y Margarita Moreiras^c

^aServei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

^cServei de Radiología Vascolar, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 4 de octubre de 2011
Aceptado el 3 de enero de 2012
On-line el 14 de junio de 2012

Palabras clave:
Hemoptisis amenazante
Hemoptisis masiva
Broncoscopia
Arteriografía bronquial
Embolización

Keywords:
Life-threatening hemoptysis
Massive hemoptysis
Bronchoscopy
Bronchial arteriography
Embolization

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La hemoptisis amenazante (HA) es una emergencia médica cuya historia natural no está bien definida. El objetivo de este estudio fue evaluar la etiología, los procedimientos realizados y la evolución de la HA en un hospital universitario.

Pacientes y método: Estudio prospectivo en el que se incluyeron en un protocolo 154 pacientes ingresados por HA durante 3 años consecutivos. Se realizaron técnicas broncoscópicas y angiográficas según criterio del médico que les atendía. Se siguió la evolución de los pacientes durante 5 años tras el episodio de HA.

Resultados: Un 79,2% eran varones. La edad media (DE) fue de 57 (15) años. La etiología más frecuente fueron las bronquiectasias, la tuberculosis activa y sus secuelas. Un 4,5% de pacientes fallecieron a consecuencia de la HA. La broncoscopia se mostró más segura en la localización del sangrado que la arteriografía cuando las exploraciones se realizaban durante la hemoptisis (84,2 frente a 20,4%) ($p < 0,001$). Cuando la embolización o la broncoscopia se utilizaron como primera medida, durante el ingreso la primera estabilizó el sangrado con mayor eficacia que la segunda (87 frente a 53,5%) ($p < 0,001$). Se produjeron un 10,7% de recidivas de HA, menos frecuentemente cuando la embolización había sido efectuada.

Conclusiones: Las bronquiectasias y la tuberculosis fueron las causas más frecuentes. Mientras la broncoscopia durante la hemoptisis se mostró eficiente en localizar el origen del sangrado, la embolización arterial fue más eficaz en su estabilización tanto a corto como a largo plazo.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Life-threatening hemoptysis: study of 154 patients

ABSTRACT

Background and objectives: The natural history of life-threatening hemoptysis (LTH), a medical emergency, is ill defined. The objective of the study was to evaluate, in a university teaching hospital setting, the etiology, methods used, and evolution of LTH.

Patients and methods: Prospective study in which we enrolled 154 patients admitted for LTH over 3 consecutive years. Bronchoscopy and arteriography procedures were performed, as prescribed by the attending physician. Patient evolution was followed 5 years post-event.

Result: 79.2% were male. Average age was 57 (SD 15) years. Bronchiectasis and active tuberculosis and its consequences were the predominant etiologies. A total of 4.5% patients died as a result of LTH. Bronchoscopy was more effective in identifying the bleeding than arteriography when the examination was performed during an episode of hemoptysis (84.2 versus 20.4%) ($P < .001$). When embolization or bronchoscopy were used as first measure, embolization was more effective in stabilizing bleeding than bronchoscopy (87 versus 53.5%) ($P < .001$) in admitted patients. LTH relapse was 10.7%, while it was lower with embolization.

Conclusions: Leading causes were bronchiectasis and tuberculosis. While bronchoscopy during a hemoptysis episode was effective in identifying the source of the bleeding, artery embolization was more effective in stabilizing the patient both at the short and long term.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rorriols@vhebron.net (R. Orriols).

Introducción

La hemoptisis amenazante (HA) constituye una situación alarmante, asociada clásicamente a una elevada mortalidad¹. El tratamiento efectivo de la HA depende, además de la identificación de la etiología, de la localización del punto de sangrado y su tratamiento. Aunque la utilización de técnicas, sobre todo broncoscópicas y angiográficas²⁻⁶, ha supuesto una mejora en su pronóstico, no existen aún evidencias y recomendaciones definitivas en la bibliografía en cuanto a la práctica y orden de realización de estas técnicas.

La etiología varía según las series publicadas en función de la muestra de la población, la época de su publicación y las pruebas diagnósticas empleadas⁶⁻⁸. Además, no se conoce con exactitud la historia natural de esta entidad, ya que los estudios que evalúan la totalidad de pacientes con HA son escasos y la gran mayoría de series focalizan la HA en solo una determinada enfermedad⁹⁻¹¹, o en solo aquellos pacientes que requirieron una determinada terapéutica^{4-7,12-14}.

El objetivo de este estudio fue conocer las causas de HA en nuestro medio, evaluar la eficacia de los procedimientos realizados y valorar la evolución a corto y largo plazo.

Pacientes y método

Se incluyeron de manera prospectiva en un protocolo de estudio todos los pacientes que ingresaron por HA en un hospital universitario de referencia entre enero de 1994 y diciembre de 1996. Se consideró HA la expectoración de al menos 200 cc de sangre en 24 h o un volumen inferior que supusiera compromiso para la vida del paciente. Se siguió la evolución de todos los pacientes durante los 5 años posteriores al episodio amenazante.

Se efectuaron maniobras de reanimación en caso de que fuera necesario. Se situó al paciente en reposo absoluto sobre el lado en el que se originaba la hemorragia si se conocía o sospechaba su localización.

Si existía disnea se administraba oxigenoterapia y se controló la hipertensión si estaba presente. Se efectuaron exploraciones de rutina, además de exámenes microbiológicos y citológicos de esputo. La tomografía computarizada (TC) de tórax era realizada para averiguar la etiología de la HA si se creía oportuno. Se utilizó un aparato Tomoscan AVPS (Philips), realizándose cortes helicoidales desde el ápex al área hepática de 7 mm de grosor, con cortes adicionales de alta resolución de 1,5 mm cada 10 mm.

Las técnicas broncoscópicas y angiográficas eran solicitadas por el médico que atendía al paciente en urgencias según su propio criterio. Se consideró que una exploración o procedimiento se realizaba durante la hemoptisis cuando se practicaba mientras el paciente sangraba o si la hemoptisis había ocurrido inmediatamente antes de situar al paciente en condiciones adecuadas para realizar la exploración.

En la localización broncoscópica del sangrado se consideró el hallazgo de sangrado activo y de coágulos enclavados en la luz bronquial. La acción terapéutica de la broncoscopia se llevó a cabo mediante la aplicación tópica de suero salino helado a 4 °C y adrenalina tópica al 1/100, y de no ceder la hemorragia mediante otros procedimientos. La arteriografía bronquial se efectuó por vía arterial transfemoral. Se exploraron la aorta torácica descendente entre los niveles T4 y T6, cayado aórtico, arterias subclavias, intercostales, diafragmáticas y mamaria interna. Si tras la exploración no se localizaba el punto de sangrado, se completaba con aortografía torácica desde la raíz de la aorta en proyecciones anteroposterior y oblicua para evaluar las ramas sistémicas que pudieran irrigar el parénquima pulmonar. La extravasación de contraste fue considerada diagnóstica de la localización del sangrado. Otros signos evaluados fueron hipervascularización,

ramificación de las arterias bronquiales, cortocircuitos broncopulmonares y aneurismas arteriales. Se embolizaron todas las zonas que se consideraron patológicas con partículas de 250 a 1.000 μ o esponja hemostática de colágeno.

