



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina

**REGISTRO NACIONAL DE BRONQUIECTASIAS:
ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES
AFECTOS DE BRONQUIECTASIAS EN ESPAÑA**

Tesis Doctoral

Presentada por:

Fernando Ruiz Mori

Director:

Tutor:

Dr. Javier de Gracia Roldán

Dr. Jaume Ferrer Sancho

Barcelona enero de 2019

Certificado del Director de Tesis.



Facultad de Medicina

El Dr. Javier de Gracia Roldán, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona e investigador del Institut de Recerca del Hospital Universitario de la Vall d'hebron (VHIR),

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada: **“Registro Nacional de Bronquiectasias: Estudio clínico-epidemiológico de pacientes afectados de bronquiectasias en España”**, presentada por Fernando Ruiz Mori para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, y considero que reúne los requisitos formales y científicos para poder proceder a su depósito, lectura y defensa pública.

Dr. Javier de Gracia Roldán

Barcelona, enero de 2019

Dedicatorias.

Dedico esta tesis doctoral a....

A mis padres, **Fernando y Milagros**, por estar conmigo, aunque sea desde la distancia, durante todo este largo proceso y en todo momento; con sus consejos, palabras de aliento que de una u otra forma siempre me han acompañado en todas mis grandes empresas y metas como la estudiar la carrera de medicina y ahora esta tesis.

A **Elena**, por creer en mí: este es un logro que también quiero compartir contigo.

A **Ruth**, por seguir a mi lado, gracias por compartir tu vida, por tu paciencia y comprensión estos últimos meses.

A **Catalina**, por estar desde el principio acompañándome de forma desinteresada por facilitarme los caminos para seguir, por haber creído en mí y animarme a no “tirar la toalla” y haber sido un soporte muy fuerte en momentos de angustia y desesperación.

A **mis amigos y a todas las personas** que me empujaron hacia delante e hicieron posible esta tesis, que tanto me han aguantado mis quejas en los momentos difíciles y también por disfrutar de los escasos momentos alegres que hemos vivido.

Agradecimientos.

De manera especial a mi director de tesis, el **Dr. Javier de Gracia**, por haberme guiado en la elaboración de este trabajo de grado; también a lo largo de mi residencia MIR y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y haber desarrollado -creo ahora ya que sí- habilidades para escribir literatura científica.

A mi tutor de tesis, el **Dr. Jaume Ferrer**, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos y sus valores que siempre he admirado.

A todos los **médicos del Registro Nacional de Bronquiectasias (RNB)** de SEPAR de las diferentes comunidades autónomas que sin su trabajo y generosidad no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A todo el personal del **gabinete de bronoscopias del Hospital Vall d'hebron**: Toni, Mario, Karina, Jordi, ... personal administrativo, de enfermería, anestesia y auxiliares con el que he convivido cada lunes de estos últimos años y me han brindado su ayuda, amistad y compañerismo.

Al **Servicio de Neumología del Hospital Universitario de la Vall d'hebron**: Dr. Ferrán Morell, el equipo de Trasplante pulmonar, equipo de Ventilación mecánica, compañeros ex residentes, personal de enfermería de planta, auxiliares, Secretaría... y un largo etc. que me han ayudado y han contribuido a mi formación médica profesional como neumólogo durante 8 años.

LISTA DE ABREVIATURAS.

AAT:	Alfa 1 Antitripsina
ABPA:	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AID:	Activation Induced Cytosine Deaminase (enzima Deaminasa de Citosina).
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
AMP_c:	Adenosín monofosfato cíclico
AP:	Anatomía Patológica
AR:	Artritis reumatoide
ARMS:	Amplification Refractory Mutation System (Sistema de amplificación refractaria de mutación)
ARN_m:	Ácido ribonucleico
ARN_r:	Ácido ribonucleico ribosómico
ATS:	<i>American Thoracic Society</i>
AUC:	Area Under the Curve (Área bajo la curva)
AX:	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>
b.i.d:	<i>bis in die</i> (dos veces al día)
BAAR:	Bacilos ácido-alcohol resistentes
BAS:	Broncoaspirado
BC:	Broncoscopia
BCC:	<i>Burkholderia cepacia complex</i>
BCESM:	<i>Burkholderia cepacia</i> Epidemic Strain Marker

BD:	Broncodilatadores
BLEE:	β -Lactamasas de Espectro Extendido
BQ:	Bronquiectasias
BSI:	Bronchiectasis Severity Index
BTK:	<i>Bruton Tyrosine Kinase</i>
BTS:	<i>British Thoracic Society</i>
CF:	Cystic Fibrosis (fibrosis quística)
CI:	Confidence Interval (intervalo de confianza)
CID:	Coagulación intravascular diseminada
Cl:	Ion cloruro
CSI:	Corticosteroides inhalados
DAAT:	Déficit de Alfa 1 Antitripsina
DCP:	Discinesia Ciliar Primaria
DCS:	Discinesia Ciliar Secundaria
DGGE:	Electroforesis en Gel de Gradiente Desnaturalizado
DLCO:	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DNAH:	Dynein Axonemal Heavy Chain (cadena pesada del Axonema de la dineína)
DNAI:	Dynein Axonemal Intermediate Chain (cadena intermedia del Axonema de la dineína)
DPNT:	Diferencia de potencial nasal transepitelial
DS:	Desviación estándar
E:	Etambutol
ECG:	Electrocardiograma
EEUU:	Estados Unidos

EGC:	Enfermedad granulomatosa crónica
EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA;	Enzyme Linked ImmunoSorbent <i>Assay</i> (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPS:	Exopolisacáridos
FBP:	Fístula broncopleuraleal
FBC:	Fibrobroncoscopia
FEV₁:	Forced Expiratory Volume in 1 second (Volumen Espiratorio forzado el primer segundo)
FQ:	Fibrosis Quística
FR:	Factor reumatoide
FTR:	Fisioterapia respiratoria
FVC:	Forced Vital Capacity (Capacidad vital forzada)
GCI:	Glucocorticoesteroides inhalados
G-CSF:	Granulocyte colony-stimulating factor (factor estimulante de colonias de granulocitos)
GesEPOC:	Guía Española de la EPOC
H:	Isoniacida
HGB:	Hemoglobina
Hi:	<i>Haemophilus influenzae</i>
HiB:	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
HiNT:	<i>Haemophilus influenzae</i> No tipificable
HP:	Helio hiperpolarizado
HRB:	Hiperreactividad bronquial

HTP:	Hipertensión pulmonar
IAP:	Índice de aclaramiento pulmonar
IBP:	Inhibidores de la bomba de protones
ICV:	Inmunodeficiencia Común Variable
IgA:	Inmunoglobulina A
IgE:	Inmunoglobulina E
IgG:	Inmunoglobulina G
IgG₁:	Inmunoglobulina G subclase 1
IgG₂:	Inmunoglobulina G subclase 2
IgG₃:	Inmunoglobulina G subclase 3
IgG₄:	Inmunoglobulina G subclase 4
IgM:	Inmunoglobulina M
IL:	Interleucina
IMC:	Índice de masa corporal
IPD₄	Inhibidores de la fosfodiesterasa 4
IT:	Índice de Tiffeneau
K⁺:	Ion potasio
LABA	<i>Long-acting beta-agonists (beta agonistas de larga duración)</i>
LAMA:	<i>Long acting muscarinic antagonist (anticolinérgicos de larga duración)</i>
LBA:	Lavado Broncoalveolar
LOS:	Lipooligosacáridos
LPS:	Lipopolisacáridos
LTB₄:	Leucotrieno B ₄
MA:	Micobacterias atípicas

MAC:	<i>Mycobacterium Avium Complex</i>
MC:	<i>Moraxella catarrhalis</i>
ME:	Microscopio Electrónico
MMR:	Reparación Metilo-dirigida del ADN
mMRC:	Escala modificada de disnea del Medical Research Council
MNT:	Micobacterias No Tuberculosas
MNT:	Micobacterias no tuberculosas
MO:	Microrganismo
MPP:	Microrganismos potencialmente patógenos
MRSA:	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (estafilococo aureus resistente a la meticilina)
MSCRAMM:	Componentes microbianos de superficie de <i>Staphylococcus aureus</i>
Na⁺:	Ion sodio
NIL:	Neumonía intersticial linfocitaria
NO:	Óxido nítrico
OCD:	Oxigenoterapia continua domiciliaria
OMP:	Proteínas de la membrana externa
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PBD:	Prueba broncodilatadora
PCR:	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
PCV13:	Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente
PPB:	Partes por billón
PPD:	Derivado proteico purificado
PPSV23:	Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente
PsA HM:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> hipermutante

PsA:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
QS:	Quorum Sensing
R:	Rifampicina
RAGE:	<i>receptor</i> for advanced glycation end products (receptor avanzado de glicación de productos terminales)
RAST:	Radio Allergo Sorbent Test
RGE:	Reflujo gastro-esofágico
RNB:	Registro nacional de bronquiectasias
RNM:	Resonancia nuclear magnética
RTFQ:	Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística.
Rx:	Radiografía
SA:	<i>Staphylococcus aureus</i>
SABA:	<i>Short-Acting Beta-Agonists (beta agonistas de corta duración)</i>
SAMA:	<i>Short-Acting Muscarinic Antagonist (anticolinérgicos de corta duración)</i>
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SGRQ:	Saint George's Respiratory Questionnaire (<i>Cuestionario</i> Respiratorio de Saint George's)
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SM:	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
SPn:	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SSCA:	Single Stranded Conformational Analysis (Análisis conformacional de trazado único)
TBC:	Tuberculosis
TC:	Tomografía Computarizada

TC-AR:	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TGF-β:	<i>Transforming growth factor</i> beta (factor de crecimiento transformante beta)
TH₂:	Linfocitos <i>T</i> helper o cooperadores tipo 2
TIR:	Tuberculosis e Infecciones Respiratorias
TNF-α:	Tumoral necrosis factor alpha (Factor de necrosis tumoral alfa)
TSST:	Toxina del síndrome toxico letal de <i>Staphylococcus aureus</i>
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UFC:	Unidad Formadora de Colonias
UI:	Unidad internacional
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia Humana
VMNI:	Ventilación mecánica no invasiva
VPP:	Vacuna antineumocócica polisacárida
VRS:	Virus respiratorio sincitial
VSG:	Velocidad de sedimentación globular
XLA:	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
Z:	Pirazinamida
ZN:	Ziehl-Neelsen

ÍNDICE.

Certificado del director de tesis	3
Dedicatorias	5
Agradecimientos	6
Lista de abreviaturas	7
Índice general	15
Índice de tablas y figuras	23
Resumen	25
Summary (abstract)	26
I. INTRODUCCIÓN	27
1. Bronquiectasias: Concepto y definición	27
2. Historia de las bronquiectasias	28
3. Epidemiología de las bronquiectasias	32
4. Etiología de las bronquiectasias	36
4.1 Post-infecciosas	36
4.2 Defectos estructurales bronco-pulmonares	39
4.3 Patología obstructiva de la vía aérea	40
4.4 Obstrucción bronquial	41
4.5 Inhalación de tóxicos	42
4.6 Defectos del aclaramiento mucociliar	42
4.6.1 Discinesia ciliar primaria	42
4.6.2 Discinesia ciliar secundaria	43
4.7 Canalopatías: Fibrosis quística	44
4.7.1 Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística	46
4.7.2 Diagnóstico de la fibrosis quística	48
4.8 Bronquiectasias e inmunodeficiencias	49
4.8.1 Deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A	51
4.8.2 Inmunodeficiencia común variable	52
4.8.3 Agammaglobulinemia ligada al X: Enfermedad de Bruton	53
4.8.4 Déficit de anticuerpos con niveles normales de	
Immunoglobulinas	53
4.8.5 Enfermedad granulomatosa crónica	54

4.8.6 Inmunodeficiencias secundarias	55
4.8.6.1 Infección por VIH y bronquiectasias	55
4.9 Bronquiectasias en la aspergilosis broncopulmonar alérgica	56
4.10 Bronquiectasias en las enfermedades sistémicas y conectivopatías	57
4.10.1 Artritis reumatoide	57
4.10.2 Enfermedad inflamatoria intestinal	58
4.10.3 Otras conectivopatías	58
4.11 Síndrome de las uñas amarillas y bronquiectasias	58
4.12 Bronquiectasias idiopáticas o de etiología desconocida	59
5. Patogenia de las bronquiectasias	59
5.1 Fisiopatología de las bronquiectasias	61
5.2 Histología de las bronquiectasias	63
6. Manifestaciones clínicas de las bronquiectasias	65
6.1 Tos	66
6.2 Expectoración	66
6.3 Hemoptisis	66
6.4 Otras manifestaciones de las bronquiectasias	69
6.5 Exploración física en las bronquiectasias	70
7. Exploraciones en las bronquiectasias	70
7.1 Análisis clínico	70
7.2 Microbiología	71
7.2.1 Cultivo de muestras respiratorias	76
7.2.2 <i>Haemophilus influenzae</i>	77
7.2.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78
7.2.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	81
7.2.5 <i>Staphylococcus aureus</i>	81
7.2.6 <i>Moraxella catarrhalis</i>	82
7.2.7 <i>Burkholderia cepacia complex</i>	83
7.2.8 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Achromobacter spp</i> y otros	
Gram negativos no fermentadores	84
7.2.9 Micobacterias no tuberculosas	85
7.2.10 Infecciones fúngicas: <i>Aspergillus spp</i> y levaduras	86
7.2.11 Virus respiratorios	87
7.3 Función pulmonar	88

7.4 Radiología	89
7.4.1 Diagnostico Radiológico de Bronquiectasias	89
7.4.2 Papel de la Radiografía simple de Tórax	89
7.4.3 Tomografía Computarizada	90
7.4.3.1 Signo Directos (TC-AR)	91
7.4.3.2 Signos Indirectos (TC-AR)	91
7.4.3.3 Morfología de las Bronquiectasias	91
7.4.3.4 Sistemas de Puntuación por TC de Bronquiectasias	91
7.4.3.5 Relación entre TC-AR y Función Pulmonar	92
7.4.3.6 Índice de aclaramiento pulmonar (IAP)	93
7.4.3.7 Resonancia Nuclear Magnética	94
7.5 Otras Exploraciones	94
7.5.1 Diagnóstico de FQ: Prueba del Sudor	95
7.5.2 Diagnóstico de FQ: Diferencia de Potencial Nasal Transepitelial	95
7.5.3 Diagnóstico de FQ: Estudio Genético	96
7.5.4 Diagnóstico de la Discinesia Ciliar Primaria	96
7.5.4.1 Pruebas de cribado DCP	96
7.5.4.2 Pruebas confirmatorias de DCP	97
7.5.5 Broncoscopia	98
8. Diagnóstico de bronquiectasias	98
8.1 Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias	98
9 Tratamiento de las bronquiectasias	101
9.1 Causas tratables de las bronquiectasias (normativa SEPAR para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias)	102
9.1.1 Inmunodeficiencias primarias	102
9.1.2 Aspergilosis broncopulmonar alérgica	102
9.1.3 Reflujo gastroesofágico	103
9.1.4 Cuerpo extraño	103
9.1.5 Déficit de α 1 antitripsina	103
9.1.6 Enfermedad por micobacterias	104
9.2 Tratamiento antibiótico	105
9.2.1 Antibiótico en las agudizaciones	105

9.2.2	Antibiótico en la colonización bronquial inicial	106
9.2.3	Antibiótico en la colonización bronquial crónica	107
9.2.3.1	Antibióticos inhalados en la colonización bronquial crónica	108
9.2.3.1.1	Antibióticos inhalados: Tobramicina	109
9.2.3.1.2	Antibióticos inhalados: Colistina	110
9.2.3.1.3	Otros antibióticos inhalados	110
9.3	Tratamiento de la inflamación bronquial	111
9.3.1	Antiinflamatorios no esteroideos	111
9.3.2	Corticoides inhalados	112
9.3.3	Macrólidos	112
9.4	Tratamiento con broncodilatadores	114
9.5	Mucolíticos	114
9.6	Fisioterapia respiratoria	115
9.7	Vacunación	116
9.8	Tratamiento de las complicaciones	116
9.8.1	Desnutrición: soporte nutricional	116
9.8.2	Insuficiencia respiratoria	117
9.8.3	Atelectasias	117
9.8.4	Neumotórax	118
9.8.5	Manejo de la hemoptisis	118
9.8.6	Tratamiento quirúrgico: resección	119
9.8.7	Tratamiento quirúrgico: trasplante pulmonar	120
9.9	Tratamiento de las comorbilidades	121
10.	Pronóstico y gravedad de las bronquiectasias	121
10.1	Bronchiectasis Severity Index	122
10.2	Escala FACED	123
11.	Registro Nacional de Bronquiectasias SEPAR	124
II.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	127
1.	Justificación del estudio	127
2.	Objetivos	128
2.1	Objetivo principal	128
2.2	Objetivos secundarios	128

III. MATERIAL Y METODOLOGÍA	129
1. Diseño del Estudio	129
2. Población de Estudio	130
3. Muestra poblacional (resultados)	130
4. Criterios de inclusión	130
5. Criterios de exclusión	131
6. Recogida de datos	131
7. Estudio etiológico de las bronquiectasias	132
7.1 Lista de exploraciones complementarias recomendadas	133
7.2 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología idiopática	134
7.3 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa no tuberculosa	134
7.4 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa por tuberculosis	135
7.5 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa por micobacterias no tuberculosas	135
7.6 Criterios para el diagnóstico de síndrome de las uñas amarillas	135
7.7 Criterios para estudio inmunológico y producción de anticuerpos específicos (respuesta a vacunas)	136
7.8 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias secundarias a ABPA	137
7.9 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias secundarias a patología del cilio	137
7.10 Criterios para el diagnóstico de fibrosis quística	138
7.11 Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias por déficit de α_1 - antitripsina	139
7.12 Estudio de enfermedades sistémicas y collagenopatías	139
7.13 Bronquiectasias de etiología miscelánea	140
8. Pruebas de función respiratoria: espirometría	140
9. Estudio radiológico	141
10. Estudio microbiológico	142
11. Tratamientos	142
12. Seguimiento	143

13. Diseño y características de la herramienta web del RNB	143
14. Análisis estadístico	148
IV. RESULTADOS	151
1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES	151
1.1 Epidemiología	151
A. Etiologías	156
B. Tasa de exacerbaciones	162
C. Colonización bronquial y microbiología	162
D. Función pulmonar	163
E. Tratamientos	164
2. ANÁLISIS POR GRUPOS ETIOLÓGICOS	166
A. Etiología idiopática (Grupo 1)	166
B. Etiología fibrosis quística - FQ (Grupo 2)	169
a) Fibrosis quística del adulto (Grupo 2A)	173
b) Fibrosis quística de la infancia (Grupo 2B)	176
C. Etiología infecciosa (Grupo 3)	179
a) Infección tuberculosa – Infección TBC (Grupo 3A)	183
b) Infección no tuberculosa – Infección NoTBC (Grupo 3B)	186
D. Inmunodeficiencias primarias IDP (Grupo 4)	190
E. Patología obstructiva de las vías aéreas (Grupo 5)	193
a) Patología obstructiva: Asma Aspergilosis broncopulmonar alérgica – Asma + ABPA (Grupo 5A)	197
b) Patología obstructiva. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC (Grupo 5B)	200
F. Patología Ciliar (Grupo 6)	204
G. Otras etiologías – Miscelánea (Grupo 7)	207
3. ANALISIS ENTRE LOS DOS GRANDES GRUPOS: Bronquiectasias no fibrosis quística y bronquiectasias secundarias a fibrosis quística	216
A. Grupo I: Bronquiectasias de tipo no fibrosis quística	218
B. Grupo II: Bronquiectasias secundarias a fibrosis quística	221
4. ANÁLISIS BASADO EN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	225
A. Subgrupo de seguimiento: Resultados generales	225
a) Etiologías	229

b) Tasa de exacerbaciones	231
c) Colonización bronquial y microbiología	232
d) Función pulmonar	233
e) Tratamientos	233
B. Subgrupo de seguimiento: Etiología idiopática (Grupo 1)	234
C. Subgrupo de seguimiento: Etiología FQ (Grupo 2)	238
a) Subgrupo de seguimiento: FQ del adulto (Grupo 2A)	241
b) Subgrupo de seguimiento: FQ de la infancia (Grupo 2B)	244
D. Subgrupo de seguimiento: Etiología infecciosa (Grupo 3)	247
a) Subgrupo de seguimiento: Infección tuberculosa (Grupo 3A)	251
b) Subgrupo de seguimiento: Infección no tuberculosa (Grupo 3B)	254
E. Subgrupo de seguimiento: Inmunodeficiencias primarias (Grupo 4)	258
F. Subgrupo de seguimiento: Patología obstructiva (Grupo 5)	261
a) Subgrupo de seguimiento: Patología obstructiva: Asma +ABPA (Grupo 5A)	265
b) Subgrupo de seguimiento: Patología obstructiva: EPOC (Grupo 5B)	268
G. Subgrupo de seguimiento: Patología ciliar (Grupo 6)	272
H. Subgrupo de seguimiento: Otras etiologías - Miscelánea (Grupo 7)	275
V. DISCUSIÓN	285
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	311
VI. CONCLUSIONES	313
VII. LÍNEAS DE FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN	315
VIII. BIBLIOGRAFÍA	317
IX. ANEXOS	353

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.**ÍNDICE DE TABLAS.**

Tabla 1: Series de prevalencia de bronquiectasias	34
Tabla 2: Condiciones relacionadas con la etiología de las bronquiectasias	37
Tabla 3: Series de etiologías de bronquiectasias	38
Tabla 4: Incidencia de la fibrosis quística según la raza	45
Tabla 5: Clasificación de inmunodeficiencias primarias	50
Tabla 6: Inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos	51
Tabla 7: Diagnósticos etiológicos de bronquiectasias y bronquiectasias de causa idiopática, según algunas series	60
Tabla 8: Principales causas de hemoptisis	67
Tabla 9: Principales microorganismos en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística	73
Tabla 10: Factores de virulencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	79
Tabla 11: Antibióticos con formulación para inhalación	111
Tabla 12. Bronchiectasis Severity Index: Tasas de mortalidad y hospitalización	123
Tabla 13. Exploraciones recomendadas para el estudio etiológico de las bronquiectasias	133
Tabla 14. Lista de Centros Hospitalarios del Registro de bronquiectasias	151
Tabla 15. Distribución de casos por comunidad autónoma	152
Tabla 16. Resultados generales: Características clínicas	153
Tabla 17. Distribución por grupos de edad y sexo	154
Tabla 18 A. Principales etiologías	157

Tabla 18 B. Grupos Etiológicos	158
Tabla 19 A. Grupos Etiológicos de Bronquiectasias: Características Clínicas (I)	212
Tabla 19 B.: Grupos Etiológicos de Bronquiectasias: Características Clínicas (II)	214
Tabla 20. Características Clínicas: Grandes Grupos: Bronquiectasias de Tipo Fibrosis Quística y Bronquiectasias No Fibrosis Quística	217
Tabla 21. Resultados Generales, ajustados por seguimiento: Características Clínicas.	226
Tabla 22 A. Grupos Etiológicos de Bronquiectasias, Ajustados por Seguimiento: Características Clínicas (I)	280
Tabla 22 B. Grupos Etiológicos de Bronquiectasias, ajustados por Seguimiento: Características Clínicas (II)	282
ÍNDICE DE FIGURAS.	
Figura 1: Hipótesis del ciclo de Cole	61
Figura 2: Algoritmo para el diagnóstico de bronquiectasias	101
Figura 3: Acceso a la herramienta web del Registro de bronquiectasias	144
Figura 4: Ejemplo de ficha de paciente del Registro de bronquiectasias	145
Figura 5: Exploraciones requeridas para el despistaje de bronquiectasias de etiología desconocida	146
Figura 6: Pestaña de colonización bronquial crónica: microorganismos y antibiograma	147
Figura 7: Pestaña de datos de función pulmonar	147
Figura 8: Pestaña de tratamiento de las bronquiectasias	148
Figura 9: Distribución de casos por grupos de edad y sexo	154
Figura 10: Principales etiologías	158

RESUMEN.

REGISTRO NACIONAL DE BRONQUIECTASIAS: ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES AFECTOS DE BRONQUIECTASIAS EN ESPAÑA (2002-2012)

Introducción: Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones irreversibles de los bronquios. Presentan inflamación, susceptibilidad a infección bronquial crónica y progresión del daño pulmonar.

Objetivo: Analizar y describir los datos demográficos, características clínicas, epidemiológicas, funcionales y microbiológicas de los pacientes incluidos en el Registro Nacional de Bronquiectasias (RNB).

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo multicéntrico y longitudinal con pacientes, de 16 o más años, introducidos en una base de datos electrónica del RNB-SEPAR desde 2002-12.

Resultados: Se incluyeron 2113 pacientes; 46% hombres y 53% mujeres con edad media de 60.9 años. La causa más frecuente fue la post-infecciosa con un 29.6% de los casos (post-tuberculosa: 18.4%), la fibrosis quística: 14%, inmunodeficiencias primarias (IDP): 9%, patología del cilio: 3%, EPOC: 8%, asma+ABPA: 6.2% y miscelánea: 7%; BQ idiopáticas: 24%. El diagnóstico se realizó con TAC torácico: 96% de casos. La función pulmonar con predominio de patrón obstructivo. La *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) es el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia. La mortalidad fue del 11.5%.

Conclusiones: La etiología más frecuente fue la post infecciosa, en especial, la post-tuberculosa. El algoritmo diagnóstico permitió homogeneizar el estudio de BQ y detectar patologías infravaloradas en los adultos como las IDP y FQ que son causa no infrecuente de BQ.

SUMMARY (Abstract).

NATIONAL REGISTRY OF BRONCHIECTASIS: A CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS IN SPAIN (2002-2012)

Introduction: Bronchiectasis (BX) are an irreversible dilatation of the bronchi. They present inflammation, susceptibility to chronic bronchial infection and progression of lung damage.

Objective: To analyze and describe the demographic data, clinical, epidemiological, functional and microbiological characteristics of the patients included in the National Registry of Bronchiectasis (NRB).

Material and methods: A descriptive, prospective multicenter and longitudinal study with patients aged 16 years and over, registered in an electronic database of the RNB-SEPAR from 2002-12.

Results: 2113 patients were included; 46% men and 53% women with an average age of 60.9 years. The most frequent cause was post-infectious with 29.6% of the cases (post-tuberculous: 18.4%), cystic fibrosis: 14%, primary immunodeficiencies (PID): 9%, pathology of the cilium: 3%, COPD: 8%, asthma + ABPA: 6.2% and miscellany: 7%, idiopathic BX: 24%. Thoracic CT scan made the diagnosis in 96% of cases. Pulmonary function showed an obstructive pattern. *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) was the most isolated microorganism. The Mortality was 11.5%.

Conclusions: The most frequent etiology was post-infectious, especially post-tuberculous. The diagnostic algorithm made it possible to homogenize the study of BQ and to identify underestimated pathologies in adults such as IDP and CF, which are not no-common causes of BQ.

I. INTRODUCCIÓN.

1. Bronquiectasias: concepto y definición.

El término *bronquiectasias* (BQ) proviene de las palabras griegas βρόγχος (bronquios) y ἔκτασις (dilatación) y significa literalmente “**dilatación bronquial**”¹. Las BQ son unas lesiones estructurales de los bronquios consistentes en una dilatación anormal, de carácter permanente e irreversible, de uno o más bronquios con alteración del epitelio ciliar y destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial.

Las BQ, exceptuando las congénitas asociadas a síndromes poli-malformativos, no constituyen una enfermedad por sí mismas; pueden producirse por diferentes causas o enfermedades. Sea cual sea su origen, todas son capaces de colonizarse a nivel bronquial y desarrollar una amplia respuesta inflamatoria que se asocia a la progresión del daño pulmonar.

Tradicionalmente, se han dividido en BQ debidas a fibrosis quística (FQ) y BQ no FQ. Las primeras afectan a una población bien definida y homogénea en pacientes en los que la afectación respiratoria constituye la primera causa de muerte y condiciona el pronóstico. Por el contrario, las BQ no secundarias a FQ afectan a una población más heterogénea, compuesta por pacientes con patologías de base muy diferentes (en casi el 30-50 % de los casos, no se consigue identificar su causa). El pronóstico no está bien definido. La investigación farmacéutica y el interés de la industria han sido mayores en el caso de las BQ de la FQ.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica (AP), las dilataciones bronquiales irreversibles afectan la pared de los bronquios de mediano calibre, con alteración del cartílago subyacente, la capa muscular y el tejido fibroelástico. Desde el punto de vista macroscópico, las bronquiectasias se clasifican, según Lynne Reid (1950), en tres tipos morfológicos: 1) cilíndricas, 2) varicosas y 3) saculares (sus características se detallan en la sección “Histología de las bronquiectasias”).

2. Historia de las bronquiectasias.

Inicialmente, las BQ fueron descritas en el año 1819 por Laënnec, que las definió como una enfermedad pulmonar supurativa con características fenotípicas comunes a las diferentes entidades en que se presentan. En su época, las causas mayoritarias de BQ eran la tuberculosis pulmonar y la tos ferina en los niños. Más adelante, en 1922, Sicard introdujo un agente de contraste oleoso positivo (Lipiodol) para obtener imágenes por medio de una mesa de rayos X basculante y una fluoroscopia, desarrollando la broncografía como método para diagnosticar esta entidad ².

El clínico Bernard McGovern realiza una excelente descripción del síndrome de bronquiectasias, sus etiologías y las limitaciones y dificultades halladas en su tratamiento durante la primera mitad del siglo XX en Estados Unidos (McGovern. 1949) ³. Define a la tuberculosis (TBC) como el “asesino de hombres”, que mataba de forma rápida; las bronquiectasias, en cambio, eran una entidad insidiosa, lentamente progresiva, y finalmente invalidante, que obligaba a llevar una vida muy limitada e impedía al enfermo trabajar. Según Roles y Todd presentaban una elevada mortalidad: fallecieron casi el 47 % de los enfermos en una serie de 49 pacientes -no tratados

quirúrgicamente- y en un seguimiento a 6 años. Las BQ se encontraban, habitualmente, en el lóbulo superior derecho y en la porción apical del lóbulo superior izquierdo; normalmente secundarias a una atelectasia por estenosis bronquial de diferentes procesos inflamatorios del pulmón, entre los cuales se incluía la TBC. Ocasionaban atrapamiento aéreo por las secreciones y un mecanismo de válvula que impedía un drenaje bronquial correcto y la perpetuación de la atelectasia mediante un círculo vicioso de infección-inflamación bronquial que causaba el adelgazamiento y la desestructuración de la pared bronquial hasta producirse la dilatación bronquial (Roles y Todd. 1933) ⁴.

En la primera década de la vida, se desarrollaba entre el 42 y el 50 % de las BQ, según una serie de Perry y King. Justificaban que las aéreas de condensación que acompañaban a una neumonía bacteriana permitían la posterior génesis de BQ, especialmente en niños, mediante el mencionado ciclo de obstrucción bronquial y atelectasia (Perry, Kenneth y King. 1940) ⁵. La aparición a esta edad tan temprana era debido a la carencia de un programa de vacunación en la infancia, al hacinamiento y a la elevada incidencia de neumonías víricas (sarampión) y a la adenitis tuberculosa.

Las BQ en los lóbulos superiores eran, en su mayoría, secundarias a TBC; mientras que las de los lóbulos inferiores se atribuían más a la inhalación de polvos orgánicos, a infecciones bacterianas o a cuerpos extraños en los niños (cacahuets, canicas y objetos pequeños). La localización más frecuencia de las BQ era el lóbulo inferior izquierdo y afectaba también a la llingula en el 80% de los casos. Clagett y Deterling estudiaron las localizaciones de las BQ en una serie de 471 pacientes de la Clínica Mayo y observaron

que un número considerable de enfermos que tenían BQ en el lóbulo medio, también tenían afectación del lóbulo inferior ipsilateral (Clagett y Deterling. 1946) ⁶.

Durante la década de los 40 se identificó la fibrosis quística del páncreas (FQ), que ocasionaba secreciones bronquiales muy espesas, infertilidad y desnutrición por malabsorción intestinal. La afectación pulmonar consistía en un gran desarrollo de bronquiectasias múltiples y difusas con aparición de organismos piógenos, especialmente estafilococos.

Kartagener encontró una asociación entre BQ y sinusitis en una serie de pacientes con dextrocardia y *situs inversus* e hipotizó que fueran congénita (Kartagener. 1933) ⁷.

Otras causas de BQ en adultos jóvenes eran las que producían fibrosis o estenosis bronquiales, como las neumoconiosis (polvos orgánicos), la inhalación de gases corrosivos (productos de la industria química), la rinosinusitis purulenta por alergia respiratoria, y las infecciones pulmonares fúngicas, el empiema, los abscesos pulmonares, las tumoraciones pulmonares benignas o malignas; la fibrosis pulmonar y las lesiones cicatriciales antiguas, la mayoría como secuelas de infecciones de la infancia (Perry y Kings. 1940) ⁸.

Los datos microbiológicos de las BQ en la primera mitad del siglo XX no permitían establecer un patógeno característico, pero predominaban los estreptococos α hemolíticos, como el *S. viridans*, o β hemolíticos: *S. pyogenes*, *S. faecalis* y los microorganismos anaerobios. La *Monilia albicans* (*Candida*) se identificaba como un organismo saprófito invasor.

El diagnóstico de sospecha se fundaba en la clínica: expectoración o supuración bronquial crónica, tos, fiebre persistente y pérdida de peso. La confirmación diagnóstica se establecía, inicialmente, mediante una radiología simple de tórax que detectaba menos del 50% de los casos (baja sensibilidad), y sólo era diagnóstica en los casos más evidentes. En 1922, Sicard desarrollaba la broncografía mediante broncoscopia, donde se podían observar las dilataciones

El tratamiento de las bronquiectasias en estadios avanzados era quirúrgico mediante lobectomía, lingulectomía, segmentectomía. o neumonectomía con una mortalidad en la postlobectomía del 50-60 % (Churchill y Belsey. 1939) ⁹.

Si la cirugía no era viable, se optaba por un tratamiento paliativo mediante drenaje postural o broncoscópico y la administración de antibióticos por vía sistémica (penicilina y sulfamidas) o por nebulización intrabronquial (estreptomina). También se recomendaban medidas higiénico-dietéticas evitar climas húmedos y fríos.

La vacunación se recomendaba para prevenir las bronquiectasias pacientes de todas las edades de escaso desarrollo; mediante administraciones semanales o mensuales con un inóculo gradualmente creciente para disminuir los posibles efectos adversos.

A mediados del siglo XX, el Dr. McGovern afirmó que la incidencia de las BQ era mayor de lo que se diagnosticaba; ya que sólo se detectaban aquellas con mayor extensión. Las complicaciones más graves eran las extrapulmonares: insuficiencia cardíaca derecha, abscesos cerebrales, sistémicos o de abscesos pulmón, amiloidosis,

empiema e infección bronquial recurrente. Los estadios finales ocasionaban insuficiencia respiratoria e hipercapnia, y muerte (Riggins y McLeod. 1943)¹⁰.

Se identificaron numerosos síndromes y patologías asociadas a BQ: Sdr. Mounier-Kuhn (1932), FQ (1944), Sdr. Williams-Campbell (1960), Sdr. de uñas amarillas (1964), panbronquiolitis difusa (1969), Sdr. de Young (1960) y Sdr. Lady Windermere (1992). A finales del siglo XX, se detectaron enfermedades sistémicas asociadas a BQ, como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y el Sdr. de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

3. Epidemiología de las bronquiectasias.

La prevalencia de las BQ no es conocida y varía según la población y el país. En Estados Unidos (EEUU), ha estimado una prevalencia media de 53 casos por cada 100.000 individuos adultos con un incremento de la tasa anual del 8,74% entre los años 2000 y 2007 con una prevalencia mayor entre las mujeres y adultos de 80 a 85 años¹¹⁻¹⁵.

La distribución geográfica de las BQ es heterogénea. En EEUU existe un área de elevada incidencia en Alaska con 16 casos/1.000 habitantes. Redding y sus colaboradores desarrollaron un estudio en este estado, en el que identificaron que los niños de esta comunidad presentaban un elevado número de infecciones respiratorias recurrentes durante los primeros 3 años de vida que atribuyeron a BQ¹⁶⁻¹⁷.

Fuera de los EE.UU. y de Centroeuropa, las BQ constituyen un problema clínico habitual; pero su prevalencia y su distribución a nivel mundial son también desconocidas. En la población aborígen infantil de Nueva Zelanda y Australia estimaron una tasa de 1 caso por cada 6.000 una prevalencia de 147 casos por cada 100.000 niños.

Esta elevada incidencia dentro de un país desarrollado se atribuyó al bajo nivel socioeconómico de la población aborígen, a su difícil acceso a la atención sanitaria y a posibles factores genéticos y raciales, además de a déficits nutricionales¹⁸. La mortalidad por patología respiratoria (excluyendo el cáncer de pulmón) en los aborígenes australianos es 5-6 veces mayor que en la población no indígena¹⁹.

Otra zona que registraba una alta prevalencia de BQ era Hong Kong, con 16 casos por cada 100.000 habitantes. Atribuyeron a ciertos grupos demográficos de raza asiática un mayor riesgo de desarrollar BQ; además de los factores socio-económicos, que se citaron anteriormente ¹⁸.

A nivel europeo, en Finlandia hay dos estudios que estiman la incidencia de BQ en niños: 0.5 casos por 100.000 habitantes en pacientes menores de 15 años y de 4.9 casos por cada 1.000.000 de habitantes en población adulta. En el período de 1972 a 1992, registraron un descenso de casi el 50% en la incidencia de BQ (diagnosticadas en su mayoría mediante broncografía). Esto se atribuyó a un mejor control de las infecciones pulmonares (terapia antibiótica) y a la prevención de las infecciones respiratorias mediante la inmunización sistemática en niños ²⁰.

Otro estudio de incidencia de BQ en Europa se desarrolló en Alemania donde estudiaron todas las hospitalizaciones con el código diagnóstico de BQ (J47) en el período 2005-2011. Se detectaron 61.838 casos de BQ de las cuales el 60% eran mujeres. La tasa de hospitalización fue 39.4 casos por cada 100.000 habitantes en pacientes de 65 a 74 años siendo el EPOC fue la causa más común de ingreso por BQ (39.2% del total) ²¹.

Goeminne y sus colaboradores de la Universidad de Leuven (Bélgica), basándose en los expedientes médicos del período 2006-2009 en pacientes hospitalizados con el código diagnóstico de “bronquiectasias”, reclutaron una serie de 539 pacientes, de los cuales se confirmó el diagnóstico por imagen: TC o TC-AR de tórax y estimaron una prevalencia de BQ en el 2.6% de los casos ¹¹.

En diferentes series de prevalencias de BQ, en pacientes ambulatorios como hospitalizados, se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1: Series de prevalencia de bronquiectasias.

Autor (país)	Prevalencia global (casos)	Prevalencia en pacientes hospitalarios	Gasto sanitario/año (USD)
Seitz <i>et al.</i> (EE. UU.)	53/100.000 (adultos)	-	630 millones
Weycker <i>et al.</i> (EE. UU.)	4.2/100.000 (18-34 años) 272/100.000 (>75 años)	-	13.244 / paciente
Redding <i>et al.</i> (Alaska)	16/1.000 (niños)	-	-
Tsang y Tipoe (Nueva Zelanda, Auckland)	1/6.000 (niños)	-	-
Tsang y Tipoe (Australia-población aborigen)	147/100.000 (niños)	-	-
Tsang <i>et al.</i> (Hong Kong)	16/100.000 (adultos)	-	-
Säynäjäkangas y Keistinen (Finlandia)	0.5/100.000 (<15 años) 4.9/100.000 (adultos)	-	-
Ringshausen <i>et al.</i> (Alemania)	-	61.838 hospitalizaciones /año 12.284 primer ingreso 39/100.000 (adultos)	-
Goeminne <i>et al.</i> (Bélgica)	-	2.6 % hospitalizaciones (n=539)	-

La epidemiología de las bronquiectasias (BQ) ha cambiado notablemente estos últimos dos siglos. Se puede hablar de una primera etapa, la **pre-antibiótica**, en la cual

esta patología tenía una prevalencia elevada y un pronóstico infausto, donde un elevado de pacientes fallecía antes de los 40 años. En una segunda etapa, tras el advenimiento de los antibióticos (**era post-antibiótica**), el número de caos de BQ y el de casos de complicaciones disminuyeron notablemente con mejor pronóstico, la profilaxis de la vacunación infantil y la inmunización contra la gripe y la neumonía hicieron que la incidencia de esta entidad disminuyera drásticamente, hasta el punto de llegar caer en el olvido científico como consecuencia de una supuesta baja prevalencia²²⁻²⁴. Sin embargo, en la actualidad, aunque no conocemos con exactitud la prevalencia de las BQ, los datos que se van poco a poco conociendo apuntan a que ésta no es despreciable incluso en países desarrollados²⁵. Aunque sigue siendo más prevalentes en los países en vías de desarrollo, así como en áreas del mundo desarrollado con condiciones de aislamiento geográfico²⁶.

Desde la sustitución, a finales de la década de los 80, de la broncografía por TC-AR, las BQ han visto incrementada su frecuencia diagnóstica debido al afianzamiento de este método de diagnóstico, que permite una mayor detección dada su elevada sensibilidad²⁷.

Por otra parte, el advenimiento de la era de los trasplantes de órganos sólidos, junto con el tratamiento inmunosupresor asociado, la aparición del SIDA, el resurgir de las infecciones por micobacterias atípicas y la propia TBC (Holmes. 1992)²⁸, así como el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, han propiciado un aumento de la prevalencia actual de las BQ; posiblemente mayor de lo esperado²⁹⁻³⁰.

4. Etiología de las bronquiectasias.

Las BQ se desarrollan mediante tres posibles mecanismos patológicos: daño directo de la pared bronquial, obstrucción de la luz o mecanismos de tracción (fibrosis). Un factor que siempre está presente en las BQ es la inflamación -excepto en las BQ congénitas-, aun cuando no existe una infección subyacente (King, 2009) ³¹.

Existe una amplia variedad de procesos o condiciones que pueden causar bronquiectasias. Su clasificación se enmarca dentro del mecanismo productor del daño bronquial. Los principales grupos etiológicos se recogen en la Tabla 2 y las principales series en la Tabla 3

4.1. Bronquiectasias de etiología postinfecciosa.

La etiología postinfecciosa sigue siendo la más común, aunque ha disminuido en países desarrollados al fomentarse los programas de vacunación, los antibióticos de amplio espectro y un buen tratamiento farmacológico para la TBC. Al contrario, en los países en vías de desarrollo, que carecen de estos programas y tratamientos, la infección es la responsable de la gran mayoría de los casos de BQ (Pasteur, Helliwell, Houghton *et al.* 2000) ³³.

Hay un gran número de agentes infecciosos a nivel pulmonar implicados en el desarrollo de BQ en la infancia, aunque también en los adultos intervienen virus como los adenovirus y virus de la influenza, que parecen causar BQ en los individuos susceptibles por con problemas de aclaramiento mucoso. Las infecciones respiratorias de la infancia generadoras de BQ son la tos ferina y la rubeola en países desarrollados;

Tabla 2: Condiciones relacionadas con la etiología de las bronquiectasias.

- I. Infecciones:**
- Niños: sarampión, neumonías por virus (adenovirus, rubeola, v. respiratorio sincitial), tos ferina (*Bordetella pertussis*), tuberculosis.
- Adultos: neumonía por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp*; neumonía por hongos, aspiraciones recurrentes, micobacterias ambientales, tuberculosis.
- II. Defectos estructurales del pulmón:**
 Síndrome de William-Campbell
 Síndrome de Mounier-Kuhn
 Síndrome de Ehlers-Danlos
- III. Inhalación de tóxicos:**
 Inhalación de gases y vapores tóxicos
 Broncoaspiración secundaria a enfermedad neuromuscular
 ERGE
- IV. Obstrucción bronquial simple:**
 Cuerpo extraño
 Tumores endobronquiales, adenopatías
 Síndrome del lóbulo medio
- V. Patología obstructiva de las vías aéreas:**
 Asma bronquial
 EPOC
 Déficit de AAT
- VI. Defectos del aclaramiento mucociliar:**
 Discinesia ciliar primaria
 Discinesia ciliar secundaria
 Síndrome de Kartagener
 Síndrome de Young
 Canalopatías
 Disfunción del CFTR (fibrosis quística)
 Disfunción del ENaC
- VII. Aspergilosis broncopulmonar alérgica.**
- VIII. Inmunodeficiencias:**
- Inmunodeficiencias primarias:
 Inmunodeficiencia común variable
 Agammaglobulinemia ligada al X (enfermedad de Bruton)
 Déficit específico de anticuerpos (con Ig normales)
 Enfermedad granulomatosa crónica
 Déficit de complemento
- Inmunodeficiencias secundarias:
 Linfoma
 Leucemia
 Infección por VIH / sida
 Inmunosupresión (quimioterapia, trasplantes, TMO...)
- IX. Enfermedades sistémicas con BQ:**
 Colagenopatías (artritis reumatoide, LES, síndrome de Sjögren, vasculitis...)
 Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa)

X. Bronquiectasias de etiología idiopática (o bronquiectasias de etiología desconocida).

Tabla 3: Series de etiologías de bronquiectasias.

Etiología / serie	Ellis ³² 1981	Nicotra ¹⁶³ 1995	Pasteur ³³ 2000	King ¹⁶² 2006	Shoemark ³⁴ 2007	Loebinger ³⁵ 2009	McShane ¹⁴³ 2012	RNB- SEPAR 2013
(nº pacientes n)	116	123	150	103	165	91	106	2113
Infecciones	53	56	44	10	56	20	20	625
Aspiración	-	-	6	-	2	-	12	22
Patología del cilio	-	3	3	2	17	5	3	60
Inmunodeficiencias primarias	-	-	12	9	11	3	17	194
DAAT	-	1	-	-	-	-	12	10
Fibrosis quística (FQ)	-	1 [§]	4 [§]	-	2 [§]	-	-	287
FQ Infantil	-	(?)	(4)	-	(2)	-	-	(190)
FQ del Adulto	-	(?)	-	-	-	-	-	(97)
EPOC (bronquitis crónica)	6	-	-	3	-	-	1	163
Asma	-	-	-	11	-	-	-	113
ABPA	-	-	11	4	13	8	1	18
Idiopática	51	37	80	76	43	51	7	508
Artritis reumatoide o autoinmunes	-	-	4	2	8	-	33	35
Otras	6	25	9	4	13	4	26	78

*(Ellis, Thornley, Wightman *et al* 1981) ³², (Pasteur, Helliwell, Houghton *et al.* 2000) ³³, (Shoemark, Ozerovitch y Wilson. 2007) ³⁴, (Loebinger, Wells, Wilson *et al.* 2009) ³⁵, (McShane, Naureckas, Tino y Streck. 2012) ¹⁴³, (King, Holdsworth, Freezer *et al.* 2006) ¹⁶² y (Nicotra, Rivera, Dale *et al.* 1995) ¹⁶³.

[§] No conocido si la fibrosis quística fue diagnosticada en la infancia o en edad adulta.

mientras que la TBC lo es en los niños de los países en vías de desarrollo ³⁶.

En adultos destacan las **infecciones broncopulmonares bacterianas** por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella* y *Haemophilus influenzae*. La TBC es causa en individuos con factores de riesgo o inmunosupresión. Las BQ post-TBC en los países desarrollados es baja. Sin embargo,

las infecciones por **micobacterias no tuberculosas** (MNT): *Mycobacterium avium-complex*, *Mycobacterium gordonae* y *Mycobacterium abscessus*) están al alza; sobre todo en adultos con patología pulmonar crónica (EPOC o edad avanzada) ³⁷. Las MNT se pueden presentar de tres formas clínicas: 1) Patrón radiológico de tipo tuberculosis caracterizado por un infiltrado que afecta a los lóbulos superiores con zonas cavitadas y fibrosis, que se asocia a varones fumadores o exfumadores de edad avanzada y EPOC; 2) Bronquiectasias de tipo nodular localizadas en su mayoría en el lóbulo medio o la língula y que afectan al sexo femenino -no fumadoras-, cuya forma clínica se denominó en 1992 como el síndrome de Lady Windermere³⁸⁻³⁹ ; 3) Neumonitis por hipersensibilidad denominada “pulmón de la sauna”. Algunos autores sugieren que los productos con cloro utilizados en la desinfección de piscinas o saunas eliminan la flora no micobacteriana, lo que permite el sobrecrecimiento del MAC. Se afecta pacientes de mediana edad que presentan una sintomatología subaguda (disnea, tos y fiebre) tras el contacto. La TC-AR muestra opacidades en vidrio deslustrado y patrón en mosaico. La radiografía simple (Rx) presenta infiltrados nodulillares y en pocos casos, se precisa tratamiento antimicobacteriano ⁴⁰⁻⁴¹.

4.2. Bronquiectasias por defectos estructurales broncopulmonares.

Existen diferentes síndromes polimalformativos que implican el desarrollo de BQ. **Síndrome de Williams-Campbell** es una forma poco frecuente de BQ quísticas congénitas. Supone una pérdida de material genético del cromosoma 7 (gen de la elastina), presente en los vasos sanguíneos y en los cartílagos. Causa una deficiencia en la formación del cartílago del 4º al 6º arco bronquiales embrionarios, lo que provoca malacia, sibilancias con los movimientos respiratorios y disnea en la infancia ⁴²⁻⁴³. El

síndrome de Mounier-Kuhn (traqueobroncomegalia) se caracteriza por una dilatación de la tráquea y los bronquios principales por atrofia o ausencia de las fibras elásticas del cartílago o del músculo liso que da lugar a la laxitud de la pared traqueal con formación de divertículos y BQ. Su etiología se desconoce se puede asociar a la enfermedad de Ehlers-Danlos y enfermedades del tejido conectivo (Pacheco, Sancho-Chust y Chiner. 2010) ⁴⁴. El **síndrome de Ehlers-Danlos** es una entidad heterogénea causada por diferentes trastornos hereditarios que se caracterizan por alteraciones del tejido conectivo con hiperlaxitud cutánea y articular ⁴⁵.

4.3. Bronquiectasias en la patología obstructiva de la vía aérea.

Las patologías que ocasionan obstrucción del flujo aéreo -principalmente, asma y EPOC- son causa de BQ por un mecanismo de atrapamiento de secreciones bronquiales, por defectos en el drenaje de éstas y por episodios repetitivos de infecciones bronquiales que ocasionan inflamación y remodelación local ⁴⁶. Shiba *et al*⁴⁷ al encontraron estos cambios de la pared bronquial del 82 % de una corte de pacientes asmáticos leves. En una serie de 463 pacientes asmáticos con asma grave, el 40% resultó tener BQ lo que sugirió que la presencia de BQ se asociaba a una mayor obstrucción y gravedad del asma ⁴⁷⁻⁴⁹.

En nuestro medio, la EPOC es una de las enfermedades generadoras de BQ más importante. Martínez-García y Soler-Cataluña han identificado BQ hasta en el 50% de los pacientes con formas graves de EPOC. Este fenotipo de pacientes con EPOC y bronquiectasias (fenotipo D) está descrito en las guías de GesEPOC realizadas por Miravittles ⁵⁰; se caracterizan por presentar una mayor gravedad clínica, progresión acentuada de la enfermedad y un gasto sanitario más elevado como consecuencia de un

mayor número de agudizaciones e ingresos. Los mecanismos que predisponen a las BQ en el EPOC pueden ser atribuidos al círculo vicioso de infección-inflamación, pero serían necesarios más estudios para determinar si la respuesta inflamatoria del EPOC podría contribuir directamente a su génesis ⁵¹⁻⁵³.

Otra entidad generadora de BQ y que cursa con obstrucción de la vía aérea es el déficit de α_1 -antitripsina (DAAT). Es un trastorno genético que puede ocasionar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un enfisema extenso. El DAAT se caracteriza por unos niveles séricos muy bajos o indetectables la proteína α_1 -antitripsina (AAT). Su función principal es proteger los tejidos de las proteasas (elastasa), presentes sobre todo en las células inflamatorias, que a nivel pulmonar se genera por infecciones bronquiales o por irritantes inhalados (tabaco, gases tóxicos, partículas orgánicas, etc.). La Rx y la TC de tórax muestran un enfisema panlobar difuso de predominio en las bases y una cuarta parte de los casos tienen BQ asociadas en las bases. Su tratamiento en casos graves consiste en la infusión parenteral la AAT que permite reducir la caída del FEV₁ cuando éste es del 30-60 ⁵⁴⁻⁵⁵.

4.4. Bronquiectasias secundarias a obstrucción bronquial.

Pueden ocurrir en entidades como tumores endobronquiales, carcinoide, broncolitiasis, inhalación o aspiración de cuerpos extraños (niños), estenosis bronquial por procesos infecciosos o cáncer y compresión extrínseca en enfermedades que cursen con afectación adenopática hilar (linfomas, TBC, sarcoidosis, etc.). Las BQ se localiza habitualmente en un lóbulo o segmento pulmonar, al que afecta ⁵⁶. Un tipo específico de obstrucción bronquial selectiva es el síndrome del lóbulo medio, que suele ser el resultado de una disfunción bronquial a dicho nivel con colapso o mal drenaje de las

secreciones de este lóbulo, que llevan a infecciones repetitivas localizadas y al desarrollo posterior de BQ⁵⁷⁻⁵⁸.

4.5. Bronquiectasias por inhalación de tóxicos.

La aspiración o inhalación de gases tóxicos, como el amoníaco y el cloro; así como el alcoholismo, el reflujo gastroesofágico, la inhalación de drogas (heroína o cocaína), y diversas alergias (pólenes), parecen estar vinculados al desarrollo de BQ quísticas. El mecanismo propuesto consiste en un daño sobre el epitelio bronquial que provoca una liberación de mediadores inflamatorios⁵⁹⁻⁶⁰.

4.6. Bronquiectasias en los defectos del aclaramiento mucociliar.

4.6.1. Discinesia ciliar primaria (DCP).

Las células del epitelio respiratorio son ciliadas y cilíndricas. Los cilios están formados por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema o conjunto de microtúbulos que se extienden desde el citoplasma hasta el extremo distal del cilio. La compleja estructura polipeptídica que forman los microtúbulos del cilio puede verse afectada por numerosas mutaciones genéticas, que ocasionan una DCP. Es un desorden genético heterogéneo que afecta la codificación de las proteínas responsables del ensamblado de los brazos externos de la dineína⁶¹.

La función de los cilios respiratorios consiste en realizar un batido coordinado con una frecuencia y un patrón correctos para el aclaramiento de las secreciones y partículas de la vía aérea. En la DCP, esta función está alterada, lo que promueve las infecciones bronquiales de repetición y favorece el desarrollo de BQ. El diagnóstico de DCP se basa

en el estudio funcional y estructural mediante microscopía electrónica (ME) de los cilios del epitelio nasal respiratorio ⁶². Se evalúan los siguientes aspectos: El tiempo de barrido ciliar, para ello se utiliza el test de sacarina o radioisótopos; la frecuencia y dirección del batido ciliar; la ultraestructura y la orientación ciliar con ME ⁶³⁻⁶⁶. Otros métodos de investigación incluyen el estudio del óxido nítrico (NO), que en los pacientes con DCP es muy bajo, lo que puede resultar una prueba útil de cribado para DCP ⁶⁷; y el estudio genético donde la presencia de mutaciones en 2 alelos es diagnóstica de la enfermedad, incluso con un análisis ultraestructural normal ⁶⁸.

La clínica que ocasiona la DCP es de sinusitis, otitis media de repetición, bronquitis e infertilidad y esterilidad masculina. La tríada de BQ, sinusitis crónica y *situs inversus* se conoce como **síndrome de Kartagener**. Las BQ y las sinusitis de repetición se deben a las anomalías ciliares que ocasionan que el transporte mucociliar de las secreciones respiratorias de los bronquios hacia la laringe sea ineficaz y resultan un caldo de cultivo para la colonización bacteriana ⁶⁹.

4.6.2. Discinesia ciliar secundaria (DCS).

Hay un gran número de agentes nocivos, tanto orgánicos como inorgánicos que son capaces de alterar la función ciliar del epitelio respiratorio. Los megacilios, los microtúbulos supernumerarios y los *blebs* (cilios con forma de vesículas) suelen ser alteraciones ciliares morfológicas adquiridas (DCS)⁷⁰. Pueden ser inducidas por el tabaco (caso del EPOC), por inhalación de agentes ambientales o por infecciones. Bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) o la *Haemophilus influenzae* (Hi) liberan toxinas que alteran el batido ciliar, lo que ocasiona el sobrecrecimiento bacteriano y la propagación de la infección ⁷¹.

En pacientes con EPOC, la inhalación de algunos compuestos inorgánicos, como partículas de gasoil, de humo biomasa o de tabaco, tienen una influencia directa sobre la alteración del batido ciliar ⁷²⁻⁷³.

4.7. Bronquiectasias y canalopatías (fibrosis quística).

Las canalopatías son alteraciones de las proteínas estructurales que se corresponden con canales iónicos de calcio, sodio o potasio. Estas patologías modifican la excitabilidad de la membrana celular y su permeabilidad ⁷⁴.

A nivel respiratorio, las canalopatías ocasionan una deshidratación de la capa del moco periciliar, lo que causa una disfunción ciliar secundaria por hiperviscosidad del moco bronquial. Los canales iónicos están situados en la parte apical de las células epiteliales. Su función es regular la concentración de los iones presentes en las secreciones bronquiales para que tengan una buena hidratación y motilidad ciliar. La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es la mejor estudiada ⁷⁵. El defecto se halla en la alteración de una proteína denominada regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística -RTFQ- (“*Cystic fibrosis transmembrane regulator*” - CFTR). Ésta, es una proteína transportadora de ion cloruro desde dentro de la célula hasta el espacio extracelular (canal de ion cloruro) y también inhibe la función de otra proteína transportadora (ENaC) cuya función es transportar sodio extracelular al interior de la célula epitelial, con arrastre de agua. Su actividad está regulada por el AMPc y la disfunción de la proteína RTFQ ocasiona la deshidratación de las secreciones bronquiales y BQ; además de un aumento de la viscosidad de las secreciones

glandulares tanto a nivel pancreático, respiratorio, intestinal y de los órganos sexuales. El sudor es rico en sal, lo que resulta útil a la hora de realizar el diagnóstico ⁷⁶.

La FQ es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. El gen de la FQ se halla en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica para la proteína RTFQ. La incidencia varía según la raza y la población étnica (Tabla 4). Así, entre la raza blanca del norte de Europa, la incidencia es de 1:2.500-3.000 niños nacidos a término; en Cataluña, tras más de 14 años de cribado neonatal, la incidencia es de 1:6.500 niños nacidos a término.

Tabla 4: Incidencia de la fibrosis quística según la raza (American Lung Association) ⁷⁷.

Raza / grupo étnico	Incidencia	Tasa de mortalidad (anual) / 100.000
Afroamericanos	1/15.100	0.04
Hispanos	1/13.500	0.05
Asiáticos-americanos	1/31.000 – 1/100.000	0.01-0.02
Nativos americanos – Alaska	N/D	0.12
Caucásicos (EE. UU.)	1/3.700	0.22
Caucásicos (Europa)	0.5 /500	0.25

*(American Lung Association. 2010) ⁷⁷.

Aunque la FQ es una enfermedad monogénica, se han descrito más de 1.950 mutaciones diferentes. El 70% de los casos están causados por el alelo F508 (p.Phe508del) con una distribución geográfica heterogénea: El gen *RTFQ* tiene la mayor incidencia en los países nórdicos y menor en los países mediterráneos. La segunda mutación en frecuencia es la G542X (p.Gly542X), presente en el 1-2% de los casos; mientras que las restantes 30 mutaciones representan menos del 2% del total (Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011)⁷⁸. Estas mutaciones pueden agruparse, según el mecanismo responsable de la disfunción de la proteína RTFQ, en 6 categorías (Welsh

y Smith): clase I, comprende las mutaciones que producen una proteína incompleta y que no llega a la membrana celular, clase II, corresponde a mutaciones que modifican la estructura de la proteína e impiden su correcto procesamiento (por ejemplo, la delección F508del: p.Phe508del); clase III, la proteína alcanza la membrana celular pero la apertura del canal es disfuncionante e incluye mutaciones con fenotipo graves, como, la G551D (p.Gly551Asp), y mutaciones con fenotipo más leve, como la A455E (p.Ala455Glu); clase IV, incluye aquellas mutaciones que determinan un flujo reducido de iones, por lo general mutaciones leves, como la R117H (p.Arg117His); clase V, que alberga mutaciones que afectan a la síntesis y estabilidad del ARNm tras el *splicing* que producen simultáneamente moléculas normales y otras de distinto tamaño por la pérdida o ganancia de un exón; y clase VI, que incluye aquellas mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína ya madura, como la Q1412X (p.Gln1412X) y la 4326delTC (p.Cys1400X) ⁷⁹.

4.7.1. Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística.

La FQ es una enfermedad progresiva con afectación multisistémica que se suele diagnosticar en la infancia temprana o, más raramente, en la edad adulta. Su clínica predominante es la respiratoria, y se asocia a infecciones bronquiales de repetición y a la broncopatía crónica. La afectación digestiva ocasiona malabsorción, que es el síntoma más evidente. Otras manifestaciones digestivas son: el íleo meconial (15% de los recién nacidos vivos), los trastornos de la motilidad intestinal, que causan fenómenos obstructivos distales (por impactación de fecalomas), el vólvulo intestinal y el prolapso rectal, más frecuentes entre adultos. La malabsorción intestinal se presenta en el 85-90 %, clínicamente, aparece como un retraso en el crecimiento y como una dificultad para la ganancia de peso con esteatorrea y distensión abdominal. La diabetes,

está ocasionada por una insulinopenia progresiva secundaria a la pérdida del tejido pancreático, lo que provoca pancreatitis recurrentes. La afectación del sistema hepatobiliar se observa en el 18-35 % de los pacientes con un espectro clínico variado: microvesícula, colelitiasis, estenosis de colédoco y del parénquima hepático -colestasis, esteatosis o cirrosis biliar ⁸⁰.

A nivel del aparato reproductor, la disfunción del RTFQ provoca obstrucción tubárica y afecta al desarrollo y al funcionamiento de los órganos sexuales femeninos (disminución de la fertilidad). Los hombres, alrededor del 98% presentan azoospermia por ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes, y son infértiles.

En los países desarrollados, la mortalidad y la morbilidad dependen del grado de afectación pulmonar, que es lo que condiciona el pronóstico de estos pacientes. La edad media de vida sobrepasa los 35 años, y la esperanza de vida se sitúa en los 40 años, tras el advenimiento del trasplante pulmonar. La FQ engloba casi el 70 % de los trasplantes realizados en edad pediátrica en España ⁸¹.

Durante muchas décadas, la FQ se consideró una enfermedad exclusiva de niños. En cambio, en los últimos tiempos se está incrementando el diagnóstico de pacientes con FQ en la edad adulta, que presentan formas de afectación pulmonar más leves. Tras la llegada del análisis genético, el rango de edad del diagnóstico para la FQ en EE.UU. va desde los 6 meses hasta los 80 años (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda, 2012*) ⁸². La FQ debe ser tenida en cuenta también en la población adulta. En 2002, de Gracia y colaboradores estimaron, en una serie de 111 pacientes con FQ una incidencia de FQ del adulto en torno al 20 % del total ⁸³. Se

evidenció que el diagnóstico de FQ tardío presentó una menor incidencia de insuficiencia pancreática, de desnutrición, de afectación hepática, de colonización bronquial crónica por *Pseudomonas*, de ingresos y de mortalidad; por el contrario, reflejó una mayor incidencia de pancreatitis y de aspergilosis broncopulmonar alérgica, con una función pulmonar más conservada. En Cataluña, la incidencia de FQ del adulto recogida en las unidades de FQ fue del 16%. En 2014 Lerín y colaboradores, en su serie de FQ de 600 pacientes con datos obtenidos de las unidades de FQ de Madrid y Valencia, mostraban una incidencia de FQ del adulto en torno al 15% ⁸⁴.

Los adultos pueden cursar con valores límite o incluso normales en la prueba del sudor. También acusan un menor deterioro de la función pulmonar y una menor colonización por *Pseudomonas* o *Burkholderia*, pero presentan, en cambio, una mayor incidencia de infección por MNT, *Staphylococcus aureus* y ABPA ^{83,85}.

4.7.2. Diagnóstico de la fibrosis quística.

El diagnóstico de FQ se establece ante la presencia de al menos un criterio clínico (enfermedad pulmonar o digestiva compatibles, historia familiar de FQ en parientes cercanos, ausencia bilateral de conductos deferentes o cribado neonatal positivo) y mediante una prueba de laboratorio que demuestre la disfunción de la proteína RTFQ (concentración de ion cloruro en el sudor igual o superior a 60 mEq/l en al menos dos determinaciones, o detección de dos mutaciones del gen de la FQ) (Rosenstein y Cutting. 1998) ⁸⁶.

El estudio genético suele incluir un “paquete” de 50 mutaciones mediante el método ARMS (amplificación específica de los alelos) *Kit ELUCIGENE CF-EU2V21*®. En

aqueellos casos en que el estudio genético fue negativo, se llevó a cabo un estudio genético ampliado en el que se incluía el análisis de las regiones codificantes y anexas del gen *RTFQ* mediante técnicas de DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*) y SSCA (*single strand conformation analysis*). Estos últimos métodos permitían el diagnóstico en enfermos de FQ con ciertas mutaciones infrecuentes, que podían estar asociadas a una prueba del sudor normal, o con expresiones clínicas leves⁸⁷⁻⁸⁸, por lo que recientemente se ha propuesto que, para efectuar el diagnóstico de FQ, sea necesario por lo menos uno de los criterios clínicos previamente señalados, junto con la determinación patológica de electrólitos en sudor, la constatación de dos mutaciones en el gen *RTFQ* o una diferencia de potencial nasal anormal⁸⁹⁻⁹⁰.

El aumento de la supervivencia de FQ parece estar relacionado con: 1) Un tratamiento más eficaz de la insuficiencia pancreática con sustitución de enzimas pancreáticos y oligoelementos; 2) Mejor manejo de la obstrucción intestinal neonatal por íleo meconial; 3) Tratamiento antibiótico eficaz de la infección bronquial crónica, con antibióticos por vía parenteral y vía inhalatoria; 4) Creación de unidades especializadas de FQ en centros de tercer nivel para diagnóstico genético y tratamiento por un equipo médico multidisciplinar; y 5) Un buen programa de trasplante pulmonar, considerado a medio plazo, con buenos resultados en España, para aquellos pacientes con FQ en un estadio avanzado.

4.8. Bronquiectasias e inmunodeficiencias.

El hallazgo de defectos en la inmunidad humoral de pacientes con BQ radica en identificar el tipo de inmunodeficiencia que sufren y determinar si son candidatos a someterse a una terapia sustitutiva con inmunoglobulinas, pues este tratamiento es el

único que ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones respiratorias y evitar la progresión del daño pulmonar. Las BQ son un hallazgo frecuente en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) ⁹¹.

En una serie de pacientes de Gracia *et al* ⁹² con BQ de etiología idiopática, se objetivó que el 48% de estos pacientes presentaba unos niveles bajos de una o más subclases de IgG, y más frecuentemente de IgG₂. En esta misma serie, se observó que en pacientes con BQ en los que se habían descartado causas conocidas, el 11% tenía un déficit de producción de anticuerpos frente al *S. pneumoniae* y al *H. influenzae B*. Se recomendó dentro del estudio de BQ e inmunodeficiencias valorar la producción de anticuerpos frente a estos dos microorganismos en los pacientes que presentaban niveles bajos de IgG₂ y clínica de bronquitis u otitis media de repetición ⁹²⁻⁹³.

Las inmunodeficiencias primarias incluyen los trastornos congénitos de la inmunidad humoral (función de las células B) y la inmunidad mediada por células (función de la célula T). Son de baja prevalencia, se presentan en su mayoría en población pediátrica y en la población adulta⁹⁴. (Tablas 5 y 6).

Tabla 5: Clasificación de inmunodeficiencias primarias.

Inmunodeficiencias primarias

- 1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B.**
- 2. Déficit predominante de anticuerpos.**
- 3. Síndromes de inmunodeficiencias bien definidos.**
- 4. Enfermedad por inmunodisregulación.**
- 5. Defectos congénitos de fagocitosis (número o función).**
- 6. Déficit de inmunidad innata.**
- 7. Enfermedades autoinflamatorias.**
- 8. Déficit de complemento.**

Tabla 6: Inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos.**Inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos**

1. *Deficiencia severa de todos los isotipos de Ig G sérica con disminución profunda o ausencia de células B.*
 - Deficiencia de BTK, deficiencia de BLNK, timoma asociado a inmunodeficiencia, mielodisplasia con hipogammaglobulinemia, déficit de $\lambda 5$, déficit de $Ig\alpha$, déficit de $Ig\beta$, déficit de cadena μ .
2. *Déficit de 2 isotipos de Ig con linfocitos B normales o disminuidos.*
 - Inmunodeficiencia variable común, TACI, ICOS BAAF, CD19, CD81.
3. *Niveles bajos de Ig G e Ig A con Ig M elevada y linfocitos B normales.*
 - Déficit de CD40L, déficit de CD40.
4. *Déficit de isotipos o cadena con linfocitos B normales.*
 - Déficit de Ig A, déficit de subclases de Ig G, déficit de Ig A con subclases de Ig G, déficit de cadenas.
5. *Déficit de anticuerpos específicos con inmunoglobulinas normales y linfocitos B normales.*
6. *Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.*

4.8.1. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (déficit de Ig A).

Es la inmunodeficiencia primaria más común. Se caracteriza por la ausencia de IgA en el suero, con niveles normales de IgG e IgM. Su incidencia es de 1:163 individuos en España. La mayoría son asintomáticos, y unos pocos tienen infecciones frecuentes de bronquitis, otitis y sinusitis. Cuando se produce el déficit de Ig A asociado a un déficit de IgG_2 , los pacientes son más propensos a desarrollar infecciones por bacterias encapsuladas ⁹⁵. Estos pacientes deben ser evaluados en función de la producción específica de anticuerpos contra los antígenos de la glucoproteína de las bacterias encapsuladas.

El tratamiento sustitutivo con las inmunoglobulinas comerciales resulta ineficaz a no ser que se asocien a otros defectos como el déficit de IgG₂, porque pueden desarrollar anticuerpos anti-IgA con riesgo de anafilaxia ⁹⁶.

4.8.2. Inmunodeficiencia común variable (ICV).

La ICV es un trastorno heterogéneo caracterizado por unos niveles disminuidos de una o de varias inmunoglobulinas, cuya clínica se asocia a un aumento de infecciones bacterianas graves recurrentes (neumonía, sepsis o meningitis). Se relaciona con una mayor prevalencia de fenómenos autoinmunes o neoplasias. La púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica son los síndromes autoinmunes más frecuentes. Su incidencia es de 1/25.000 a 1/50.000 en la raza caucásica. El defecto está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B y afecta a la producción de anticuerpos generados por las células plasmáticas o al cambio del isotipo de inmunoglobulina IgM al IgG. La ICV es la inmunodeficiencia más frecuente que causa BQ. Tiene una prevalencia de 1/50.000 habitantes (en población caucásica) y una gran variabilidad en cuanto a la edad de presentación (mediana de 25 años), así como una mortalidad asociada del 24 % ⁹⁷. Dorbeker-Azcona y colaboradores encontraron que el 62% de los pacientes con ICV padecía BQ en su serie recogida en dos hospitales de Ciudad de México, mientras que la presencia de BQ en pacientes con ICV en la población del Reino Unido se identificó en el 68% de los casos ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

El tratamiento sustitutivo con gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea de 300-600 mg/kg/dosis cada 3-4 semanas. Esta terapia disminuye significativamente la incidencia de neumonías y los ingresos hospitalarios por infecciones graves; asimismo, previene o retrasa la enfermedad pulmonar crónica. Los

antibióticos son parte integral del tratamiento para prevenir o erradicar las infecciones activas ¹⁰¹.

4.8.3. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)

– enfermedad de Bruton.

La enfermedad de Bruton se da casi exclusivamente en varones, con una prevalencia de 1/200.000. La herencia es de tipo recesivo ligado al cromosoma X. Se caracteriza por unos niveles de Ig G < 100 mg/dL, disminución o ausencia de las demás inmunoglobulinas, desaparición de células B o unos niveles casi indetectables ¹⁰² y el comienzo de infecciones recurrentes a los 6 meses de vida por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. El defecto de esta enfermedad radica en una alteración en el gen BTK (*Bruton agammaglobulinemia Tyrosine Kinase*). Este gen codifica la proteína BTK que es un receptor de membrana importante para el desarrollo y la maduración de los linfocitos pre-B a células B maduras y que afecta la síntesis de anticuerpos. Estos pacientes son propensos a desarrollar infecciones de repetición: otitis, bronquitis, neumonías, sinusitis, diarrea crónica bacteriana; o por parásitos -*Giardia*- ^{103,104}.

Los pacientes requieren infusiones periódicas de gammaglobulinas. Los niveles séricos de Ig G de entre 300 y 500 mg/dL suelen ser los suficientes ¹⁰⁵.

4.8.4. Déficit de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas.

Esta inmunodeficiencia se caracteriza por unos niveles normales de inmunoglobulinas (incluyendo las subclases de IgG), pero también por una disminución de la capacidad de respuesta a los polisacáridos bacterianos. La clínica consiste en infecciones bacterianas recurrentes, sobre todo en las vías respiratorias. Las bacterias causantes son aquellas que poseen una cápsula de polisacáridos, como los neumococos, la *Haemophilus influenzae*, el meningococo y los estreptococos del grupo B y puede derivar en una inmunodeficiencia más grave (déficit de subclases de Ig G o ICV) ¹⁰⁶.

Se realizó un estudio en pacientes con BQ por TC-AR y niveles de IgG normales. De estos pacientes, el 11 % presentaba un déficit de anticuerpos específico: frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tras la administración previa de vacunas específica para estos microorganismos ⁹³.

4.8.5. Enfermedad granulomatosa crónica.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno genético que se transmite como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Se trata de un desorden del sistema inmune consistente en un déficit de la enzima NADPH oxidasa, lo que provoca que en el fagosoma no se produzcan los radicales libres del oxígeno encargados de “digerir” las bacterias u hongos fagocitados por los neutrófilos. Tienen una elevada susceptibilidad a infecciones bacterianas y micóticas severas y recurrentes en varios órganos. Su incidencia es de aproximadamente 1:1.000.000. Los múltiples genes que se ven afectados explican la heterogeneidad de esta patología. Los patógenos más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Salmonella sp.*, *Klebsiella sp.* y *Burkholderia cepacia*, que por la persistencia de infecciones bronquiales recurrentes desarrollan BQ en el 100 % de los pacientes ¹⁰⁷.

4.8.6. Inmunodeficiencias secundarias.

4.8.6.1. Infección por VIH y bronquiectasias.

La inmunodeficiencia más estudiada que se ha asociado al desarrollo de BQ es la infección por VIH/SIDA. Un buen número desarrollan BQ, aunque no se sabe con exactitud si la causa de BQ son las infecciones bronquiales reiteradas o el VIH. También la neumonía intersticial linfocitaria (NIL) de los pacientes con VIH juega un papel en la patogénesis de BQ sobre todo en los lóbulos inferiores ¹⁰⁸.

Los defectos en la inmunidad asociados al VIH aumentan la predisposición a contraer infecciones en las vías respiratorias bajas; tanto por gérmenes convencionales como por los gérmenes oportunistas o las micobacterias no tuberculosas. Hoy en día, con el tratamiento antirretroviral y las profilaxis antibióticas en estos enfermos, se ha reducido considerablemente la incidencia de TBC hasta el 13%, según datos de la OMS del 2011.

King y sus colaboradores observaron en su serie de 50 pacientes con VIH+ (sin SIDA), que el 36 % de los sujetos presentaba dilataciones bronquiales leves lo cual se relacionó con un aumento de neutrófilos en el LBA. Las biopsias transbronquiales presentaban dilataciones bronquiales con material intrabronquial, y ello se atribuyó a la hipótesis de que podían deberse a una bronquiolitis obliterante ¹⁰⁹.

En 1998, Bard y sus colaboradores estudiaron a 3 pacientes (todos ellos fumadores) con VIH que presentaban BQ de lóbulos inferiores. El LBA presentaba un incremento de neutrófilos, y se aislaron neumococo y *Pseudomonas aeruginosa*. Sugirieron que la

colonización del *Pneumocystis* en los pacientes fumadores con infección por VIH puede hallarse asociada al desarrollo de BQ por EPOC ^{110 -111}.

Otras inmunodeficiencias secundarias que se asocian a BQ son las de los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido o trasplante hematológico, o aquellos que reciben un tratamiento con inmunosupresores, o quimioterapia por cáncer o neoplasias hematológicas. En todos ellos, el mecanismo de generación de BQ es debido a la presencia de bacterias o gérmenes oportunistas (micobacterias, hongos) que favorecen las infecciones bronquiales de repetición.

4.9. Bronquiectasias en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

La ABPA es una enfermedad respiratoria producida por la inhalación de esporas fúngicas y su crecimiento en las secreciones bronquiales, que desencadena una reacción de hipersensibilidad ante el hongo ambiental *Aspergillus fumigatus* (asma y FQ). Es una enfermedad caracterizada por una obstrucción bronquial reversible, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia y fiebre. La clínica es atribuida a la colonización por el hongo, que desencadena una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que causa la obstrucción de la vía aérea. Las BQ son de predominio central o proximal y en los lóbulos superiores en el 69-76% ¹¹².

Para establecer el diagnóstico de ABPA, se utilizan los criterios de Rossenberg. Los criterios mayores son: 1) Asma o broncoconstricción reversible; 2) Hipersensibilidad cutánea inmediata a *Aspergillus* (Prick test positivo); 3) Aumento de la IgE sérica (>1000 ng/mL o >400 UI); y 4) IgG específica a *Aspergillus* elevada (RAST y ELISA);

5) Precipitinas séricas positivas a *Aspergillus*; 6) Infiltrados pulmonares en la Rx de tórax (suelen ser bilaterales y en lóbulos superiores); 7) Eosinofilia periférica (>8 % de eosinófilos y >300-500 eosinófilos por mm³, superior a 1000/μL; y 8) Bronquiectasias centrales demostradas por TC. Para establecer el diagnóstico se tienen que cumplir 5 criterios mayores. Los criterios menores son: aislamiento de *Aspergillus* en esputo, expectoración de tapones mucosos y reactividad cutánea tardía frente a los antígenos de *Aspergillus*^{113,114}.

El tratamiento es la corticoterapia sistémica a dosis 0.5 mg/kg de peso y se sigue con una pauta decreciente durante un mínimo de 3 meses hasta que la IgE se normalice.

El uso de Itraconazol, puede acompañarse de una mejoría clínica más rápida y una reducción de los valores de Ig E en un período de 3-4 meses ¹¹⁵. Las complicaciones de la ABPA no tratada son la progresión y la aparición de fibrosis pulmonar y BQ.

4.10. Bronquiectasias en las enfermedades sistémicas y conectivopatías.

4.10.1. Artritis reumatoide (AR).

En series de pacientes estudiados sin TC-AR con AR y BQ en pacientes con AR se observó una incidencia de BQ del 3.1 al 5%. ^{116,117}. En otras series estudiadas por TC-AR, se han identificado BQ hasta en el 30-35% de los casos ¹¹⁸.

Las BQ pueden ocurrir antes de la aparición de signos inflamatorios articulares; incluso se ha llegado a sugerir que la infección bronquial crónica producida por las BQ libera mediadores inflamatorios que se depositan sobre la membrana sinovial articular, lo que ocasiona la AR ^{119,120}. Las BQ llegan a desarrollarse de forma posterior a la

aparición de la clínica inflamatoria articular, posiblemente relacionadas con el tratamiento con inmunosupresores, que podría causar un aumento de la susceptibilidad a infecciones bronquiales.

Por otra parte, la presencia de BQ se ha considerado un signo de mal pronóstico de la AR con una mortalidad a los 5 años 7.3 veces mayor que en el caso de la población sana, y 5 veces mayor que los pacientes con AR, pero sin BQ ¹²⁰.

4.10.2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La afectación pulmonar en la enfermedad intestinal inflamatoria -tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn- es infrecuente. Sin embargo, cuando existe, en el 25% de los casos se identifican BQ en el TC-AR, que suelen aparecer incluso después de una colectomía. En la mayoría de los casos descritos, las BQ no provienen de procesos infecciosos, sino que parecen estar relacionadas con una respuesta inmunológica sistémica ¹²¹⁻¹²³.

4.10.3. Otras conectivopatías.

Conectivopatías como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la espondilitis anquilosante y la policondritis recidivante pueden asociarse también a BQ, aunque la mayoría de las veces se trata de casos únicos en las series o de series con un número reducido de pacientes ¹²⁴⁻¹²⁹.