Se analizó la recidiva de HA en el primer mes, al año y a los 5 años posteriores al episodio amenazante que había motivado el ingreso.

Las diferencias estadísticas fueron evaluadas mediante la prueba de la ji al cuadrado y la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Una $p < 0,05$ fue considerada significativa.

Este trabajo fue realizado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 154 pacientes con HA fueron ingresados en 3 años consecutivos. Este dato supone un 15% (154/1.020) de los pacientes que acudieron a urgencias por hemoptisis. Ciento veintidós (79,2%) pacientes eran varones, y 32 (20,7%), mujeres. La edad media (DE) era de 57 (15) años. Ciento dieciocho (76,6%) pacientes eran fumadores o habían fumado. Previamente, 92 (59,7%) pacientes ya habían presentado hemoptisis y en 26 (16,9%) había sido considerada como amenazante. La presentación clínica fue repentina o brusca en 55 (35,7%) pacientes, mientras que en la mayoría se llegó a esta situación clínica de manera episódica, existiendo cortos intervalos de tiempo en los que la hemoptisis cedía de modo transitorio. Requirieron intubación como consecuencia de la hemoptisis y la insuficiencia respiratoria 9 (5,8%) pacientes.

Solo 14 (9%) pacientes localizaron de modo subjetivo, pero con seguridad, el pulmón en el que se originaba la hemorragia, que se confirmó posteriormente en 12/14 (85,7%) de estos pacientes. Mediante la radiografía de tórax se sospechó el pulmón del que procedía la hemorragia en 50/154 (32,4%) pacientes, confirmándose posteriormente solo en 21/50 (42%). La radiografía de tórax mostró una imagen compatible o sugestiva de presencia de bronquiectasias en 52 (33,7%) pacientes, de infiltrados pulmonares en 45 (29,2%), de lesiones residuales en 38 (24,6%), de atelectasia en 10 (6,5%), de neoplasia en 5 (3,2%) y de micetoma en 4 (2,6%). En algún paciente se observaban varias alteraciones radiológicas. Presentaban una radiografía normal, sin hallazgos patológicos, 13 (8,4%) pacientes. Las causas de HA, las recidivas y los fallecimientos por HA según etiología, tiempo de evolución y exploraciones efectuadas se muestran en la tabla 1.

Broncoscopia (fig. 1)

A 111 (72%) pacientes se les practicó broncoscopia mediante un broncofibroscopio flexible Pentax 18X o 19TX. Cuando la broncoscopia se practicó durante la hemoptisis se visualizó sangrado activo en 32 (84,2%) casos, mientras que sin hemoptisis lo hizo en tan solo 14 (19,1%) ($p < 0,001$). Se consiguió controlar el sangrado activo en 32 (69,5%) pacientes con visualización del mismo. Además de suero fisiológico frío y adrenalina, 3 pacientes requirieron además instilación de sustancias coagulantes, en uno se empleó sonda de Fogarty y en otro fotocoagulación. Tres (1,9%) pacientes requirieron broncoscopia rígida para mantener la vía permeable y localizar con seguridad el lado sangrante. Se detectaron coágulos en 6 (15,7%) pacientes con hemoptisis y en 31 (42,4%) sin hemoptisis ($p =$ no significativa). Así, a un total de 37 (33,3%) pacientes se les detectaron coágulos. La broncoscopia fue diagnóstica de tuberculosis en 20 (18%) pacientes y de neoplasia en 4 (3,6%). Durante su realización se produjo insuficiencia respiratoria en 5 (4,5%) pacientes y aparente agravación de la hemoptisis en 7 (6,3%).

Tabla 1
Recidivas y muerte por hemoptisis amenazante según etiología, tiempo de evolución y exploraciones efectuadas

	Recidiva de hemoptisis amenazante	Muerte por hemoptisis amenazante
Según etiología		
Bronquiectasias (n=84)	6 (7,9%)	2 (23,8%)
Tuberculosis activa (n=23)	2 (8,6%)	-
Secuelas tuberculosas (n=12)	1 (8,3%)	-
Neoplasia pulmonar (n=11)	5 (45,4%)	-
EPOC (n=10)	1 (10%)	3 (30%)
Micetoma (n=5)	1 (20%)	2 (40%)
Desconocido (n=4)	-	-
Otros (n=5)	-	-
Según tiempo de evolución		
Durante el ingreso (n=154)	-	4 (2,6%)
Tras ingreso-primer mes (n=150)	5 (3,3%)	-
Tras primer mes-primer año (n=150)	4 (2,6%)	2/150 (1,3%)
Tras primer año-quinto año (n=147) ^a	7 (4,5%)	1/147 (0,6%)
Según exploraciones efectuadas		
Solo broncoscopia (n=20)	5 (25%)	2 (10%)
Solo arteriografía (n=38)	4 (10,5%)	3 (7,8%)
Broncoscopia-arteriografía (n=36)	4 (11,1%)	-
Arteriografía-broncoscopia (n=55)	3 (5,4%)	1 (1,8%)
No medidas (n=5)	-	1 (20%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Un paciente había fallecido de una causa distinta a hemoptisis amenazante.

Arteriografía (fig. 2)

A 129 (83,8%) pacientes se les practicó arteriografía bronquial y a 9/129 (6,9%) de estos pacientes, además, arteriografía de otras localizaciones. Cuando la arteriografía se practicó durante la hemoptisis se detectó extravasación del contraste en 11 (20,4%) pacientes, mientras que sin hemoptisis se detectó en 10 (13,3%) (p = no significativa). La broncoscopia se mostró más segura en la localización del sangrado que la arteriografía, tanto si las exploraciones se realizaban durante la hemoptisis (84,2 frente a 20,4%) (p < 0,001) como sin hemoptisis (19,1 frente a 13,3%),

aunque en este último caso de manera no significativa. Otros signos angiográficos detectados fueron: hipertrofia en 101 (78,2%) pacientes, hiperplasia en 88 (68,2%), cortocircuitos arteriovenosos broncopulmonares en 26 (20,1%) y amputación vascular en 6 (4,5%). En solo 7 (5,4%) pacientes la exploración angiorradiológica fue normal. Se realizó embolización en 115/129 (89,1%) pacientes, consiguiéndose el cese de la extravasación de contraste en los 21 (100%) pacientes en que se había detectado.

Las complicaciones de la técnica fueron dolor torácico en 20 (15,5%) pacientes, fiebre en 19 (14,7%), disección arterial en 3 (2,3%), hematoma inguinal importante en 2 (1,5%), extravasación de contraste a mediastino en 2 (1,5%) y embolización de territorio intestinal en uno (0,7%).