4.11. Síndrome de las uñas amarillas y bronquiectasias.

El síndrome de las uñas se caracteriza por la tríada uñas amarillas, linfedema y derrame pleural recidivante. También se ha asociado a sinusitis, bronquitis y neumonías de repetición. Las BQ, cuando se desarrollan, se caracterizan por una afectación

bilateral y difusa. La patogenia de estas se ha relacionado con una hipoplasia de los vasos linfáticos¹³⁰⁻¹³³.

4.12. Bronquiectasias idiopáticas (o de etiología desconocida).

Se incluyen aquí aquellas BQ en las que no se ha alcanzado una etiología o caracterización específica tras haberse realizado el algoritmo de estudio. Su prevalencia varía en las diferentes series de la literatura desde el 26 % hasta el 50 % de los casos^{33,135}. En estas series, se observó un predominio de casos de mujeres no fumadoras. En las series de BQ que incluyen pacientes pediátricos, la causa idiopática suele ser menos frecuente, pues llega hasta el 25% de los casos, y se observa un claro predominio de la causa infecciosa ¹³⁶⁻¹³⁸. Se ha observado en las diferentes series de etiología desconocida que no existe homogeneidad en los estudios practicados ni en las pruebas diagnósticas para definir las BQ como de etiología desconocida ¹³⁵ (Tabla 7).

5. Patogenia de las bronquiectasias.

Las BQ no se consideran una enfermedad, sino que son el resultado final de procesos patológicos heterogéneos con un punto en común: la reacción inflamatoria bronquial local, con destrucción de los componentes estructurales de la pared y proliferación de secreciones bronquiales; a excepción de las BQ congénitas, en las que no existe este componente inflamatorio en los estadios iniciales.

Etiología	Landau <i>et al.</i> (n=69) 1974¹³⁹	Ellis <i>et al.</i> (n=116) 1981¹⁴⁰	Trucksis <i>et al.</i> (n=100) 1991¹⁴¹	Pasteur <i>et al.</i> (n=150) 2000³³	Shoemark <i>et al.</i> (n=165) 2007³⁴	SEPAR (n=1856) 2008¹⁴²	Mc Shane <i>et al.</i> (n=106) 2012¹⁴³	Amorim <i>et al.</i> (n=202) 2015¹⁴⁴
Idiopática / desconocida	34 (49%)	51 (44%)	45 (45 %)	80 (53%)	43 (26%)	427 (23%)	7 (7%)	116 (57%)
Postinfecciosas	23 (33%)	53 (46%)	16 (16 %)	44 (29%)	52 (32%)	575 (31%)	20 (20%)	62 (30%)
Patología del cilio	1 (1%)	-	1 (1 %)	3 (2%)	17 (10%)	37 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)
ABPA	-	-	-	11 (7%)	13 (8%)	n/d	1 (<1%)	1 (<1%)
Déficit de anticuerpos	1 (1%)	-	1 (1 %)	12 (8%)	11 (7%)	185 (10%)	17 (17%)	7 (3%)
FQ	-	-	31 (31 %)	4 (3%)	2 (1%)	278 (15%)	-	3 (1%)
EPOC	-	6 (5%)	-	-	-	185 (10%)	1 (<1%)	-
Enfermedad inflamatoria intestinal	-	-	-	2 (<1%)	5 (3%)	n/d	3 (3%)	1 (<1%)
Déficit AAT	-	-	-	-	-	n/d	12 (12%)	3 (1%)
Enfermedades autoinmunes	-	-	-	4 (3%)	3 (2%)	n/d	30 (30%)	3 (1%)
Síndrome de uñas amarillas	-	-	-	-	4 (2%)	n/d	-	-
Congénitas	-	-	-	1 (<1%)	-	n/d	1 (<1%)	1 (<1%)
Otras / miscelánea	10 (14%)	6 (5%)	6 (6 %)	19 (13%)	15 (9%)	148 (8%)	11 (11%)	4 (2%)

*(Landau, Phelan y Williams. 1974)¹³⁹, (Ellis, Thornley, Wightman *et al.* 1981)¹⁴⁰, (Trucksis y Swartz. 1941)¹⁴¹, (Pasteur, Helliwell, Houghton *et al.* 2000)³³, (Shoemark, Ozerovitch y Wilson. 2007)³⁴, (Martínez-García, Maíz, Olveira *et al.* SEPAR 2008)¹⁴², (McShane, Naureckas y Strek. 2012)¹⁴³ y (Amorim, Bento, Gomes, de Gracia *et al.* 2015)¹⁴⁴.

Tabla 7: Diagnósticos etiológicos de bronquiectasias y bronquiectasias de causa idiopática, según algunas series.

5.1. Fisiopatología de las bronquiectasias.

El mecanismo fisiopatológico fue postulado por Cole (Cole. 1984) ¹⁴⁵. Esta hipótesis presupone que la causa inicial (infección, aspiración de tóxicos o del contenido gástrico, disfunción ciliar, alteraciones en la composición del moco, etc.) compromete el aclaramiento mucociliar, que es el mecanismo de defensa de primera línea de la mucosa del aparato respiratorio. La inadecuada eliminación del moco bronquial permite el contacto prolongado de las bacterias con el epitelio bronquial, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria local, que, si no consigue eliminar se amplifica y llega a cronificarse (Cole. 1995)¹⁴⁶.

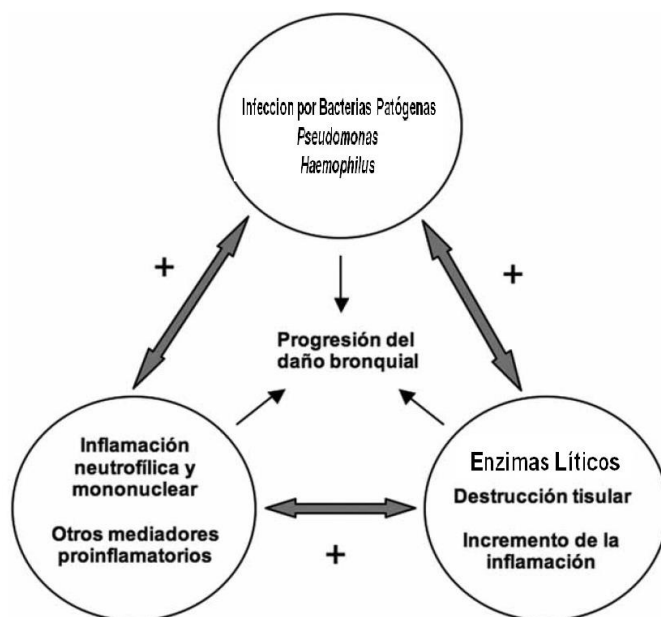


Figura 1: Hipótesis del Ciclo de Cole.

Cuando una bacteria patógena se adhiere a la mucosa bronquial, se activan los mecanismos inmunológicos innatos del pulmón, mediados por los macrófagos alveolares y los neutrófilos que son reclutados mediante las citoquinas liberadas por los macrófagos.

Estos productos citotóxicos (enzimas proteolíticas) pueden lesionar la membrana alveolo-capilar ¹⁴⁷.

La inflamación creada y el daño del epitelio dificultan el aclaramiento mucociliar y el drenaje de secreciones, lo que genera un círculo vicioso. Su perpetuación parece alterar los procesos de reparación tisular de la pared bronquial y es responsable de la progresión del daño pulmonar. También la respuesta inflamatoria puede aparecer a nivel sistémico ¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento del número de neutrófilos, del contenido de elastasa, mieloperoxidasa, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), de las interleucinas (IL): IL-6, IL-8, IL-1 α , IL-1 β , y del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). El incremento de neutrófilos granulados en la luz bronquial es el responsable de la purulencia del esputo; el color verde de este es debido a la mieloperoxidasa contenida en los gránulos azurófilos de los neutrófilos ¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

Estudios realizados en biopsias bronquiales muestran un incremento del infiltrado celular con neutrófilos, linfocitos (principalmente del tipo CD4⁺), macrófagos e IL-8 y 17. El reclutamiento de neutrófilos en las BQ está mediado por la IL-8, el TNF- α y el leucotrieno B4 (LTB4). Toda esta cascada de mediadores aumenta de forma considerable la inflamación y la purulencia del esputo, y da lugar al círculo vicioso inflamación-infección, que conlleva al desarrollo de BQ ¹⁵²⁻¹⁵³. Por otra parte, la fibronectina jugaba un papel en la adherencia de las células mononucleares a la pared vascular y puede ser la responsable del incremento de este tipo celular en la zona de inflamación ¹⁵⁴.

Angrill y colaboradores, en estudios realizados con muestras respiratorias obtenidas por lavado bronquioalveolar (LBA) en pacientes con BQ y colonización bronquial crónica

demonstraron que la secreción de los productos enzimáticos de los neutrófilos (elastasa, radicales libres y mieloperoxidasa) eran capaces de generar “in vitro” daño tisular en la pared bronquial¹⁴⁸.

A nivel sistémico, los pacientes con BQ, incluso en fase de estabilidad, tienen una elevación de los marcadores inflamatorios en sangre periférica: número de leucocitos y neutrófilos circulantes, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR), inmunoglobulinas A y G y TNF- α . La PCR parece ser el marcador cuyo aumento mejor se ha correlacionado con los períodos de agudización y podría ser utilizada para el seguimiento o incluso para la predicción de las exacerbaciones. Se ha observado que la elevación persistente de los marcadores inflamatorios sistémicos se correlaciona con el deterioro de la función pulmonar como el aumento de la VSG, el número de leucocitos totales y de neutrófilos en sangre periférica y elevación de la concentración de IgA, IgG o de la IgG₂^{92,156}.

5.2. Histología de las bronquiectasias.

Los hallazgos histológicos varían según la actividad y la cronicidad del proceso subyacente. En algunos casos, las BQ presentan mínimas alteraciones y, posteriormente, evolucionan a cambios inflamatorios agudos o crónicos importantes con signos de fibrosis. La pared bronquial muestra signos de inflamación crónica, y la mucosa se presenta “ulcerada” o remplazada por un epitelio metaplásico. En los casos de mayor actividad, se da una destrucción de los componentes de la pared bronquial: la mucosa, la submucosa, la capa muscular y la cartilaginosa. En los casos más agresivos, la necrosis destruye completamente las paredes de los bronquios y los bronquiolos donde se forma un absceso pulmonar. En los casos más crónicos se puede observar fibrosis de las paredes bronquiales

y bronquiolares y una fibrosis peribronquiolar. Las arterias y las venas bronquiales son tortuosas con hipertrofia, lo que ocasiona una tendencia a la hemoptisis. Los bronquiolos se encuentran parcial o completamente obliterados ¹⁵⁷. En las BQ de larga evolución, se asocia con un infiltrado inflamatorio crónico linfocitario a nivel de la pared bronquial y, en algunos casos, con ganglios linfáticos con un marcado centro germinativo. La presencia de células B y centros germinativos linfáticos muy activos denota el papel del aumento de la producción de anticuerpos ante la infección persistente ⁵². En las BQ secundarias a ABPA o en la aspergilosis pulmonar puede observarse un infiltrado de predominio eosinofílico. En cambio, ante un infiltrado con células gigantes multinucleadas y granulomas a nivel de la pared bronquial sugeriría la sospecha de infección por alguna micobacteria (TBC o MNT).

Desde el punto de vista de la anatomía patológica (AP), en las BQ existe una infección necrosante crónica de los bronquiolos que da lugar o se asocia a las dilataciones bronquiales irreversibles. Éstas afectan a la pared de los bronquios de mediano calibre, con alteración del cartílago subyacente, la capa muscular y el tejido fibroelástico ¹⁵⁸.

Desde el punto de vista macroscópico, las bronquiectasias se clasifican, según Lynne y Reid (1950), en tres tipos morfológicos:

1) Cilíndricas: son bronquios conservan su aspecto tubular, con algunas porciones distales más dilatadas, y terminan en zonas de pequeña vía aérea periférica. El 80 % de estas BQ se encuentra en los lóbulos inferiores. Suelen verse en EPOC grave.

2) Varicosas: Son dilataciones bronquiales con un patrón de dilatación variable o irregular, en “cuentas de rosario”. Típico de secuela de una infección tuberculosa.

3) Saculares o quísticas: Son dilataciones bronquiales de forma redondeada que, a menudo, terminan en fondos de saco ciegos, sin estructuras bronquiales. Suelen encontrarse en la FQ, el déficit de α_1 -antitripsina o como secuelas de virosis infantiles.

Por su extensión, las BQ pueden ser localizadas cuando están limitadas a segmentos o a un lóbulo del pulmón. Las difusas afectan tres o más lóbulos. Las BQ localizadas se ubican con mayor frecuencia en los lóbulos inferiores -a excepción de las producidas por TBC, que afectan a los lóbulos superiores-. Son el resultado de la obstrucción de la luz bronquial por un cuerpo extraño, tumor, o adenopatías ¹⁵⁹. Las BQ difusas aparecen en las enfermedades con afectación multiorgánica o sistémica (patología del cilio, déficit de α_1 -antitripsina, IDP y FQ, entre otras). Suelen ser bilaterales en el 30 % de los casos.

6. Manifestaciones clínicas de las bronquiectasias.

Las manifestaciones clínicas son variables e inespecíficas. Se deben a la infección bronquial y a la hipersecreción de moco. Suelen presentar infecciones bronquiales de repetición. Entre estos episodios, los pacientes pueden estar asintomáticos o con expectoración crónica habitual, de tipo mucosa, purulenta o mucopurulenta y, en ocasiones, hemoptoica. También puede haber hiperreactividad bronquial, disnea de grado variable, astenia y pérdida de peso. El inicio de los síntomas varía según la etiología de las BQ. Pueden aparecer después de un proceso de infección grave (bronconeumonía, TBC o neumonía necrotizante) o de manera más insidiosa tras episodios repetidos de bronquitis. Las agudizaciones se acompañan de un incremento de la disnea, aumento de la tos y de la producción de esputo, que se hace más viscoso y purulento. También puede producirse sibilancias audibles, fiebre o febrícula, astenia, dolor pleurítico y, con menor frecuencia, hemoptisis ¹⁶⁰⁻¹⁶²

6.1. Tos.

La tos es el síntoma más frecuente. Suele ser habitualmente productiva y de predominio matutino. Excepcionalmente, puede ser seca. A mayor extensión de las BQ, mayor cantidad de expectoración y mayor intensidad de la tos.

6.2. Expectoración.

Se presenta habitualmente a diario y con un predominio matutino. Suele aumentar en el contexto de agudizaciones con períodos sin expectoración en las fases de estabilidad. La tos puede ser no productiva en las denominadas BQ secas.

Es útil determinar la cantidad diaria de esputo, cuantificado como: una cucharada de café (5 cc), una cucharada sopera (15 cc), un vaso de agua (200 cc) y conocer el color habitual del esputo (blanco, amarillo, gris, verde o marrón). La purulencia del esputo se ha relacionado con un deterioro de la función pulmonar y con BQ varicosas o quísticas ⁹¹.

6.3. Hemoptisis.

En el 45-51% de los pacientes con BQ presentan hemoptisis o expectoración hemoptoica ¹⁶³⁻¹⁶⁵. Ello es debido a al desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) en la enfermedad avanzada. En 2/3 de los casos se originan en la cara anterior de la aorta y en el 1/3 restante procede de la mamaria interna y las arterias intercostales ¹⁶⁶.

La hemoptisis se asocia a infecciones respiratorias agudas al consumo de ciertos fármacos que contribuyen al sangrado o con alteraciones en la coagulación ¹⁶⁷.

Causas de hemoptisis	%	Diagnósticos
Infecciones respiratorias	40-60	Bronquitis aguda y crónica, bronquiectasias, FQ, tuberculosis, absceso pulmonar, neumonía, infección micótica, aspergilosis, hidatidosis...
Neoplasias	20-30	Adenocarcinoma y carcinoma bronquial, tumor carcinoide, metástasis pulmonares.
Patología cardiovascular	5	Insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis mitral, TEP, infarto pulmonar, rotura de aneurisma aórtico, hipertensión pulmonar, síndrome de vena cava superior, endocarditis, malformación arteriovenosa pulmonar.
Otras	5	Cuerpo extraño endobronquial, traumatismo torácico, coagulopatías, trombopenia, CID, hemoglobinopatías, amiloidosis, hiperesplenismo, hepatopatía crónica, vasculitis de afectación pulmonar.
Iatrógenas	<5	Fármacos (anticoagulantes orales, antiagregantes, citostáticos, fibrinolíticos: urokinasa), cocaína, procedimientos médicos: broncoscopia, punción pulmonar.
Idiopática	5-20	

Tabla 8: Principales causas de hemoptisis.

Es necesario investigar la etiología de forma exhaustiva mediante la historia clínica, TC de tórax y una analítica para determinar la causa en aquellas patologías que pueden tener un tratamiento etiológico conocido, como la TBC, las micobacterias atípicas o las micosis pulmonares. En un pequeño porcentaje de pacientes con FQ la hemoptisis puede provocar la muerte.

También es de suma importancia cuantificar tanto el volumen del sangrado como la velocidad y el tiempo de éste. Lo más frecuente son los esputos hemoptoicos o la hemoptisis leve (o *minor*): sangrado de 15-30 ml/día. La causa más frecuente de hemoptisis es la agudización respiratoria secundaria a una infección. Las hemoptisis masivas ocurren en menos del 5% del total; la mortalidad de éstas es considerable,

representa casi el 10% y puede llegar al 25% cuando la velocidad del sangrado supera los 150 ml/hora. La hemoptisis se define como masiva cuando el volumen del sangrado es superior a los 600 ml en 24-48 horas o cuando la cuantía del sangrado supera los 150 ml en una hora, y se considera no masiva cuando no se cumplen estas condiciones. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) reserva el término *hemoptisis amenazante* para aquella situación en la que existe un riesgo vital inmediato ¹⁶⁸.

Ante una hemoptisis masiva, la fibrobroncoscopia (FBC) es la técnica más útil para descartar una etiología y localizar el sangrado. Permite la aplicación de medidas terapéuticas locales para controlar el sangrado, como lavados con suero fisiológico frío y adrenalina al 1:10.000, taponamiento directo de la luz bronquial mediante catéter de Fogarty, o fotocoagulación directa. La FBC debe realizarse siempre en la hemoptisis amenazante o masiva de forma urgente y en los casos de hemoptisis leve con Rx de tórax patológica. Si la Rx es normal y el sangrado es leve, puede diferirse su realización. Cabe recordar que el 10% de los carcinomas broncogénicos con hemoptisis tienen una Rx de tórax normal.

En pacientes con BQ difusas, como la FQ o la ABPA, la localización del sangrado puede resultar difícil y requiere pruebas radiológicas (TC-AR, AngioTC) o una arteriografía pulmonar ¹⁶⁹. El TC o TC-AR de tórax resulta útil en la localización y el diagnóstico etiológico, sobre todo en los casos de sospecha de neoplasia pulmonar, BQ post-TBC, enfermedad intersticial difusa o patología vascular pulmonar (TEP, aneurismas y malformaciones arteriovenosas pulmonares).

La arteriografía bronquial está indicada en la hemoptisis amenazante, permite identificar tanto el punto exacto de sangrado como efectuar la embolización directa de los vasos sangrantes. Son raras las complicaciones graves, como la embolización de ramas radiomedulares que pueda ocasionar un infarto a nivel medular espinal ¹⁶⁸.

El tratamiento quirúrgico debería quedar reservado para aquellos casos en que el foco hemorrágico es único, está perfectamente localizado y es accesible y no es controlable por otras medidas o cuando la hemorragia se asocia con un compromiso respiratorio y hemodinámico persistente.

6.4. Otras manifestaciones de las bronquiectasias.

Un 26% de los pacientes con BQ presentan pólipos nasales en el TC sinusal y hasta el 80% de las BQ de etiología idiopática pueden cursar con sinusitis crónica; lo que sugiere una enfermedad sistémica de base ¹⁷⁰.

Existen otros síntomas que están relacionados con la enfermedad de base y que deben contemplarse, ya que pueden orientar a la identificación de la patología causante de BQ (Vendrell, De Gracia, Oliveira, Martínez *et al.* 2008) ¹⁶⁰. Por ejemplo:

- 1) Síntomas articulares: Artritis, artralgias o mialgias, lesiones cutáneas (conectivopatías y enfermedades sistémicas).
- 2) Síntomas oculares: Ojo seco (síndrome de Sjögren).
- 3) Síntomas de las vías respiratorias altas: Rinorrea, descarga retranasal, obstrucción nasal, cefalea, hiposmia y otitis (FQ, síndrome de Young, asma, enfermedad del cilio, sinusitis crónica).

- 4) Síntomas digestivos: Reflujo gastroesofágico, diarrea, esteatorrea, rectorragias (celiaquía, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, FQ, inmunodeficiencias y déficit de α_1 -antitripsina).

Otras manifestaciones inespecíficas son el cansancio, la falta de apetito y la pérdida de peso. En fases avanzadas de la enfermedad, pueden aparecer signos de insuficiencia respiratoria, *cor pulmonale* y malnutrición. En niños, puede existir un retraso del crecimiento y del desarrollo.

6.5. Exploración física en las BQ.

La exploración física es poco específica. Los signos clásicos de la enfermedad, como los crepitantes y el hipocratismo digital (dedos en palillo de tambor) se presentan en los estadios avanzados entre el 3-45%¹⁷¹. Dentro de la inspección ungueal, se debe buscar la pigmentación amarillenta y pérdida de la cutícula o su asociación a onicomicosis, lo que sugeriría un caso de síndrome de las uñas amarillas.

La auscultación pulmonar es variable y suele ser normal en los estadios iniciales. En fases más evolucionadas aparecen crepitantes gruesos localizados (70%) o asociados a roncus y a sibilancias (34%). Se ha descrito poca correlación clínica-radiológica en cuanto a la auscultación de crepitantes y a la localización de BQ en el TC-AR de tórax¹⁷¹. Cifosis dorsal, aplastamientos vertebrales pueden verse según la enfermedad pulmonar subyacente.

7. Exploraciones en las bronquiectasias.

7.1. Análisis clínico.

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas. Se debe realizar un análisis de sangre con hemograma y bioquímica. En la serie roja, se debe efectuar un recuento celular completo y comprobar los niveles de hemoglobina (Hgb). En los estadios avanzados, se puede observar una poliglobulia secundaria a la hipoxemia crónica. En la serie blanca es frecuente la leucocitosis con predominio neutrofílico, acompañada de un incremento de la VSG y una elevación de la PCR. Ambos marcadores inflamatorios se han correlacionado con una mayor extensión de BQ y con un mayor deterioro de la función pulmonar. Otros hallazgos incluyen la elevación de las enzimas hepáticas en enfermos con déficit de α_1 -antitripsina o en pacientes afectados de FQ ¹⁶⁰. La determinación en sangre periférica de la concentración de diferentes citoquinas, elastasa, mieloperoxidasa o el LT B4; se efectúa en el ámbito de la investigación⁹¹. La determinación de los niveles séricos de las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA e IgE, así como de las subclases de la IgG, está recomendada dentro del algoritmo de diagnóstico de BQ ⁹². La IgE e IgG específica para *Aspergillus* son altamente sugestivas de ABPA.

Las pruebas diagnósticas específicas están orientadas a identificar la enfermedad causal de las BQ. El factor reumatoide (FR) puede estar elevado en el caso de la presencia de artritis reumatoide; el proteinograma suele mostrar un descenso en la concentración total de α_1 -globulina en pacientes con déficit de AAT. El seminograma se deberá realizar en pacientes con sospecha de FQ o de patología del cilio. En la FQ y en el síndrome de Young, existe azoospermia. En la DCP, se puede observar una hipomotilidad o incluso espermatozoides inmóviles.

7.2. Microbiología de las bronquiectasias.

La incidencia de uno u otro microorganismo en las BQ puede variar según la edad, la raza y la enfermedad de base. Las diferentes series de BQ que contempla la microbiología se recogen en la Tabla 9:

Las vías aéreas en las BQ son ricas en secreciones bronquiales, lo que favorece el crecimiento de una multitud de microorganismos. King y colaboradores ¹⁶² evaluaron de forma prospectiva los cultivos bacterianos en una serie de 89 pacientes con BQ de etiología idiopática y su sintomatología clínica. Obtuvieron cultivos positivos para *Haemophilus influenzae* (47%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%) y *Moraxella catarrhalis* (8%) y el resto flora normal. Asimismo, demostraron que, en los pacientes colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, la clínica era más acentuada; se correlacionaban con una enfermedad más grave y con un declive más acusado de la función pulmonar, así como con exacerbaciones frecuentes y una reducción de la calidad de vida, en comparación con los pacientes con cultivos positivos de *H. influenzae* u otros microorganismos ¹⁷⁷.

Los microorganismos Gram positivos son menos frecuentes. Entre estos, se incluían los siguientes: *Streptococcus pneumoniae* (7%) y *Staphylococcus aureus* (3%). El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) puede coexistir con *Pseudomonas aeruginosa* o encontrarse de forma aislada y ocasionar una infección bronquial crónica, especialmente en la FQ.

Serie / año	n	Edad media	País	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Flora normal / No MPP	Otros
(Nicotra et al.)¹⁶³ 1995	123	57	EE. UU.	37 (30 %)	38 (31 %)	13 (11 %)	3 (2 %)	9 (7 %)	N/D	<i>Bacilos Gram negativos</i> : 16 (13 %) <i>Anaerobios</i> : 2 (3 %)
(Pasteur et al.)³³ 2000	150	61	Reino Unido	52 (35 %)	46 (31 %)	20 (13 %)	30 (20 %)	21 (14 %)	N/D	N/D
(Angrill et al.)¹⁷² 2002	75	58	España	24 (32 %)	12 (16 %)	6 (8 %)	3 (4 %)	2 (3 %)	18 (24 %)	<i>A. Xylosoxidans</i> : 1 (1 %) <i>E. Coli</i> : 1 (1 %) <i>Bacilos Gram positivos</i> : 16 (13 %)
(Palwatwichai et al.)¹⁷³ 2002	50	58	Tailandia	7 (14 %)	10 (20 %)	3 (6 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	9 (18 %)	<i>K. pneumoniae</i> : 7 (14 %) <i>Bacilos Gram negativos</i> : 7 (14 %) <i>Bacilos Gram positivos</i> : 2 (4 %)
(King et al.)¹⁶² 2007	89	57	Australia	42 (47 %)	11 (12 %)	6 (7 %)	7 (8 %)	3 (4 %)	19 (21 %)	<i>A. Xylosoxidans</i> : 1 (1 %) <i>E. Coli</i> : 2 (2 %)
(MacFarlane et al.)¹⁷⁴ 2010	143	61	Reino Unido	75 (52 %)	62 (43 %)	42 (30 %)	39 (27 %)	39 (27 %)	28 (20 %)	<i>S. maltophilia</i> : 12 (8 %) <i>A. Xylosoxidans</i> : 4 (3 %) <i>E. Coli</i> : 42 (30 %)
(Zaid et al.)¹⁷⁵ 2010	92	<18	Irlanda	50 (46 %)	8 (9 %)	34 (37 %)	9 (10 %)	14 (15 %)	N/D	0 (0 %)
(SEPAR) 2013	2 113	61	España	(11.1 %)	(23.9 %)	(4.6 %)	(<1 %)	(7.4 %)	N/D	MRSA: 0.9 % Micobacterias atípicas: 0.7 % <i>Scedosporium spp</i> : 0.1 % <i>Nocardia spp</i> : 0.1 % Otros Gram negativos: 6.2 %

* (Nicotra, Rivera, Dale et al. 1995)¹⁶³, (Pasteur, Helliwell, Houghton et al. 2000)³³, (Angrill, Agusti, de Celis R, et al. 2002)¹⁷², (Palwatwichai, Chaoprasong, Vattanathum et al. 2002)¹⁷³, (King, Holdsworth, Freezer et al. 2006)¹⁶², (Mac Farlane, McAlinden y De Soyza. 2010)¹⁷⁴ y (Zaid, Elnazir y Grealley. 2010)¹⁷⁵.

Tabla 9: Principales microorganismos en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística (Foweraker y Wat. 2011)¹⁷⁶.

La serie de Nicotra¹⁶³ y colaboradores recogió 123 pacientes con BQ de cualquier etiología, diagnosticadas por TC. Registraron cultivos positivos para *Haemophilus influenzae* (37%), *Pseudomonas aeruginosa* (31%), *Streptococcus pneumoniae* (11%), *Moraxella catarrhalis* (2%) y *Staphylococcus aureus* (7%), entre otros.

Otra serie que incluía la microbiología en pacientes con BQ es la de Pasteur³³ y sus colaboradores, que estudió a 150 pacientes con BQ de cualquier etiología (casi 1/3 con FQ e inmunodeficiencias), diagnosticadas por TC. Se obtuvieron cultivos positivos para *Haemophilus influenzae* (35%), *Pseudomonas aeruginosa* (31%), *Streptococcus pneumoniae* (13%), *Moraxella catarrhalis* (20%) y *Staphylococcus aureus* (14%), principalmente ³³.

McFarlane ¹⁷⁴ y colaboradores revisaron retrospectivamente los esputos de una serie de 143 pacientes diagnosticados de bronquiectasias no-FQ por TC en Reino Unido. Los patógenos más comunes fueron los siguientes: *Haemophilus influenzae* (52%), *Pseudomonas aeruginosa* (43%), *Streptococcus pneumoniae* (34%), coliformes (30%), *Moraxella catarrhalis* (27%) y *Staphylococcus aureus* (24%); otros patógenos menos frecuentes fueron *Aspergillus sp.* (9 %), *S. maltophilia* (8%), micobacterias no tuberculosas (3%: *M. terrae*, *M. avium* y *M. simiae*), MRSA (3%), *Acinetobacter sp.* (3 %) y *Achromobacter xylosoxidans* (3%).

Nuestra serie de pacientes incluidos en el Registro Nacional de Bronquiectasias (RNB) de SEPAR -datos actualizados hasta 2013- recogía de forma prospectiva a 2.113

pacientes con BQ de todo tipo de etiologías (incluida la FQ). Los principales microorganismos obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*, 506 (23.9%); *Haemophilus influenzae*, 235 (11.1%); *Staphylococcus aureus*, 157 (7.4%); *Candida spp.*, 117 (5.5%); *Aspergillus spp.*, 115 (5.4%); *Streptococcus pneumoniae*, 98 cultivos (4.6%); *MRSA*, 19 (0.9%); *Micobacterias atípicas*, 15 (0.7%); *Pseudoallescheria boydii*, 7 (0.3%); *Scedosporium spp.*, 3 casos (0.1%); *Nocardia spp.*, 2 casos (0.1%); y *Penicillium spp.*, 1 caso (0.04%). Otros Gram negativos minoritarios: *Xanthomonas maltophilia*, 30 (1.4%); *Moraxella catarrhalis*, 23 casos (1.1%); *Alcaligenes xylosoxidans*, 19 casos (0.9%); *Escherichia coli*, 13 (0.6%); *Acinetobacter spp.*, 12 (0.6%); *Klebsiella pneumoniae*, 12 (0.6%); *Serratia spp.*, 11 (0.5%); *Proteus spp.*, 4 (0.2%); *Burkholderia cepacia*, 3 (0.1%); y *Bordetella spp.*, 4 (0.2%).

7.2.1. Cultivo de muestras respiratorias.

El cultivo de muestras respiratorias debe realizarse en todo paciente con BQ y expectoración habitual, en todas las agudizaciones y en aquellos casos en que no exista una buena respuesta al tratamiento antibiótico instaurado. Están indicados los cultivos en aquellos pacientes con colonización bronquial crónica por MPP cada 6 meses o al menos una vez al año si el paciente se mantiene estable.

Los cultivos pueden obtenerse por esputo directo o inducido, o bien mediante broncoscopia, ya sea por broncoaspirado (BAS), cepillado bronquial mediante catéter telescópico o lavado bronquioalveolar (LBA). De estos métodos, el esputo es la muestra más rápida, sencilla y barata de obtener, aunque no presenta una buena rentabilidad en comparación con las técnicas invasivas.

Los medios de cultivo utilizados en el estudio microbiológico de las BQ deben incluir medios generales y medios selectivos diferenciales. Los diferentes medios de cultivo son: Agar sangre, Agar chocolate, Agar de Mac Conkey, Agar de Saboraud, 5) Medio Löwestein-Jensen o Coletsos y medios líquidos selectivos de enriquecimiento¹⁷⁸. Desde hace pocos años, se han desarrollado métodos moleculares de tipificación de micobacterias basados en la identificación de secuencias específicas del ADN. La gran ventaja de esta prueba es la rapidez de la identificación y su coste ¹⁷⁹.

7.2.2. *Haemophilus influenzae*.

El *Haemophilus influenzae* (Hi) es un cocobacilo Gram negativo. Su prevalencia en BQ no FQ es del 14%-52%. Estas bacterias pueden desarrollar una cápsula de polisacáridos, especialmente los *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB), que son capaces de causar una infección invasiva con bacteriemia. La vacuna es específica para el HiB y no proporciona una protección para el *Haemophilus influenzae* no tipificable (Hi NT). En pacientes con EPOC provoca un aumento de la inflamación bronquial y a un incremento de citoquinas ¹⁸⁰. El factor de virulencia incluye la endotoxina del tipo lipooligosacáridos (LOS) y una proteasa que inhibe la fijación de la IgA. Las variaciones de LOS confieren patogenicidad mediante su adaptación a los radicales libres del estrés oxidativo y a los hábitats con escasos nutrientes ¹⁸¹. El Hi evade la respuesta inmunológica modificando los antígenos de superficie -LOS y proteínas de la membrana externa- ¹⁸².

Otro factor de patogenicidad es que forma biopelículas, más resistentes a los mecanismos de aclaramiento inmune, a los antibióticos que las bacterias planctónicas o de “libre flotación”. La resistencia a los antibióticos en las biopelículas es atribuible a su

contenido de electrolitos y a la tasa reducida de crecimiento bacteriano ¹⁸³. La biopelícula está constituida por colonias de bacterias sésiles incrustadas en una matriz polimérica extracelular grandes cantidades de agua que pueden estar asociados con iones metálicos y cationes bivalentes con carga neutra o polianiónica, que les permite “secuestrar” en la matriz extracelular a los antimicrobianos ¹⁸⁴. Muchos de ellos son resistentes a amidopenicilinas debido a la producción de β -lactamasas o a la alteración de las proteínas fijadoras de penicilinas porque tienen una tasa de mutaciones más alta que la media debido al gen *mutS* ¹⁸⁵.

7.2.3. Pseudomonas aeruginosa.

La *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) es un bacilo Gram negativo, oxidasa-positivo, aerobio estricto y no fermentador. Constituye una causa importante de infección, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Interacciona con plásmidos y no forma esporas. Posee flagelos para su movimiento, sintetiza una cápsula de exopolisacáridos y forma biopelículas, lo que aumenta su virulencia. Aparece en el 12-43% de las BQ no FQ.

La PsA posee una amplia gama de factores de virulencia –recogidos en la Tabla 10-, cuya expresión puede variar según se origine una infección bronquial aguda o crónica.

Tabla 10: Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

Factores estructurales	Descripción y función
Pilis	Facilitan la adherencia a la célula. Producen neuraminidasa. Permiten la transferencia del ADN bacteriano entre otros microorganismos.
Cápsula	Tiene capacidad antifagocítica. Inhibe la acción bactericida de los antibióticos. Facilita la adhesión celular. Suprime la actividad de neutrófilos y linfocitos.
Lipopolisacárido (LPS)	Acción de endotoxina.
Piocianina	Produce radicales libres oxidativos. Aumenta la liberación de IL-8. Altera la función ciliar.
Toxinas y enzimas	Descripción y función
Exotoxina A	Inhibe la síntesis proteica. Daño y necrosis tisular. Capacidad inmunodepresora.
Exotoxina S	Es un inmunosupresor. Inhibe la síntesis proteica.
Exoenzimas S y T	Facilitan la diseminación de la bacteria, la invasión tisular y la necrosis.
Elastasas A y B	Degradan la elastina, lo que favorece la lesión tisular y vascular. Degradan el complemento.
Proteasa alcalina	Inactiva la Ig G, los neutrófilos y el interferón.
Fosfolipasa C	Hemolisina termolábil. Facilita la destrucción tisular. Degrada los lípidos de membrana.
Neuraminidasa	Rompe la unión molecular entre la hemaglutinina y el ácido siálico, con lo que facilita la invasión tisular.
Ramnoilípido	Hemolisina termoestable. Provoca la destrucción tisular. Inhibe la actividad ciliar a nivel pulmonar.

Otros factores de virulencia extracelulares comprenden ramnolípidos, piocianina, cianuro de hidrógeno y la formación de alginato (polisacárido extracelular), que fortalece la estabilidad de las biopelículas. El alginato aparece en el fenotipo que expresan ciertas mutaciones en el gen *mucA* que regula la síntesis de este biopolímero, su función es impedir el paso de los radicales libres de los macrófagos, inhabilitar la fagocitosis, la quimiotaxis de los neutrófilos y la activación del complemento ¹⁸⁶.

La PsA es un patógeno oportunista que puede causar infecciones graves, como la neumonía necrotizante, asociada a la ventilación mecánica en pacientes inmunocomprometidos que cursan con bacteriemia ¹⁸⁷.

La infección bronquial crónica (IBC) ocurre en pacientes exacerbadores de larga evolución, de edad avanzada, bajo FEV₁ y que hayan recibido antibioticoterapia previa o corticoides sistémicos, o con ingresos hospitalarios previos. Existen dudas sobre si la infección por PsA conduce a un descenso más rápido de la función pulmonar, o si constituye un marcador de daño pulmonar en pacientes con EPOC grave y BQ ¹⁸⁸.

La PsA forma biopelículas, lo que contribuye a la perpetuación del microorganismo, ocasiona una lesión tisular y favorece la IBC. ¹⁸⁹.

El tratamiento antibiótico en monoterapia, especialmente las quinolonas, favorece resistencias. Otros factores de resistencia son las β -lactamasas: las Amp-C y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (ambas transmitidas por plásmidos y que inactivan el fármaco ¹⁹⁰. Las bombas de expulsión son otro mecanismo de resistencia que inhiben el transporte de antibióticos al citoplasma ¹⁹¹⁻¹⁹³. Se ha visto que la azitromicina actúa como un antiinflamatorio que puede disminuir la síntesis del QS y la formación de alginato *in vitro*. Resulta especialmente útil en los fenotipos no mucoides y tiene menor efecto sobre las hiperproductoras de alginato (cepas mucoides) o en las biopelículas ya establecidas. Antibióticos como la ciprofloxacina puede reducir la síntesis de alginato a una concentración muy por debajo de la concentración mínima inhibitoria.

Otro mecanismo de adaptación corresponde a la presencia de PsA hipermutantes (HM) que se pueden encontrar en el 37 % de los pacientes con FQ. Tienen mutaciones adaptativas, como la resistencia a los antibióticos ¹⁹⁴.

7.2.4. *Streptococcus pneumoniae*.

El *Streptococcus pneumoniae* (SPn) es un diplococo Gram positivo. Es inmóvil y no forma esporas. Es causa de enfermedades graves e invasivas (neumonía, meningitis, otitis media y sinusitis), especialmente en aquellos pacientes con BQ no FQ, EPOC, déficits de la inmunidad humoral y menos, con FQ (5%) ¹⁹⁵.

La patogenia de SPn viene dada por una cápsula de polisacárido le ayuda a evadir la opsonización. Los polisacáridos de la cápsula le confieren las propiedades inmunogénicas y se utilizan para la síntesis de vacunas. Además, posee una variedad de moléculas de membrana para adherirse a las células y produce una proteasa de IgA y una exotoxina (neumolisina) que ocasiona invasión y necrosis tisular. Otras características que le permiten la supervivencia son la hipermutabilidad y la formación de biopelículas¹⁹⁶.

7.2.4. *Staphylococcus aureus*.

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un coco Gram positivo que forma racimos. Es una causa poco frecuente de infección de las vías respiratorias, pero puede originar una neumonía grave después de una infección por el virus de la influenza. Se ha demostrado una asociación de SA con las BQ de la ABPA, pero es poco común en las BQ no FQ; en cambio es el primer microorganismo causante de IBC en pacientes con FQ ¹⁹⁷⁻¹⁹⁸.

Su cápsula polisacárida facilita la adherencia de la bacteria a las células y tiene capacidad antifagocitaria. La pared celular es una estructura diana importante para antibióticos como los β -lactámicos y glucopéptidos (vancomicina). Las modificaciones del peptidoglicano de la pared celular ocasionan la resistencia a antibióticos ¹⁹⁹.

SA tiene un gran número de proteínas en la membrana celular -componentes microbianos de superficie (MSCRAMM)- que participan en la adhesión a las moléculas de colágeno, fibronectina, fibrinógeno y sialoproteína ósea. Los ácidos teicoicos de la membrana celular bacteriana se pueden unir a los lípidos de la membrana citoplasmática.

SA produce una gama de exotoxinas que pueden causar daños en los tejidos como: hemolisinas, catalasa, coagulasa, leucocidinas, hialuronidasa, toxina exfoliativa y penicilinas. Algunas cepas de SA son capaces de producir biopelículas. Exhiben un fenotipo alterado en cuanto a su expresión génica y síntesis de proteínas; se cree que ello es debido a la transmisión genómica por bacteriófagos. Asimismo, en la FQ se han visto más cepas de SA hipermutables ²⁰⁰. El gen *mutS* es responsable de la resistencia a la meticilina (MRSA) que les confiere resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenems, así como a macrólidos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. El MRSA puede resultar difícil o imposible de erradicar en los pacientes con BQ. En la FQ, se ha registrado una respuesta en pocos casos mediante la combinación de antibiótico sistémico, antisepsia de la piel y antibióticos inhalados ²⁰¹.

7.2.6. *Moraxella catarrhalis*.

La *M. catarrhalis* (MC) es un diplococo Gram negativo y comensal del tracto respiratorio superior y genitourinario que puede causar otitis media, sinusitis o

bronquitis. Se ha obtenido en el esputo del 27% de pacientes con BQ. Es un patógeno importante en el EPOC; está presente en el 47% de las exacerbaciones y provoca un aumento de marcadores inflamatorios en el esputo ²⁰².

Los factores de virulencia de MC los conforman varias proteínas de la membrana externa además de lipooligosacáridos que favorecen la adhesión celular, la invasión del epitelio y la formación de biopelículas. Se ha demostrado por ME es que algunas cepas desarrollan cápsula ²⁰³. Más del 90% de MC producen una b-lactamasas y son resistentes a la ampicilina. La mayoría son susceptibles frente a macrólidos, tetraciclinas, amoxicilina-ácido clavulánico y quinolonas ²⁰⁴.

7.2.7. *Burkholderia cepacia complex*.

Burkholderia cepacia complex (BCC) constituye un grupo heterogéneo de microorganismos con especies fenotípicamente similares. Es un patógeno vegetal. En pacientes con BQ no FQ es un patógeno excepcional. En cambio es un importante patógeno causante de neumonía en pacientes con FQ o inmunocomprometidos y -menos frecuente- en las IDP. Los factores de virulencia son proteínas de membrana: proteasas, lipasas, hemolisinas y sideróforos ²⁰⁵. La infección pulmonar en la FQ es crónica y difícil de tratar por su multirresistencia. Pueden desarrollar un **síndrome cepacia** con fiebre alta, bacteriemia, bronconeumonía, el deterioro rápido de la función pulmonar y con una mortalidad del 60 %. Los marcadores del gen *cblA* (cable Pili) y BCESM (*B. cepacia epidemic strain marker*), cuando están presentes, conllevan una tasa elevada de transmisibilidad entre pacientes y se asocian a un mal ¹⁹⁸.

7.2.8. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.* y otros Gram negativos no fermentadores.

La *Stenotrophomonas maltophilia* (SM) es un bacilo Gram negativo, aerobio, no fermentador, móvil y oxidasa negativo que no forma esporas. Suele ser un patógeno nosocomial. En general, es de escasa virulencia, pero tiene multirresistencias a los antibióticos. Afecta a inmunocomprometidos: neoplasias, trasplantes de médula ósea o de un órgano sólido (inmunosupresión), SIDA, inmunodeficiencias primarias, FQ, EPOC, pacientes con ventilación mecánica (Unidad de Cuidados Intensivos), cirugías recientes y aquellos con antibioticoterapia de amplio espectro. Habitualmente, ocasiona una colonización transitoria, pero en el 10% de los casos puede cronificarse¹⁹⁸.

Las infecciones más frecuentes son la neumonía y la bacteriemia, pero también puede producir infecciones oculares, endocarditis, colangitis, meningitis, osteomielitis e infección urinaria. En las BQ no se asocia a un peor pronóstico²⁰⁶.

SM presenta resistencia a betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenems (β -lactamasas), los aminoglicósidos (inactivación enzimática e impermeabilidad) y las fluoroquinolonas (impermeabilidad). La presencia de una bomba de expulsión activa frente a diferentes antibióticos (SmeC) puede contribuir a la resistencia bacteriana. La terapia de combinación (Trimetoprim-sulfametoxazol + Ceftacídima) se indica en los casos graves. La combinación de doxiciclina con colistina nebulizada resulta efectiva en la neumonía asociada a ventilación mecánica²⁰⁷.

El *Alcaligenes xylosoxidans* (AX) es un bacilo Gram negativo que se ha aislado en las vías respiratorias altas y bajas y el aparato digestivo. Se relaciona con estados de

inmunosupresión y produce bacteriemia en inmunodeprimidos. A nivel respiratorio ocasiona excepcionalmente una neumonía bacteriemia, sinusitis y empiema ²⁰⁸.

Las resistencias de AX son a los aminoglucósidos y a las quinolonas; y, en menor medida, al trimetoprim-sulfametoxazol, las penicilinas antipseudomónicas y los carbapenems ²⁰⁹.

Además de los citados, existe una amplia variedad de otros bacilos Gram negativos no fermentadores que pueden actuar como patógenos pulmonares oportunistas: *Ralstonia*, *Pandora* e *Inquilinus*. Existe poca evidencia sobre estos microorganismos en la IBC o las exacerbaciones de las bronquiectasias no FQ ²¹⁰.

7.2.9. Micobacterias no tuberculosas (MNT).

Las micobacterias no tuberculosas -MNT- o atípicas aparecen hasta en el 2% de los cultivos de muestras respiratorias. Hay evidencias de que las tasas de infección por MNT se están incrementando²¹¹. Estos microorganismos son difíciles de erradicar por su presencia ubicua y porque requieren un tratamiento prolongado con varios antibióticos. Se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan lesiones fibronodulares o que no responden al tratamiento antibiótico empírico. En los casos de positividad, debe realizarse una técnica de PCR ²¹². Las especies que se aíslan con más frecuencia son *M. avium complex* (MAC) y *M. avium*, que presentan una mayor incidencia que *M. intracellulare* y sobre todo que *M. abscessus*. *M. abscessus* es la más patógena y resistente de las micobacterias de crecimiento rápido y su tratamiento requiere debridación quirúrgica en las infecciones localizadas.

Es importante distinguir entre infección pulmonar activa por MNT y colonización no infecciosa. Los criterios de sospecha incluyen la presencia de síntomas respiratorios, hallazgo de cavitación o de nódulos en la radiografía de tórax o bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos en la TC-AR. Los criterios microbiológicos incluyen la identificación de MNT en cultivos de esputo, con al menos dos muestras seriadas positivas; o un cultivo positivo por LBA (broncoscopia) o en una biopsia transbronquial o biopsia pulmonar (granuloma inflamatorio o BAAR positivo) junto con un cultivo positivo para MNT. Si se obtiene un cultivo positivo para MNT, es obligatorio realizar cultivos seriados para comprobar si se aísla la misma especie. En el caso de que sean negativos, se debe continuar recogiendo cultivos al menos durante 1 año para descartar la infección ²¹².

7.2.10. Infecciones fúngicas: *Aspergillus spp.* y levaduras.

El género *Aspergillus* está constituido por hongos filamentosos tabicados. Las principales especies son: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Están presentes en el suelo, el aire, el agua. *A. fumigatus* es la especie más agresiva y asociada a los cuadros graves. Hay tres formas de presentación: 1) Invasiva: afecta a los pacientes neutropénicos y además del pulmón, puede existir una diseminación a otros órganos; tiene mal pronóstico y una mortalidad elevada. 2) Semi-invasiva: afecta a pacientes con una patología pulmonar preexistente (BQ, FQ, inmunodeficiencias humorales) y 3) No invasiva: afecta cavidades existentes (cavernas por TBC, cáncer de pulmón, neumotórax, bullas, EPOC o BQ) en cuyo interior el hongo va creciendo y forma una pelota denominada aspergiloma. Entre las formas no invasivas, está la

ABPA. No se recomienda el tratamiento de la aspergilosis no invasiva en pacientes asintomáticos

La candidiasis broncopulmonar está producida por el hongo levaduriforme *Candida albicans* suele ser de origen hospitalario, cursa con neumonía en pacientes inmunodeprimidos y tiene una mortalidad del 70%. La candidiasis bronquial crónica asociada a Muguet puede llegar a producir ulceraciones bronquiales ²¹³.

El hongo *Scedosporium apiospermum*, conocido anteriormente como *Allescheria boydii*, es la forma asexual del *Pseudallescheria boydii*, un hongo saprofito de distribución universal. Es más frecuente en las BQ tipo FQ (3-8%), tras *Aspergillus*. Su infección más conocida es la subcutánea, aunque también causa sinusitis, otitis e infecciones oculares y pulmonares, tanto en pacientes con inmunidad normal como en situaciones de inmunosupresión. Produce un espectro de enfermedad similar al causado por *Aspergillus*; pero la mayoría de las infecciones son diseminadas, y su mortalidad es del 47% por su baja susceptibilidad a los antifúngicos comunes. El tratamiento de elección es la anfotericina B (Rolfe, Haddad y Wills. 2013) ²¹⁴.

7.2.11. Virus respiratorios.

Las infecciones víricas en la infancia pueden predisponer a la formación de BQ en la edad adulta. Se ha evidenciado que, tras varios episodios de bronquiolitis ocurre la activación de la inmunidad innata y los mediadores inflamatorios liberados causan daño al epitelio respiratorio y alteración del aparato mucociliar ²¹⁵.

El rinovirus es el virus respiratorio más común y representa casi el 70% de las infecciones de las vías altas. También se asocia al 50% de las exacerbaciones del asma en niños y es causante de bronquitis o bronquiolitis ²¹⁶.

Johnston y colaboradores detectaron por PCR y cultivos celulares la presencia de virus en el 80 % de los episodios de aumento de sibilancias o de disminución del flujo pico espiratorio en niños asmáticos.²¹⁷.

Los virus en la EPOC constituyen una causa importante de agudizaciones. Pueden representar hasta el 30 % de las exacerbaciones. Se asocian con un aumento de los parámetros inflamatorios séricos (fibrinógeno e IL-6) y también a nivel bronquial. El más frecuente es el VRS ²¹⁸.

En pacientes con FQ, la infección por influenza se asoció con una caída significativa en la función pulmonar (FEV1 disminuyó un 26 %) y muestran un mayor deterioro funcional cuando coexiste IBC por *P. aeruginosa* ²¹⁹⁻²²⁰, además de precipitar a una infección bacteriana secundaria ²²¹⁻²²³.

7.3 Función pulmonar.

El estudio de la función pulmonar en BQ es importante ya que permite valorar la situación clínica de un paciente, de forma objetiva y reproducible; así como la evolución, la respuesta al tratamiento, o los casos de agudización.

En los casos de BQ con afectación bilateral o difusa suele observarse un patrón obstructivo en la mayoría de los casos; mientras que en los estadios avanzados de la enfermedad puede encontrarse una alteración mixta ¹⁷⁷.

En nuestro país, el estudio de función pulmonar en BQ lo realizó Hernández y colaboradores ²²⁴ y evidenciaron que aquellos pacientes con colonización por PsA tenían una función pulmonar peor que los no colonizados, se asociaba a un mayor grado de obstrucción, y a una peor calidad de vida, en contraposición a los colonizados por otros microorganismos, o a aquellos que no presentaban colonización bronquial. Entonces, se puede considerar a PsA como un marcador de la gravedad de las BQ, no está vinculada a la disminución acelerada de la función pulmonar; pero sí al aumento de las agudizaciones²²⁵.

La prueba broncodilatadora (PBD) es útil para identificar asma o hiperrespuesta bronquial (HRB) que en pacientes con BQ se ha descrito en el 40% de los casos ²²⁶.

7.4 Radiología.

7.4.1 Diagnóstico radiológico de bronquiectasias.

El diagnóstico de BQ es siempre radiológico. El TC torácico de alta resolución (TC-AR) es el “*gold standard*”, tiene gran relevancia en el seguimiento, la progresión y las complicaciones de las diferentes patologías que causan BQ.

7.4.2 Papel de la radiografía simple de tórax.

La radiografía (Rx) de tórax tiene grandes limitaciones porque posee sólo dos proyecciones, baja sensibilidad, resolución y contraste. Sólo permite identificar BQ en aproximadamente el 50% los casos, especialmente aquellos en que se presenta una enfermedad avanzada ²²⁷. La Rx de tórax tiene un papel relevante en identificar las complicaciones (exacerbaciones infecciosas, neumonía, empiema, obstrucción bronquial y neumotórax). Diferentes estudios realizados en pacientes con BQ, se

observaron que la Rx simple de tórax era más sensible que la espirometría a la hora de identificar progresión de la enfermedad²²⁸⁻²²⁹

7.4.3 Tomografía Computarizada (TC).

El TC torácico es la prueba no invasiva más sensible (sensibilidad del 96% y una especificidad del 93%) para el diagnóstico de BQ (“*gold standard*”). Ha reemplazado por completo a la Rx de tórax y a la broncografía. El TC-AR permite detectar los cambios estructurales de éstas antes de que se reflejen en la función pulmonar. En 1982 Naidich²³⁰ y colaboradores fueron los primeros en describir los signos radiológicos de las BQ en la TC-AR de tórax. El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial en base al aumento del diámetro de la arteria que acompaña al bronquio.

7.4.3.1 Signos directos (TC-AR).

Los signos directos son 3: aumento de la relación arteria-bronquio mayor de 1 a 1.5; ausencia de afilamiento de los bronquios hacia la periferia y visualización de bronquios a menos de 1 cm de la pleura. Si se observa la dilatación bronquial en un corte longitudinal se forma el signo del “raíl de tranvía”. La dilatación del calibre del bronquio con una relación de arteria-bronquio superior a 1 (algunos autores consideran 1.5) es lo que se denomina el signo del “anillo de sello” en los cortes transversales. Otros signos directos de dilatación bronquial son la visualización de imágenes de bronquios en “ristra de perlas” (BQ varicosas) o racimos de sáculos o pequeños quistes (BQ quísticas). Lynch y colaboradores observaron que en el 59% de 27 sujetos sanos que vivían en Colorado (a 1.600 m de altitud) tenían al menos un bronquio con un

diámetro mayor que el de la arteria que se atribuyó a la hipoxia en la altura que ocasiona una vasconstricción arterial pulmonar²³¹.

7.4.3.2 Signos indirectos (TC-AR).

Los signos indirectos de las BQ incluyen: el engrosamiento de la pared bronquial²³²⁻²³⁴, la pérdida de volumen lobular²³⁵, el patrón en mosaico por atrapamiento aéreo, el patrón de nódulos en árbol en brote (“tree in bud”) y la presencia tapones de moco.

7.4.3.3 Morfología de las Bronquiectasias (Clasificación de Reid).

Desde el punto de vista morfológico, Reid, en 1950 clasificó las BQ en tres grupos dependiendo de la gravedad de la dilatación bronquial en: Cilíndricas, varicosas y Quísticas (ver descripción en apartado 5.2 “Histología de las bronquiectasias”)²³¹.

7.4.3.4 Sistemas de puntuación por TC de bronquiectasias (Scores).

Los diferentes sistemas de clasificación por TC-AR para evaluar el grado de afectación pulmonar en los pacientes con BQ permiten comparar las imágenes de un mismo paciente, o entre varios pacientes, en los diferentes momentos de la enfermedad de una forma objetiva mediante una escala (score) de puntuación²³⁶.

La clasificación de Bhalla es la más utilizada porque valora de forma detallada la extensión y gravedad de las BQ y tiene una buena concordancia con la clínica y función pulmonar²²⁹⁻²³⁶. Otra escala de gravedad es la de Nathanson²³⁷. Reiff y colaboradores

modificaron la clasificación de Bhalla teniendo en cuenta el número de lóbulos afectados y el grado de dilatación ²³⁸.

Por otra parte, Reiff y colaboradores sugirieron que en algunos de estos patrones radiológicos puede orientar hacia una etiología de BQ como son los casos de malformaciones congénitas (síndrome de Mourier Kuhn, Kartagener), o el enfisema por déficit de α_1 antitripsina, o las BQ cilíndricas centrales en lóbulos superiores que pueden sugerir ABPA²³⁸. La infección por MNT puede sospecharse con BQ y patrón de “*Tree in bud*”, nodularidades subcentimétricas que usualmente afectan los lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

Otro “score” modificado fue propuesto por Oikonomou y colaboradores. Es un sistema de puntuación más simplificado centrado en 3 parámetros: 1) la gravedad de las BQ, 2) el engrosamiento de la pared bronquial y 3) la presencia de atelectasia o de consolidación. Sus puntuaciones se relacionaban moderadamente bien con la FVC y el FEV₁²³⁹.

7.4.3.5 Relación entre TC-AR y función pulmonar.

Algunos investigadores observaron una buena correlación entre la obstrucción bronquial y la gravedad y extensión de las BQ, medida por el engrosamiento de la pared bronquial o por signos de afectación de la pequeña vía aérea: atrapamiento aéreo o patrón en mosaico ^{229, 231, 241-242}. Mientras que otros autores no han encontrado en sus series una buena correlación entre los hallazgos de la TC-AR, la función pulmonar, la disnea o la tolerancia al ejercicio ²⁴³⁻²⁴⁷. Sheehan²⁴⁸ y colaboradores valoraron la progresión de las lesiones en TC-AR seriados y lo compararon con la función pulmonar. Observaron que la extensión mayor de las BQ, los tapones mucosos y un mayor

engrosamiento de la pared bronquial, eran todas ellas signos de deterioro significativo de la función pulmonar. El engrosamiento de la pared bronquial resultaba ser el factor de mal pronóstico más importante. Brody *et al*²⁴⁹ establecieron que los cambios en la TC-AR se correlacionaban mejor con el número de exacerbaciones que los valores de la función pulmonar.

Las directrices actuales de la *British Thoracic Society* (BTS) recomiendan TC-AR en el momento del diagnóstico y durante las exacerbaciones, pero no para el seguimiento; a excepción de las inmunodeficiencias donde sí se recomiendan controles periódicos para detectar progresión asintomática ²⁵⁰. SEPAR, en cambio, en su normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las BQ, recomienda seguimiento por TAC-AR cada 2 años en pacientes con riesgo de progresión o en caso de aparición de nuevas lesiones en la Rx de tórax ¹⁶⁰. También aclaramiento pulmonar puede ser de utilidad y correlacionarse con TC-AR ²⁵¹.

7.4.3.6 Índice de Aclaramiento Pulmonar (IAP).

La medida del aclaramiento pulmonar (IAP) es una prueba no invasiva que permite evaluar patologías que ocasionan alteración de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, secundaria a daño epitelial.

La técnica consiste en cuantificar el lavado de un gas inerte marcado (hexafluoruro de azufre: SF₆, o helio) que es administrado mediante una mascarilla facial hasta alcanzar el equilibrio entre la fracción inspirada y la expirada. Tras lo cual se procede al “lavado” del nitrógeno intrapulmonar administrando flujos elevados de oxígeno al 100%. La medición del lavado del gas se puede efectuar por: 1)

Espectrofotometría de masas; 2) Análisis foto acústico mediante el sistema Innocor® y 3) la medición de flujo de fluidos ultrasónicos que permite calcular la masa molar y la densidad del gas. Estas técnicas tienen una sensibilidad del 94%. El IAP es un procedimiento más sensible que la TC-AR, la espirometría y la peltismografía para detectar progresión de la enfermedad, incluso en los casos más leves ^{252- 253}.

El IAP se ha utilizado para valorar la eficacia de diferentes fármacos nebulizados en patologías como la FQ, asma, la bronquiolitis obliterante y la patología intersticial pulmonar. El IAP disminuye de manera significativa tras la administración de broncodilatadores nebulizados en asma agudizada, pero no en FQ ²⁵⁴.

7.4.3.7 Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

La RNM tiene limitaciones para el estudio del árbol bronquial y del parénquima pulmonar debido a los artefactos de la señal producidos por la interacción de los movimientos cardiorrespiratorios y por la falta de homogeneidad de las diferentes densidades radiológicas: aire, agua y parénquima pulmonar.

La utilización de la RNM con el uso de técnicas novedosas como el Helio hiperpolarizado (HP), permiten valorar la ventilación local, la concentración regional de oxígeno y evaluar su microestructura mediante el coeficiente de difusión ^{255- 256}. El HP se correlaciona bien con las anomalías estructurales de la TC ²⁵⁷ y con la función pulmonar ²⁵⁸. La ventaja de la RNM es la elevada sensibilidad para detectar desestructuración de la anatomía pulmonar y bronquial. Entre sus desventajas destacan: coste, tiempo largo de exploración y una resolución espacial inferior a la TC-AR ²⁵⁹.

7.5 Otras exploraciones.

7.5.1 FQ: Prueba del Sudor.

La prueba del sudor debe ser considerada una exploración de rutina en todos aquellos pacientes pediátricos o adultos, con BQ bilaterales de etiología no conocida, infección bronquial crónica (especialmente colonización por *P. aeruginosa* o *S. aureus*) y ABPA (Yankaskas, Marshall, Sufian, Simon, Rodman. 2004)²⁶⁰⁻²⁶¹.

Se determinará la concentración de ion cloruro (Cl⁻) de la muestra. Las concentraciones de Cl⁻ inferiores a 30 mmol/L son normales (no diagnósticas de FQ). Los valores entre 30 y 59 mmol/L, se consideran dudosos o indeterminados; y las concentraciones de Cl⁻ mayores de 60 mmol/L son patológicas y consistentes con el diagnóstico de FQ. El diagnóstico requiere de, al menos, 2 pruebas del sudor positivas y tiene una sensibilidad y especificidad próximas al 98-99%²⁶². Los resultados falsos negativos rondan entre 4-10%; Pueden ocurrir si el paciente presenta: piel atópica, edema, anasarca, hipoproteinemia, o la recolección inadecuada por producción de sudor insuficiente o un tiempo de recolección superior a los 30 minutos²⁶³. Cuando una prueba del sudor es negativa o dudosa, si existe una sospecha clínica alta, se aconseja realizar un estudio genético de FQ²⁶⁴.

7.5.2 FQ: Prueba de la Diferencia de Potencial Nasal Transepitelial (DPNT).

La medición de la DPNT es una herramienta que permite valorar la función de la proteína RTFQ. Esta proteína controla el flujo de ion cloruro (Cl⁻), de sodio (Na⁺) y de agua. La prueba de la DPNT, es útil en aquellos pacientes con sospecha alta de FQ y concentraciones de ion cloruro normales, intermedias, o si el estudio genético básico no es concluyente.

Los criterios de la prueba los plantearon Knowles y colaboradores (Knowles, Gatzky y Boucher. 1983)²⁶⁵⁻²⁶⁶.

7.5.3 Diagnóstico de FQ: estudio genético.

El diagnóstico genético consiste en la identificación de dos mutaciones del gen de la FQ. Hoy en día se han encontrado más de 2.000 mutaciones. El estudio genético básico se realiza un “kit” capaz de detectar las 50 mutaciones más frecuentes mediante el método ARMS (amplificación específica de los alelos) *Kit ELUCIGENE CF-EU2V21®*, uno de los más usado en nuestro medio y que dicen permite diagnosticar casi el 98% de las mutaciones⁸³. En caso que no se puedan identificar las 2 mutaciones, se aconseja realizar un estudio genético ampliado sobre el gen que codifica para la proteína RTFQ, mediante técnicas de DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*) y SSCA (*Single Strand Conformation Analysis*). Estos últimos métodos permiten identificar mutaciones infrecuentes, que pueden estar asociadas a una prueba del sudor normal, o expresiones clínicas no clásicas de FQ (como agenesia de vasos deferentes, sin afectación pancreática ni pulmonar grave, o pancreatitis recidivante con afectación pulmonar tardía⁸⁷⁻⁸⁹). También se indicaría un estudio genético en los casos de una prueba neonatal positiva²⁶⁷.

7.5.4 Diagnóstico de la Discinesia Ciliar Primaria (DCP).

La DCP es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico recesivo. Se caracteriza por disfunción de las células ciliadas de todo el organismo. Los síntomas implican el sistema respiratorio y aparato reproductor.

7.5.4.1 Pruebas de cribado DCP.

Son útiles en medios en que no se dispone de pruebas específicas. El diagnóstico definitivo confirmatorio se basa en el estudio de la movilidad y la ultraestructura ciliar.

Determinación del óxido nítrico nasal exhalado.

La determinación del óxido nítrico nasal exhalado, tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de tan sólo el 55% en pacientes con alta sospecha clínica de DCP. Resulta útil sólo como prueba inicial de cribado y requiere de una prueba confirmación²⁶⁸.

Prueba de la sacarina.

La prueba de la sacarina es otra prueba de cribado para la DCP, evalúa el tiempo de transporte ciliar. Para su realización, se coloca 1 mm de sacarina sódica en la superficie del cornete nasal inferior; si a los 60 minutos el sujeto no percibe ningún sabor, se coloca una partícula de sacarina sobre la lengua para descartar alteraciones del gusto y la prueba resulta patológica.

7.5.4.2 Pruebas confirmatorias DCP.

El estudio diagnóstico de la DCP se realiza mediante: 1) Estudio funcional del cilio: frecuencia y patrón de batido, y 2) Caracterización de la ultraestructura ciliar con microscopía electrónica. Requieren la realización de una biopsia nasal, traqueal, o bronquial, son técnicas costosas y no están disponibles en todos los centros.

En el estudio funcional del cilio se determina la frecuencia y velocidad de batido ciliar.

El análisis de la ultraestructura ciliar se realiza por microscopía electrónica. Incluye: la ausencia de los brazos de dineína, defectos de los puentes radiales y anomalías en la disposición de los microtúbulos²⁶⁹. Otras alteraciones morfológicas

son: los megacilios, microtúbulos supernumerarios, “blebs” (cilios con forma de vesícula), que suelen ser alteraciones adquiridas (humo de tabaco, inhalación de tóxicos, o infecciones sobre todo víricas).

Las pruebas genéticas para el estudio de la DCP no son una herramienta diagnóstica de rutina ^{270- 271}.

7.5.5 Broncoscopia (FBC).

La mayoría de los pacientes con BQ no requieren una broncoscopia (FBC) en el momento del diagnóstico. Estaría indicada en aquellos casos en que se presenta BQ localizadas y debe practicarse para descartar una lesión endobronquial obstructiva, de tipo cuerpo extraño, un tumor carcinoide, un carcinoma broncogénico, o compresión extrínseca ganglionar. También está indicada en pacientes con mala respuesta a tratamiento antibiótico empírico, o en los que no es posible obtener una muestra adecuada de esputo (Tanaka, Amitani, Niimi *et al.* 1997) ²⁷².

8. Diagnóstico de las Bronquiectasias.

8.1. Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias - Normativa SEPAR para el Diagnóstico y Tratamiento de las Bronquiectasias (Vendrell, De Gracia, Oliveira, Martínez *et al.* 2008) ¹⁶⁰.

Las BQ presentan manifestaciones clínicas variables y van a depender del tiempo de evolución, enfermedad de base y de la extensión de las mismas (gravedad). El síntoma guía es la tos crónica productiva. Ante una sospecha de BQ, la confirmación radiológica se realizará mediante TC-AR.

Metodología para el estudio etiológico.

Las exploraciones complementarias para identificar la patología causante de BQ se solicitarán en base a la sospecha etiológica, tras confeccionar una historia clínica dirigida. Se interrogará la historia de familiares afectados de BQ, edad de inicio de los síntomas; antecedentes de infecciones respiratorias (durante la infancia: sarampión, varicela, tos ferina) o el antecedente de neumonía en la edad adulta. Se preguntará por infecciones respiratorias de vías altas recurrentes (otitis, sinusitis), susceptibilidad aumentada a las infecciones en general (diarrea crónica, meningitis, neumonías o bronquitis de repetición). Enfermedades con afectación sistémica y BQ: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, asma, EPOC, vasculitis con afectación pulmonar...etc. Cabe interrogar sobre patología neurológica que pueda condicionar a episodios aspirativos: demencia y disfagia. También se habrá de tener en cuenta las enfermedades que cursen con reflujo gastroesofágico (RGE). Las patologías que ocasionan una inmunodeficiencia secundaria como: VIH/SIDA, quimioterapia, neoplasias hematológicas, pacientes sometidos a trasplante de órganos sólido o trasplante hematológico.

El TC-AR permite confirmar el diagnóstico morfológico. Dependiendo de ésta se solicitarán aquellas exploraciones complementarias encaminadas a detectar la posible enfermedad de base responsable. Ante sospecha de un proceso obstructivo bronquial, por un cuerpo extraño se debe realizar una FBC diagnóstica. Ante infección por TBC o MNT también está indicada la realización de una FBC; o en su defecto un cultivo de esputo y PPD. Si existe clínica de RGE, pirosis retroesternal estarían indicadas la pHmetría de 24 horas y una manometría esofágica. Ante historia familiar de patología ciliar, o hallazgo de dextrocardia o infertilidad, estaría indicada la prueba de la sacarina,

aclaramiento mucociliar (TC99), análisis de la ultraestructura ciliar y una espermiograma. Por otro lado; si se trata de un paciente joven, no fumador o con una dosis de exposición acumulada baja, en el que se identifican bronquiectasias y un enfisema bilateral extenso se debe solicitar una determinación de α_1 -antitripsina y fenotipo para descartar este déficit. Un hallazgo de bronquiectasias bilaterales y de predominio central, con clínica de hiperreactividad bronquial o asma justificaría la determinación de Ig E total y específica a *Aspergillus* (precipitinas de *Aspergillus*), así como pruebas cutáneas, para decretar esta entidad. Si el paciente, por el contrario, refiere historia familiar de FQ, o diabetes a temprana edad, o pancreatitis recurrentes, infertilidad o colonización crónica por *Staphylococcus aureus*, se indicará: prueba del sudor, estudio genético de FQ, diferencia de potencial nasal y espermiograma para confirmar esta entidad. Y, finalmente, la clínica de infecciones de repetición es oportuno hacer niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG, respuesta a la producción de anticuerpos específicos, estudio de la función de neutrófilos, subpoblaciones linfocitarias y serología de VIH.

Además, dentro del estudio de BQ se le debe realizar una función pulmonar completa: espirometría basal y con prueba broncodilatadora y difusión de gases (DLCO); así como una analítica y cultivo de esputo para bacterias, micobacterias y hongos.

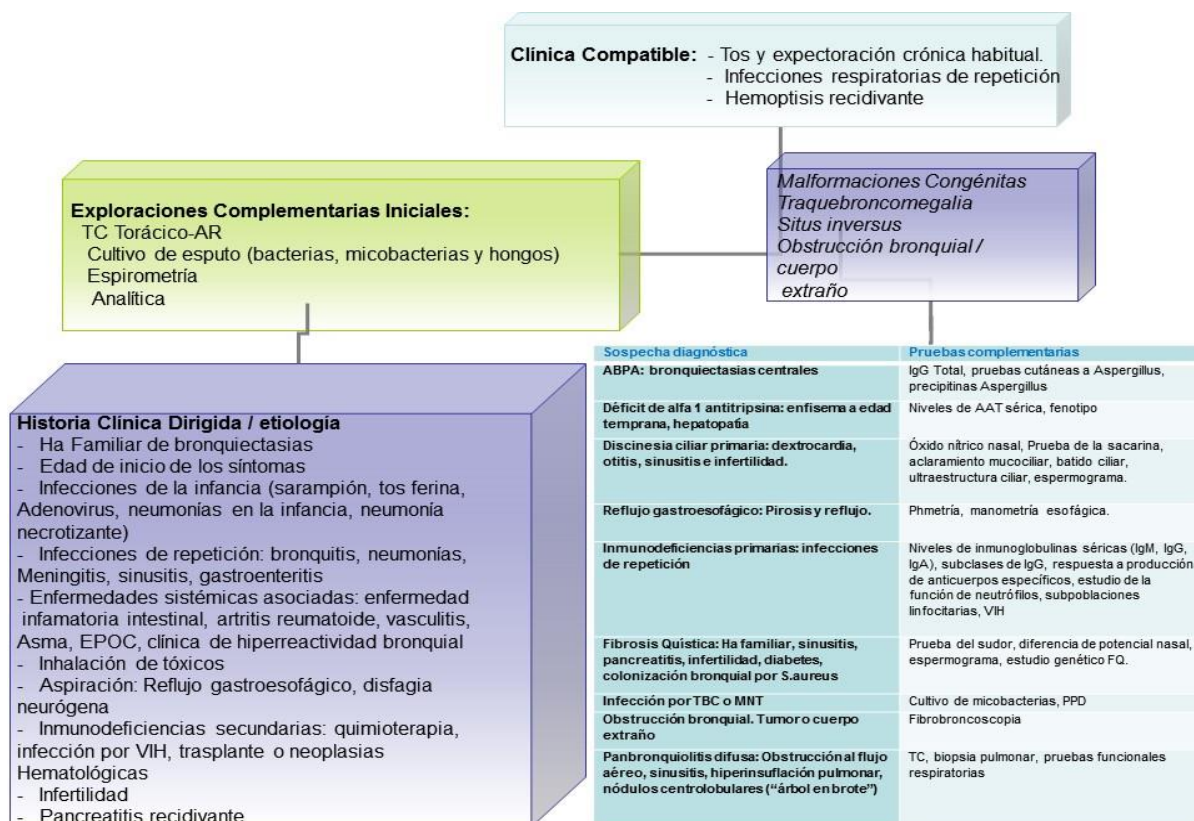


Figura 2: Algoritmo para el Diagnóstico de Bronquiectasias (adaptado de la Normativa SEPAR para el diagnóstico y el tratamiento de las bronquiectasias).

9. Tratamiento de las Bronquiectasias.

Los objetivos del tratamiento son: 1) Eliminar -siempre que sea posible- la causa. Tratar los casos que existe un tratamiento específico como las inmunodeficiencias o en el DAAT. 2) El tratamiento de la infección bronquial. Tanto de las exacerbaciones, como de la IBC. Para la elección de los antibióticos resulta útil el cultivo de esputo, realizar tinción de Gram y conocer la existencia previa de IBC. 3) Facilitar el drenaje de secreciones bronquiales: mediante la aplicación de técnicas de fisioterapia respiratoria o la administración de mucolíticos. 4) Tratar la obstrucción bronquial dinámica: en pacientes que cursen con atrapamiento aéreo o HRB con broncodilatadores de larga duración y 5) Reducir la inflamación bronquial: considerar la utilidad de los

glucocorticoesteroides inhalados (CSI), los macrólidos y los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IPD₄).

9.1 Causas tratables de bronquiectasias (Normativa SEPAR para el Diagnóstico y Tratamiento de las Bronquiectasias): (Vendrell, De Gracia, Oliveira, Martínez *et al.* 2008) ¹⁶⁰.

Las patologías generadoras de BQ que son tratables son: IDP, ABPA, RGE, obstrucción bronquial, infección por micobacterias, FQ, DAAT y enfermedades autoinmunes.

9.1.1 Inmunodeficiencias primarias.

En casos de déficit de producción de anticuerpos, o disfunción de inmunoglobulinas, como son la inmunodeficiencia común variable, o el déficit de subclases de IgG, entre otros; existe un tratamiento sustitutivo intravenoso con inmunoglobulinas que ha demostrado una disminución el riesgo de infecciones graves; así como evitar la progresión hacia una patología respiratoria crónica (BQ), o la progresión de las mismas. El tratamiento debe individualizarse y la dosis de inmunoglobulina iv; así como la periodicidad del tratamiento es variable. Se consideran unos niveles valle adecuados aquellos superiores a 800 mg/dl. Para ello se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de 200-400 mg/kg de peso cada 3-4 semanas y ajustar progresivamente ²⁵⁰.

9.1.2 Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA).

El tratamiento de la ABPA son los corticosteroides sistémicos, así como CSI y BD para control de la HRB ²⁷³ (Ver sección 4.9. Bronquiectasias en la aspergilosis broncopulmonar alérgica).

9.1.3 Reflujo gastroesofágico.

Además de aconsejar medidas posturales y hábitos higiénico dietéticos, se recomienda la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o bloqueantes H₂; aunque sólo han demostrado mejoras en la función pulmonar en pacientes con BQ y un IMC elevado ²⁷⁴.

9.1.4 Cuerpo extraño u obstrucción bronquial.

En casos de obstrucción bronquial se recomienda la extracción vía endoscópica o quirúrgica si la anterior no es posible. En casos de estenosis traqueales/bronquiales por intubación prolongada, infecciones como TBC o debidas al trasplante pulmonar se puede indicar la dilatación bronquial con balón de dilatación de alta presión, colocación de prótesis, o resección quirúrgica si las anteriores son inefectivas ²⁷⁵. En las obstrucciones benignas no resecables, o en tumores malignos con carácter paliativo puede valorarse el uso del láser, crioterapia o braquiterapia ²⁷⁶.

9.1.5. Déficit de α 1-antitripsina (DAAT).

El DAAT causa enfisema difuso que puede asociarse a BQ (Lara, Blanco, Martínez, Rodríguez, Miravittles *et al*, 2017) ²⁷⁷. Se considera que la concentración valle mínima ha de ser 0.8 g/l, para proporcionar una protección adecuada al pulmón (Esquinas, Barrecheguren, Sucena, Miravittles *et al*. 2016) ²⁷⁸.

9.1.6. Enfermedad por Micobacterias.

El esquema general es: 2HREZ / 4H2R2 de 6 meses de duración. Se establecen 2 fases del tratamiento. La fase intensiva o bactericida: se administran dos meses de Isoniacida (H): dosis diaria de 300 mg o 600 mg 3 veces por semana + Rifampicina (R): 600 mg / día o 600 mg 3 veces a la semana + Pirazinamida (Z): 1500 mg/ día y Etambutol (E): 1200 mg/ día. La Fase de consolidación: 4 meses de H+R en dosis diarias, o en forma intermitente (2 o 3 veces por semana). Los efectos adversos son: Isoniacida: neuritis periférica y hepatotoxicidad. Rifampicina: púrpura trombocitopénica, anemia y leucopenia, hepatotoxicidad. Etambutol: neuritis óptica y artralgias (González-Martín, García-García, Anibarroc, Vidal, Esteban *et al.* 2010) ²⁷⁹.

Las MNT son una causa emergente de BQ. La etiología más frecuente es el MAC (*Mycobacterium Avium Complex*). El tratamiento va a depender de la micobacteria aislada, la extensión de la enfermedad y del estado inmunitario del paciente. Las normativas más aceptadas en nuestro medio son la de BTS (Haworth, Banks, Capstick, Fisher *et al.* 2017) ¹⁶⁵⁻²⁸⁰. La BTS indica para el *M. Kansasi* un tratamiento de 9 meses con rifampicina (600 mg/día, o bien 450 mg/día si menos de 50 kg) y etambutol (15 mg/kg/día) en pacientes inmunocompetentes y prolongarlo durante 15-24 meses en casos de inmunodepresión. Por otra parte, la SEPAR recomienda 12 meses de tratamiento con rifampicina, isoniacida y Etambutol ²⁸¹. Para el tratamiento del *M. avium complex* se utiliza la asociación de al menos 3 fármacos: claritromicina (500 mg 2 veces al día) o azitromicina (250 mg/día o 500 mg 3 veces por semana), + rifampicina (600 mg/día) o rifabutina (300 mg/día) + etambutol (25 mg/kg/día los 2 primeros meses y luego 15 mg/kg/día). Y para el resto de MNT el tratamiento suele

llevar asociado un macrólido a los fármacos antituberculosos: Rifampicina, etambutol e isoniacida.

9.2 Tratamiento antibiótico.

9.2.1 Antibiótico en las agudizaciones.

La agudización se define como aquella situación clínica que aparece de forma aguda, caracterizada por cambios en las características del esputo: aumento del volumen, consistencia, purulencia o hemoptisis; que se acompaña de un aumento de la disnea y no es atribuible a otras causas (neumotórax, derrame pleural, insuficiencia cardiaca, TEP, etc.). En los casos de infección bronquial crónica por un microorganismo específico, la agudización se puede deber a un aumento en la densidad de población bacteriana colonizadora, o a la presencia de otro patógeno nuevo.

Antes de iniciar un tratamiento antibiótico se debe recoger un cultivo de esputo. La elección del antibiótico va a depender de la existencia o no de IBC y el riesgo de *PsA*. Para los casos en que no presentan una función pulmonar muy deteriorada ni enfermedad de larga evolución se recomienda tratamiento con: Amoxicilina-clavulánico 500-875 mg/125 mg: cada 8 horas vía oral, durante 2 semanas. En casos de agudizaciones graves y que se contempla el uso de una cefalosporina oral de 3ª generación está indicado: Cefditoren 400 mg cada 12 horas vía oral, durante 5 días; En los casos de alergia a penicilina: un macrólido como Claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral, durante 7 días o Azitromicina 500 mg cada 24 horas vía oral, durante 3-5 días (Martínez García, Maíz Carro, y Catalán Serra, 2011) ²⁸².