Evolución durante el ingreso (fig. 3, tabla 1)

Desde el inicio de la hemoptisis hasta la atención del paciente en urgencias transcurrieron aproximadamente una media de 16,9 (21,4) h. El volumen medio de sangre emitido durante ese periodo de tiempo fue 223,5 (150,4) ml. Cuarenta y dos (27,2%) pacientes no sangraron tras la aplicación de medidas conservadoras y previamente a la utilización de broncoscopia o embolización. Sin embargo, la hemoptisis persistió o reapareció en 112 (72,8%) pacientes con un volumen medio de emisión de 192,8 (158,8) ml. Setenta y ocho de 112 (69,6%) pacientes no volvieron a presentar hemoptisis: 31/58 (53,5%) pacientes tras broncoscopia y 47/54 (87%) tras embolización (p < 0,001). A pesar de estas primeras medidas, en 34/112 (30,3%) pacientes la hemoptisis persistió o se reanudó con un volumen de emisión medio de 142 (114,3) ml a pesar de una de las 2 primeras medidas. Tras practicar la segunda medida terapéutica cedió el sangrado en 27/34 (79,4%) pacientes: 3/5 (60%) pacientes tras broncoscopia y 24/29 (82,8%) tras embolización (p = no significativa). Sin embargo, 7/34 (20,5%) pacientes, 6 con bronquiectasias infectadas y otro con tuberculosis activa, siguieron sangrando con un volumen de emisión medio de 75,8 (40) ml. Con posterioridad, el sangrado se estabilizó con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. A consecuencia de la hemoptisis fueron intervenidos quirúrgicamente 4 (2,6%)

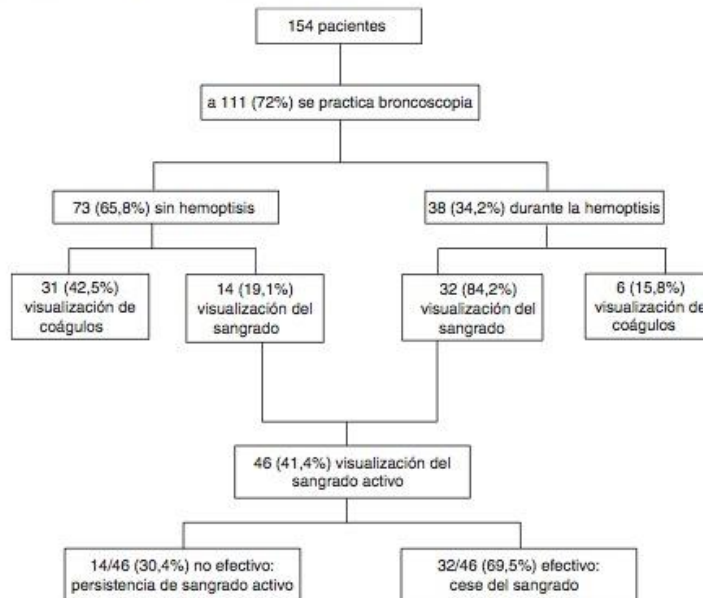


Figura 1. Broncoscopia en la detección y cese del sangrado durante la exploración.

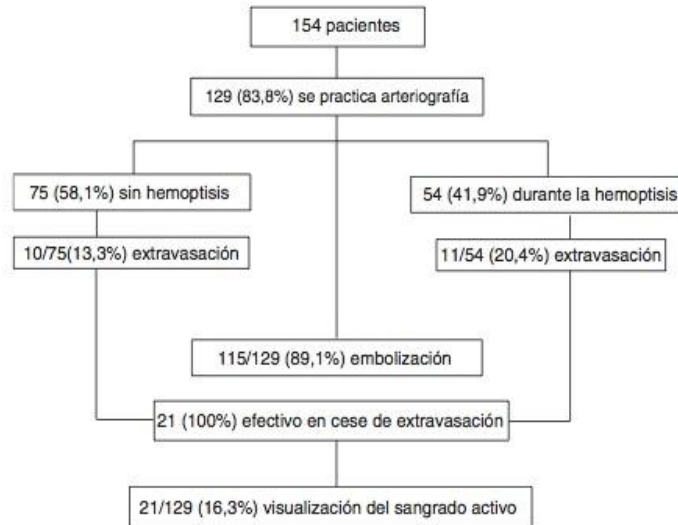


Figura 2. Arteriografía en la detección y cese del sangrado activo durante la exploración.

pacientes, 3 con micetoma y uno con bronquiectasias. Durante el ingreso fallecieron 4 pacientes, todos ellos por hemoptisis; 2 habían sido diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, otro de bronquiectasias extensas y el cuarto de micetoma.

Recidivas (tabla 1)

Después del alta hospitalaria, 16/150 (10,7%) pacientes recidivaron en forma de HA. Cinco (3,3%) durante el primer mes a consecuencia de EPOC grave, neoplasia, micetoma, tuberculosis

pulmonar y lesiones posttuberculosas. Tras el primer mes y durante el primer año volvieron a presentar HA 4 pacientes (2,6%), a consecuencia de bronquiectasias en 2 casos, y por neoplasia y tuberculosis los otros 2. Tras el primer año y durante los 4 años posteriores recidivaron 7/147 (4,5%) pacientes, 4 por bronquiectasias y 3 por neoplasia. Así, las 2 enfermedades que más recidivaron fueron la neoplasia pulmonar (45,4%) y el micetoma (20%). De la totalidad de pacientes a los que se les practicó broncoscopia, recidivaron 12 (10,8%) en forma de HA, mientras que solo 11 (8,5%) de aquellos a los que se les realizó arteriografía también lo hicieron (p = no significativa). En los pacientes a los que

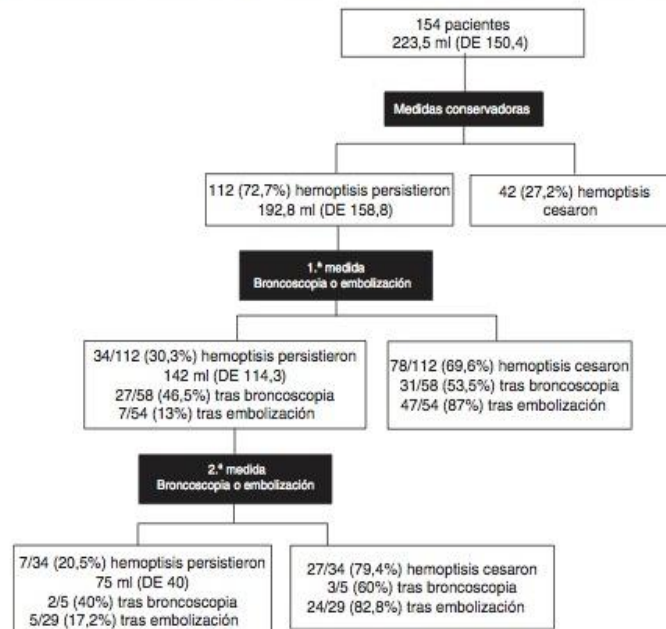


Figura 3. Evolución de la hemoptisis amenazante hasta su estabilización tras las medidas conservadoras, broncoscopia y arteriografía con embolización durante el ingreso del paciente. DE: desviación estándar.

se les realizaron las 2 exploraciones, un 11,1% recidivaron cuando la broncoscopia se realizó en primer lugar, mientras que solo lo hicieron un 5,4% de los pacientes cuando la arteriografía fue la exploración realizada en primer lugar ($p =$ no significativa). Al valorar a aquellos a los que solo se les practicó una de las exploraciones, broncoscopia o arteriografía, un 25% de los pacientes a los que solo se practicó broncoscopia recidivaron en comparación al 10,5% de pacientes a los que solo se realizó la arteriografía ($p =$ no significativa).