Para los casos que requieran ingreso hospitalario o antibióticos parenterales en pacientes sin riesgo de *PsA*, se recomiendan las siguientes pautas: Amoxicilina-

clavulánico 875 mg/125 mg: cada 8 horas intravenoso (iv), durante 2 semanas. Ceftriaxona 1-2 g cada 24 horas iv, durante 2 semanas; o Cefotaxima 1-2 g iv o intramuscular, cada 8 horas durante 2 semanas; o Levofloxacino 500 mg cada 24 horas iv durante 2 semanas, o Ciprofloxacino 400 mg cada 12 horas iv durante 2 semanas.

Los Factores de riesgo para padecer una exacerbación por PsA son: la hospitalización reciente, administración frecuente de antibióticos (más de 4 ciclos en 1 año), o administración de antibióticos en los últimos 3 meses, una enfermedad grave, o de larga evolución; aislamientos previos de PsA. En estos casos se aconseja tratamiento oral con quinolonas: Levofloxacino 500 mg cada 24 horas por vía oral, durante 14 días, o Moxifloxacino 400 mg cada 24 horas por vía oral, durante 7 días, o Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por vía oral, durante 14 días.

Para el tratamiento en los pacientes que requieren ingreso o administración parenteral de antibiótico, las pautas recomendadas son las cefalosporinas antipseudomónicas: Cefepime 1-2 g cada 8 horas iv durante 2 semanas. Ceftacídima 1-2 g iv cada 8 horas durante 2 semanas, Levofloxacino 500 mg cada 24 horas iv durante 2 semanas, o Ciprofloxacino 400 mg cada 12 horas iv durante 2 semanas.

9.2.2 Antibiótico en la colonización bronquial inicial.

La **colonización bronquial inicial** por un microorganismo se define como: primer cultivo positivo en fase estable, o en una agudización, con un microorganismo no aislado nunca en los cultivos previos; mientras que la **colonización bronquial intermitente** es la alternancia de cultivos positivos y negativos con al menos un mes de diferencia y sin haber recibido antibióticos.

En el caso de la colonización inicial por PsA el tratamiento antibiótico debe instaurarse lo antes posible ²⁸³, antes de que produzca IBC. La pauta para los pacientes ambulatorios son las quinolonas: Ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas vía oral, durante 3 semanas. Si la agudización es grave y requiere ingreso hospitalario; o se plantea uso de antibióticos parenterales la pauta recomendada sería con cefalosporinas con actividad antipseudomónica durante 14-21 días: Cefepime 1-2 g cada 8 horas iv, o Ceftacídima 1-2 g iv, cada 8 horas. No hay diferencia en que la vía iv sea más efectiva que la oral en la erradicación de microorganismos (Evans, Turner, Bosch, Hardy y Woodhead. 1996) ¹⁷⁷.

9.2.3. Antibiótico en la colonización bronquial crónica.

La **colonización bronquial crónica** se define como la positividad de 3 o más cultivos consecutivos positivos con al menos 1 mes de diferencia, en un periodo de 6 meses. Mientras que la **infección bronquial crónica** (IBC) implica que se produce una respuesta inflamatoria capaz de producir una repercusión clínica (Cantón, Fernández Olmos, G De la Pedrosa *et al.* 2011) ¹⁸⁷.

Los objetivos del tratamiento, en este caso, van encaminados a disminuir la carga bacteriana y reducir la inflamación bronquial. Se utilizan antibióticos durante un periodo de tiempo prolongado (2-4 semanas). La elección del antibiótico va a depender del microorganismo colonizador y de su sensibilidad antibiótica (antibiograma). La vía de administración puede ser oral, intravenosa o inhalada. Esta última se reserva para casos de no respuesta clínica a los antibióticos pautados, o toxicidad de los mismos. En los casos de tratamiento oral, pueden emplearse antipseudomónicos (fluoroquinolonas: Ciprofloxacino o Levofloxacino). En los casos más graves que requieran de tratamiento

iv se empleará: ceftacidima, piperacilina-tazobactam, imipenem, aminoglucósidos o aztreonam. El tratamiento será mantenido hasta conseguir el control de la infección basada en un esputo lo más mucoso posible o en una reducción de las agudizaciones.

Diferentes estudios muestran que la terapia antibiótica a largo plazo conseguía una mejoría en los síntomas; pero no tenía efectos sobre la función pulmonar ni en el número o la gravedad de las agudizaciones²⁸⁴. Otros, corroboraron un incremento en las resistencias a algunos antibióticos sistémicos administrados a largo plazo para PSA, sobre todo a las fluoroquinolonas; así como toxicidad y un aumento de los efectos adversos por el uso de antibióticos a largo plazo²⁸⁵.

9.2.3.1. Antibióticos inhalados en la infección bronquial crónica.

Los pacientes con IBC pueden beneficiarse del tratamiento con antibióticos nebulizados. La mayoría de los ensayos con estos fármacos se han realizado en pacientes con BQ del tipo FQ, y sus resultados se han extrapolado a las BQ no FQ. Estos tratamientos han demostrado una disminución de las exacerbaciones, mejoría clínica, de calidad de vida y ralentización en el deterioro de la función pulmonar²⁸⁶. Su principal ventaja radica en un mayor depósito pulmonar sin los efectos adversos sistémicos. También se han asociado a una reducción en la densidad bacteriana del esputo, reducción de exacerbaciones y a una tasa más alta de erradicación de PSA, especialmente en la primoinfección. En las BQ no FQ no han demostrado beneficios sobre la función pulmonar. El antibiótico más empleado fue la tobramicina, seguido de gentamicina, colistina, ceftazidima y carbapenems²⁸⁷.

9.2.3.1.1. Antibióticos inhalados:

Tobramicina (Vendrell, Muñoz y De Gracia, 2015)²⁸⁸.

Tobramicina es un antibiótico bactericida, bien tolerado, y con actividad frente a bacilos Gram negativos (excepto *B. cepacia* o *S. maltophilia*), y a algunos Gram positivos como *S. aureus* y *Enterococcus*. Se indican en pautas de 28 días de tratamiento; seguidos de 28 días de descanso (ciclos “on-off”) para evitar el desarrollo de resistencias. La dosis habitual es de: 300 mg dos veces al día. En general, no se han detectado ni toxicidad renal, ni pérdida de audición, en los casos de administración nebulizada; aunque algunos pacientes presentaron acúfenos. Ocasionalmente puede producir también broncoconstricción tras su inhalación; por lo que la primera administración del fármaco se recomienda en un centro hospitalario y administrar BD previos a la nebulización²⁸⁶⁻²⁸⁹. La serie española de Orriols y colaboradores realizó un estudio de 12 meses en pacientes con BQ que fueron aleatorizados para recibir ceftazidima nebulizada 1 g b.i.d. + tobramicina 100 mg b.i.d. o placebo. Hubo una reducción en los ingresos y los días de hospitalización en el grupo de antibióticos nebulizados, en cambio no hubo diferencias en cuanto a la función pulmonar²⁹⁰. Este mismo autor realizó otro estudio prospectivo con tobramicina nebulizada en pacientes con BQ no FQ para evaluar la eficacia de 3 meses de tobramicina nebulizada después de un tratamiento corto con antibióticos intravenosos (14 días de con ceftazidima y tobramicina iv) para la erradicación de PsA que incluyó a 35 pacientes. Después de la biterapia, los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos: el primero recibió 300 mg de tobramicina nebulizada dos veces al día y el segundo placebo, ambos grupos la duración del tratamiento fue de 3 meses. Observaron que la mediana del tiempo hasta la recidiva de la infección por PsA fue mayor en el grupo de tobramicina de forma significativa. Al finalizar el estudio, el 55% de los pacientes estaban libres de PsA en el grupo de

tobramicina y 29% para el grupo de placebo. También en el grupo de tobramicina se observó una disminución en el número de exacerbaciones, en los ingresos y en los días de hospitalización ²⁹¹.

9.2.3.1.2. Antibióticos inhalados:

Colistina.

La colistina (colistimetato de sodio) es un antibiótico polipeptídico del grupo de las polimixinas. Tiene naturaleza catiónica lo que provoca daño de la membrana celular y es bactericida frente a bacterias Gram negativas. Su empleo en Europa es frecuente en BQ tipo FQ; mientras que no está recomendado en las guías americanas. En general, es bien tolerado, y produce broncospamo con más frecuencia que la Tobramicina²⁹². La dosis de administración es: de 1 a 3 millones de unidades cada 12 horas. Su ventaja principal es que es un antibiótico contra el que PsA muy rara vez desarrolla resistencias. Existen pocos estudios que sugieren que la administración de colistina inhalada se acompaña de un descenso del deterioro de la función pulmonar ²⁸³.

9.2.3.1.3. Otros Antibióticos inhalados.

Los nuevos antibióticos nebulizados (amikacina, aztreonam, meropenem, colistina y fosfomicina en combinación con tobramicina). Los que recibieron aztreonam lisina presentaban más efectos adversos que con placebo, sobre todo mala tolerancia y broncospamo ²⁹³. Próximamente se dispondrá en España de nuevas formulaciones de antibióticos inhalados como amikacina liposomal, Levofloxacino en solución, Ciprofloxacino liposomal y también en polvo seco. Recientemente se han desarrollado inhaladores de polvo seco en monoterapia (ciprofloxacina, colistina y tobramicina) en

dispositivos “de bolsillo” que puedan ser beneficiosas en la IBC por gérmenes multirresistentes ²⁹⁴.

Tabla 11: Antibióticos con formulación para inhalación.

Antibiótico (nombre genérico)	Posología y dosis	Dispositivo de inhalación	Comercializado en España (2017)
Amikacina inhalada	400 mg. 1 inhalación cada 24 horas	e-Flow®	No.
Ciprofloxacino, polvo seco	32.5 mg, 1 inhalación cada 12 horas	Inhalador T-326®	No.
Ciprofloxacino, solución para inhalación	150 mg, 1 inhalación cada 24 horas (liposomal) 60 mg, 1 inhalación cada 24 horas (no-liposomal)	PARI LC Sprint®	No.
Levofloxacino, polvo seco	240 mg, 1 inhalación cada 12 horas	e-Flow® (Zirela)	No.
Tobramicina, polvo seco	112 mg. 1 inhalación cada 12 horas	Inhalador T-326®	Sí.
Tobramicina, solución para inhalación	300 mg. 1 inhalación cada 12 horas	e-Flow® y PARI LC Plus®	Sí.
Aztreonam lisina, solución para inhalación	75 mg. 1 inhalación cada 8 horas	e-Flow® (Altera)	Sí.
Colistimetato, polvo seco para inhalación	1.662.500 UI (125 mg de colistimetato) 1 inhalación cada 12 horas	Turbospin®	Sí.
Colistimetato, solución para inhalación	2 millones UI (160 mg de colistimetato) 1 inhalación cada 12 horas 1 millón UI (80 mg de colistimetato) 1 inhalación cada 12 horas	e-Flow® y PARI LC Plus® 1-Neb AAD®	Sí.

9.3. Tratamiento de la inflamación bronquial.

9.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno) presenta beneficios sobre la función pulmonar en una población seleccionada de pacientes menores de 13 años, con BQ FQ, aunque aumentó el riesgo de sangrado digestivo ²⁹⁵⁻²⁹⁷. Por otra parte, no se recomienda **emplear AINEs junto con aminoglucósidos para evitar nefrotoxicidad**. En adultos los riesgos en el uso del Ibuprofeno deben ser cuidadosamente evaluados. No hay estudios que avalen su uso en pacientes con BQ no FQ, y dado el riesgo de hemoptisis, se deben evitar.

La indometacina inhalada 3 veces al día durante 14 días en pacientes con BQ estables con bronquitis crónica, panbronquiolitis difusa o bronquiectasias no FQ mostraron una disminución significativa en la cantidad de esputo, pero no se observó disminución en los parámetros inflamatorios sistémicos, y la función pulmonar se

mantuvo sin cambios, pero la disnea percibida por los pacientes (escala Bhorg) mejoró de forma estadísticamente significativa. No se observaron efectos adversos como hipotensión ni broncospamo ²⁹⁸.

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos utilizados en el asma no resultan eficaces en el tratamiento de las BQ ²⁹⁹.

La terapia antiinflamatoria se centra en: los CSI y los macrólidos. El uso de los corticoides sistémicos de forma prolongada presenta un riesgo-beneficio elevado y no se recomienda su uso por sus efectos adversos como las cataratas, intolerancia a la glucosa, retraso en el crecimiento en niños, osteoporosis y pérdida de masa muscular ³⁰⁰.

9.3.2 Corticoides inhalados (CSI).

Los CSI no se recomiendan de forma sistemática en los pacientes con BQ no FQ excepto que presentan HRB, asma, ABPA o broncorrea importante. Reducen la formación de moco, disminuyen el edema de la mucosa, inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos, la adhesión y activación de los leucocitos y disminuyen la síntesis de mediadores inflamatorios en el esputo ³⁰¹⁻³⁰². La aparición de efectos adversos locales suele ser frecuente como candidiasis y disfonía y se pueden minimizar mediante la utilización de una cámara espaciadora y una higiene bucal correcta ³⁰³. Los CSI más utilizados son la fluticasona, a razón de dosis máximas de entre 500-1000 microgramos al día y la budesonida en una posología de 800 a 1600 microgramos al día.

9.3.3 Macrólidos.

Los macrólidos se han utilizado como antibióticos, pero poseen además propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras; por lo que se han utilizado

ampliamente en patologías de carácter inflamatorio cómo la FQ, EPOC, asma, panbronquiolitis difusa y bronquiolitis obliterante sistémica ³⁰⁴. Ejercen su acción antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas mediante su unión a las subunidades de los ribosomas impidiendo la síntesis proteica. Dado que se usan en el tratamiento de las MNT, se debe descartar su infección antes darlos en monoterapia.

Se indican como tratamiento prolongado en pacientes que presentan IBC, especialmente PSA, y más de 2 agudizaciones al año. Se ha objetivado que “in vitro” inhiben los factores de virulencia de PsA, enlentece la conversión al fenotipo mucóide; disminuye la síntesis de alginato e inhibe la bomba MexAB-OprM; lo que permite una mayor penetración del antibiótico en las biopelículas y tiene un efecto sinérgico al administrarse conjuntamente con otros antibióticos ³⁰⁴⁻³⁰⁸. En estos estudios, los macrólidos han demostrado reducción en la frecuencia de exacerbaciones, una mejora significativa en la calidad de vida, y un aumento del FEV₁ Y FVC en adultos. Aunque también se deben tener en cuenta los efectos secundarios como son la diarrea, dolor abdominal y las arritmias cardiacas (poco frecuentes). Las guías de la BTS de tratamiento de bronquiectasias recomiendan su uso con cautela. Los pacientes con indicación serían aquellos exacerbadores frecuentes (definidos como 2 o más exacerbaciones al año), IBC (PsA) o microorganismos con antibiograma difícil de tratar. No se recomiendan las dosis bajas (250 mg cada 48 horas), porque en la IBC pueden desarrollar resistencias. El periodo de administración no debe exceder ente los 12 a 24 meses. La dosis optima que aconsejan los autores es de 500 mg al día 3 veces a la semana. No se recomienda el uso de estos fármacos en pacientes con ECG con QTc prolongado, ni pacientes con hipoacusia o edad avanzada y cabe descartar infección por micobacterias previamente.

9.4 Tratamiento con broncodilatadores.

En los pacientes con BQ se recomienda la administración de BD de corta duración previos a la realización de fisioterapia respiratoria y antes de la administración de antibióticos nebulizados o de solución salina hipertónica ³⁰⁹.

Los broncodilatadores β -adrenérgicos de larga duración se recomienda su uso para aquellos pacientes que cursan con obstrucción al flujo aéreo sintomática. El uso de anticolinérgicos no se recomienda de forma sistemática, excepto en los casos de coexistencia de asma o EPOC.

9.5 Mucolíticos.

Se debe indicar en pacientes que tienen expectoración abundante, dificultad para la expectoración con una calidad de vida limitada en donde las técnicas de drenaje de las vías aéreas por fisioterapia respiratoria han fallado. Hay diferentes ensayos clínicos con mucolíticos. El manitol a dosis de 320 mg día vs 400 mg 2 veces mejora la calidad de vida, sobre todo, aquellos que tuvieron más de 2 exacerbaciones al año. También se ha utilizado DNAsa recombinada humana nebulizada en dosis de 2.5 mg 2 veces al día que sólo ha sido efectiva en BQ del tipo FQ, reduciendo la viscosidad del esputo y con mejoría significativa de la función pulmonar; por lo que no se recomienda de rutina en BQ no FQ³¹⁰. El suero salino hipertónico 5 ml al 7% nebulizado dos veces al día ha demostrado una mejora de la función pulmonar. No se ha observado mejoras significativas en la función pulmonar en los ensayos del manitol, ni en el grupo de suero salino hipertónico al 6% ³¹¹⁻³¹³. Por otra parte, la bromhexina, a dosis altas, y combinada con antibióticos pueden ayudar a la reducción y la eliminación del esputo; pero sin evidenciarse resultados estadísticamente significativos ³¹¹.

9.6 Fisioterapia respiratoria y ejercicio físico.

El objetivo de la Fisioterapia Respiratoria (FTR) es facilitar la eliminación de las secreciones bronquiales, disminuir la resistencia de la vía aérea, reducir el trabajo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso y aumentar la tolerancia al ejercicio. Las técnicas son variadas e incluyen el drenaje postural, la percusión torácica, control de la respiración, técnicas de expectoración y el aparataje. Todas las guías internacionales recomiendan el uso de técnicas de aclaramiento de las vías aéreas mediante FTR de forma rutinaria, especialmente en aquellos casos en los que hay hipersecreción bronquial, tos productiva crónica y tapones de moco en la TC de tórax. El tratamiento se lleva a cabo en servicios especializados de rehabilitación y fisioterapia; pero también pueden efectuarse en el domicilio del paciente, realizadas por profesionales, el propio paciente o familiares entrenados.

El estudio ELTGOL (espiración lenta total a glotis abierta en lateralización) realizado por el grupo de la Dra. Vendrell, es un ensayo clínico comparado con placebo y de un año de duración. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 22 pacientes cada uno de ellos. El objetivo fue medir la cantidad diaria de producción de esputo tras la primera realización de la técnica y en los días posteriores durante un año. Asimismo, se evaluaron las exacerbaciones, la calidad de vida, la función pulmonar, prueba de la marcha de 6 minutos y la inflamación sistémica, entre otros. Todas estas pruebas se realizaron de forma basal, a los 6 y a los 12 meses del tratamiento. Demostraron que con la técnica ELTGOL aumentaba el aclaramiento de esputo de forma significativa, se reducían los síntomas respiratorios, las exacerbaciones y mejoraba la calidad de vida tras 12 meses de tratamiento. No se demostró, en cambio,

efectos sobre la función pulmonar ni sobre la tolerancia al ejercicio, ni se observó una disminución de parámetros inflamatorios³¹⁴.

9.7 Prevención de la infección bronquial: Vacunación.

Según las diferentes normativas internacionales y la de SEPAR ³⁰⁹, todos los pacientes con BQ deben ser inmunizados de forma sistemática con la vacuna antigripal y la antineumocócica para la prevención de infecciones de las vías respiratorias bajas y sus complicaciones. La vacuna de la gripe (influenza) debe administrarse anualmente a los adultos inmunocompetentes. La vacunación estacional contra la gripe es efectiva en la prevención de complicaciones graves o la muerte por gripe ³¹⁵.

La vacunación antineumocócica se presenta en dos opciones la PCV13 (antineumocócica conjugada) y la PPSV23 (antineumocócica polisacárida). Las dos proporcionan protección contra enfermedades como la meningitis y bacteriemia. Los grupos de riesgo citados previamente en la gripe son tributarios de inmunización antineumocócica. La inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente es, en general, buena ³¹⁶.

9.8 Tratamiento de las complicaciones.

9.8.1 Desnutrición: Soporte nutricional.

En los casos de enfermedad avanzada los pacientes presentan pérdida de masa muscular que se ha relacionado con alteración de los parámetros de función pulmonar del FEV₁ ³¹⁷. El índice de masa corporal (IMC) es un marcador de supervivencia y tiene valor pronóstico. Los valores inferiores a 20 kg/m² indican desnutrición y cuando son inferiores a 18.5 kg/m² se asocian a una mayor tasa de mortalidad y riesgo de

complicaciones. Se indicará suplementación dietética vía oral a todos aquellos pacientes con un IMC menor de 20 kg/m², o para aquellos que presenten una pérdida de peso rápida.

9.8.2 Insuficiencia respiratoria.

La insuficiencia respiratoria crónica aparece en los estadios finales de la enfermedad, es la causa más frecuente de mortalidad y es indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), a fin de evitar la progresión de la hipertensión pulmonar, mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Se indica OCD en caso de: PO₂ < de 55 mm Hg en fase de estabilidad de la enfermedad; pO₂ entre 56-59 mm Hg con comorbilidades cardiovasculares como: *cor pulmonale* clínico (edemas), poliglobulia, anemia grave, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca derecha, entre otros; hipoxemia durante el ejercicio si la saturación de oxígeno baja de 88% con el esfuerzo, o con pulsioximetría nocturna en que muestre una saturación de O₂ por debajo de 90% (CT90%) en más del 10 % del sueño ³¹⁸⁻³¹⁹.

En los pacientes con hipercapnia crónica y desaturación nocturna se debe de valorar la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ya que mejoran la calidad del sueño y los niveles de actividad diurna, y disminuyen la duración de los ingresos hospitalarios; aunque no se ha demostrado beneficio en la supervivencia ³²⁰⁻³²¹.

9.8.3 Atelectasias.

Las atelectasias por tapones de moco son frecuentes. Su tratamiento se basa en la fisioterapia respiratoria además de los BD nebulizados, mucolíticos y antibióticos. En casos en que no se resuelve la atelectasia, o ante sospecha de tumoración endobronquial se indicará una FBC diagnóstico-terapéutica ¹⁶⁰.

9.8.4 Neumotórax.

El manejo del neumotórax dependerá de la gravedad y de la extensión del mismo. En neumotórax pequeños, puede ser suficiente un tratamiento conservador con observación clínica; mientras que en los de gran tamaño (superior al 20% del volumen del tórax afectado), o los a tensión está indicada la colocación de un tubo de drenaje pleural. En aquellos casos en que no se resuelva será necesario el tratamiento quirúrgico mediante pleurectomía, abrasión pleural o pleurodesis ³²²⁻³²³.

9.8.5 Manejo de la hemoptisis.

En pacientes con BQ, la hemoptisis se origina en el contexto de una exacerbación infecciosa y se suele auto limitar con tratamiento médico y farmacológico; sin embargo, en un porcentaje pequeño, que en casos de FQ puede llegar a ser masiva e incluso ser causa de muerte en el 1% de los casos. La mortalidad viene dada por el compromiso respiratorio secundario que tiene relación directa con el volumen de sangre expectorada, la velocidad de sangrado, y la reserva respiratoria del paciente ¹⁶⁸.

La **Rx de tórax** para descartar causas como neoplasia, TBC, neumonía necrotizante... etc. Puede ser normal entre el 18-40% de los casos y puede resultar útil para localizar el sangrado. La **FBC** permite localizar y, en ocasiones, controlar el sangrado mediante la instilación local de suero frío, adrenalina; en algunos centros se puede realizar fulguración con láser ³²⁴. Otras mediadas mecánicas son la obstrucción del bronquio sangrante mediante la colocación de un balón endobronquial ³²⁵, un catéter de Swan-Ganz o de Fogarty. En otros casos puede resultar útil la intubación bronquial selectiva. La **TC torácica** resulta útil para el diagnóstico de lesiones no visualizadas en la Rx de tórax, debe ser con contraste, especialmente si se sospechan malformaciones arteriovenosas o aneurismas torácicos. La **arteriografía bronquial** puede ser

diagnóstica y terapéutica, cuando no se ha podido identificar la zona de sangrado mediante broncoscopia ni con TC. Una vez localizado el sangrado se realiza la embolización arterial ³²⁶. Las complicaciones se dan en el 5% de los casos con el denominado síndrome postembolización (dolor pleurítico, fiebre, leucocitosis y disfagia), hemotórax, hemomediastino y la mielitis transversa. La eficacia de esta técnica es del 75-95% de los casos, y puede requerir de una, dos o tres embolizaciones para controlar la hemoptisis³²⁷⁻³²⁹. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con las medidas terapéuticas anteriores, la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital.

El tratamiento médico / conservador consiste en medidas generales como el reposo en la cama, en decúbito lateral del lado afecto con la intención de proteger la vía aérea y evitar la aspiración de sangre. Se debe realizar una monitorización de las constantes (presión arterial, frecuencia cardiaca, respiratoria, saturación de oxígeno) y cuantificación de la hemoptisis. El aporte de oxígeno suplementario está justificado si el paciente presenta disnea o insuficiencia respiratoria. También está indicado la administración de antitusígenos (codeína). antibiótico empírico; a pesar de no existir una clínica de infección respiratoria, para prevenir complicaciones posteriores. Los agentes antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico) no se recomiendan de forma sistemática al no haber suficiente evidencia ³³⁰.

9.8.6 Tratamiento quirúrgico: resección.

Se debe plantear en aquellos pacientes con enfermedad localizada en los que han fallado el tratamiento médico-farmacológico, o que presenten zonas abscesificadas, o tienen síntomas persistentes que afectan su calidad de vida ocasionado cuadros infecciosos recurrentes, hemoptisis frecuentes o masivas en las que la embolización

bronquial ha fallado, o que presenten zonas cavitadas que puedan albergar microorganismos resistentes, TBC, MNT, aspergilomas y que no han respondido a un tratamiento prolongado con antibióticos. Se recomienda la administración de antibióticos previos a la intervención quirúrgica en base a los últimos cultivos de esputo y antibiogramas ³³¹.

En la resección quirúrgica de las BQ se suelen observar adherencias pleurales que pueden ser extensas y de naturaleza vascular lo que dificulta la intervención ³³². La mortalidad es relativamente baja con las tasas del 3.5%. La neumonectomía completa sigue siendo una causa de morbimortalidad importante. Los factores de riesgo de mortalidad postoperatoria son la insuficiencia renal y la edad avanzada (mayores de 70 años). Las complicaciones más comunes incluyen las atelectasias, la fuga de aire prolongada, empiema, fístula broncopleurales (FBP) y la infección de la herida quirúrgica. Los factores que se han asociado con un aumento de las complicaciones postoperatorias son un FEV1 menor del 60% y la resección incompleta. Aunque es raro, el desarrollo de FBP es una fuente de morbilidad significativa ³³³.

9.8.7 Tratamiento quirúrgico: trasplante pulmonar.

El trasplante pulmonar en las BQ debe ser contemplado para aquellos pacientes en fase terminal de la enfermedad y con un pronóstico de vida inferior a los 2 años. El trasplante de pulmón ha demostrado mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia en pacientes seleccionados con BQ avanzadas. Se utiliza el trasplante bipulmonar de donante cadáver. La selección del receptor incluye criterios tales como: Alteración funcional grave ($FEV_1 < 30\%$), deterioro rápido de la función pulmonar, insuficiencia respiratoria crónica, hipercapnia crónica, HTP grave, exacerbaciones frecuentes o graves que requieran ingreso en UCI, hemoptisis recurrentes no resueltas

mediante la embolización arterial y pacientes menores de 65 años ³³⁴. En España desde 1990 al 2016 se han realizado 4088 trasplantes pulmonares, 307 en el 2016 ³³⁵; de los cuales el 10% fueron realizados en pacientes con FQ y el 1% en pacientes con BQ no FQ. La supervivencia de los pacientes adultos sometidos a trasplante bipulmonar por BQ es del 54% a los 5 años y del 25% a los 10 años.

La presencia de infección bronquial crónica por ciertas bacterias debe ser tomada en cuenta para la selección de candidatos a trasplante y puede afectar los resultados finales. Muchos centros trasplantadores, a nivel mundial, consideran una contraindicación absoluta la infección bronquial crónica por BCC ³³⁶. La enfermedad por *M. abscessus* en receptores de trasplante de pulmón se reconoce cada vez más como una causa importante de disfunción del injerto y de resultados subóptimos. Esto es debido a la inmunosupresión que requiere el trasplante pulmonar, y a que este organismo vive fundamentalmente en los pulmones, es la especie de MNT más resistente y compleja de tratar; es causa considerable de mortalidad y morbilidad en pacientes inmunodeprimidos y también en inmunocompetentes ³³⁷⁻³³⁸.

9.9 Tratamiento de las comorbilidades.

Una parte importante de los pacientes con BQ presentan enfermedades asociadas que deben ser tratadas. Las más destacadas son la rinosinusitis, la poliposis nasal, hernia de hiato, depresión, síndrome ansioso. También algunos de estos pacientes hacen tratamiento con inmunosupresores o terapias biológicas, lo que pueden inducir a un mayor número de exacerbaciones por infección respiratoria en los cuales están indicadas las vacunas ³⁰⁹.

10. Pronóstico y gravedad de las bronquiectasias.

El pronóstico viene determinado por el deterioro progresivo de la función pulmonar, la calidad de vida de los pacientes y la enfermedad generadora de BQ. Hoy en día, el pronóstico ha mejorado mucho gracias a los antibióticos que han permitido un buen control de las infecciones bronquiales. En los casos de BQ localizadas a un solo lóbulo y que no presenten enfermedad avanzada; o aquellas BQ de causa tratable, la supervivencia puede llegar a ser casi normal.

Existen dos escalas multidimensionales de gravedad en BQ: la escala FACED (más utilizada en nuestro medio) y el índice de gravedad de bronquiectasias BSI (del inglés Bronchiectasis Severity Index).

10.1 Bronchiectasis Severity Index.

Se desarrolló para predecir la mortalidad, las exacerbaciones graves que requieren hospitalización, la frecuencia de las exacerbaciones y medir la calidad de vida de los pacientes. Analizaron Las variables predictores de futuras hospitalizaciones fueron el número de ingresos anteriores, la disnea (mMRC), el FEV1 <30% predicho, la IBC por *PsA* o por microorganismos patógenos, la presencia de BQ en 3 o más lóbulos identificados por TC-AR. Las variables predictoras de mortalidad fueron: edad avanzada, FEV1 bajo (<30%), IMC menor del 18%, la presencia de 1 hospitalización previa y 3 o más exacerbaciones al año. Para el cálculo del BSI se daba un puntaje a las variables mencionadas y los pacientes fueron clasificados como leves (puntuación de 0-4), moderados (puntuación de 5-8), y graves (puntuación >9). Las tasas de mortalidad vienen calculadas por los puntos obtenidos, de tal modo que:

Tabla 12. Bronchiectasis Severity Index: Tasas de mortalidad y hospitalización.

Puntos BSI	1 año		4 años	
	Mortalidad	Tasa de hospitalización	Mortalidad	Tasa de hospitalización
0-4 puntos	0-2.8 %	0-3.4 %	0-5.3 %	0-9.2 %
5-8 puntos	0.9-4.8 %	1-7.2 %	4-11.3 %	9.9-19.4 %
>9 puntos	7.6-10.5 %	16.7-52.6 %	16.7-52.6 %	41.2-80.4 %

Para facilitar el cálculo se ha creó un medio online automatizada disponible en www.bronchiectasisseverity.com. El BSI presenta una capacidad pronóstica de mortalidad por todas las causas a los 4 años del diagnóstico (AUC: 0.80 [0.74-0.86]); así como para estimar futuras hospitalizaciones (AUC: 0.88 [0.84-0.91]). La mortalidad global del estudio fue del 10.2 %³³⁹.

10.2 Escala FACED.

Reclutó una cohorte de 819 pacientes en hospitales de tercer nivel, con una media de edad de 60 años, predominio sexo femenino, 35-40% BQ de etiología desconocida y post-infecciosas y un 30% de IBC por PsA. La escala se compone de 5 variables y 10 ítems puntuables que se pueden obtener fácilmente de la historia clínica. La puntuación se obtiene así con el acrónimo FACED: **F**: FEV1: < 50% predicho (2 puntos); > 50% (1 punto); **A** (Age): Edad: < 70 años (2 puntos); > 70 años (1 puntos).; **C**: Colonización / infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*: sí (1 punto) no (0 puntos).; **E**: Extensión radiológica TC-AR: > 2 lóbulos afectos (1 punto) < 2 (0 puntos).; **D**: Disnea: escala MRC > grado 2 (1 punto); < grado 2 (0 puntos).

Así, se establecieron tres grupos de gravedad en función de la puntuación obtenida: grupo 1 (0-2 puntos), grupo 2 (3-4 puntos) y grupo 3 (5-7 puntos) con una clara diferencia en la mortalidad según las curvas de supervivencia. En los pacientes leves la

mortalidad a 5 años fue del 4.3%, para los moderados del 24.7% y los graves la mortalidad a los 5 años alcanzaba el 68.8%³⁴⁰.

11. Registro Nacional de Bronquiectasias SEPAR (2002-2014).

Teniendo en cuenta la ausencia de datos acerca de las características clínicas de los pacientes afectados de BQ en nuestro medio, se creó en el año 2002 el Registro Nacional de Bronquiectasias (RNB) de SEPAR; con el propósito de reclutar de manera transversal un número de pacientes que permita estimar la importancia de esta entidad en nuestro país; sus etiologías, la colonización bronquial más frecuente y las pautas de tratamiento más habituales. Asimismo, pretende ayudar a la creación de protocolos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes y fomentar la cooperación entre los distintos grupos de investigadores y de esta patología a nivel nacional para ampliar el conocimiento, unificar la sistemática de estudio (normativa SEPAR) mediante un algoritmo para el diagnóstico etiológico.

Este Registro se creó como una base de datos online que se accedía a través de la página web de SEPAR mediante un enlace a www.bronquiectasias.es. Se compone de un coordinador y un comité asesor formado por 3 neumólogos. Dentro de la página web se accedía al formulario para introducir los diferentes datos básicos como las características antropométricas de los pacientes, etiología de las BQ, microbiología y colonización bronquial, función pulmonar, las exploraciones complementarias realizadas para el diagnóstico etiológico; así como los tratamientos empleados. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con BQ de cualquier edad y etiología, diagnosticadas por TC o broncografía (Lara, Morales, Blanco, Vendrell, de Gracia, Monreal, Orriols *et al.* 2011)³⁴¹. En el año 2013 el RNB contenía más de 2.400 pacientes pertenecientes a 35 hospitales de España de 11 comunidades autónomas. En la

primera fase del Registro (2002-2005) se recopilaban los datos de los pacientes, función pulmonar, cultivos microbiológicos, tratamientos y las exploraciones complementarias. En la segunda fase se pretendió ampliar nuevos campos que incluían cambios evolutivos en la colonización bronquial, resistencias antimicrobianas, la evolución de la función pulmonar y la ampliación por aparición de nuevos tratamientos anti inflamatorios y antibióticos (Oliveira, Padilla, Martínez-García, de la Rosa, Girón *et al.* 2017) ³⁴². De este modo se generó un registro a nivel nacional, con estadísticas comunes, que podían ser compartidas entre los diferentes investigadores y comparar los resultados. También este trabajo conjunto permitió potenciar el número de publicaciones científicas en la materia y profundizar en el conocimiento de nuevos tratamientos de la enfermedad. Especialmente para los pacientes de difícil manejo.

El RNB ha aportado una sistemática de recogida de datos, un algoritmo de diagnóstico etiológico y una secuencia de exploraciones complementarias que facilita la adecuada catalogación y fenotipificación de los pacientes con BQ.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

1. Justificación del Estudio.

Las BQ son el estadio final de una serie de patologías respiratorias que comparten e común la inflamación bronquial crónica de predominio neutrofílico, infecciones bronquiales de repetición, en algunas ocasiones infección bronquial crónica y la aparición de disnea e insuficiencia respiratoria en los estadios más avanzados. Lo que produce un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes. Su incidencia y prevalencia permanecen, aún, hoy en día desconocidas; al no ser una enfermedad de declaración obligatoria y, en cierto modo, minoritaria e infradiagnosticada. También la ausencia de diagnóstico etiológico se presenta en casi la mitad de los casos, lo que es una cifra elevada y creo que es necesario la realización de estudios o ensayos clínicos para poder determinar su etiología y unificar las pautas de tratamiento.

Por otra parte, la evolución de la enfermedad pulmonar es muy variable según las diferentes etiologías, dado que presentan mejor pronóstico aquellas bronquiectasias de causa tratable. Por el contrario, se ha visto que hay factores de peor pronóstico como una función pulmonar muy deteriorada, o la presencia de microorganismos potencialmente patógenos que causan infección bronquial crónica (*Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, neumococo o *Aspergillus* -entre otros-).

Es necesario desarrollar un registro sobre pacientes con BQ para poder obtener información clínica en condiciones de práctica clínica, que permita mejorar el conocimiento de la enfermedad en España, identificar características fenotípicas

comunes en algunos pacientes y permitir un tratamiento estandarizado Para cada fenotipo; dado que hay gran variabilidad en este aspecto.

2. Objetivos.

2.1 Objetivo principal.

- Analizar y describir los datos demográficos, las características clínicas, epidemiológicas, funcionales, microbiológicas y la clínica de los pacientes incluidos en el Registro Nacional de Bronquiectasias de SEPAR (RNB).

2.2 Objetivos secundarios.

- Evaluar el registro como herramienta para la recogida sistemática de datos en condiciones de práctica clínica real en diferentes hospitales de España.
- Identificar los diferentes perfiles de pacientes existentes y factores de mal pronóstico de la enfermedad.
- Analizar las características específicas comunes y diferenciadores de los pacientes incluidos y establecer perfiles o fenotipos comunes.

III. MATERIAL Y METODOLOGÍA.

1. Diseño del Estudio.

El presente estudio es de tipo descriptivo, prospectivo multicéntrico y de corte longitudinal. Incluye a todos los pacientes introducidos, por los diferentes médicos de los centros hospitalarios de las comunidades autónomas participantes, en la base de datos electrónica del Registro Nacional de Bronquiectasias de SEPAR desde junio de 2002 hasta marzo de 2012.

Los pacientes están registrados de forma anónima. Se les identificó mediante 3 iniciales y un número de historia clínica ascendente. Se trata de una base de datos “on line” que se actualizaba vía web, donde se recogieron las características clínicas, microbiológicas, la función pulmonar y los tratamientos pautados. Dicho formulario está dividido en diferentes apartados: 1) *identificación*, 2) *etiología de las bronquiectasias*, 3) *colonización bronquial*, 4) *función pulmonar* y 5) *pauta de tratamiento*; cada uno de ellos a modo de pestaña dentro de la ficha electrónica. Se recogieron datos en relación a: parámetros antropométricos (edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal), tabaquismo, función respiratoria, radiología, microbiología (cultivos de esputo), exacerbaciones, etiología de las bronquiectasias, exploraciones complementarias, comorbilidades, tratamientos (antibiótico, antiinflamatorio, mucolíticos, corticosteroides), tiempo de seguimiento y mortalidad.

A los pacientes incluidos se les garantizó el anonimato, y se les hizo firmar un consentimiento informado para poder incorporar sus datos clínicos a la base de datos. El

análisis de la información se hizo siempre tras el consentimiento informado, de forma anónima y cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos vigente a esta época. Todos los casos fueron revisados, previa a la inclusión en la base de datos, a fin de verificar las fichas de los pacientes y verificar que la información introducida fuera correcta, congruente y veraz. De ser así se procedió a la validación e inclusión de la ficha de forma definitiva en la base de datos. En el caso de contener información incompleta o incorrecta se remitía la ficha al médico responsable para las correspondientes rectificaciones.

2. Población de Estudio.

Pacientes adultos (16 o más años de edad), con bronquiectasias detectadas por TC o TC-AR torácico y, en muy pocos casos, con BQ muy evidentes en la radiografía de tórax, y que estaban incluidos como validados en la base de datos electrónica del RNB de SEPAR.

3. Muestra Poblacional (Resultados).

El total de pacientes registrados en la base de datos en el momento del cierre del estudio fueron n=2.113 pacientes.

4. Criterios de Inclusión.

Se incluyeron pacientes de 16 o más años, diagnosticados de bronquiectasias mediante TC o TC-AR de tórax o radiografía simple de tórax de forma excepcional.

5. Criterios de Exclusión.

Se excluyeron aquellos pacientes registrados cuyos datos estaban incompletos o presentaban valores claramente erróneos.

También fueron excluidos aquellos que presentaban bronquiectasias de tracción secundarias a fibrosis pulmonar.

6. Recogida de Datos.

En las consultas monográficas de BQ se realizó una historia clínica completa con exploración física y datos antropomórficos: esto se llevó a cabo por un neumólogo en los diferentes centros hospitalarios participantes. Se recogieron las diferentes características clínicas de esta entidad como: Hábito tabáquico (fumadores, exfumadores o paciente que nunca habían fumado), expectoración y tipo de expectoración: Cantidad, viscosidad y características de la expectoración. Antecedentes de infecciones respiratorias, bronquitis, neumonías, otitis durante la infancia (especial énfasis a: Tos ferina, varicela, sarampión neumonías). Antecedentes documentados de infección por micobacterias, exposición a tóxicos inhalados, presencia de atopia, asma, ABPA, EPOC, rinitis e historia de sinusitis, otitis, neumonías o bronquitis de repetición (3 o más episodios anuales diagnosticados mediante datos clínicos y/o radiológicos).

Por otro lado, también se investigó por antecedentes de collagenopatías o enfermedades sistémicas, neoplásicas o hematológicas, déficit de inmunoglobulinas, inmunodeficiencias primarias, infección por VIH / SIDA, otras inmunodeficiencias secundarias, clínica de reflujo gastroesofágico, inhalación de productos químicos o

gases tóxicos, aspiración de cuerpos extraños, drogas inhaladas o fumadas, exposición tóxicos volátiles y antecedentes familiares de enfermedades genéticas transmisibles.

7. Estudio Etiológico de las bronquiectasias.

Si después de una historia clínica y anamnesis dirigida, y con el estudio radiológico por TC-AR las BQ no podría ser asociadas a una etiología en concreto; se recomendaban una serie de estudios y exploraciones complementarias para determinar un diagnóstico etiológico. Los estudios indicados fueron: Intradermorreacción de Mantoux (PPD); determinación sérica de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG IgE y subclases de IgG; respuesta a vacunas de neumococo y *Haemophilus influenzae B*; IgE específica a *Aspergillus*; niveles de α_1 antitripsina y fenotipo; serología para VIH; prueba del sudor, estudio genético FQ si la prueba del sudor negativa o no concluyente con alta sospecha clínica; pHmetría; prueba de la sacarina, microscopía electrónica de biopsia de mucosa ciliar (nasal vs bronquial). Bronquiectasias idiopáticas o de etiología no conocida se consideró cuando una etiología específica no pudo ser obtenida y tras remarcar las exploraciones realizadas.

Tabla 13. Exploraciones recomendadas para el estudio etiológico de las bronquiectasias.

Sospecha Clínica	Pruebas
Inmunodeficiencia: infecciones de repetición	Estudio inmunológico: Inmunoglobulinas y subclases de IgG Producción de anticuerpos específicos Función de neutrófilos Subpoblaciones y función linfocitarias Serología de VIH
Fibrosis Quística: historia familiar de FQ, sinusitis, infertilidad, diabetes, pancreatitis, colonización bronquial por <i>S. aureus</i>	Prueba de sudor Estudio genético de FQ Diferencia de potencial nasal Espermiograma
ABPA: asma / hiperreactividad bronquial y BQ centrales	IgG total Pruebas cutáneas para <i>Aspergillus</i> Precipitinas de <i>Aspergillus</i>
Reflujo gastroesofágico, pirosis, tos nocturna	PHmetría de 24 horas Manometría esofágica
Déficit de α_1-antitripsina: enfisema, hepatopatía	Niveles de α_1 -antitripsina, Fenotipo AAT.
Discinesia ciliar primaria: otitis de repetición, rinosinusitis, infertilidad, dextrocardia	Aclaramiento mucociliar Prueba de la sacarina o seroalbúmina marcada Estudio del batido ciliar ultraestructura ciliar por ME Espermiograma
Obstrucción bronquial: Cuerpo extraño, tumor	Broncofibroscopia
Panbronquiolitis difusa: sinusitis, obstrucción del flujo aéreo progresiva, hiperinsuflación pulmonar, nódulos centrolobulares (“árbol en brote”)	TC, biopsia pulmonar, PFR

7.1. Lista de exploraciones Complementarias recomendadas.

A todos los pacientes que eran incluidos en el RNB se aconsejó la realización de:

- Cultivo de esputo para bacterias, micobacterias y hongos y antibiograma.
- Tinción de Gram y baciloscopia (BAAR)
- Características de la expectoración: color, cuantificación.
- Espirometría forzada y prueba broncodilatadora.
- Volúmenes pulmonares
- Difusión libre de monóxido de carbono (DLCO)

- Constancia de uso de broncodilatadores y/o corticoides inhalados
- Analítica sanguínea: Hemograma bioquímica, niveles de inmunoglobulinas, IgE, precipitinas de aspergillus, determinación de α_1 antitripsina.
- Respuesta de anticuerpos a la vacunación de neumococo y *Haemophilus influenzae* B.
- Número de agudizaciones al año.
- Antibióticoterapia oral, intravenosa o nebulizada.
- Uso de antiinflamatorios pulmonares (macrólidos)
- Uso de mucolíticos (acetilcisteína)

7.2. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología idiopática.

Las bronquiectasias eran clasificadas como de “etiología desconocida o idiopática” si una vez realizada la batería de exploraciones complementarias citadas en la Tabla 13, todas ellas resultaban negativas, o no se llegaba a un diagnóstico etiológico concreto.

7.3. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa No tuberculosa.

Para considerar las BQ como de causa postinfecciosa se requería una historia clínica con evidencia documentada de infección en la infancia por: Sarampión, varicela, tos ferina o neumonías víricas de la edad pediátrica; o neumonías bacterianas necrotizantes, a cualquier edad o infecciones pulmonares fúngicas (aspergilosis, mucormicosis) y excluyéndose la infección por micobacterias, y con un TC compatible con secuelas post infecciosas y negatividad de las pruebas complementarias descritas con anterioridad.

7.4. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa por tuberculosis.

El diagnóstico se estableció teniendo en cuenta criterios clínicos, microbiológicos, epidemiológicos, radiológicos o histopatológicos. Se consideró las BQ como de causa post-tuberculosa en aquellos pacientes en los que se documentó, previo al diagnóstico de BQ, la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, o explicaban con claridad el antecedente de una infección tuberculosa, o aquellos que presentaban un PPD positivo y que hubiera motivado la toma de tratamiento antituberculoso y que presentaban BQ compatibles por TC ³⁴³.

7.5. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias de etiología postinfecciosa por micobacterias no tuberculosas.

Se consideraron las BQ como de causa post-infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) en aquellos pacientes en los que se obtuvieron, previo al diagnóstico de BQ, cultivos positivos para micobacterias ambientales (MNT) y con presencia radiológica de bronquiectasias no conocidas previamente. El diagnóstico se estableció teniendo en cuenta criterios clínicos, microbiológicos, epidemiológicos, radiológicos o histopatológicos y las guías de la ATS para el diagnóstico de micobacterias atípicas ³⁹.

7.6. Criterios para el diagnóstico de síndrome de las uñas amarillas.

Para el diagnóstico de BQ secundarias al síndrome de las uñas amarillas se requería de presencia de uñas distróficas con coloración amarilla (habiendo descartado infección micótica) junto con BQ y sinusitis de repetición ³⁴⁴.

7.7. Estudio inmunológico y producción de anticuerpos específicos (respuesta a vacunas).

La determinación de niveles de inmunoglobulinas se recomendaba de rutina en los pacientes con BQ sin etiología clara ⁹³. Las inmunodeficiencias se deben sospechar en pacientes que presenten una historia de infecciones respiratorias recurrentes como otitis, sinusitis, bronquitis y neumonías.

El diagnóstico de hipogammaglobulinemia y clasificación de las inmunodeficiencias primarias se realizó de acuerdo al informe de la OMS de 1986 de clasificación de inmunodeficiencias primarias ³⁴⁵. El diagnóstico de inmunodeficiencia común variable se estableció al detectar unas concentraciones séricas de IgG inferiores a 375 mg/dl en pacientes sin causas conocidas de inmunodeficiencias secundarias. El déficit selectivo de IgA se estableció para los niveles menores a 5 mg/dl de esta inmunoglobulina ²⁵⁰.

Los niveles de IgM, IgA, IgG y de subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) se determinaron mediante ensayo de la inmunodifusión radial (IDR) o nefelometría, dependiendo de los centros hospitalarios. Los rangos de normalidad se establecieron en: IgA: 70-350 mg/dL, IgG: 700-1.700 mg/dL, subclases de IgG: IgG1: 270-1.740 mg/dL,

IgG2: 30-630 mg/dL, IgG3: 13-320 mg/dL, IgG4: 11-620 mg/dL e IgM: 50-300 mg/dL; aunque variaban dependiendo de cada centro.

Para medir el déficit de producción específica anticuerpos se realizó la respuesta a vacunas del *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae B*. El diagnóstico de déficit de producción de anticuerpos específicos se basó en la historia clínica de infecciones recurrentes con IgG, IgM, IgA y subclases de IgG normales y con respuesta anormales en la producción de anticuerpos IgG contra los polisacáridos de la vacuna neumocócica ⁹³.

7.8. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias secundarias a ABPA.

Los criterios diagnósticos de ABPA son: una prueba cutánea positiva a *Aspergillus*, niveles elevados de IgE sérica (IgE > 1.000 ng/mL o > 417 UI/mL) y precipitinas contra *Aspergillus* positivas son altamente indicativas de esta entidad. La confirmación –no se realiza en todos los casos- se lleva a cabo mediante la determinación de anticuerpos IgG e IgE específicos contra *A. fumigatus*. Si su concentración es de al menos el doble de la normalidad; confirma el diagnóstico ³⁴⁶.

7.9. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias secundarias a patología del cilio.

En los casos de sospecha de patología ciliar, tras realizar la prueba de la sacarina, se recogía una biopsia de mucosa nasal para estudio del cilio con microcopia

electrónica. Para el diagnóstico patología ciliar se requería demostrar alteración morfológica y funcional del cilio mediante estudios de la motilidad ciliar, estudios de microscopía óptica o electrónica; junto a la presencia radiológica de bronquiectasias en el TC-AR. El diagnóstico de DCP se basó en una evaluación de los siguientes aspectos:

- 1) El tiempo de barrido ciliar medido por la prueba de la sacarina que debía ser inferior a 30 minutos.
- 2) En la frecuencia del batido ciliar menor a 11 Hz.; o anomalía en la orientación del batido ciliar en más del 25% de los cilios
- 3) En las alteraciones de la ultraestructura ciliar con anomalías en más 50% de los cilios según los criterios de Afzelius ²⁶⁹ y de la *European Respiratory Society*.

El síndrome de Kartagener se diagnosticó ante la presencia de la tríada de: BQ, sinusitis y *situs inversus*. El diagnóstico histopatológico se realizó por biopsia de epitelio respiratorio al demostrarse alteraciones en la ultraestructura ciliar ³⁴⁷.

7.10. Criterios para el diagnóstico de Fibrosis quística.

El diagnóstico de FQ se estableció ante la presencia de al menos un criterio clínico (enfermedad pulmonar o digestiva compatibles, historia familiar de FQ en hermanos o primos, ausencia bilateral de conductos deferentes o una prueba de cribado neonatal positiva) y una prueba de laboratorio que evidenció disfunción de la proteína RTFQ: o bien prueba del sudor positiva en al menos 2 ocasiones, o detección de al menos 2 mutaciones del gen de la proteína CFTR, o una prueba de Diferencia de potencial nasal transepitelial (DPNT) anormal ⁸³.

La prueba del sudor se realizó –en la mayoría de los centros hospitalarios- con el sistema Macroduct®. Se consideró positiva con concentraciones de ion cloruro en sudor igual o superiores a 60 mEq/l, detectadas en 2 determinaciones. Para los casos de positividad o de valores límite, se solicitaba el estudio genético básico que incluía 32 mutaciones Genotyper® CFDS. En aquellos casos en los que el estudio genético resultó negativo se llevó a cabo, siempre que fue posible, un estudio genético ampliado mediante técnicas de DGGE y SSCA. Las mutaciones que se investigaron fueron: F508del, G542X, G551D, N1303K y W1282X. El estudio genético variaba dependiendo de la disponibilidad del centro hospitalario y la comunidad autónoma. Por ejemplo, en Cataluña, el “paquete básico” incluía de 50 mutaciones que se estudiaban mediante el *Kit ELUCIGENE CF-EU2V21* ⁸⁵.

7.11. Criterios para el diagnóstico de bronquiectasias por déficit de α 1-antitripsina.

Para el despistaje de déficit de α 1-antitripsina (AAT) era requisito determinar los niveles séricos de α 1-antitripsina mediante nefelometría o inmunodifusión radial. Si la concentración estaba por debajo de 100 mg/dl se la determinación de los fenotipos de AAT que se realizó mediante isoelectroenfoque ⁵⁴.

7.12. Estudio de enfermedades sistémicas y colagenopatías.

Dentro de los estudios básicos recomendados estaba la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR) y otros anticuerpos específicos para estudio de vasculitis o enfermedades sistémicas: ANA, Anti DNA, ANCAS, Anti SCL, anticuerpos antinucleares y anticitoplasma antihistonas ³⁰⁹.

7.13. Bronquiectasias de Etiología Miscelánea.

Se incluyeron en este grupo, por criterios de arbitrariedad, patologías minoritarias como: colagenopatías, vasculitis y enfermedades sistémicas. También las enfermedades inflamatorias intestinales, las BQ con clínica de RGE y alteración en la pHmetría, malformaciones pulmonares o del árbol traqueobronquial o de la vasculatura pulmonar que se asociaban a presencia de BQ. Asimismo, se incluyeron síndromes como el de las uñas amarillas, Mounier-Khun, síndrome de Young, y las BQ secundarias a la inhalación de productos químicos, gases, tóxicos, o inhalación de drogas, las BQ por inmunodeficiencias secundarias (VIH, post trasplante), procesos obstructivos bronquiales (cuerpo extraño, tumores... etc.), déficit de α_1 anti-tripsina, tromboembolismo pulmonar (TEP), neoplasias de órgano sólido, o las producidas por neoplasias hematológicas y también las de aparición tras el tratamiento de dichas neoplasias consecuencia de la quimioterapia o radioterapia).

8. Pruebas de función respiratoria: Espirometría.

Se aconsejó realizar una espirometría basal simple y otra tras administración de broncodilatadores (salbutamol 400 μg – 4 inhalaciones). Los valores de referencia para las variables espirométricas fueron los de NHANES III (National Health and Nutrition Evaluation Survey). Los resultados pre broncodilatadores cumplieron criterios de reproducibilidad de la SEPAR. La prueba broncodilatadores significativa fue definida por un cambio post-broncodilatador del FEV1 mayor o igual a 200 ml o al 12% del valor pre broncodilatadores (tanto en el FEV1 como en el FVC).

Se consideró la presencia de obstrucción al flujo aéreo en aquellos casos en que el cociente: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) / Capacidad Vital Forzada (FVC) resultó inferior al 70%. Los diagnósticos de EPOC o asma bronquial se basaron en las normativas internacionales: GOLD ³⁴⁸ y GINA ³⁴⁹, respectivamente. Los datos se expresaron en valores absolutos (litros) y en tanto por ciento (%) del valor teórico establecidos por Roca *et al* ³⁵⁰.

9. Estudio radiológico.

Todos los pacientes tenían una prueba de imagen para el diagnóstico, localización y extensión de las bronquiectasias. El TC de alta resolución se efectuaba mediante cortes de 1 mm de espesores en intervalos de 10 mm con el paciente en inspiración máxima. Los criterios diagnósticos de BQ por TC torácico que se establecieron fueron los descritos por Nadich y colaboradores ²³⁰:

- 1) **Signos directos** de dilatación bronquial: relación bronquio-arteria >1-1,5, a la falta de afilamiento de los bronquios hacia la periferia.
- 2) **Signos indirectos**: Engrosamiento de la pared bronquial, pérdida de volumen de algún lóbulo, patrón radiológico “en Mosaico”, o nódulos en “árbol en gemación” o tapones de moco.

En un muy escaso número de los pacientes registrados se aceptó el diagnóstico y la localización de bronquiectasias mediante la radiografía simple de tórax, cuando las BQ era muy evidentes en la Rx simple. Las imágenes radiológicas (TC, TC-AR o Rx)

fueron valoradas por un radiólogo y un neumólogo experto en BQ de cada centro hospitalario.

10. Estudio Microbiológico.

El diagnóstico microbiológico fue obtenido por muestras de esputo positivas o especímenes recogidas por FBS. Se recomendó la recogida de esputos desde la primera visita y posteriormente, al menos, una vez al año. Las muestras -se aconsejaba- fueran recogidas previo al comienzo del tratamiento antibiótico y eran procesadas en el laboratorio de microbiología de cada centro hospitalario. En general, se realizaba de rutina un examen microscópico directo con tinción de Gram y Zihel-Nielsen. La calidad de la muestra, se estableció en base a los criterios de Murray y Washington ³⁵¹. Se realizaron medios de cultivo generales y selectivos como agar sangre, agar chocolate y medio McConkey (todos ellos para bacterias); agar Sabouraud (hongos) y cultivo de Lowenstein (micobacterias). La determinación de la sensibilidad antibiótica (antibiograma) fue recomendada en todos los casos. En algunos casos, especialmente para la tipificación de micobacterias, se efectuó mediante técnicas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

Se definió la infección bronquial crónica (antigua colonización bronquial crónica) como el aislamiento de un mismo microorganismo en 2 o más ocasiones, en muestras diferentes de esputo, que estén separadas entre sí por la menos un mes y en un periodo de 6 meses. Esto conlleva al desarrollo de respuesta inflamatoria en el huésped ¹⁶⁰.

11. Tratamientos.

Se recogieron datos en relación a los diferentes tratamientos. Desde los pacientes que recibían tratamiento específico para la patología de base como broncodilatadores, corticosteroides inhalados, los antibióticos que se utilizaron durante las exacerbaciones. Podría ser: antibiótico oral, cíclico o antibióticos nebulizados, reservados a aquellos pacientes con infección bronquial crónica, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento con antiinflamatorios (macrólidos) para los casos de infección bronquial crónica, los mucolíticos, ...etc.

Asimismo, también se recogieron los tratamientos quirúrgicos como la resección para los casos de bronquiectasias localizadas y el trasplante pulmonar.

12. Seguimiento.

Se definió el seguimiento de un paciente como el número de días transcurridos desde la fecha de creación de la ficha en la base de datos del Registro hasta la fecha de la última entrada de nuevos datos o la fecha de modificación de los mismos. Se expresó en número de días. Se exigió –arbitrariamente- un mínimo de 30 días para considerar que un paciente tenía seguimiento.

13. Diseño y Características de la Herramienta Web del Registro Nacional de Bronquiectasias.

Las fichas electrónicas de los pacientes del RNB se almacenaban en una base de datos online, accesible por medio de una dirección web (www.bronquiectasias.es) en donde los médicos-investigadores del Registro podían acceder cuando eran autorizados

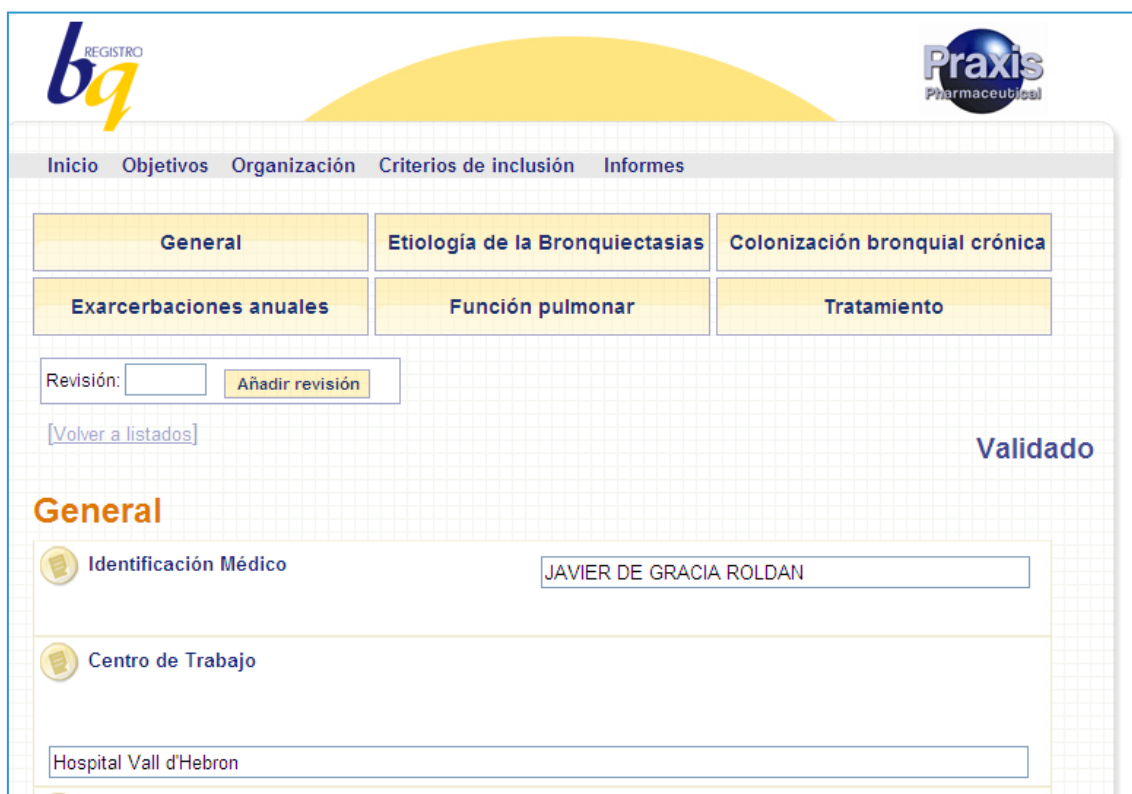
por el administrador (mediante la comprobación de sus datos facilitados y asegurarse que eran personal médico y con experiencia en bronquiectasias), mediante un nombre de usuario y una contraseña.



Figura 3: Acceso a la herramienta web del Registro de bronquiectasias.

Podían inscribirse médicos neumólogos, internistas, médicos de familia o en algunos casos neumólogos pediatras, que trataban directamente la patología respiratoria relacionada con las bronquiectasias. Una vez verificada su acreditación eran autorizados a través del aplicativo web y podían incluir los datos clínicos, demográficos, de laboratorio, función pulmonar, microbiología y tratamiento de cada paciente, generándose así la “ficha” del paciente con BQ. Posteriormente ésta habría de ser validada mediante la figura del médico gestor-validador del registro. Esta figura se encargaba de revisar que los datos incluidos en la ficha del paciente fueran congruentes y no existían posibles errores tipográficos. Si todos estos datos eran correctos se procedía a la validación de la ficha, pudiendo ser visualizada por todos los médicos usuarios del registro de bronquiectasias. Al contrario, si hubiera datos incorrectos, mal

registrados, incompletos, o no se hubieran realizado las exploraciones complementarias mínimas requeridas, el gestor procedía a marcar la ficha como “no validada”, indicándose en la casilla de observaciones el motivo por el cuál no se había validado, y los datos que quedaban pendientes de rectificación. La información del paciente se establecía mediante letras y números, pero nunca incluyendo datos de carácter personal que permitieran su identificación. Previo a la inclusión del paciente, era necesario solicitar por escrito un consentimiento informado para ser incluido en la base de datos del RNB donde figurarían exclusivamente sus datos clínicos. También previo al diseño de esta herramienta web de carácter nacional había sido aprobado su diseño y su gestión por un comité ético de SEPAR del área TIR, y, en algunos casos, por el propio Comité de Ética de cada centro hospitalario.



The image shows a screenshot of a web-based patient record form for the Registro Nacional de Bronquiectasias (RNB). The interface features a navigation menu at the top with options: Inicio, Objetivos, Organización, Criterios de inclusión, and Informes. Below the menu is a grid of buttons for different categories: General, Etiología de la Bronquiectasias, Colonización bronquial crónica, Exacerbaciones anuales, Función pulmonar, and Tratamiento. A 'Revisión:' field with an 'Añadir revisión' button is present. A '[Volver a listados]' link is also visible. The status 'Validado' is displayed in the top right corner. The 'General' section is expanded, showing two fields: 'Identificación Médico' with the value 'JAVIER DE GRACIA ROLDAN' and 'Centro de Trabajo' with the value 'Hospital Vall d'Hebron'.

Figura 4: Ejemplo de ficha de paciente del Registro de bronquiectasias.

El proceso informático era gestionado por una empresa informática independiente: *Quodem Consultores S.L.* con sede en Madrid. Ellos se encargaban en dar las altas de los usuarios aprobados por el médico-gestor del Registro, y proceder a la validación o dejar pendiente de validación las fichas revisadas por el gestor del RNB. La herramienta web ofrecía las funciones para cada usuario de poder descargar en una base de datos en formato Excel su propia base de pacientes del centro hospitalario, descargarla de forma local para poder realizar estadísticas básicas y gráficos. A nivel global también a cada usuario se le permitía ver las estadísticas globales del registro en cuanto a: datos demográficos, clínicos, función pulmonar, microbiología y tratamientos empleados; tanto de forma global de todo el registro como por individualizado por centro hospitalario.

Etiología de la Broquiectasias

Etiología de la Broquiectasias

Sí No

Desconocida

Bacteriología: Investigación micobacterias	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Diagnóstico FQ: Prueba del sudor	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Diagnóstico FQ: Estudio Genético	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Diagnóstico FQ: PND	<input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> No
Inmunodeficiencias primarias: Inmunoglobulinas	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Inmunodeficiencias primarias: Subclases de IgG	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Inmunodeficiencias primarias: Respuesta vacunas	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Déficit α -1AT: α -1AT	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

Figura 5: Exploraciones requeridas para el despistaje de bronquiectasias de etiología desconocida.

Colonización bronquial crónica

Colonización bronquial crónica	
Colonización bronquial crónica	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Ocasional
Streptococcus pneumoniae	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Haemophilus influenzae	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Staphylococcus aureus	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
MRSA	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Pseudomonas aeruginosa	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Sí
Amoxicilina-Clavulánico	<input checked="" type="radio"/> Sensible <input type="radio"/> Resistente

Figura 6: Pestaña de colonización bronquial crónica: microorganismos y antibiograma.

Función pulmonar

Función Pulmonar: FVC	3.30	L/s
Función Pulmonar: FVC (%)	100.0	%
Función Pulmonar: FEV1	0.90	L/s
Función Pulmonar: FEV1 (%)	43.0	%
Función Pulmonar: FEV1/FVC%	43.00	%
Función Pulmonar: Sat O2	98.00	%
Función Pulmonar: MMEF 75-25%		%

Figura 7: Pestaña de datos de función pulmonar.





Tratamiento	
 Antibiótico oral	<input type="radio"/> Cíclico <input type="radio"/> Continuo <input checked="" type="radio"/> Exacerbaciones
 Antibiótico inhalado	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Cíclico <input type="radio"/> Continuo
 Antibiótico Intravenoso	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Exacerbaciones
 Broncodilatadores Inh	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
 Corticoesteroides Inh	<input type="text"/>

Figura 8: Pestaña de tratamiento de las bronquiectasias.

14. Análisis Estadístico.

La base de datos se elaboró con el programa de Microsoft® Office Excel versión 2003, de Microsoft © 1985-2003. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico comercial SPSS Statistics de IBM© versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL. EE.UU. 2011). Los datos se expresaron como media \pm DS (desviación estándar) para las variables cuantitativas, o como valor absoluto (porcentaje sobre el total) en el caso de las variables cuantitativas. Se utilizaron los estadísticos t de Student para la comparación de dos medias de muestras independientes considerando una distribución normal y χ^2 para la comparación de variables cualitativas (medias y proporciones), respectivamente. Para la comparación de 3 medias se utilizó la prueba de ANOVA de una vía. La comparación de algunas variables entre subgrupos requiso de la prueba exacta de Fischer. En otras variables se llevaron a cabo la comparación de medias

intrasujeto (basal y seguimiento) con t de Student para datos apareados. Se consideró un valor estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05 de 2 colas (cuando necesario).

IV. RESULTADOS.

1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES.

1.1.Epidemiología.

Hasta marzo de 2012, se incluyeron en el Registro Nacional de Bronquiectasias SEPAR (RNB): 2.113 pacientes, distribuidos en 39 centros sanitarios de 12 comunidades autónomas. En las Tablas 14 y 15 se detallan la relación de centros hospitalarios y autonomías participantes.

Tabla 14. Lista de Centros Hospitalarios del Registro de bronquiectasias.

Nombre del Centro	No de pacientes Reg. (nº)	(% del total)
Fundación Jiménez-Díaz (Madrid)	1	0%
Hospital General Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona)	569	24.5%
Hospital Josep Trueta (Girona)	179	7.7%
Hospital Platón (Barcelona)	77	3.3%
Hospital Universitario Central de Asturias (Asturias)	43	1.8%
Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona)	61	2.6%
Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)	120	5.2%
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)	8	0.3%
Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago)	3	0.1%
Hospital Comarcal de Monforte de Lemos (Lugo)	22	1.0%
Hospital Mutua de Terrassa (Barcelona)	3	0.9%
Hospital de Cruces (Bilbao)	1	0%
Hospital de Manacor (Mallorca)	12	0.5%
Hospital de Requena (Valencia)	81	3.5%
Hospital de Santa Marina (Bilbao)	1	0%
Hospital de Sagunto (Valencia)	56	2.5%
Hospital del Mar (Barcelona)	5	0.5%
Hospital General de Castelló (Castellón)	11	0.5%
Hospital General de Fuerteventura (Canarias)	1	0%
Hospital General de Vic (Barcelona)	10	0.4%
Hospital General San Jorge (Huesca)	71	3.0%
Hospital General de Vigo (Vigo)	1	0%
Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga)	252	10.8%
Hospital General de La Palma (Canarias)	2	0.1%
Hospital Royo Villanova (Zaragoza)	19	0.2%
Hospital Santa María (Lleida)	4	1.1%
Hospital Universitario Joan XXIII (Tarragona)	26	1.8%
Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)	43	1.8%
Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)	39	1.7%
Hospital Universitario La Paz (Madrid)	18	0.8%
Hospital Universitario La Princesa (Madrid)	335	14.4%
Hospital Universitario Lucus Agustí (Lugo)	1	0%
Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)	90	3.9%
Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)	3	0.1%
Hospital Universitario San Cecilio (Granada)	41	1.8%
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)	4	1.1%
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)	1	0%
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)	3	0.1%
Institut Agustí Vidal (Barcelona)	2	0%
No Registrados	105	4.5%
TOTAL:	2.324	100%

- Datos actualizados hasta marzo 2013.

Tabla 15. Distribución de casos por comunidad autónoma.

Comunidad Autónoma	Nº de Casos	(%)
ASTURIAS	43	1.8 %
CATALUÑA	936	40.3 %
CANTABRIA	1	0 %
C. VALENCIANA	268	11.5 %
GALICIA	27	1.2 %
BALEARES	12	0.5 %
ARAGÓN	90	3.9 %
ANDALUCÍA	300	12.9 %
CANARIAS	46	2.0 %
CASTILLA Y LEÓN	42	1.8 %
MADRID	452	19.4 %
PAIS VASCO	2	0.1 %
No Registrados	105	4.5 %
TOTAL:	2.324	100%

- Datos actualizados hasta marzo 2013.

En la Tabla 16 se especifican las características generales, clínicas, demográficas, historia de tabaquismo y distribución de pacientes por sexos.

Tabla 16. Resultados generales: Características clínicas.

Característica	Resultados
Nº Pacientes nº (%)	2.113 (100%)
Sexo: Hombres nº (%)	982 (46.5%)
Sexo: Mujeres nº (%)	1.131 (53.5%)
Edad años, ds, (R)	60.9 ± 20.6 r (16 - 102)
Edad de diagnóstico años, ds, (R)	45.6 ± 23.8 r (0 - 92)
Edad de Inicio de Síntomas años, ds, (R)	33.5 ± 25.1 r (0 - 86)
Retraso Diagnóstico años, ds, (R)	12.1 ± 15.5 r (0 - 77)
Mortalidad nº (%)	242 (11.5%)
Seguimiento Pacientes nº (%)	1.022 (48.4%)
Seguimiento días, ds, (R)	303 ± 669 r (0 - 3.409)
IMC Kg/m2, ds, (R)	24.3 ± 4.8 r (12 - 59)
Fumadores y Ex nº (%)	720 (34.0%)
No Fumadores nº (%)	1.390 (65.8%)
FVC litros, ds, (R)	2.612 ± 1.107 r (0.186 - 6.700)
FVC % %, ds, (R)	71.2 ± 19.7 r (11- 100)
FEV1 litros/s, ds, (R)	1.855 ± 0.979 r (0.94 - 5.700)
FEV1% %, ds, (R)	66.1 ± 24.2 r (11- 106)
Expectoración nº (%)	1.812 (85.7%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	86 (4.1%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (25.1%) Bilaterales: (45.1%) Difusas: (29.6%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	815 (38.6%)
Microorganismos Colonizadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 23.9 % <i>Haemophilus influenzae</i> : 11.1 % <i>Staphylococcus aureus</i> : 7.4 % <i>Candida spp</i> : 5.5 % <i>Aspergillus spp</i> : 5.4 % <i>Streptococcus pn</i> : 4.6% MRSA: 0.9% <i>Micobacterias atípicas</i> : 0.7% <i>Pseudoallescheria boydii</i> : 0.3% <i>Scedosporium spp</i> : 0.1% <i>Nocardia spp</i> : 0.1% Otros Gram negativos 6.2%
Exacerbaciones / año nº, ds, (R)	2.76 ± 2.0 r (1 - 15)
Antibiótico oral nº (%)	2.026 (95.8%)
Antibiótico inhalado nº (%)	373 (17.6%)
Broncodilatadores nº (%)	1.529 (72.0%)
Corticoide inhalado nº (%)	1.346 (63.7%)
Antiinflamatorio nº (%)	34 (1.6%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	76 (3.6%)
Trasplante Pulmonar nº (%)	3 (0.1%)

Del total de los pacientes 982 eran hombres (46.5%), frente a 1.131 (53.5%) de mujeres. La distribución por grupos de edad y sexo se representa en la [Tabla 17](#) y [Figura 9](#):

Tabla 17. Distribución por grupos de edad y sexo.

Edad	Hombres (n) y (%)	Mujeres (n) y (%)	Total (n)
<30 años	123 (58%)	90 (42%)	213
30-39 años	113 (47%)	128 (53%)	241
40-49 años	76 (42%)	104 (58%)	454
50-59 años	94 (38%)	154 (62%)	248
60-69 años	115 (39%)	178 (61%)	293
>70 años	461 (49%)	477 (51%)	938
Total:	982 (46%)	1131 (54%)	2113 (100%)

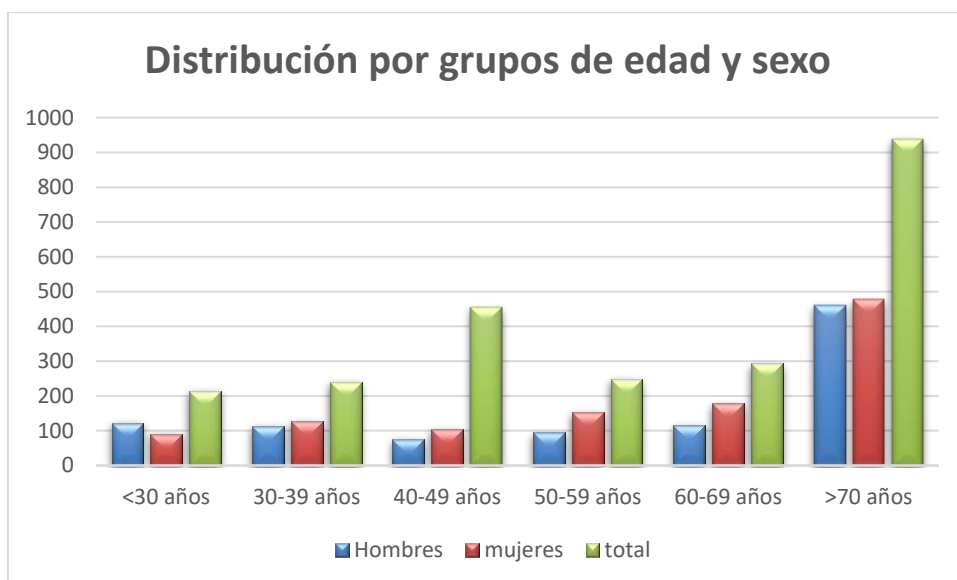


Figura 9: Distribución de casos por grupos de edad y sexo.

La mortalidad global registrada fue del 11.5% (242 pacientes / 2.113). La mortalidad secundaria a causa respiratoria ocurrió en 112 casos y representaban el 46.3% del total de las muertes. Otras patologías de mortalidad por causa no respiratoria fueron: Cardiovascular (4.5%), neoplasias no respiratorias (8.2%), Post-traumática (0.8%) e insuficiencia renal (0.4%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 1.022 pacientes (48.4%) del total, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 303 ± 669 días (0.83 años) con un rango r (0 - 3409) días.

La edad media de los pacientes fue de 60.9 ± 20.6 años r (16 -102) años, la edad media de diagnóstico de 45.6 ± 23.8 años r (0 - 92) años, y la edad de inicio de sintomatología respiratoria: 33.5 ± 25.1 años r (0 - 86) años, sufriendose un retraso en el diagnóstico de 12.1 ± 15.5 años r (0 - 77) años.

El índice de masa corporal de toda la muestra fue de 24.3 ± 4.8 Kg/m² r (12.0 – 59.0), peso medio de 65.1 ± 14.4 Kg r (19 – 65) y altura media de 161 ± 9.4 cm, r (120-193) cm.

El número de pacientes que fumaban o habían fumado fue de 720 pacientes (34%): 206 fumadores en activo (9.7%), ex fumadores: 514 (24.3%); frente a 1.390 (65.8%) de personas que no habían fumado nunca.

La clínica más prevalente como: la expectoración se daba en el 85.7% de los casos (1.812 pacientes). Los pacientes no expectoradores eran el 14.2% del total (300 casos). El tipo de expectoración más frecuente fue la blanca amarillenta: 706 casos (33.4%), seguida del blanquecina: 612 (29.0%), y amarilla o verdosa: 495 (23.4%) de los registros.

Otra característica clínica como la hemoptisis se presentaba en 708 pacientes (33.5%): en forma de hemoptisis ocasional 622 (29.4%) o hemoptisis frecuente 86 (4.1%); frente a la mayoría de paciente que no habían presentado hemoptisis: 1.403 (66.4%). La sinusitis se presentaba en el 29.9% de los registros: 631 pacientes.

El diagnóstico de las bronquiectasias (BQ) se efectuó por métodos radiológicos, existiendo una pequeña parte de los casos que se habían diagnosticado por la broncografía: 14 casos (0.7%), criterios clínico-radiológicos: 63 (3.0%) y la mayoría de los casos por TAC torácico: 2.033 (96.2%).

La localización anatómica de las bronquiectasias, obtenidas por los estudios de imagen permitieron su clasificación en: BQ bilaterales: 952 (45.1%), BQ difusas: 626 (29.6%) y BQ localizadas: 531 (25.1%).

A. Etiologías.

El resumen de las principales entidades identificadas como causa de BQ se resume en la Tablas 18 A, 18 B y Figura 10:

Tabla 18 A. Principales etiologías.

ETIOLOGÍA	No Pacientes (n)	(%)
Idiopática	508	24.0
FQ	287	13.6
TBC	388	18.4
MINT	3	0.1
Infecciones Infancia	176	8.3
Neumonía necrotizante	56	2.7
Infección Micótica	3	0.1
Def inmunoglobulinas	166	7.9
CVI	20	0.9
Otras inmunodeficiencias	6	0.3
Déficit de Complemento	2	0.1
EPOC	163	7.7
Asma	113	5.3
Enf Tej Conectivo	29	1.4
Vasculitis	1	0.0
Cilio Inmóvil	59	2.8
Sd Young	5	0.2
Malf. Traqueobronquiales	11	0.5
Swyer-James	3	0.1
Sdr uñas amarillas	4	0.2
Otras Malf.	1	0.0
VIH	4	0.2
Post-Trasplante	4	0.2
Neoplasias	3	0.1
ABPA	18	0.9
DA1AT	10	0.5
Enf Inflamatoria Intestinal	5	0.2
Cuerpo extraño	6	0.3
Aspiración	22	1.0
RGE	12	0.6
Gases	6	0.3
Drogas	4	0.2
Rinosinusitis Purulenta	5	0.2
Infarto Pulmonar-TEP	5	0.2
Panbronquiolitis	2	0.1
Fibrosis Pulmonar	1	0.0
Quiste Hidatídico	2	0.1
Total	N= 2113	100,0%

Tabla 18 B. Grupos Etiológicos.