Muertes (tabla 1)

Durante el estudio fallecieron 19 (12,3%) pacientes, 7 (4,5%) de ellos por HA y el resto por otras causas. Cuatro (2,6%) fallecieron de HA durante el ingreso, como ya se ha mencionado. Tras el ingreso no hubo fallecimientos durante el primer mes. Tras este, y durante el primer año, 2 (1,3%) pacientes fallecieron por HA, uno afectado de EPOC y el otro de bronquiectasias. Un tercer paciente falleció como consecuencia de la evolución de una neoplasia pulmonar. En los últimos 4 años falleció de HA solo un paciente (0,6%) a consecuencia de un micetoma. El resto fallecieron de otras causas.

Discusión

El porcentaje de HA entre los pacientes que acuden al hospital por hemoptisis, un 15% en nuestro estudio y entre el 39 y el 48% en la bibliografía¹⁵, parece considerable. Como en series más recientes²⁻⁶, la mortalidad en nuestro estudio fue menor que la descrita en este proceso clásicamente¹. La introducción y la mejora de técnicas diagnósticas y terapéuticas parecen haber contribuido de modo determinante a mejorar el pronóstico.

Las bronquiectasias, seguidas de la tuberculosis activa y sus secuelas, fueron las causas más frecuentes de HA en nuestro estudio. En países en donde existe una elevada incidencia de tuberculosis^{3,7}, como el nuestro, sigue siendo una causa frecuente de HA. La etiología de la HA no pudo hallarse en un 2,1% de los pacientes. Aunque en otras series⁵⁻⁷ esta cifra fue superior, pensamos que, además de las diferencias por la metodología diagnóstica, diferentes criterios al imputar la HA a una determinada etiología podrían haber hecho variar esta cifra entre distintos estudios. Así, en el nuestro, la HA fue considerada secundaria a EPOC al producirse aquella en un paciente con esta enfermedad y no encontrarse otra causa. De hecho, Menchini et al.¹¹ constataron que el humo del tabaco y sus consecuencias inflamatorias pueden ser considerados causa de hemoptisis. Más del 75% de nuestros pacientes eran o habían sido fumadores, proporción muy superior a la población fumadora general (51,4%) en nuestro medio en el mismo intervalo de tiempo estudiado¹⁶. Desconocemos si este hecho pudo de alguna manera contribuir a la HA, bien porque hubiera podido causar alguna de las enfermedades que producen HA, como la EPOC, bien porque a través de un mecanismo irritante podrían haber facilitado el sangrado en otras causas de hemoptisis.

Mientras que el acierto del paciente en la localización subjetiva del lado del sangrado podría ayudar a situarlo sobre el lado apropiado, la falta de eficiencia de la radiografía de tórax, en el nuestro y también en otros estudios¹⁷, debería plantear la verdadera necesidad de esta exploración en todos los pacientes con HA. Aunque la identificación segura del lugar del sangrado, en nuestro trabajo, dependió fundamentalmente de la broncoscopia o la angiografía, la utilización hoy en día de la TC multidetector supone un importante avance en la detección de la participación de las arterias bronquiales y sistémicas en la HA¹⁸⁻²⁰. Como en otras series en que la localización se logra más frecuentemente cuanto antes se realiza la broncoscopia^{15,20}, la localización se produjo en nuestro estudio en el 84,2% de los pacientes cuando la exploración se realizó durante la hemoptisis. A pesar de este hecho, algunos

autores^{3,21} han cuestionado que la evolución y el pronóstico de la HA se vean influenciados por la práctica temprana de la broncoscopia. Aunque la localización del sangrado mediante la angiografía, como también se ha constatado en nuestro estudio, suele ser menor que la alcanzada con la broncoscopia⁷, el cese de la hemorragia durante el procedimiento cuando se localiza suele ocurrir con mucha frecuencia. Remy et al.²² constataron el cese del sangrado en 41 de 49 pacientes tras la embolización en el momento de la realización del procedimiento. En nuestro estudio, el cese del sangrado se produjo en todos los casos de HA en que se apreció fuga del contraste (16,3%) y en donde, por tanto, se pudo embolizar la arteria sangrante con total seguridad.

No conocemos otros trabajos que hubieran evaluado el curso del sangrado de la HA hasta su cese. Resulta paradójico que a pesar de la gravedad y la ansiedad que provoca este proceso, desde el inicio de los síntomas hasta la consulta a nuestro centro, el volumen medio de sangre emitido y la demora hasta que el paciente fue atendido fueran tan considerables. Estos hechos podrían estar condicionados por un exceso de confianza de algunos de los pacientes, ya que un 60% habían presentado con anterioridad hemoptisis, habiendo sido amenazante en un 17% de ellos. No existe evidencia científica consistente que asegure qué exploración, broncoscopia o arteriografía, es mejor realizar en primer lugar, pero como creemos ocurre en una gran parte de centros, la decisión se toma en base a la disponibilidad de las técnicas, a la gravedad de la situación y si en aquel preciso momento sigue o no presentando hemoptisis. En nuestro estudio, durante el ingreso, tras la broncoscopia, cuando se efectuó en primer lugar, la hemoptisis cesó en un 53,5% de los pacientes. Por el contrario, cuando fue la arteriografía la que se realizó, la hemoptisis cesó en un 87% de los pacientes. En aquellos que persistían con hemoptisis, al realizar la otra medida terapéutica, la hemoptisis cesó en el caso de la broncoscopia en el 60% de los casos, mientras que con la embolización se consiguió el cese en el 82,8% de los casos que persistían con el sangrado. Teniendo en cuenta la eficacia terapéutica inmediata de la embolización constatada en la bibliografía^{22,23}, algunos autores^{24,25} consideran que la broncoscopia no sería necesaria antes de la arteriografía. Sin embargo, la fibrobroncoscopia, y en ocasiones de manera específica la broncoscopia rígida, puede ser imprescindible en el manejo de la permeabilidad de la vía aérea.