Grupos Etiológicos	No Pacientes (n)	(%)
Idiopática	508	24.0
FQ	287	13.6
FQ Adulto	97	4.6
FQ Infancia	190	9.0
Infecciones	625	29.6
Infección TBC	388	18.4
Infección No TBC y MINT	237	11.2
IDP	194	9.2
Patología Obstructiva	294	13.9
Asma + ABPA	131	6.2
EPOC	163	7.7
Patología Ciliar	60	2.8
Otros (Miscelánea)	145	6.9
Total	N= 2113	100,0%

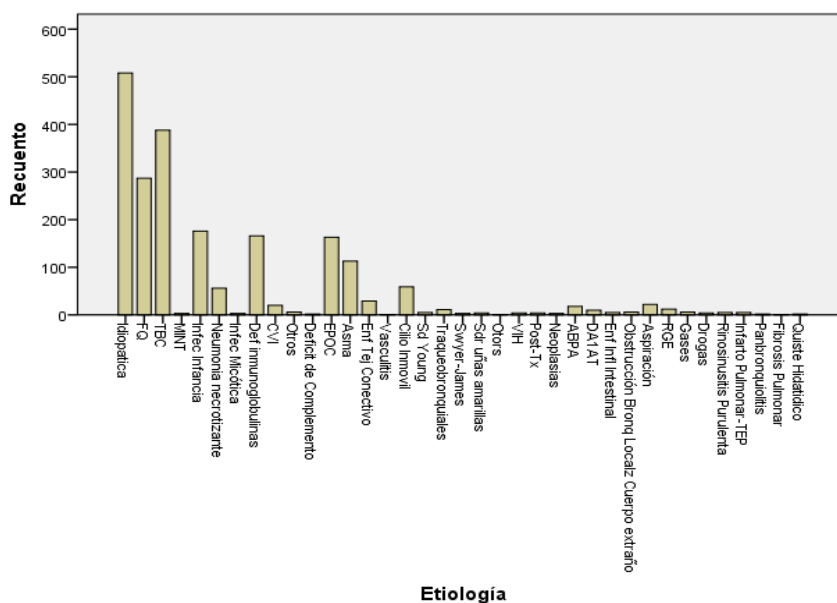


Figura 10. Principales etiologías.

Cabe destacar las más importantes: Etiología desconocida o idiopática: 506 casos (24.0%), fibrosis quística: 287 (13.6%), tuberculosis: 388 (18.4%), infección no tuberculosa: 237 (11.2%), inmunodeficiencias primarias: 194 (9.2%), patología obstructiva de vía aéreas: 294 (13.9%): EPOC 163 casos (7.7%) y asma 131 (6.2%).

Dentro de las exploraciones realizadas para diagnosticar pacientes de etiología idiopática o desconocida se habían realizado: Investigación de micobacterias: 425 pacientes (87.3%), prueba del sudor: 293 pacientes (60.3%), estudio genético de fibrosis quística: 108 pacientes (22.3%), niveles de inmunoglobulinas: 428 pacientes (88.1%), subclases de IgG: 349 pacientes (71.8%), Respuesta a vacunas (neumococo e *Haemophilus influenzae B*): 199 pacientes (40.9%), niveles de alfa1-Antitripsina (AAT): 390 pacientes (80.2%), fenotipos de AAT: 159 pacientes (32.8%), prueba de la sacarina: 64 pacientes (13.2%), microscopía electrónica: 23 casos (4.7%), IgE para *Aspergillus spp* (ABPA): 385 casos (79.2%) e IgE específica 305 casos (62.8%), pHmetría: 3 pacientes (0.6%) y manometría esofágica en 2 casos (0.4%).

Los pacientes con bronquiectasias secundarias a causa infecciosa fueron: 625 casos (29.5%). Infección tuberculosa: 389 casos (62.2%) del total de las infecciones; Infección por Micobacterias no tuberculosas: 3 casos (0.5%), infecciones de la infancia: 181 pacientes (28.9%). Dentro de esta categoría de infecciones de la infancia, los 181 casos se distribuyeron así: Sarampión 39 casos (21.5%), Tosferina 24 pacientes (13.2%), Adenovirus 1 casos (0.5%), varicela 4 casos (2.2%), Influenza: 3 casos (1.6%) y otras infecciones de la infancia: 47 casos (30.0%).

También, dentro de las causas infecciosas, están las secundarias a neumonía necrotizante en total: 56 pacientes (8.9%) y dentro de éstas: neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus*: 3 casos (5.3%), *Haemophilus influenzae*: 2 casos (3.6%), anaerobios: 4 (7.1%) y *Klebsiella pneumoniae*: 1 caso (1.8%), bronquiectasias secundarias a infecciones micóticas se obtuvieron 3 casos (0.4%): 1 caso de aspergilosis (33%) y 2 casos secundarios a hongos no filiados (66%).

Finalmente, como causa infecciosa poco frecuente 2 casos de Hidatidosis pulmonar (0.1%) del total de causas infecciosas y 14 casos de rinosinusitis purulenta (2.2%).

Los casos obtenidos de patología obstructiva de vía aérea como causa de BQ se contabilizaron en: 307 (14.5%). La más prevalente fue la EPOC: 164 casos (53.4%) – por criterios de gravedad [GOLD 0: 9 (5.5%), GOLD I: 14 (8.5), GOLD II: 41 (25%), GOLD III: 58 (35.4%) y GOLD IV: 28 (17%)]. El resto de la patología obstructiva lo conformaban: Asma 124 (40.4%) y aspergilosis broncopulmonar alérgica: 19 casos (6.2%).

Las BQ como causa de patología aspirativa / inhalatoria fueron 57 casos (2.7%) distribuidos así: neumonitis inflamatoria aspirativa: 25 casos, neumonitis química por reflujo gastroesofágico: 21, neumonitis por inhalación de gases: 7; y por inhalación de drogas: 4 casos.

Las malformaciones congénitas que asociaban la coexistencia de BQ, registradas fueron: 15 casos (0.7%). Las malformaciones más prevalentes fueron: Malformaciones traqueo-bronquiales: 11 casos, síndrome de *Mounier-Kuhn*: 4, *malformación bronquio-traqueal*: 1, *Fístula traqueo-esofágica*: 1, malformaciones vasculares: 1, Secuestro pulmonar: 1, síndrome de Sawyer-James-McLeod: 3 y síndrome de uñas amarillas: 4 casos.

Las alteraciones genéticas registradas asociadas a BQ se encontraron en 366 pacientes (17.3% del total). Como patologías principales dentro de este grupo están: fibrosis quística: 287 casos, déficit de alfa-1 Antitripsina: 16, síndrome de Kartagener: 19, enfermedad de cilio inmóvil: 43, síndrome de Young: 5 y 1 caso de síndrome de Larsen.

La frecuencia de inmunodeficiencias –primarias y secundarias- como causa de bronquiectasias, según nuestro registro, fue de 232 casos (10.1%). Se distribuyeron así: 184 casos de déficit aislado de inmunoglobulinas, 27 casos de inmunodeficiencia común variable; déficit de complemento: 3, Enfermedad de Bruton 1 caso. Las inmunodeficiencias secundarias con bronquiectasias fueron debidas a: VIH: 6 casos y otras inmunodeficiencias: 7 casos (Timoma, mieloma Ig A, linfoma no Hodgkin, déficit de interleucinas y trasplante pulmonar, entre otras).

La afectación pulmonar por bronquiectasias está presente en las enfermedades sistémicas y conectivopatías. En nuestra serie se han registrado: 57 casos de BQ secundarias a estas patologías. Se han distribuido de este modo: Enfermedad

inflamatoria intestinal 10 casos: 7 colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (2) y Enfermedad celíaca (1). Conectivopatías: síndrome de Sjögren: 8 casos, lupus eritematoso sistémico: 3, artritis reumatoide: 29 y otras conectivopatías: 4.

Las vasculitis sistémicas como causa de bronquiectasias registrados fueron: 4 casos en total: Wegener (1), Beçet (1), sarcoidosis (1) y panbronquiolitis difusa (2).

Las neoplasias como causa de BQ registradas fueron: 3 casos; todos ellos asociados a tratamiento con radioterapia.

Hubo 1 caso de fibrosis pulmonar como causa de bronquiectasias en nuestra base de datos.

B. Tasa de Exacerbaciones.

Las exacerbaciones, a nivel global, se daban en 408 pacientes (19.3%); obteniéndose una tasa de 2.76 ± 2.0 exacerbaciones / año r (1- 15) exacerbaciones / año.

C. Colonización bronquial y microbiología.

La colonización bronquial crónica se registró en 815 pacientes (38.6). Por el contrario, no se evidenció colonización bronquial en los cultivos realizados en 249 pacientes (11.8%). La colonización bronquial ocasional se dio en 51 pacientes (2.4%).

Por otro lado, se registraron 260 pacientes como “No expectoradores” (12.3%) y en 738 casos de pacientes con expectoración no se cursó ninguna muestra de esputo (34.9%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 506 (23.9%), *Haemophilus influenzae*: 235 (11.1%), *Staphylococcus aureus*: 157 (7.4%), *Candida spp*: 117 (5.5%), *Aspergillus spp*: 115 (5.4%), *Streptococcus pneumoniae*: 98 cultivos (4.6%), *MRSA*: 19 (0.9%), *Micobacterias atípicas*: 15 (0.7%), *Pseudoallescheria boydii*: 7 (0.3%), *Scedosporium spp*: 3 casos: (0.1%), *Nocardia spp*: 2 casos (0.1%) y *Penicillium spp*: 1 caso (0.04%).

Otros Gram negativos minoritarios: *Xanthomonas maltophilia*: 30 (1.4%), *Moraxella catarrhalis*: 23 casos (1.1%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 19 casos (0.9%), *Escherichia coli*: 13 (0.6%), *Acinetobacter spp*: 12 (0.6%), *Klebsiella pneumoniae*: 12 (0.6%), *Serratia spp*: 11 (0.5%), *Proteus spp*: 4 (0.2%), *Burkholderia cepacia*: 3 (0.1%) y *Bordetella spp*: 4 (0.2%).

Sobre el antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvieron resistencias a: Amoxicilina-Clavulánico: 85.7%, Cefuroxima: 46.2, Cefotaxima: 40.3%, Cotrimoxazol: 38.7%, Ciprofloxacino: 21%, Tetraciclinas: 19.2%, Cloxacilina: 16.9%, Levofloxacino: 13.0%, Ceftriaxona: 10.4%, Tobramicina: 5.1%, Gentamicina: 5.0%, Imipenem: 5.0%, Vancomicina: 3.9%, Piperacilina-Tazobactam: 3.8%, Meropenem: 3.7%, Aztreonam: 2.6%, Amikacina: 2.5%, Ceftacidima: 0%, Cefepime: 0% y Colimicina: 0%.

D. Función Pulmonar.

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.612 ± 1.107 litros r (0.186 – 6.700) litros. El porcentaje FVC% fue de: $71.2 \pm 19.7\%$ r (11-100) %. El FEV1: 1.855 ± 979 litros. El porcentaje FEV1% fue de: $66,1 \pm 24.2\%$ r (11-106) %, predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 525 pacientes (24.8%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 55 casos (2.6%) y se encontró en rangos de la normalidad con un valor medio de 95%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

E. Tratamientos.

Los cuatro tratamientos planteados en nuestra base de datos fueron: antibióticos, broncodilatadores, cirugía y antiinflamatorios bronquiales.

Los antibióticos vía oral se usaron en 2.026 casos (95.8%%). 1.653 casos en contexto de agudización infecciosa (78.2%), 78 pacientes lo hacían de forma continuada (3.7%) y 295 pacientes cumplían ciclos fijos de tratamiento antibiótico oral (14%).

El antibiótico inhalado estaba prescrito en 373 pacientes (17.6%). De forma continuada lo realizaban 276 pacientes (13.1%); mientras que en forma de ciclos había 97 casos registrados (4.6%); frente a 1.593 pacientes que no hacían antibiótico inhalado (75.4%).

Los antibióticos vía intravenosa en contexto de agudizaciones se dieron en 1.134 (53.7%) de los pacientes.

El 72% de los pacientes (1.529 casos), tomaban tratamiento broncodilatador de forma habitual; frente a los 1.346 (63.7%) que tenían tratamiento crónico con corticosteroides inhalados.

Otro tratamiento farmacológico en pacientes con BQ fueron los antiinflamatorios bronquiales. En nuestro registro se obtuvieron 34 casos (1.6%) de pacientes con este tratamiento.

El tratamiento quirúrgico consistía en dos opciones: 1) Cirugía de resección de bronquiectasias y 2) Trasplante pulmonar. La cirugía de las bronquiectasias se realizó en 76 pacientes (3.6%). El número de trasplantes de pulmón por bronquiectasias registrados en nuestra base es de 3 casos (0.1%).

2. ANÁLISIS POR GRUPOS ETIOLÓGICOS.

A. Etiología Idiopática (Grupo 1).

Dentro de este subgrupo se registraron 508 casos (24%). Por sexo se distribuyeron así: 317 mujeres (62.4%) y 191 hombres (37.6%). La mortalidad fue de 48 casos (9.4%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 250 pacientes (49.2%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 321 ± 679 días (0.9 años), r (0 - 3306) días.

La edad media del grupo fue de: 64.0 ± 17.4 años, r (18 - 99) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue 49.2 ± 19.3 años, r (2 - 85). La edad de inicio de sintomatología fue de media 36.9 ± 23.3 años, r (0 - 85) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.4 ± 15.4 años, r (0 - 76) años.

El IMC medio fue de 25.2 ± 4.7 Kg/m², r (15 -59); con un peso de 66.9 ± 14.0 r (36-155) kg y altura media de: 160 ± 8 cm, r (141 - 193) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores 51 casos (10%), ex fumadores: 114 (22.4%) y no fumadores: 342 (67.3%).

La expectoración diaria se registró en 254 casos (50%), ocasional: 163 casos (32.1%) y no expectoradores: 91 (17.9%). Las características de la expectoración variaban entre: blanca 151 casos (29.7%), blanco-amarillenta: 174 (34.3%), amarilla o verde: 92 (18.1%) y 91 pacientes no expectoradores (17.9%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 152 casos (29.9%), hemoptisis frecuente: 25 casos (4.9%) y 330 paciente no presentaban hemoptisis (65%).

La sinusitis apareció en 131 casos (25.8%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 126 casos (24.8%), BQ bilaterales: 264 (52%) y BQ Difusas: 115 (22.6%).

Las **exploraciones complementarias** requeridas para clasificar como “etiología idiopática” se realizaron del siguiente modo: 1) Investigación de micobacterias: 425 pacientes (87.3%), 2) Prueba del sudor: 293 pacientes (60.3%), 3) Estudio genético de fibrosis quística: 108 pacientes (22.3%), 4) Niveles de inmunoglobulinas: 428 pacientes (88.1%), 5) Subclases de IgG: 349 pacientes (71.8%), 6) Respuesta a vacunas (neumococo e *Haemophilus influenzae B*): 199 pacientes (40.9%), 7) Niveles de alfa1-Antitripsina (AAT): 390 pacientes (80.2%), 8) Fenotipos de AAT: 159 pacientes (32.8%), 9) Prueba de la sacarina: 64 pacientes (13.2%), 10) Microscopía electrónica: 23 casos (4.7%), 11) IgE para *Aspergillus spp* (ABPA): 385 casos (79.2%) e IgE específica 305 casos (62.8%), 12) pHmetría: 3 pacientes (0.6%) y 13) Manometría esofágica en 2 casos (0.4%).

En la **función pulmonar** se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.656 ± 1.088 litros. El porcentaje FVC% fue de: $75.7 \pm 18.6\%$, r (20 - 100) %. El FEV1 fue de: 1.953 ± 0.968 litros r (0.112 - 5.700) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $73.0 \pm 22.7\%$, r (18 - 101) %; predominando el patrón restrictivo / no obstructivo. La prueba broncodilatadora era positiva en el 20% de los pacientes. La DLCO (difusión de CO) se registró en 14 casos (12.1%) y se encontró levemente disminuida con un valor medio de 76%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

La **colonización bronquial crónica** en este grupo se daba en 142 casos (28%). La colonización bronquial intermitente se registró en 16 casos (3.1%), colonización inicial: 2 (0.4%) y pacientes no expectoradores: 86 casos (16.9%). En 196 casos (38.6%) no se cursó ningún cultivo de esputo.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 106 pacientes (20.8%), con una media de 2.3 ± 1.7 exacerbaciones al año r (1 - 9) exacerbaciones / año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 88 (17.3%), *Haemophilus influenzae*: 52 (10.2%), *Streptococcus pneumoniae*: 25 cultivos (4.9%). *Staphylococcus aureus*: 17 (3.3%), *Aspergillus spp*: 11 (2.2%), *Candida spp*: 11 (2.2%), *Acinetobacter spp*: 4 (0.8%), *Escherichia coli*: 3 (0.6%), *Klebsiella pneumoniae*: 3 (0.6%), *Moraxella catarrhalis*: 2 (0.4%), MRSA: 2 (0.4%), *Nocardia spp*: 1 (0.2%), *Bordetella spp*, *Serratia spp*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudoallescheria boydii*, *Serratia marcescens* y *Micobacterias atípicas*: 1 (0.2%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 473 (93.1%) casos. Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 388 (76.4%). Antibiótico oral continuado: 9 casos (1.8%) y antibiótico oral cíclico: 76 (15%). En cuanto al antibiótico inhalado, se registraron 53 pacientes (10.4%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 30 (5.9%), antibiótico inhalado cíclico: 23 (4.5%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 214 casos (42.1%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 340 pacientes (66.9%), los corticoides inhalados: 304 (59.8%).

El uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fue: 7 casos (1.4%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar en este grupo. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 19 casos (3.7%).

B. Etiología Fibrosis Quística – FQ (Grupo 2).

Dentro de este grupo se registraron 287 casos (13.6%). Por sexo se distribuyeron entre: 130 mujeres (45.3%) y 157 hombres (54.7%). Por edad: 97 casos de FQ del adulto (33.8%) y FQ de la infancia: 190 pacientes (66.2%). La mortalidad registrada fue de 29 casos (10.1%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 163 pacientes (56.8%) del total, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 306 ± 635 días (media de 0.8 años), r (0 - 3113).

La edad media del grupo fue de: 34.6 ± 13.2 años r (16 - 86) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 14.0 ± 17.3 años r (0 - 87) años. La edad de inicio de sintomatología fue de 6.9 ± 12.0 años r (0 - 71) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 7.0 ± 12.0 años, r (0 - 77) años.

El IMC medio fue de 20.8 ± 3.8 kg/m² con r (12.0 – 33.0) kg/m², con un peso de 57.3 ± 12.7 kg r (31 - 102) kg y altura media de: 163 ± 9.4 cm, r (125 – 184) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 10 casos (3.5%), ex fumadores: 17 (5.9%) y no fumadores: 259 (90.2%).

La expectoración diaria se registró en 222 casos (77.4%), ocasional: 55 casos (19.2%) y no expectoradores: 10 (3.5%). Por el tipo de expectoración se distribuía: Blanca: 27 casos (9.4%), blanca-amarilla: 96 (33.4%), amarilla-verde: 154 (53.7%) y no expectoradores: 10 casos (3.5%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 106 casos (36.9%), hemoptisis frecuente: 8 casos (2.8%) y 173 pacientes NO presentaban hemoptisis (60.3%).

La sinusitis apareció en 196 casos (68.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 21 casos (7.3%), BQ bilaterales: 54 (18.8%) y BQ Difusas: 212 (73.9%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.986 ± 1.171 litros r (0.55 – 5.910) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $69.4 \pm 21.0\%$, r (17 - 100) litros. El FEV1 medio fue de: 2.099 ± 1.029 litros, con r (0.380 – 4.830) litros. El porcentaje del FEV1% fue de $59.7 \pm 24.9\%$ con r (11 - 100) %, predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 62 pacientes (21.6%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 5 casos (6.3%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 64%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94.8%.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 225 casos (78.4%). La colonización bronquial intermitente se registró en 3 casos (1.3%) y pacientes no colonizados: 59 casos (20.6%).

Las exacerbaciones anuales se dieron en 27 pacientes (1.6%), con una media de 2.5 ± 1.6 exacerbaciones al año r (1 - 5) exacerbaciones / año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 131 (45.6%), *Staphylococcus aureus*: 119 (41.5%), *Candida*

spp: 76 (26.5%), *Aspergillus spp*: 53 (18.5%), *Haemophilus influenzae*: 21 (7.3%), MRSA: 15 (5.2%), *Xanthomonas maltophilia*: 13 (4.5%), *Burkholderia cepacia*: 3 (1.0%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 9 (3.1%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 cultivos (1.4%), Micobacterias atípicas: 3 (1%), *Pseudoallescheria boydii*: 4 (1.4%), *Serratia spp*: 2 (0.7%), *Escherichia Coli*: 1 (0.3%), *Proteus spp*: 1 (0.3%) y *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.3%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 284 casos (99%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 199 (69.3%). Antibiótico oral continuado: 39 casos (13.6%) y antibiótico oral cíclico: 46 (16%). Antibiótico inhalado: 176 pacientes (61.3%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 147 (51.2%), antibiótico inhalado cíclico: 29 (10.1%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 229 casos (79.8%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 229 pacientes (79.8%), los corticoides inhalados: 206 (71.8%).

El uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fue: 6 casos (2.1%).

El tratamiento quirúrgico: se registraron 2 casos de trasplante pulmonar (0.7%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 12 casos (4.2%).

- - - -

Para un diagnóstico más preciso, por grupos de edad, en esta entidad (FQ) se crearon dos subgrupos. Uno de FQ del adulto (edad de diagnóstico mayor a 16 años): Grupo 2A y otro grupo FQ de la infancia: Grupo 2B (edad de diagnóstico menor a 16 años). Los resultados de estos subgrupos se exponen a continuación:

a) Fibrosis Quística del Adulto (Grupo 2A).

Dentro de este subgrupo se registraron 97 casos (30.8%). Por sexo se distribuyeron entre: 51 mujeres (52.6%) y 46 hombres (47.4%). El número de fallecidos fue de 7 casos (7.2%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 53 pacientes (54.6%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 338 ± 711 días (media de 0.93 años), r (0 - 3113) días.

La edad media del subgrupo fue de: $46.1 \pm$ años r (20 - 86) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 33.5 ± 16.4 años, r (17 - 87) años. La edad de inicio de sintomatología fue de 16.7 ± 16.2 años, r (0 - 71) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 16.8 ± 16.1 años, r (0 - 77) años.

El IMC medio fue de 23.2 ± 4.1 kg/m², r (14-33) kg/m²; con un peso de 64.5 ± 13.4 kg r (32 - 102) kg. La altura media fue de: 1.64 ± 8 cm, r (145 - 183) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 3 casos (3.1%), ex fumadores: 12 (12.4%) y no fumadores: 82 (84.5%).

La expectoración diaria se registró en 64 casos (66%), ocasional: 26 casos (26.8%) y no expectoradores: 7 (7.2%). El tipo de expectoración se distribuía: Blanca: 17 casos (17.5%), blanca-amarilla: 30 (30.9%), amarilla-verde: 43 (44.3%) y no expectoradores: 7 casos (7.2%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 33 casos (34%), hemoptisis frecuente: 3 casos (3.1%) y 61 pacientes no presentaban hemoptisis (62.9%).

La sinusitis apareció en 57 casos (58.8%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 13 casos (13.4%), BQ bilaterales: 33 (34%) y BQ Difusas: 51 (52.6%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.210 ± 1.277 litros r (0.950 – 5.910) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $75.8 \pm 19.9\%$, r (32 - 100) %. El FEV1 fue de: 2.288 ± 1.109 litros, r (0.700 – 4.830) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $68 \pm 24.4\%$, r (21 - 100) %, predominando el patrón restrictivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 22 casos (22.7%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 1 casos (1%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 55%. La saturación media de oxígeno estaba en el 96%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 10 pacientes (10.3%), con una media de 1.0 ± 0.0 exacerbaciones al año, r (1-1).

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 61 casos (62.9%). La colonización bronquial intermitente se registró en 2 casos (2.1%) y pacientes no colonizados: 34 casos (35.1%). No expectoradores: 7 pacientes (7.2%)

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 29 (29.9%), *Staphylococcus aureus*: 31 (32%), *Candida spp*: 15 (15.5%), *Aspergillus spp*: 11 (11.3%), *Haemophilus influenzae*: 7 (7.2%), *Xanthomonas maltophilia*: 4 (4.1%), *MARSA*: 3 (3.1%), *Micobacterias atípicas*: 3 (3.1%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 2 (2.1%), *Serratia spp*: 1 (1%), *Proteus spp*: 1 (1%) y *Burkholderia cepacia*: 1 (1%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 96 casos (99%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 68 (70.1%). Antibiótico oral continuado: 7 casos (7.2%) y antibiótico oral cíclico: 21 (21.6%). Antibiótico inhalado: 36 pacientes (97.9%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 29 (29.9%), antibiótico inhalado cíclico: 7 (7.2%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones. 65 casos (67%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 76 pacientes (78.4%), los corticoides inhalados: 70 (72.2%).

No se registraron casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este subgrupo (0%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar (0%). De cirugía de resección de BQ localizadas hubo 2 casos (2.1%).

b) Fibrosis Quística de la Infancia (Grupo 2B).

Dentro de este subgrupo se registraron 190 casos (9.0%). Por sexo se distribuyeron entre: 79 mujeres (41.6%) y 111 hombres (58.4%). El número de fallecidos fue de 22 casos (11.6%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 110 pacientes (57.9%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 289 ± 594 días (media de 0.79 años) r (0 - 2884) días.

La edad media del subgrupo fue de: 28.7 ± 6.6 años r (16 - 50) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 4.0 ± 4.6 años r (0-16) años, la edad de inicio

de sintomatología fue de 2.0 ± 3.5 años, r (0 - 15) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 2.0 ± 3.2 años, r (0 - 16) años.

El IMC medio fue de 19.5 ± 2.9 Kg/m² r (12 - 31) Kg/m². El peso medio fue de: 53.5 ± 10.6 kg, r (31- 93) kg y altura media de: 1.62 ± 9.8 cm, r (125 - 184) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 7 casos (3.7%), ex fumadores: 5 (2.6%) y no fumadores: 177 (93.2%).

La expectoración diaria se registró en 158 casos (83.2%), ocasional: 29 casos (15.3%) y no expectoradores: 3 (1.6%). Por color la expectoración se dividió en: Blanca: 10 pacientes (5.3%), blanca-amarillenta: 66 (34.7%), Amarilla o verde: 111 casos (58.4%) y no expectoradores: 3 (1.6%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 73 casos (38.4%), hemoptisis frecuente: 5 casos (2.6%) y 112 pacientes NO presentaban hemoptisis (58.9%).

La sinusitis apareció en 139 casos (73.2%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 8 casos (4.2%), BQ bilaterales: 21 (11.1%) y BQ Difusas: 161 (84.7%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.875 ± 1.101 litros. El porcentaje del FVC% fue de: $66.2 \pm 20.8\%$, r (17 - 100). El FEV1 fue de: 2.004 ± 0.975 litros. El porcentaje del FEV1% era: $55.6 \pm 24.2\%$, r (11-100) %, predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 40 pacientes (21.1%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (2.1%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 67%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 17 pacientes (8.9%), con una media de 2.9 ± 1.6 exacerbaciones al año, r (1 - 5) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 164 casos (86.3%). La colonización bronquial intermitente se registró en 1 casos (0.5%) y pacientes no colonizados: 25 casos (13.2%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 102 (53.7%), *Staphylococcus aureus*: 88 (46.3%), *Candida spp*: 61 (32.1%), *Aspergillus spp*: 42 (22.1%), *Haemophilus influenzae*: 14 (7.4%), MRSA: 12 (6.3%), *Xanthomonas maltophilia*: 9 (4.7%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 7 (3.7%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 cultivos (2.1%), *Pseudoallescheria boydii*: 4 (2.1%), *Burkholderia cepacia*: 2 (1.1%), *Escherichia coli*: 1 (0.5%), *Serratia spp*: 1 (0.5%) y *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.5%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 188 casos (98.9%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 131 (68.9%). Antibiótico oral continuado: 32 casos (16.8%) y antibiótico oral cíclico: 25 (13.2%). Antibiótico inhalado: 140 pacientes (73.7%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 118 (62.1%), antibiótico inhalado cíclico: 22 (11.6%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 164 casos (86.3%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 153 pacientes (80.5%), los corticoides inhalados: 136 (71.6%).

Se registraron 6 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este subgrupo (3.2%).

El tratamiento quirúrgico: Se registraron 2 casos de trasplante pulmonar (1.1%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 10 casos (5.3%).

C. Etiología Infecciosa (Grupo 3).

Dentro de este grupo se registraron 625 casos (29.6%). Las principales entidades comprendidas en este grupo fueron: Infección tuberculosa: 388 casos (18.4%), micobacterias atípicas: 3 (0.1%) e infección no tuberculosa (infecciones de la infancia, neumonía necrotizante e infecciones micóticas): 234 casos (11.1%).

De los 625 pacientes de etiología infecciosa (grupo 3), se distribuyeron por sexo así: 249 hombres (39.8%) y 376 mujeres (60.2%). El número de fallecimientos fue de 77 casos (12.3%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 276 pacientes (44.2%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 261 ± 610 días (media de 0.71 años), r (0 - 3409) días.

La edad media del grupo fue de: 69.2 ± 16.3 años, r (16-99) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 53.7 ± 19.6 años, r (0 - 91) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 38.3 ± 24.0 años, r (0 - 85) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 15.4 ± 18.4 años, r (0 - 75) años.

El IMC medio fue de 24.8 ± 4.6 kg/m², r (13 - 43) kg/m²; con un peso de 65.2 ± 13.6 kg r (28 - 130) kg y una altura media de: 160 ± 9.3 cm, r (131 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 53 casos (8.5%), exfumadores: 157 (25.1%) y no fumadores: 415 (66.4%).

La expectoración diaria se registró en 333 casos (53.3%), ocasional: 209 casos (33.4%) y no expectoradores: 83 (13.3%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 223 pacientes (35.7%), blanca-amarillenta: 201 (37.2%), Amarilla o verde: 118 casos (18.9%) y no expectoradores: 83 (13.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 220 casos (35.2%), hemoptisis frecuente: 38 casos (6.1%) y 376 pacientes no presentaban hemoptisis (58.7%).

La sinusitis apareció en 102 casos (16.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 224 casos (35.8%), BQ bilaterales: 267 (42.7%) y BQ Difusas: 134 (21.4%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.318 ± 0.955 litros, r (0.224 – 6.420) litros. El porcentaje del FVC% medio fue de $69,1 \pm 19.2\%$, r (19 – 100) %. El FEV1 medio fue de: 1.619 ± 0.809 litros, r (0.156 – 5.450) litros. El porcentaje del FEV1% medio fue de: $65.3 \pm 23.1\%$, r (13 - 106) %; predominando el patrón obstructivo. La DLCO (difusión de CO) se registró en 15 casos (3%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 53%. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 156 casos, el 25.0%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 74 pacientes (11.8%), con una media de 2.69 ± 1.4 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 192 casos (30.7%). La colonización bronquial ocasional se registró en 16 casos (2.6%), colonización intermitente: 16 (2.6%) y pacientes no colonizados: 53 casos (8.5%). El resto eran no expectoradores: 75 pacientes (12%) y en 274 casos (43.8%) no se obtuvieron o no se cursaron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 147 (23.5%), *Haemophilus influenzae*: 62 (9.9%), *Aspergillus spp*: 26 (4.2%), *Streptococcus pneumoniae*: 26 cultivos (4.2%), *Candida spp*: 14 (2.2%), *Staphylococcus aureus*: 11 (1.8%), *Moraxella catarrhalis*: 7 (1.1%), *Micobacterias atípicas*: 8 (1.3%), *Escherichia coli*: 5 (0.8%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 5 (0.8%), *Klebsiella pneumoniae*: 5 (0.8%), *Xanthomonas maltophilia*: 5 (0.8%), *Acinetobacter spp*: 3 (0.5%), *Scedosporium spp*: 3 (0.5%), *Serratia spp*: 3 (0.5%), *Pseudoallescheria boydii*: 2 (0.3%), *Proteus spp*: 2 (0.3%), *Bordetella spp*: 1 (0.2%), *Nocardia spp*: 1 (0.2%) y MRSA: 1 (0.2%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 593 casos (94.9%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 495 (79.2%). Antibiótico oral continuado: 15 casos (2.4%) y antibiótico oral cíclico: 83 (13.3%). Antibiótico inhalado: 59 pacientes (9.5%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 38 (6.1%), antibiótico inhalado cíclico: 21 (3.4%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 318 casos (50.9%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 453 pacientes (72.5%), los corticoides inhalados: 370 (59.2%).

Se registraron 9 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (1.4%).

El tratamiento quirúrgico: Se registraron 1 casos de trasplante pulmonar (0.2%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 24 casos (3.8%).

a) Infección Tuberculosa – Infección TBC (Grupo 3A).

Dentro de este subgrupo se registraron 388 casos (18.4%). Por sexo se distribuyeron entre: 159 hombres (41.0%) y 229 mujeres (59.0%). El número de fallecimientos fue de 58 casos (14.9%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 161 pacientes (41.5%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 292 ± 659 días (media 0.8 años), r (0 - 3113) días.

La edad media del subgrupo fue de: 72.5 ± 13.6 años, r (20 - 99); la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 58.4 ± 16.3 años, r (3 - 91) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 44.3 ± 22.1 años, r (1 - 85) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 14.0 ± 17.5 años, r (0 - 70) años.

El IMC medio fue de 24.9 ± 4.4 Kg/m², r (15 - 42) kg/m²; con un peso de 65.1 ± 13.0 kg r (33 - 116) kg y altura medios de: 159 ± 9.4 cm, r (131 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 34 casos (8.8%), ex fumadores: 97 (25%) y no fumadores: 257 (66.2%).

La expectoración diaria se registró en 182 casos (46.9%), ocasional: 143 casos (36.9%) y no expectoradores: 63 (16.2%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 136 pacientes (35.1%), blanca-amarillenta: 126 (32.5%), Amarilla o verde: 63 casos (16.2%) y no expectoradores: 63 (16.2%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 142 casos (36.6%), hemoptisis frecuente: 24 casos (6.2%) y 222 pacientes no presentaban hemoptisis (57.2%).

La sinusitis apareció en 50 casos (12.9%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 152 casos (39.2%), BQ bilaterales: 159 (41.0%) y BQ Difusas: 77 (19.8%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.241 ± 0.909 litros, r (0.238 – 5.310) litros. El porcentaje del FCV% fue de: $68.3 \pm 18.6\%$, r (19 - 100) %: El FEV1 medio fue de: 1.560 ± 0.775 litros, r (0.185 – 4.560) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $65.2 \pm 23.2\%$, r (13 - 106) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 93 pacientes (24%).

La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (1%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 69%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 64 pacientes (16.5%), con una media de 2.53 ± 1.2 exacerbaciones al año, r (1 – 2) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 97 casos (25%). La colonización bronquial ocasional se registró en 9 casos (2.3%), colonización intermitente: 13 (3.4%), colonización bronquial inicial: 6 pacientes (1.5%) y pacientes no colonizados: 28 casos (7.2%). Asimismo, había 57 pacientes no expectoradores (14.7%) y en 187 casos (48.2%) no se cursaron ni se obtuvieron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 79 (20.3%), *Haemophilus influenzae*: 26 (6.7%), *Aspergillus spp*: 14 (3.6%), *Streptococcus pneumoniae*: 11 cultivos (2.8%), *Candida spp*: 8 (2.1%), *Xanthomonas maltophilia*: 4 (1%), *Klebsiella pneumoniae*: 4 (1%), *Micobacterias atípicas*: 4 (1%), *Staphylococcus aureus*: 3 (0.8%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (0.8%),

Moraxella catarrhalis: 3 (0.8%), *Escherichia coli*: 2 (0.5%), *Scedosporium spp*: 2 (0.5%), *Acinetobacter spp*: 1 (0.3%), *Bordetella spp*: 1 (0.3%) y MRSA: 1 (0.3%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 369 casos (95.1%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 310 (79.9%). Antibiótico oral continuado: 8 casos (2.1%) y antibiótico oral cíclico: 51 (13.1%). Antibiótico inhalado: 30 pacientes (7.7%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 19 (4.9%), antibiótico inhalado cíclico: 11 (2.8%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 204 casos (52.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 285 pacientes (73.5%), los corticoides inhalados: 219 (56.4%).

Se registraron 3 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (0.8%).

El tratamiento quirúrgico: Se registraron 1 casos de trasplante pulmonar (0.3%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 12 casos (3.1%).

b) Infección No Tuberculosa – Infección No TBC (Grupo 3B).

Dentro de este subgrupo se registraron 237 casos (11.2%). Por sexo se distribuyeron entre: 90 hombres (38%) y 147 mujeres (62%). El número de fallecidos en el grupo fue de 19 casos (8%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 115 pacientes (48.5%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 210 ± 516 días (media 0.57 años) r (0 - 3409) días.

La edad media del subgrupo fue de: 63.7 ± 18.6 años, r (16 - 92) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 46.2 ± 22.2 años r (0 - 84) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 28.6 ± 23.8 años r (0 - 80) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 17.5 ± 19.7 años, r (0 - 75) años.

El IMC medio fue de 24.7 ± 4.9 Kg/m², r (13- 43) kg/m², con un peso de 65.3 ± 15.4 Kg, r (28 - 130) kg y altura medios de: 161 ± 8.9 cm, r (138 - 187) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 19 casos (8%), ex fumadores: 60 (25.3%) y no fumadores: 158 (66.7%).

La expectoración diaria se registró en 151 casos (63.7%), ocasional: 66 casos (27.8%) y no expectoradores: 20 (8.4%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 87 pacientes (36.7%), blanca-amarillenta: 75 (31.6%), Amarilla o verde: 55 casos (23.2%) y no expectoradores: 20 (8.4%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 78 casos (32.9%), hemoptisis frecuente: 14 casos (5.9%) y 145 pacientes no presentaban hemoptisis (61.2%).

La sinusitis apareció en 52 casos (21.9%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 72 casos (30.4%), BQ bilaterales: 108 (45.6%) y BQ Difusas: 57 (24.1%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.443 ± 1.014 litros, r (0.224 - 6.420) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $70.4 \pm 20.1\%$, r (20 - 100) %. El FEV1 fue de: 1.715 ± 0.855 litros, r (0.156 - 5.450) litros. El porcentaje del FEV1% era de: $65.4 \pm 23.1\%$, r (15 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora era positiva en 63 pacientes, el 27% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 11 casos (4.6%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 58%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 97 pacientes (34.9%), con una media de 2.8 ± 1.6 exacerbaciones / año, r (1 - 10) exacerbaciones al año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 95 casos (40.1%). La colonización bronquial ocasional se registró en 7 casos (3%), colonización intermitente: 3 (1.3%) y pacientes no colonizados: 25 casos (10.5%). Asimismo, había 18 pacientes

no expectoradores (7.6%) y en 87 casos (36.7%) no se cursaron ni se obtuvieron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 68 (28.7%), *Haemophilus influenzae*: 36 (15.2%), *Streptococcus pneumoniae*: 15 (6.3%), *Aspergillus spp*: 12 (5.1%), *Staphylococcus aureus*: 8 (3.4%), *Moraxella catarrhalis*: 4 (1.7%), *Candida spp*: 6 (2.5%), *Micobacterias atípicas*: 4 (1.7%), *Escherichia coli*: 3 (1.3%), *Serratia spp*: 3 (1.3%), *Acinetobacter spp*: 2 (0.8%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 2 (0.8%), *Proteus spp*: 2 (0.8%), *Pseudoallescheria boydii*: 2 (0.8%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (0.4%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.4%), *Scedosporium spp*: 1 (0.4%) y *Nocardia spp*: 1 (0.4%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 224 casos (94.5%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 185 (78.1%). Antibiótico oral continuado: 7 casos (3%) y antibiótico oral cíclico: 32 (13.5%). Antibiótico inhalado: 29 pacientes (12.2%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 19 (8%), antibiótico inhalado cíclico: 10 (4.2%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 114 casos (48.1%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 168 pacientes (70.9%), los corticoides inhalados: 151 (63.7%).

Se registraron 6 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.5%).

El tratamiento quirúrgico se dio por cirugía de resección de BQ localizadas hubo 12 casos (5.1%). No se registraron casos de trasplante pulmonar en este grupo.