Después del alta hospitalaria, las recidivas en forma de HA se produjeron en un 10,7% de los pacientes. Otras series^{6,12-14} señalan una recidiva entre el 15 y 30%, cifra lógicamente superior a la obtenida en nuestro estudio ya que no especifican la gravedad de la hemoptisis. La posibilidad de recidiva, como ya ha sido mencionado²³, parece disminuir a mayor tiempo transcurrido respecto al inicio de la HA. Según Wong et al.²⁶ la posibilidad de mayor recidiva a corto término podría deberse más a resistencia de la efectividad de las medidas terapéuticas iniciales empleadas en determinadas enfermedades, mientras que las recidivas a más largo plazo podrían corresponder a una reperfusión de las arterias embolizadas o a la formación de neovascularización. La estabilización de la HA a largo plazo se produjo, en nuestro estudio, de manera más frecuente con la embolización que con la broncoscopia y también para el conjunto de los pacientes incluidos cuando la embolización se realizó antes que la broncoscopia.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La evolución de los pacientes finalizó en diciembre de 2001. Nuestra intención hubiera sido evaluar a los pacientes durante un tiempo más prolongado, pero cuando se les intentó localizar no fue posible entonces conseguir una muestra aceptable. Sin embargo, creemos que este hecho no invalida nuestros resultados respecto a la eficacia terapéutica de la broncoscopia y la embolización, ya que en la actualidad ambas técnicas siguen siendo utilizadas del mismo modo en la práctica habitual de estos pacientes. Además, debido a

que cada país y hospital deben adecuarse a sus posibilidades reales, pensamos que este trabajo aporta experiencia en este proceso y la difusión de sus resultados puede ser de utilidad en muchos ámbitos. En segundo lugar, aunque se trata de un estudio prospectivo, las limitaciones de su diseño no permiten obtener conclusiones definitivas en cuanto a la práctica y orden de realización de la broncoscopia y la arteriografía. Sin embargo, no conocemos ningún ensayo, probablemente por las dificultades inherentes a este proceso, que haya podido aportar unos niveles de evidencia y de recomendación definitivas para responder a estas preguntas.

Como conclusiones, pensamos que podemos resaltar algunos aspectos. Las bronquiectasias y la tuberculosis son todavía las causas más frecuentes de HA en nuestro país. La broncoscopia es de mayor utilidad en la localización de la hemoptisis durante el sangrado. No obstante, dada la eficacia demostrada por la embolización a corto y a largo plazo, en nuestra opinión, y especialmente si el paciente no presenta hemoptisis, esta técnica debería efectuarse en la mayoría de casos lo antes posible, y, como también opinan otros autores³, siempre antes de que el paciente hubiera sido dado de alta del hospital.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA. Massive hemoptysis. Arch Intern Med. 1968;121:495-8.
2. Saumench J, Escarrabill J, Padro I, Montañá J, Clariana A, Cantó A. Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of bleeding site in hemoptysis. Ann Thorac Surg. 1989;48:272-4.
3. Knott-Craig CJ, Oosthuizen JG, Rossow G, Joubert JR, Barnard PM. Management and prognosis of massive hemoptysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105:394-7.
4. Valipour A, Kreuzer A, Koller H, Koessler W, Burgghuber OC. Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. Chest. 2005;127:2113-8.
5. Fartoukh M, Khalil A, Louis L, Carrette MF, Bazelly B, Cadranet J, et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. Respiratory Research. 2007;8:11 [consultado 2 Dic 2012]. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/8/1/11>
6. De Gregorio MA, Medrano J, Mainar A, Alfonso ER, Rengel M. Tratamiento endovascular mediante embolización arterial bronquial. Seguimiento a corto y largo plazo durante 15 años. Arch Bronconeumol. 2006;42:49-56.

7. Abal AT, Nair PC, Cherian J. Haemoptysis: aetiology, evaluation and outcome—a prospective study in a third-world country. Respir Med. 2001;95:548-52.
8. Parrot A, Fartoukh M. Hemoptysis. Diagnostic orientation. Rev Prat. 2008;58:73-8.
9. Máz L, Girón G, Martínez MT, Prados C, Escobar H, Garzón G, et al. Hemoptisis amenazante en la fibrosis quística: descripción clínica y actitud terapéutica en 36 episodios. Med Clin (Barc). 2002;118:299-301.
10. Savale L, Parrot A, Khalil A, Antoine M, Théodore J, Carrette MF, et al. Cryptogenic hemoptysis: from a benign to a life-threatening pathologic vascular condition. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:1181-5.
11. Menchini L, Remy-Jardin M, Falbre JV, Copin MC, Ramon P, Matran R, et al. Cryptogenic haemoptysis in smokers: angiography and results of embolisation in 35 patients. Eur Respir J. 2009;34:1031-9.
12. Bustamante M, García-Valtuille R, Agüero R, Jiménez A, Abascal F, González-Tutor A. Embolización bronquial en el tratamiento de la hemoptisis. Arch Bronconeumol. 1998;34:479-83.
13. Gimeno Peribáñez MJ, Madariaga B, Alfonso Aguirán ER, Medrano Peña J, Fernández Gómez JA, Herrera M, et al. Hemoptisis amenazante. Tratamiento mediante embolización transcathéter. Arch Bronconeumol. 1999;35:379-84.
14. Andreo García F, Prats Bardají MS, Ruiz Manzano J, Perendreu Sans J, Muchart Masaller J, Monsó Molas E, et al. Hemoptisis amenazante. Resultados del tratamiento mediante embolización arterial. Rev Clin Esp. 2001;201:113-7.
15. Dweik RA, Stoller JK. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. Clin Chest Med. 1999;20:89-105.
16. Saltó E, Villalbí JR. Dimensiones del problema del tabaquismo a Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006 [consultado 2 Dic 2012]. Disponible en: www.gen.cat/salut/depsalut/pdf/monogt.pdf
17. Pursel SE, Lindskog GE. Hemoptysis. A clinical evaluation of 105 patients examined consecutively on a thoracic surgical. Am Rev Respir Dis. 1961;84:329-36.
18. Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, Cuenod CA, Meyer G, Reynaud P, et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? AJR Am J Roentgenol. 2002;179:1217-24.
19. Khalil A, Parrot A, Nedelcu C, Fartoukh M, Marsault C, Carrette MF. Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. Chest. 2008;133:212-9.
20. Stoller JK. Diagnosis and management of massive hemoptysis: a review. Respir Care. 1992;37:564-81.
21. Gong Jr H, Salvatierra C. Clinical efficacy of early delayed fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis. Am Rev Respir Dis. 1981;124:221-5.
22. Remy-Jardin M, Arnaud A, Fardou H, Giraud R, Voisin C. Treatment of hemoptysis by embolisation of bronchial arteries. Radiology. 1997;122:33-7.
23. Mal H, Rullon I, Mellot F, Brugière O, Sleiman C, Menu I, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. Chest. 1999;115:996-1001.
24. Hsiao EI, Kirsch CM, Kagawa FT, Wehner JH, Jensen WA, Baxter RB. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis. AJR Am J Roentgenol. 2001;177:861-7.
25. Hsu AA. Thoracic embolotherapy for life-threatening haemoptysis: a pulmonologist's perspective. Respirology. 2005;10:138-43.
26. Wong ML, Szkup P, Hopley MJ. Percutaneous embolotherapy for life threatening hemoptysis. Chest. 2002;121:95-102.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson R. The pathogenesis and management of bronchial infections: the vicious cycle of respiratory decline. *Rev Contemp Pharmacother.* 1992;3:103-112.
2. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993;341:1065-9.
3. Chan ED, Iseman MD. Bronchiectasis. En: Broaddus VC, Mason MJ, Ernst JD, et al, editores. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 6th ed. Philadelphia:Saunders;2015. p. 853-76.
4. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952;7:213-39.
5. Agarwal R. Bronquiectasis in acute pneumonia. Pseudobronchiectasis. *Chest.* 2007;132:2054-5.
6. Gaillard EA, Carty H, Head D. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol.* 2003;47:215-20.
7. Roquin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res.* 2006;4(3):230-5.
8. Moreno Mata N. Bronquiectasias y Pulmón Destruído. En *Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica.* 2010; 3:25-42.
9. Barker AF, Bardana EJ: Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(4):969-78.
10. Reid L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950;5:233-47.
11. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med.* 2005;12(4):205-9.
12. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(6):1163-70.

13. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1277-84
14. Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, Walker M, Chalmers J, Crofton JW. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax.* 1981;36(9):659-64.
15. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med.* 2013; 107(7):1001-7.
16. Li AM, Sonappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005;26(1):8-14.
17. Morrissey BM, Harper RW. Bronchiectasis: sex and gender considerations. *Clin Chest Med.* 2004;25(2):361-72.
18. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest.* 2005;127(6):1991-8.
19. No authors listed. Prevalence of chronic conditions. United States, 1979-81. *Vital Health Stat 10.* 1986;(155):1-66
20. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1986-88. *Vital Health Stat 10.* 1993;(182):1-87
21. Collins JG et al. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 . *Vital Health Stat 10.* 1997;(194):1-89.
22. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots.R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest.* 2012;142(2):432-9.
23. Säyäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen TO, Kivelä SL. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finish Hospital Discharge Register. *Cent Eur J Public Health* 1998;6:235-7.

24. BTS Standards of Care Committee. BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adult patients with respiratory disease. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 1):il-16.
25. Roberts ME, Lowndes L, Milne DG, Wong CA. Socioeconomic deprivation, readmissions, mortality and acute exacerbations of bronchiectasis. *Intern Med J*. 2012;42(6):e129-36.
26. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp Med*. 2010;222(4):237-42.
27. Lara B, Morales P, Blanco I, Vendrell M, De Gracia J, Orriols R, et al. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(8):389-96.
28. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(11):629-40.
29. Perry KMA, Kings DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc*. 1940;41:531-48.
30. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2784-7.
31. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med*. 1997;91(7):395-8.
32. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 138(4):944-9.
33. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(6):691-702.
34. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.

35. Steinfort DP, Brady S, Weisinger HS, Einsiedel L. Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease. *Respir Med.* 2008;102(4):574-8.
36. Jordan TS, Spender EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology.* 2010;15(4):623-8.
37. Marostica PJ, Fischer GB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(4):275-80.
38. Shah PL, Mawdsley S, Nash K, Cullinan P, Cole PJ, Wilson R. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1340-4.
39. Tsang KW, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis. *Respirology.* 2009;14(5):637-50.
40. Boyton RJ, Smith J, Ward R, Jones M, Ozerovitch L, Wilson R, et al. HLA-C and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes in idiopathic bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):327-33.
41. McShane P, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):647-56.
42. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65:i1-58.
43. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):650-5.
44. De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML, et al. [Common variable immunodeficiency: a clinical study of 16 cases]. *Med Clin (Barc).* 1988;24;91(9):332-7.
45. De Gracia J, Alvarez Fernández A. Diagnostic of cystic fibrosis in adult. *Rev Clin Esp.* 2014;214(6):309-10.
46. Gelberg J, Stather DR. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Can Respir J.* 2013;20(2):84.

47. Lu DG, Ji XQ, Liu X, Li HJ, Zhang CQ. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):133-41.
48. Ringshausen FC, Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: A population-Based Study of Disease Burden and Trends. *PLoS One.* 2013;1;8(8):e71109.
49. Martínez-García MA, De la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasias in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):823-31
50. Al-Kassimi F. Bronchiectasis and homozygous (PIZZ) alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 1996;51:228.
51. Tsang KW, Ooi CG, Ip MS, Lam WK, Ngan H, Chan EY, et al. Clinical profiles of Chinese patients with diffuse panbronchiolitis. *Thorax.* 1998;53(4):274-80.
52. Wilson R. Bronchiectasis. In: Gibson J, Geddes D, Costabel U, editores. *Respiratory medicine.* 3rd ed. Edinburgh: WB Saunders; 2002:1145–464.
53. Praveen K , Davis EE , Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015;7:36.
54. Cole, P. Wilson, R. Host–microbial interrelationships in respiratory infection. *Chest.* 1989;95:217S–221S.
55. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J.* 2008;31:396-406.
56. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respir Res.* 2003;4:8.
57. Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;725:331-45.

58. Tsang KW, Chan K, Ho P, Zheng L, Ooi GC, Ho JC, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 2000;117(2):420-6.
59. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial Inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1628–32.
60. Ip M, Shum D, Lauder I, Lam WK, So SY. Effect of antibiotics on sputum inflammatory contents in acute exacerbations of bronchiectasis. *Respir Med*. 1993;87(6):449-54.
61. Wilson CB, Jones PW, O’Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1998;12(4):820-4.
62. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Leung RY, Ho JC, Shum IH, et al. Upregulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2000;16(4):691-6.
63. 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(7):657-65.
64. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax*. 2004;59(3):231-6.
65. Motawi T, Shaker O, Taha N, Abdel Raheem M. Genetic variations in E-selectin and ICAM-1: Relation to atherosclerosis. *Med Sci Monit*. 2012;18(6): CR381–9.
66. Alexiou D, Karayiannakis, AJ, Syrigos KN, Zbar A, Kremmyda A, Bramis I, et al. Serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumour surgery. *Eur J Cancer*. 2001;37(18):2392-7.
67. Zhang P, Ozdemir T, Chung CY, Robertson GP, Dong C. Sequential binding of $\alpha V\beta 3$ and ICAM-1 determines fibrin-mediated melanoma capture

- and stable adhesion to CD11b/CD18 on neutrophils. *J Immunol.* 2011;186(1): 242–54.
68. Cusumano V, Tufano MA, Mancuso G, Carbone M, Rossano F, Fera MT, Ciliberti FA, Ruocco E, Merendino RA, Teti G. Porins of *Pseudomonas aeruginosa* induce release of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human leukocytes. *Infect Immun.* 1997 May;65(5):1683-7.
69. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007;62(3):211-8.
70. King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(2):104-10.
71. Tonnel AB, Wallaert B. Oxidants and bronchial inflammatory processes. *Eur respir J.* 1990;3:987-8.
72. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr.* 2013;32(1):112-7.
73. Diego AD, Milara J, Martínez-Moragón E, Palop M, León M, Cortijo J. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2013;18(7):1052-62.
74. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology.* 1995;195(3):649-54.
75. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. Bronquiectasias y otras anomalías bronquiales. 4^a ed. Argentina: Panamericana; 2002. p.2251-82.
76. Hill LE, Ritchie G, Wightman AJ, Hill AT, Murchison JT. Comparison between conventional interrupted high-resolution CT and volume multidetector CT acquisition in the assessment of bronchiectasis. *Br J Radiol.* 2010; 83(985):67–70.

77. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, Pignata C, Maglione M, Iacotucci P, et al. Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function. *Invest Radiol.* 2009;44 (9):352-8.
78. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin Norh Am.* 2002;40(1):1-19
79. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):233-48.
80. Tiddins HA. Chest computed tomograhpy scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis *Paedriatr Respir Rev.* 2006;7(3):202-8.
81. Poppelwell L, Chalmers JD. Defining severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(2):249-62.
82. Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. Fibrosis quística en imágenes: Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos *Radiología.* 2012;54(3):260-8.
83. Pereira FF, Ibiapina Cda C, Alvim CG, Camargos PA, Figueiredo R, Pedrosa JF. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(3):216-21.
84. Quast TM, Self AR, Browning RF. Diagnostic Evaluation of Bronchiectasis. *Dis Mon.* 2008;54(8):527-39
85. Oliveira C, Espíldora F, Padilla A, De la Cruz JL. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. *Neumosur.* 2ª ed. Sevilla: Ergon; 2010. p. 595-609.
86. Martínez-García, MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007;132(5):1565-72.

87. Hernández C, Abreu J, Jiménez A, Fernández F, Martín C. Función pulmonar y calidad de vida en relación con la colonización bronquial en adultos con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(4):130-4.
88. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):375-80.
89. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004;145(1):32-8.
90. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(1):81-8.
91. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):581-7.
92. Murray MP, Pentland JL, Tumbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum color: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur respir J*. 2009;34(2):361-4.
93. Orriols R, Núñez V, Hernando R, Drobnic E, Moreiras M. Hemoptisis amenazante: estudio de 154 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(6):255-60.
94. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(9):690-703.
95. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Sole T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: micorbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15-9.

96. Caballero E, Drobnic ME, Pérez MT, Manresa JM, Ferrer A, Orriols R. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* antibody detection in patients with bronchiectasis without cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(9):669-74.
97. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1601-4.
98. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1754-60.
99. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasies. *Eur Respir J*. 2006;28(5):974-9.
100. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(8):1633-8.
101. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J*. 2006;36(11):729-37.
102. Gibson, RL, Burns JL, Ramsey W. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51.
103. Chalmers JD, Finch S. Sputum color in non-CF bronchiectasis: the original neutrophil biomarker. *Respirology*. 2014;19(2):153-4.
104. Zar H, Saiman L, Quitell L, Prince A. Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. *J Pediatr*. 1995;126(2):230-3.
105. Denning GM, Railsback MA, Rasmussen GT, Cox CD, Britigan BE. *Pseudomonas pyocyanine* alters calcium signaling in human airway epithelial cells. *Am J Physiol*. 1998;274(6 Pt 1):L893-900.

106. Hingley ST, Hastie AT, Kueppers F, Higgins ML, Weinbaum G, Shryock T. Effect of ciliostatic factors from *Pseudomonas aeruginosa* on rabbit respiratory cilia. *Infect Immun*. 1986;51(1):254-62.
107. Morrissey, BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):289-96.
108. Lavery G, Gorman SP, Gilmore BF. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilm Formation. *Pathogens*. 2014;3(3):596-632.
109. Miller L.C, O'Loughlin CT, Zhang Z, Siryaporn A, Silpe JE, Bassler BL, et al. Development of potent inhibitors of pyocyanin production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Chem*. 2015;58(3):1298-306.
110. Ten Hacken NH, Wijkstra PJ, Kerstjens HA. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ*. 2007;335(7629): 1089–93.
111. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting FR, Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York:McGraw-Hill;2001:521-588.
112. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-8.
113. Purcell P, Jary H, Perry A, Stewart CJ, Nelson A, Lanyon C, et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiology*. 2014;14:130
114. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(4):277-87.
115. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.

116. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(3):232-6.
117. Kenny SL, Shaw TD, Downey DG, Moore JE, Rendall JC, Elborn JS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2014;1(1):e000021.
118. Rogers GB, Zain NM, Bruce KD, Burr LD, Chen AC, Rivett DW, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):496-503.
119. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843-9.
120. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):634-40.
121. Bragonzi A, Paroni M, Nonis A, Cramer N, Montanari S, Rejman J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* microevolution during cystic fibrosis lung infection establishes clones with adapted virulence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):138-45.
122. Amiel E, Lovewell RR, O'Toole GA, Hogan DA, Berwin B. *Pseudomonas aeruginosa* evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression. *Infect Immun.* 2010;78(7):2937-45.
123. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418):1318-22.
124. Singh PK., Schaefer AL, Parsek MR, Moninger TO, Welsh MJ, Greenberg EP. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature.* 2000;407(6805):762-4.
125. Parks QM, Young RL, Poch KR, Malcolm KC, Vasil ML, Nick JA. Neutrophil enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development: human F-

- actin and DNA as targets for therapy. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 4):492-502.
126. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol.* 2013;55(1):27-34.
127. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):287-96.
128. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390-7.
129. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. cT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(2):261-7.
130. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Gallagher M, Holmes PW. Outcome in adult bronchiectasis. *COPD.* 2005;2(1):27-34.
131. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Shaik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med.* 2007;7:17.
132. Dupont M, Gacouin A, Lena H, Lavoué S, Brinchault G, Delaval P, et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest.* 2004;125(5):1815-20.
133. Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010;104(6):816-21.
134. Oliveira MJ, Vaz D, Coutinho D, Dias M, Brito MC. Morbidity and risk factors for mortality in patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Chest.* 2014;145(3 Suppl):430.
135. artínez-García MA, de Gracia J, Vendrell M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis. The FACED score. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1357-67.

136. Alzeer aH, Al-Mobeirek AF, Al-Otair HA, Elzamzamy UA, Joherjy IA, Shaffi AS. Right and left ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2008;133(2):468-73.
137. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An International derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-85.
138. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: the FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015;9:46-51.
139. Bahali K, Gedik AH, Bilgic A, Cakir E, Ustabas Kahraman F, Keskin Osmanoglu N, et al. The relationship between psychological symptoms, lung function and quality of life in children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(5):528-32.
140. Olveira C, Olveira G, Gaspar J, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res*. 2013;22(3):597-605.
141. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med*. 1992;145(6):1321-7.
142. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):536-41.
143. Martínez-García MA, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña JJ, et al. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George's Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes con bronquiectasias clínicamente estables. *Arch Bronconemumol*. 2005;41(3):110-7.

144. Martínez-García M.A, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña J.J et al. Quality-of-life Determinants in Patients with Clinically Stable Bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.
145. Chan SL, Chan-Yeung MM, Ooi GC, Lam CL, Cheung TF, Lam WK, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the St. George Respiratory Questionnaire in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2002;122(6):2030-7.
146. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med*. 2010;104(7):981-5.
147. Bergin DA, Hurley K, Mehta A, Cox S, Ryan D, O'Neill SJ, et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res*. 2013;6:1-11.
148. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998;113(5):1329-34.
149. De Soyza A, Brown JS, Loebringer MR, Bronchiectasis Research & Academic Network. Research priorities in bronchiectasis. *Thorax*. 2013;68(7):695-6.
150. Lasserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002162.
151. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yue DY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594-8.
152. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2442-9.
153. Van der Linden PD, van de Lei J, Nab HW, Knol A, Stricker BH. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(3): 433-7.

154. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Serra PC. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):19-23.
155. Rayner CF, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. J Antimicrob Chemother. 1994;34(1):149-56.
156. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001289.
157. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(3):e90047.
158. King P. Is there a role for inhaled corticosteroids and macrolide therapy in bronchiectasis? Drugs. 2007;67(7):965-74.
159. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol. 2004;42(5):1915-22.
160. Gillis RJ, Iglewski BH. Azithromycin retards *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. J Clin Microbiol. 2004;42(12):5842-5.
161. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, Rasmussen TB, Song Z, Johansen HK, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in *Cftr(-/-)* mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3677-87.
162. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):660-7.
163. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low dose erythromycin on pulmonary exacerbations

- among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260–7.
164. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251–9.
 165. Altenburg H, de Graaf CS, van der Werf TS. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics- part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration*. 2011;81(1):75-87.
 166. Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW. The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2009;11(2):101-13.
 167. Auerbach H, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985;2(8547):686-8.
 168. Eigen H, Rosenstein B, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation Prednisone trial Group. *J Pediatr*. 1995;126(4):515-23.
 169. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010 Available from: <http://www.ginasthma.org>.
 170. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2010. Dispnable en: <http://www.goldcopd.org>.
 171. Phua GC, Macintyre NR. Inhaled corticosteroids in obstructive airway disease. *Respir Care*. 2007; 52(7):852-8.
 172. Sutherland R, Allmers H, Ayas NT, Venn J, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2003;58(11):937-41.

173. Escotte S, Tabary O, Dusser D, Majer-Teboul C, Puchelle E, Jacquot J. Fluticasone reduces IL-6 and IL-8 production of cystic fibrosis bronchial epithelial cells via IKK- β kinase pathway. *Eur Respir J*. 2003;21(4):574-81.
174. Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000996.
175. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD001915.
176. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100(9):1623-32.
177. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2008;30(8):1416-25.
178. Yang IA, Fong KM, Sims EH, Black PN, Lammers TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2)CD002991.
179. No authors listed. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the medical Research Council. *BMJ*. 1957;2(5039):2555-9.
180. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, Higgs E, Todd H, Chadwick MV, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med*. 1990;76(280):799-816.
181. Hill SI, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax*. 1986;41:559-65.
182. King P, Holmes PW. Use of antibiotics in bronchiectasis. *Rev Recent Clin Trials*. 2012. Feb;7(1):24-30.
183. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1740-6.

184. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest*. 1987;81(3):272-9.
185. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann c, Hoiby N, Koch c. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemoter*. 1987;19(6):831-828.
186. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):425-34.
187. Serisier DJ, Bilton D, De Soya A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al; ORBIT-2 investigators. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(9):812–7.
188. Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soya A, Greville H, O'Donnell A, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1107–15.
189. Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir Med J*. 2015;9:30-6.
190. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomized clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;20(3):658-64.
191. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;189(8):975-82.
192. Dhar R, Anwar A, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2010;65(6):553.
193. Berlana B, Llop J, Manresa F, Jódar R. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):146-57.

194. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999;93(7):476-80.
195. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gottfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):481-5.
196. Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):39-44.
197. Scheinberg P, Shore E: A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005;127(4):1420-6.
198. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*. 2007;37(7):495-8.
199. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):491-9.
200. Ramsey VW, Burns J, Smith A. Safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. The results of two phase III placebo-controlled trials. *Pediatr Pulmonol* 1997;14:137-8.
201. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(2):382-93.
202. Lobue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore? *Chest*. 2005;127(4):1098-101.

203. Rubin BK. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Aerosol Med Pulm Deliv.* 2008;21(1):71-6.
204. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;122(1):219-26.
205. Ramsey BW, Pepe MS, Quan J, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):23-30.
206. Althman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey M, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest.* 2002;122(3):930-4.
207. Amoriam A, Gamboa F, Azevedo P. New advances in the therapy of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(6):266-75.
208. Langton Hower SC, Smyth Ar. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD004197.
209. Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gaona A, Ibáñez N, et al. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet.* 1993;91(1):66-70.
210. Koning PO. Inhaled Corticosteroids. Their present and future role in the management of asthma therapy. *N Engl J Med.* 1989;321:1517-27.
211. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1413-9.
212. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernandez C, Macián V, Martínez I, et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2000;36(1):34-43.

213. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Fridelander-Klar H, Kiyasu E, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer*. 1994;30A(9):1326-36.
214. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1160-6.
215. Miller MR, Hankinson J, Brusasco v, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
216. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1174-80.
217. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc* 1975;50(6):339-44.
218. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45(4):493-6.
219. Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varguese G. Inhaled Steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 1992;86(2):121-4.
220. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax*. 2005;60(3):239-43.
221. Joshi JM, Sundaram P. Role of inhaled steroids in stable bronchiectasis. *Indian Pract*. 2004;57(4):243-5.
222. Tsang KW, Ho PL, LAM WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *AM J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):723-7.
223. Kolbe J, Wells A, Ram FS. Inhaled steroids bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000996.

224. Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2008;153 (6):746–51.
225. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet.* 2003;362(9398):1828-38.
226. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Khong PL, Leung R, et al. Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Nov;8(11):1301-7.
227. Martínez-García M.A, Soler-Cataluña J.S, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Perpiñá-Tordera M. Clinical Efficacy and Safety of Budesonide-Formoterol in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Chest.* 2012;141(2):461-8.
228. Westerman EM, Boer AH, Touw DJ, Brun PP, Roldaan AC, Frijlink HW, et al. Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21(3):269-80.
229. No authors listed. The Nebuliser Project Group of the British Society. Standards of Care Committee. Guidelines. *Thorax.* 1997;52(suppl):S4-S16.
230. Murphy TF, Sethi S: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1067-83.
231. Gardner RM, Hankinson JL: Standardization of spirometry--1987 ATS update (American Thoracic Society). *J Occup Med.* 1988;30(3):272-3.
232. Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infec Dis.* 1984;149(1):23-30.
233. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group: Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461-79.

234. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Eng J Med.* 1994;331(19):637-42.
235. Levy J: Antibiotic activity in sputum. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 2):841-6.
236. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;138(5):699-704.
237. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J: Outcomes of *Pseudomonas* eradication in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106:356-60.
238. Valerius NH, Koch C, Høiby N: Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in chronic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991;338(8769):725-6.
239. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H: Placebo-controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88-92.
240. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH: Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;358(9286):983-4.
241. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286-91.
242. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847-56.

243. Wells A, Desai S, Whetton C, Wilson R, Cole P: The isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from sputum in idiopathic bronchiectasis: an association with extensive disease and severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:A645.
244. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group: Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med.* 2003;167(6):841-9.
245. Döring G, Høiby N: Longitudinal study of immune response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in cystic fibrosis. *Infect Immun.* 1983;42(1):197-201.
246. Anstead M, Heltshe SL, Khan U, Barbieri JT, Langkamp M, Döring G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros.* 2013;12(2):147-53.
247. Frederiksen B, Koch C, Høiby N: Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23(5):330-5.