D. Inmunodeficiencias Primarias – IDP (Grupo 4).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) están recogidas este grupo 4. Se registraron 194 casos (9.2%). Por sexo se distribuyeron entre: 105 hombres (54.1%) y 89 mujeres (45.9%). El número de fallecidos fue de 19 casos (9.8%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 94 pacientes (48.5%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 490 ± 943 días (media 1.3 años).

La edad media del subgrupo fue de: 53.8 ± 18.6 años, r (19 - 93) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 39.7 ± 19.8 años, r (1 - 80) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 27.1 ± 20.6 años, r (0 - 80) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.6 ± 11.7 años, t (0 - 80).

El IMC medio fue de: 23.1 ± 4.3 Kg/m², r (15 - 46) Kg/m², con un peso medio de: 63.7 ± 14.1 Kg, r (38 - 123) Kg y altura de: 164 ± 10.4 cm, r (133 - 193) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 21 casos (10.8%), ex fumadores: 43 (22.1%) y no fumadores: 130 (67%).

La expectoración diaria se registró en 71 casos (36.6%), ocasional: 60 casos (30.9%) y no expectoradores: 63 (32.5%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 41 pacientes (21.1%), blanca-amarillenta: 57 (29.4%), Amarilla o verde: 33 casos (17%) y no expectoradores: 63 (32.5%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 18 casos (9.3%), hemoptisis frecuente: 2 casos (1%) y 174 pacientes no presentaban hemoptisis (89.7%).

La sinusitis apareció en 77 casos (39.7%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 32 casos (16.5%), BQ bilaterales: 113 (58.2%) y BQ Difusas: 49 (25.3%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.262 ± 1.273 litros, r (0.710 – 6.600) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $78.7 \pm 21.9\%$, r (16 -100) %. El FEV1 fue de: 2.545 ± 1.147 litros. El porcentaje del FEV1%: $77.9 \pm 14.3\%$, r (35 -100) %; predominando el patrón restrictivo. La prueba broncodilatadora resultaba positiva en 47 pacientes, el 24.2% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 3 casos (1.5%). La saturación media de oxígeno estaba en el 96%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 45 pacientes (23.2%), con una media de 3.0 ± 2.1 exacerbaciones al año, r (1 -6) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 59 casos (30.4%). La colonización bronquial intermitente se registró en 2 casos (1%), la colonización bronquial inicial en 10 casos (5.5%) y pacientes no colonizados: 32 casos (16.5%). Había 48 pacientes no expectoradores (24.7%) y en 43 casos no se obtuvieron o no se recogieron muestras de esputo (22.2%)

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Haemophilus influenzae*: 42 (21.6%), *Pseudomonas aeruginosa*: 22 (11.3%), *Streptococcus pneumoniae*: 20 (10.3%), *Aspergillus spp*: 9 (4.6%), *Candida spp*: 6 (3.1%), *Xanthomonas maltophilia*: 5 (2.6%), *Moraxella catarrhalis*: 5 (2.6%), *Staphylococcus aureus*: 5 (2.6%), *Acinetobacter spp*: 1 (0.5%), *Micobacterias atípicas*: 1 (0.5%), *Penicillium spp*: 1 (0.5%), *Serratia spp*: 1 (0.5%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.5%), y *Bordetella spp*: 1 (0.5%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 191 casos (98.5%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 144 (74.2%). Antibiótico oral continuado: 4 casos (2.1%) y antibiótico oral cíclico: 43 (22.2%). Antibiótico inhalado: 15 pacientes (7.8%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 10 (5.2%), antibiótico inhalado cíclico: 5 (2.6%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 71 casos (36.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 98 pacientes (50.5%), los corticoides inhalados: 91 (46.9%).

Se registraron 2 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (1%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 8 casos (4.1%).

E. Patología Obstructiva de las Vías Aéreas (Grupo 5).

Los pacientes con patología obstructiva de la vía aérea están recogidos en el grupo 5; se registraron 294 casos (13.9%). Por patologías se dividieron en: Asma: 113 casos, ABPA: 18 y EPOC: 163 pacientes. Por sexo se distribuyeron entre: 185 hombres (62.9%) y 109 mujeres (37.1%). El número de fallecidos fue de 41 casos (13.9%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 122 pacientes (41.5%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 194 ± 470 días, r (0 - 3055) días (media 0.53 años).

La edad media del grupo fue de: 72.0 ± 14.9 años, r (16 - 102) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 61.0 ± 15.8 años, r (0 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 50.5 ± 20.4 años, r (0-86) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 10.5 ± 13.5 años, r (0 - 60) años.

El IMC medio fue de 25.7 ± 4.5 kg/m², r (15 - 40) kg/m²; con un peso medio de: 69.6 ± 13.6 kg, r (37 - 114) kg. La altura media era de: 162 ± 9.2 cm, r (135 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 52 casos (17.7%), ex fumadores: 141 (48%) y no fumadores: 100 (34%).

La expectoración diaria se registró en 174 casos (59.2%), ocasional: 86 casos (29.3%) y no expectoradores: 34 (11.6%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 111 pacientes (37.8%), blanca-amarillenta: 106 (36.1%), Amarilla o verde: 44 casos (15%) y no expectoradores: 33 (11.2%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 70 casos (23.8%), hemoptisis frecuente: 5 casos (1.7%) y 219 pacientes no presentaban hemoptisis (74.5%).

La sinusitis apareció en 51 casos (17.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 76 casos (25.9%), BQ bilaterales: 168 (57%) y BQ Difusas: 50 (17%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.338 ± 0.953 litros, r (0.228 – 5.390) litros. El FVC% fue de: $64.6 \pm 19.1\%$, r (11 - 100) %. El FEV1 absoluto era de: 1.426 ± 0.755 litros, r (0.94 - 4.040) litros. El porcentaje del FEV1% era de: $54.0 \pm 22.4\%$, r (12 - 100) %; predominando el patrón Obstructivo. La prueba broncodilatadora era significativa en 111 pacientes, el 37.8% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 7 casos (2.4%) y siendo la media 87%. La saturación media de oxígeno estaba en el 93%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 42 pacientes (14.3%), con una media de 3.1 ± 2.4 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 85 casos (28.9%). La colonización bronquial intermitente se registró en 3 casos (1%), colonización inicial: 5 (1.7%) y pacientes no colonizados: 13 casos (4.4%). Se registraron 33 pacientes no expectoradores (11.2%) y en 155 casos no se cursó ninguna muestra de esputo (52.7%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 60 (20.4%), *Haemophilus influenzae*: 27 (9.2%), *Streptococcus pneumoniae*: 11 (3.7%), *Aspergillus spp*: 10 (3.4%), *Xanthomonas*

maltophilia: 4 (1.4%), *Candida spp*: 4 (1.4%), *Moraxella catarrhalis*: 4 (1.4%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (1%), *Serratia spp*: 3 (1%), *Staphylococcus aureus*: 1 (0.3%), *Klebsiella pneumoniae*: 2 (0.7%), *Escherichia coli*: 2 (0.7%), *Acinetobacter spp*: 2 (0.7%), *Micobacterias atípicas*: 2 (0.7%), *MRSA*: 1 (0.3%), *Proteus spp*: 1 (0.3%) y *Bordetella spp*: 1 (0.3%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 290 casos (98.6%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 263 (89.5%). Antibiótico oral continuado: 5 casos (1.7%) y antibiótico oral cíclico: 22 (7.5%). Antibiótico inhalado: 30 pacientes (10.2%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 22 (7.5%), antibiótico inhalado cíclico: 8 (2.7%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 197 casos (67%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 265 pacientes (90.1%), los corticoides inhalados: 248 (84.4%).

Se registraron 4 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (1.4%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 5 casos (1.7%).

a) Patología Obstructiva: Asma y Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica – Asma + ABPA (Grupo 5A).

Los pacientes con patología obstructiva de tipo asma entre los que se incluyen casos con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) por su similar comportamiento clínico; se recogen en el subgrupo 5A. Se registraron en total: 131 casos (6.2%); distribuidos: asma: 113 casos y ABPA: 18 pacientes. Por sexo se distribuyeron entre: 39 hombres (29.8%) y 92 mujeres (70.2%). El número de fallecidos fue de 8 casos (6.1%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 46 pacientes (35.1%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 124 ± 311 días (media 0.34 años), r (0 - 2088) días.

La edad media del grupo fue de: 66.3 ± 17.5 años, r (16 -94) años. La edad media de diagnóstico en este subgrupo fue de 54.9 ± 18.7 años, r (0 - 85) años. La edad de inicio de la sintomatología fue de 42.6 ± 21.9 años, r (0-83) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.3 ± 15.5 años, r (0 – 69) años.

El IMC medio fue de 26.1 ± 4.9 kg/m², r (15 - 38) kg/m²; con un peso medio de: 68.0 ± 13.8 kg, r (37-100) kg y una altura de: 159 ± 9.8 cm, r (135 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 6 casos (4.6%), ex fumadores: 30 (22.9%) y no fumadores: 94 (71.8%).

La expectoración diaria se registró en 67 casos (51.1%), ocasional: 43 casos (32.8%) y no expectoradores: 21 (16.0%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 46 pacientes (35.1%), blanca-amarillenta: 45 (34.4%), Amarilla o verde: 20 casos (15.3%) y no expectoradores: 20 (15.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 29 casos (22.1%), hemoptisis frecuente: 1 casos (0.8%) y 101 pacientes no presentaban hemoptisis (77.1%).

La sinusitis apareció en 40 casos (30.5%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 36 casos (27.5%), BQ bilaterales: 74 (56.5%) y BQ Difusas: 21 (16.0%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.357 ± 1.068 litros, r (0.228 – 5.390) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $70.2 \pm 20.0\%$, r (11 - 100) %. El FEV1 absoluto fue de: 1.566 ± 0.886 litros, r (0.940 – 4.040) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $63.1 \pm 23.0\%$, r (12-100) %; predominando el patrón Obstructivo. La prueba broncodilatadora era significativa en 71 pacientes, el 54.2%de

los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (3%) y siendo la media 79%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 17 pacientes (12.9%), con una media de 3.38 ± 2.4 exacerbaciones al año, r (1 - 2) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 37 casos (28.2%). La colonización bronquial ocasional se registró en 1 casos (3.4%), colonización intermitente: 1 (0.8%) y pacientes no colonizados: 5 casos (3.8%). Se registraron 20 pacientes no expectoradores (15.3%). En 67 casos (51.1%) no se cursó muestra alguna de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 21 (16.0%), *Haemophilus influenzae*: 14 (10.7%), *Aspergillus spp*: 6 (4.6%), *Streptococcus pneumoniae*: 5 (3.8%), *Moraxella catarrhalis*: 3 (2.3%), *Escherichia coli*: 2 (1.5%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (0.8%), *Candida spp*: 1 (0.8%), *Serratia spp*: 1 (0.8%) y *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.8%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 131 casos (100%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 124 (94.7%). Antibiótico oral continuado: 1 casos (0.8%) y antibiótico oral cíclico: 6 (4.6%).

Antibiótico inhalado continuado: 9 pacientes (6.9%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 88 casos (67.2%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 121 pacientes (92.4%), los corticoides inhalados: 122 (93.1%).

Se registraron 1 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (0.8%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 2 casos (1.5%).

b) Patología Obstructiva: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC (Grupo 5B).

Los pacientes con EPOC están recogidos en el subgrupo 5B; se registraron 163 casos (7.7%). Por sexo se distribuyeron entre: 146 hombres (89.6%) y 17 mujeres (10.4%). El número de fallecidos fue de 33 casos (20.2%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 76 pacientes (46.6%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 250 ± 561 días (media 0.69 años), r (0 - 3055) años.

La edad media del grupo fue de: 76.6 ± 10.3 años, r (46 - 102) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 65.8 ± 10.8 años, r (35 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 56.8 ± 16.8 años, r (2 - 86) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 9.0 ± 11.4 años, r (0 - 60) años.

El IMC medio fue de 25.3 ± 4.1 kg/m², r (15 - 40) kg/m²; con un peso medio de: 71.0 ± 13.3 kg, r (40 - 114) kg y altura de: 165 ± 7.9 cm, r (145 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 46 casos (28.2%), ex fumadores: 111 (68.1%) y no fumadores: 6 (3.7%).

La expectoración diaria se registró en 107 casos (65.6%), ocasional: 43 casos (26.4%) y no expectoradores: 13 (8.0%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 65 pacientes (39.9%), blanca-amarillenta: 61 (37.4%), Amarilla o verde: 24 casos (14.7%) y no expectoradores: 13 (8.0%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 41 casos (25.2%), hemoptisis frecuente: 4 casos (2.5%) y 118 pacientes no presentaban hemoptisis (72.4%).

La sinusitis apareció en 11 casos (6.7%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 40 casos (24.5%), BQ bilaterales: 94 (57.7%) y BQ Difusas: 29 (17.8%).

Asimismo, se distribuyen los 163 pacientes de este grupo según la clasificación GOLD en los diferentes estadios de gravedad: EPOC GOLD 0: 9 casos (5.5%), GOLD I: 14 (8.6%), GOLD II: 41 (25.2%), GOLD III: 57 (35.0%) y GOLD IV: 28 pacientes (17.2%). Hubo 14 pacientes (8.6%) en los que no se registraron pruebas de función pulmonar, a pesar de ser diagnosticados de EPOC y no se pueden incluir en esta clasificación.

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.323 ± 0.855 litros, r (0.245 – 5.040) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $60.1 \pm 17.2\%$, r (20 - 100) %. El valor absoluto del FEV1 fue: 1.317 ± 0.616 litros, r (0.108 – 3.200) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $46.9 \pm 19.1\%$, r (16 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 40 pacientes (24.5%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 3 casos (1.8%) y siendo la media 98%. La saturación media de oxígeno estaba en el 92%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 25 pacientes (15.3%), con una media de 3.0 ± 2.4 exacerbaciones al año, r (1 - 2) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 51 casos (31.3%). La colonización bronquial ocasional se registró en 3 casos (1.8%), colonización intermitente: 2 (1.2%) y pacientes no colonizados: 8 casos (4.9%). Había 88 casos en que no se habían cursado muestras de esputo (54.0%-no muestra) y 13 pacientes no expectoradores (8.0%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 39 (23.9%), *Haemophilus influenzae*: 13 (8.0%), *Streptococcus pneumoniae*: 6 (3.7%), *Aspergillus spp*: 4 (2.5%), *Xanthomonas maltophilia*: 3 (1.8%), *Candida spp*: 3 (1.8%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (1.8%), *Acinetobacter spp*: 2 (1.2%), *Serratia spp*: 2 (1.2%), *Micobacterias atípicas*: 2 (1.2%), *MRSA*: 1 (0.6%), *Bordetella spp*: 1 (0.6%), *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.6%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.6%), *Proteus spp*: 1 (0.6%), y *Staphylococcus aureus*: 1 (0.6%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 159 casos (97.5%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 139 (85.3%). Antibiótico oral continuado: 4 casos (2.5%) y antibiótico oral cíclico: 16 (9.8%). Antibiótico inhalado: 21 pacientes (12.9%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 13 (8.0%), antibiótico inhalado cíclico: 8 (4.9%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 109 casos (66.9%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 144 pacientes (88.3%), los corticoides inhalados: 126 (77.3%).

Se registraron 3 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (1.8%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 3 casos (1.8%).

F. Patología Ciliar (Grupo 6).

Los pacientes con alteraciones del cilio están recogidos en el grupo 6. Se registraron 60 casos (2.8%). Por entidades se distribuyeron: 19 casos de síndrome de Kartagener (31.7%) y 41 casos de síndrome de cilio inmóvil (68.3%). Por sexo se distribuyeron entre: 29 hombres (48.3%) y 31 mujeres (51.7%). El número de fallecidos fue de 6 casos (10%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 24 pacientes (40.0%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 469 ± 933 días (media 1.28 años), r (0 - 3114) días.

La edad media del grupo fue de: 42.9 ± 18.7 años, r (16 - 85) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 22.0 ± 18.0 años, r (0 - 75) años. La edad de inicio

de sintomatología fue de 10.1 ± 14.5 años, r (0 - 70) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 11.9 ± 11.7 años, r (0 - 47) años.

El IMC medio fue de 23.7 ± 6.1 kg/m², r (15 - 43); con un peso medio de: 67.0 ± 18.0 kg, r (41 -127) kg y una altura de: 166 ± 7.0 cm, r (150 - 180) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 6 casos (10.0%), ex fumadores: 8 (13.3%) y no fumadores: 46 (76.7%).

La expectoración diaria se registró en 51 casos (85.0%), ocasional: 6 casos (10.0%) y no expectoradores: 3 (5.0%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 8 pacientes (13.3%), blanca-amarillenta: 20 (33.3%), Amarilla o verde: 29 casos (48.3%) y no expectoradores: 3 (5.0%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 22 casos (36.7%), hemoptisis frecuente: 1 caso (1.7%) y 36 pacientes no presentaban hemoptisis (60.0%).

La sinusitis apareció en 43 casos (71.7%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 10 casos (16.7%), BQ bilaterales: 29 (48.3%) y BQ Difusas: 21 (35.0%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.035 ± 1.142 litros r (0.305 – 5.280) litros. El porcentaje del FVC% fue de: 73.9 ± 20.0%, r (33 - 100) %. El FEV1 absoluto fue de: 2.234 ± 1.099 litros, r (0.237 – 5.160) litros. El porcentaje del FEV1% fue: 67.1 ± 24.1%, r (22 - 100) %; predominando el patrón no obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 22 casos el 36.7% de los registros. La DLCO (difusión de CO) se registró en 7 casos (11.6%) y siendo la media 63.2%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 27 pacientes (45.0%), con una media de 2.71 ± 1.7 exacerbaciones al año, r (1 - 6) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 37 casos (61.7%). La colonización bronquial ocasional se registró en 4 casos (6.7%), colonización intermitente: 4 (6.7%) y pacientes no colonizados: 5 casos (8.3%). Había 12 casos en que no se habían cursado muestras de esputo (20%) y 2 pacientes no expectoradores (3.3%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 27 (45.0%), *Haemophilus influenzae*: 16 (26.7%), *Streptococcus pneumoniae*: 8 (13.3%), *Candida spp*: 6 (10.0%), *Aspergillus spp*: 3 (5.0%), *Staphylococcus aureus*: 2 (3.3%), *Xanthomonas maltophilia*: 2 (3.3%),

Moraxella catarrhalis: 2 (3.3%), *Escherichia coli*: 2 (3.3%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 2 (3.3%), *Acinetobacter* spp: 1 (1.7%) y *Klebsiella pneumoniae*: 1 (1.7%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 59 casos (98.3%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 40 (66.7%). Antibiótico oral continuado: 5 casos (8.3%) y antibiótico oral cíclico: 14 (23.3%). Antibiótico inhalado: 21 pacientes (35.0%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 15 (25.0%), antibiótico inhalado cíclico: 6 (10.0%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 26 casos (43.3%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 48 pacientes (80.0%), los corticoides inhalados: 41 (68.3%).

Se registraron 4 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (6.7%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 3 casos (5.0%).

G. Otras Etiologías - Miscelánea (Grupo 7).

Los pacientes con etiologías menos prevalentes se recogieron en el grupo 7 (otras etiologías - miscelánea); se registraron 145 casos (6.8%) distribuidos así: Enfermedades del tejido conectivo: 29 casos, vasculitis: 1, malformaciones traqueo-bronquiales: 11, síndrome de Sawyer-James: 3, síndrome de “uñas amarillas”: 4, inmunodeficiencias secundaria a VIH: 4, inmunodeficiencia post-trasplante: 4, inmunodeficiencia secundaria a neoplasia: 3, déficit de alfa 1 antitripsina: 10, enfermedad inflamatoria intestinal: 5, obstrucción bronquial por cuerpo extraño: 6, neumonitis por aspiración: 22, neumonitis por reflujo gastro-esofágico: 12, panbronquiolitis: 2, y fibrosis pulmonar: 1.

Por sexo se distribuyeron entre: 66 hombres (45.5%) y 79 mujeres (54.5%). El número de fallecidos fue de 22 casos (15.2%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 64 pacientes (44.1%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 317 ± 658 días (media 0.87 años), r (0 - 3.110) días.

La edad media del grupo fue de: 60.3 ± 20.9 años, r (16 - 95) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 45.8 ± 23.3 años, r (1 - 87) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 35.9 ± 25.0 años, r (0 - 82) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 9.8 ± 14.9 años, r (0 - 75) años.

El IMC medio fue de 24.5 ± 5.0 kg/m², r (13 - 41) kg/m²; con un peso medio de: 65.4 ± 16.1 kg, r (19 - 116) kg y una altura de: 161 ± 10.5 cm, r (120 -190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 13 casos (9.0%), ex fumadores: 34 (23.4%) y no fumadores: 98 (67.6%).

La expectoración diaria se registró en 75 casos (51.7%), ocasional: 53 casos (36.6%) y no expectoradores: 17 (11.7%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 51 pacientes (35.2%), blanca-amarillenta: 52 (35.9%), Amarilla o verde: 25 casos (17.2%) y no expectoradores: 17 (11.7%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 34 casos (23.4%), hemoptisis frecuente: 7 casos (4.8%) y 104 pacientes no presentaban hemoptisis (71.7%).

La sinusitis apareció en 31 casos (21.4%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 42 casos (29.0%), BQ bilaterales: 57 (39.3%) y BQ Difusas: 45 (31.0%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.458 ± 1.033 litros, r (0.295 – 5.300) litros. El porcentaje del FVC% fue: $69.9 \pm 19.3\%$, r (19 - 100) %. El valor absoluto del FEV1 fue: 1.802 ± 0.958 litros, r (0.225 - 4.400) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $66.8 \pm 24.5\%$, r (11 - 100) %; predominando el patrón no

obstructivo (restrictivo). La prueba broncodilatadora resultaba positiva en 27 paciente, el 18.6% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (2.7%) y siendo la media 57%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 21 pacientes (14.5%), con una media de 3.29 ± 3.3 exacerbaciones al año, r (1 - 15) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 47 casos (32.4%). La colonización bronquial ocasional se registró en 3 casos (2.1%), colonización intermitente: 3 (2.1%) y pacientes no colonizados: 21 casos (14.5%). 16 pacientes eran no expectoradores (11.0%) y en 58 casos (40.0%) no se obtuvieron ni se cursaron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 31 (21.4%), *Haemophilus influenzae*: 15 (10.3%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 (2.8%), *Aspergillus spp*: 3 (2.1%), *Xanthomonas maltophilia*: 2 (1.4%), *Moraxella catarrhalis*: 2 (1.4%), *Staphylococcus aureus*: 2 (1.4%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 1 (0.7%), *Serratia spp*: 1 (0.7%) y *Acinetobacter spp*: 1 (0.7%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 136 casos (93.8%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 124 (85.5%).

Antibiótico oral continuado: 1 casos (0.7%) y antibiótico oral cíclico: 11 (7.6%).
Antibiótico inhalado: 19 pacientes (13.1%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 14 (9.7%), antibiótico inhalado cíclico: 5 (3.4%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 79 casos (54.5%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 96 pacientes (66.2%), los corticoides inhalados: 86 (59.3%).

Se registraron 2 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (1.4%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 5 casos (3.4%).

El análisis de las características clínicas, epidemiológicas, de función pulmonar, microbiológicas y tratamientos según los diferentes grupos etiológicos se encuentra resumido en las Tablas 19 A y 19 B.

Tabla 19 A. Grupos Etiológicos de Bronquiectasias: Características Clínicas (I).

Grupo / Característica	Grupo 1 (Idiopática)	Grupo 2 (Fibrosis Quística)	Grupo 2A (FQ del Adulto)	Grupo 2B (FQ de la Infancia)	Grupo 3 (Infecciones)	Grupo 3A (Infección Tuberculosa)	Grupo 3B (Infección No Tuberculosa)
Nº Pacientes nº (%)	508 (24.0%)	287 (13.6%)	97 (4.6%)	190 (9.0%)	625 (29.6%)	388 (18.4%)	237 (11.2%)
Sexo: Hombres nº (%)	191 (37.6%)	157 (54.7%)	46 (47.4%)	111 (58.4%)	249 (39.8%)	159 (41.0%)	90 (38.0%)
Sexo: Mujeres nº (%)	317 (62.4%)	130 (45.3%)	51 (52.6%)	79 (41.6%)	376 (60.2%)	229 (59.0%)	147 (62%)
Edad: años, ds, R	64.0 ± 17.4 r (18-99)	34.6 ± 13.2 r (16-86)	46.1 ± 15.3 r (20-86)	28.7 ± 6.6 r (16-50)	69.2 ± 16.3 r (16-99)	72.5 ± 13.6 r (20-99)	63.7 ± 18.6 r (16-92)
Edad de diagnóstico: años, ds, (R)	49.2 ± 19.3 r (2-85)	14.0 ± 17.3 r (0-87)	33.4 ± 16.4 r (17-87)	4.0 ± 4.6 r (0-16)	53.7 ± 19.6 r (0-91)	58.4 ± 16.3 r (3-91)	46.2 ± 22.2 r (0-84)
Edad Inicio de Síntomas: años, ds, (R)	36.9 ± 23.3 r (0-85)	6.9 ± 12.0 r (0-71)	16.6 ± 16.2 r (0-71)	2.0 ± 3.5 r (0-15)	38.3 ± 24.0 r (0-85)	44.3 ± 22.1 r (1-85)	28.6 ± 23.8 r (0-80)
Retraso Diagnóstico: años, ds, (R)	12.4 ± 15.4 r (0-76)	7.0 ± 12.0 r (0-77)	16.8 ± 16.1 r (0-77)	2.0 ± 3.2 r (0-16)	15.4 ± 18.4 r (0-75)	14.0 ± 17.5 r (0-70)	17.5 ± 19.7 r (0-75)
Mortalidad nº (%)	48 (9.4%)	29 (10.1%)	7 (7.2%)	22 (11.6%)	77 (12.3%)	58 (14.9%)	19 (8.0%)
Seguimiento nº (%)	250 (49.2%)	163 (56.8%)	53 (54.6%)	110 (57.9%)	276 (44.2%)	161 (41.5%)	115 (48.5%)
Seguimiento (días, ds, R)	321 ± 679 r (0-3306)	306 ± 635 r (0-3.113)	338 ± 711 r (0-3113)	289 ± 594 r (0-2884)	261 ± 610 r (0-3409)	292 ± 659 r (0-3313)	210 ± 516 r (0-3409)
IMC Kg/m², ds, (R)	25.2 ± 4.7 r (15-59)	20.8 ± 3.8 r (12-33)	23.2 ± 4.1 r (14-33)	19.5 ± 2.9 r (12-31)	24.8 ± 4.6 r (13-43)	24.9 ± 4.4 r (15-42)	24.7 ± 4.9 r (13-43)
Fumadores y Ex. nº (%)	165 (32.4%)	27 (9.1%)	15 (15.5%)	12 (6.3%)	210 (33.6%)	131 (33.8%)	79 (33.3%)
No Fumadores. nº (%)	342 (67.3%)	259 (90.2%)	82 (84.5%)	177 (93.2%)	415 (66.4%)	257 (66.2%)	158 (66.7%)
FVC (litros, ds, R)	2.656 ± 1.088 r (0.186-6.700)	2.986 ± 1.171 r (0.55-5.910)	3.210 ± 1.277 r (0.95-5.910)	2.875 ± 1.101 r (0.55-5.800)	2.318±0.955 r (0.224-6.420)	2.241 ± 0.909 R (0.238-5.310)	2.443 ± 1.014 r (0.224-6.420)
FVC% (% ds, R)	75.7 ± 18.6 r (20-100)	69.4 ± 21.0 r (17-100)	75.8 ± 19.9 r (32-100)	66.2 ± 20.8 r (17-100)	69.1 ± 19.2 r (19-100)	68.3 ± 18.6 r (19-100)	70.4 ± 20.1 r (20-100)
FEV1 (litros/s, ds, R)	1.953 ± 0.968 r(0.112-5.700)	2.099 ± 1.029 r(0.38-4.830)	2.288 ± 1.109 r(0.70-4.830)	2.004 ± 0.975 r (0.38-4.710)	1.619 ± 0.809 r (0.156-5.450)	1.560 ± 0.775 r (0.185-4.560)	1.715 ± 0.855 r (0.156-5.450)
FEV1% (% ds, R)	73.0 ± 22.7 r (18-101)	59.7 ± 4.9 r (11-100)	68.0 ± 24.4 r (21-100)	55.6 ± 24.2 r (11-100)	65.3 ± 23.1 r (13-106)	65.2 ± 23.3 r (13-106)	65.4 ± 23.1 r (15-100)
Expectoración nº (%)	417 (82.1%)	377 (96.6%)	90 (92.8%)	158 (83.2%)	542 (86.7%)	325 (83.8%)	217 (91.5%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	25 (4.9%)	8 (2.8%)	3 (3.1%)	5 (2.6%)	38 (6.1%)	24 (6.2%)	14 (5.9%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (24.8%) Bilaterales: (52.0%) Difusas: (22.6%)	Localizadas: (7.3%) Bilaterales: (18.8%) Difusas: (73.9%)	Localizadas: (13.4%) Bilaterales: (34.0%) Difusas: (52.6%)	Localizadas: (4.2%) Bilaterales: (11.1%) Difusas: (84.7%)	Localizadas: (35.8%) Bilaterales: (42.7%) Difusas: (21.4%)	Localizadas: (39.2%) Bilaterales: (41.0%) Difusas: (19.8%)	Localizadas: (30.4%) Bilaterales: (45.6%) Difusas: (24.1%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	142 (28.0%)	225 (78.4%)	61 (62.9%)	164 (86.3%)	192 (30.7%)	97 (25.0%)	95 (40.1%)
Microorganismos Colonizadores	<i>Ps. aeruginosa</i> : 17.3% <i>H. influenzae</i> : 10.2% <i>S. pneumoniae</i> : 4.9%	<i>P. aeruginosa</i> : 45.6% <i>S. aureus</i> : 41.5% Candida spp: 26.5%	<i>P. aeruginosa</i> : 29.9% <i>S. aureus</i> : 32.0% Candida spp: 15.5%	<i>P. aeruginosa</i> : 53.7% <i>S. aureus</i> : 46.3% Candida spp: 32.1%	<i>P. aeruginosa</i> : 23.5% <i>H. influenzae</i> : 9.9% <i>Aspergillus spp</i> : 4.2%	<i>P. aeruginosa</i> : 20.3% <i>H. influenzae</i> : 6.7% <i>Aspergillus</i> : 3.6%	<i>P. aeruginosa</i> : 28.7% <i>H. influenzae</i> : 15.2% <i>S. pneumoniae</i> : 6.3%

TESIS DOCTORAL: REGISTRO NACIONAL DE BRONQUIECTASIAS

	<p><i>S. aureus</i>: 3.3% <i>Aspergillus spp</i>: 2.2% <i>Candida spp</i>: 2.2% <i>Acinetobacter spp</i>: 0.8% <i>Escherichia coli</i>: 0.6%, <i>Klebsiella pn.</i>: 0.6% <i>Moraxella</i>: 0.4% MRSA: 0.4% <i>Nocardia spp</i>: 0.2% Otros BGN: 0.2% <i>Micobacterias at</i>: 0.2%</p>	<p><i>Aspergillus</i>: 18.5% <i>H. influenzae</i>: 7.3% MRSA: 5.2% <i>X. maltophilia</i>: 4.5% <i>S. pneumoniae</i>: 1.4% Alcaligenes x: 3.1% <i>Micobacterias at</i>: 1%</p>	<p><i>Aspergillus</i>: 11.3% <i>H. influenzae</i>: 7.2% <i>X. maltophilia</i>: 4.1% MRSA: 3.1% <i>Micobacterias at</i>: 3.1% Alcaligenes x.: 2.1% Serratia sp: 1.0% Proteus sp: 1.0% B. cepacia: 1%</p>	<p><i>Aspergillus</i>: 22.1% <i>H. influenzae</i>: 7.4% MRSA: 6.3% <i>X. maltophilia</i>: 4.7% Alcaligenes x.: 3.7% <i>S.pneumoniae</i>: 2.1% Pseudoa. boydii: 2.1% B. cepacia: 1.1%</p>	<p><i>S. pneumoniae</i>: 4.2% <i>Candida spp</i>: 2.2% <i>S. aureus</i>: 1.8% <i>Moraxella c.</i>: 1.1% <i>Micobacterias at.</i>: 1.3% <i>Escherichia coli</i>: 0.8% Alcaligenes x.: 0.8% <i>Klebsiella p.</i>: 0.8% <i>X. maltophilia</i>: 0.8% <i>Acinetobacter spp</i>: 0.5% <i>Scedosporium spp</i>: 0.5%</p>	<p><i>S. pneumoniae</i>: 2.8% MRSA: 0.3% <i>X. maltophilia</i>: 1% <i>Micobacterias at</i>: 1% Klebsiella pn: 1% Moraxella c.: 0.8% E. Coli: 0.5% Scedosporium sp: 0.5% Acinetobacter: 0.3% Alcaligenes x.: 0.8% <i>S. aureus</i>: 0.8%</p>	<p><i>Aspergillus spp</i>: 5.1% <i>S. aureus</i>: 3.4%, <i>M. catharralis</i>:1.7% <i>Candida spp</i>: 2.5% <i>Micobacterias at</i>: 1.7% <i>E. coli</i>: 1.2% <i>Serratia spp</i>: 1.3% Alcaligenes x.: 0.8% Proteus spp: 0.8% Pseudoallescheri.: 0.8% Xanthomonas m.: 0.4% Scedosporium spp: 0.4% Nocardia spp: 0.4%</p>
Exacerbaciones / año (nº, ds, R)	2.3 ± 1.7 r (1-9)	2.5 ± 1.6 r (1-5)	1.0 ± 0 r (1-1)	2.9 ± 1.6 r (1-5)	2.6 ± 1.4 r (1-10)	2.5 ± 1.2 r (1-6)	2.8 ± 1.6 r (1-10)
Antibiótico oral nº (%)	473 (93.1%)	284 (99.0%)	96 (99.0%)	188 (98.9%)	593 (94.9%)	369 (95.1%)	224 (94.5%)
Antibiótico inhalado nº (%)	53 (10.4%)	176 (61.3%)	36 (97.9%)	140 (73.7%)	59 (9.5%)	30 (7.7%)	29 (12.2%)
Broncodilatador nº (%)	340 (66.9%)	229 (79.8%)	76 (78.4%)	153 (80.5%)	453 (72.5%)	285 (73.5%)	168 (70.9%)
Corticoide inhalado nº (%)	304 (59.8%)	206 (71.8%)	70 (72.2%)	136 (71.6%)	370 (59.2%)	219 (56.4%)	152 (63.7%)
Antiinflamatorio nº (%)	7 (1.4%)	6 (2.1%)	0 (0%)	6 (3.2%)	9 (1.4%)	3 (0.8%)	6 (2.5%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	19 (3.7%)	12 (4.2%) 2 Trasplantes (0.7%)	2 (2.1%)	10 (5.3%) 2 Trasplantes (0.7%)	24 (3.8%) 1 Trasplante (0.2%)	12 (3.1%) 1 Trasplante (0.3%)	12 (5.1%)

Tabla 19 B.: Grupos Etiológicos de Bronquiectasias: Características Clínicas (II).

Grupo / Característica	Grupo 4 (Inmunodeficiencias Primarias)	Grupo 5 (Patología Obstructiva de Vías Aéreas)	Grupo 5A (Asma + ABPA)	Grupo 5B (EPOC)	Grupo 6 (Patología Ciliar)	Grupo 7 (Otras Etiologías: Miscelánea)
Nº Pacientes nº (%)	194 (9.2%)	294 (13.9%)	131 (6.2%)	163 (7.7%)	60 (2.8%)	145 (6.8%)
Sexo: Hombres nº (%)	105 (54.1%)	185 (62.9%)	39 (29.8%)	146 (89.6%)	29 (48.3%)	66 (45.5%)
Sexo: Mujeres nº (%)	89 (45.9%)	109 (37.1%)	92 (70.2%)	17 (10.4%)	31 (51.7%)	79 (54.5%)
Edad: años, ds, R	53.8 ± 18.6 r (19-93)	72.0 ± 14.9 r (16-102)	66.3 ± 17.5 r (16-94)	76.6 ± 10.3 r (46-102)	42.9 ± 18.7 r (16-85)	60.3 ± 20.9 r (16-95)
Edad de diagnóstico: años, ds, (R)	39.7 ± 19.8 r (1-80)	61.0 ± 15.8 r (0-92)	54.9 ± 18.7 r (0-85)	65.8 ± 10.8 r (35-92)	22.0 ± 18.0 r (0-75)	45.8 ± 23.3 r (1-87)
Edad Inicio de Síntomas: años, ds, (R)	27.1 ± 20.6 r (0-80)	50.5 ± 20.4 r (0-86)	42.6 ± 21.9 r (0-83)	56.8 ± 16.8 r (2-86)	10.1 ± 14.5 r (0-70)	35.9 ± 25.0 r (0-82)
Retraso Diagnóstico: años, ds, (R)	12.6 ± 11.7 r (0-80)	10.5 ± 13.5 r (0 - 60)	12.3 ± 15.5 r (0 -69)	9.0 ± 11.4 r (0-60)	11.9 ± 11.7 r (0-47)	9.8 ± 14.9 r (0-75)
Mortalidad nº (%)	19 (9.8%)	41 (13.9%)	8 (6.1%)	33 (20.2%)	6 (10.0%)	22 (15.2%)
Seguimiento nº (%)	94 (48.5%)	122 (41.5%)	46 (35.1%)	76 (46.6%)	24 (40%)	64 (44.1%)
Seguimiento (días, ds, R)	490 ± 943 r (0-3243)	194 ± 470 r (0-3055)	124 ± 311 r (0-2088)	250 ± 561 r (0-3055)	469 ± 933 r (0-3114)	317 ± 658 r (0-3110)
IMC Kg/m2, ds, (R)	23.1 ± 4.3 r (15-46)	25.7 ± 4.5 r (15-40)	26.1 ± 4.9 r (15-38)	25.3 ± 4.1 r (15-40)	23.7 ± 6.1 r (15-43)	24.5 ± 5.0 r (13-41)
Fumadores y Ex. nº (%)	64 (32.9%)	193 (65.7%)	36 (27.5%)	157 (96.2%)	14 (23.3%)	47 (32.4%)
No Fumadores. nº (%)	130 (67.0%)	100 (34.0%)	94 (71.8%)	6 (3.7%)	46 (76.7%)	98 (67.6%)
FVC (litros, ds, R)	3.262 ± 1.273 r (0.710-6.600)	2.338 ± 0.953 r (0.228-5.390)	2.357 ± 1.068 r (0.228-5.390)	2.323 ± 0.855 r (0.245-5.040)	3.035 ± 1.142 r (0.305-5.280)	2.558 ± 1.033 r (0.295-5.300)
FVC% (% ds, R)	78.7 ± 18.3 r (22-100)	64.6 ± 19.1 r (11-100)	70.2 ± 20.0 r (11-100)	60.1 ± 17.2 r (20-100)	73.9 ± 20.0 r (33-100)	69.9 ± 19.3 r (19-100)
FEV1 (litros/s, ds, R)	2.545 ± 1.147 r (0.450-5.290)	1.426 ± 0.755 r (0.940-4.040)	1.566 ± 0.886 r (0.940-4.040)	1.317 ± 0.616 r (0.108-3.200)	2.234 ± 1.099 r (0.237-5.160)	1.802 ± 0.958 r (0.225-1.802)
FEV1% (% ds, R)	77.1 ± 21.9 r (16-100)	54.0 ± 22.4 r (12-100)	63.1 ± 23.0 r (12-100)	46.9 ± 19.1 r (16-100)	67.1 ± 24.1 r (22-100)	66.8 ± 24.5 r (11-100)
Expectoración nº (%)	131 (67.5%)	260 (88.5%)	110 (83.9%)	150 (92.0%)	57 (95.0%)	128 (88.3%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	2 (1.0%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)	4 (2.5%)	1 (1.7%)	7 (4.8%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (16.5%) Bilaterales: (58.2%) Difusas: (25.3%)	Localizadas: (25.9%) Bilaterales: (57.0%) Difusas: (17.0%)	Localizadas: (27.5%) Bilaterales: (56.5%) Difusas: (16.0%)	Localizadas: (24.5%) Bilaterales: (57.7%) Difusas: (17.8%)	Localizadas: (16.7%) Bilaterales: (48.3%) Difusas: (35.0%)	Localizadas: (29.0%) Bilaterales: (39.3%) Difusas: (31.0%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	59 (30.4%)	85 (28.9%)	37 (28.2%)	51 (31.3%)	37 (61.7%)	47 (32.4%)
Microorganismos Colonizadores	<i>H. influenzae</i> : 21.6% <i>P. aeruginosa</i> : 11.3% <i>S. pneumoniae</i> : 10.3% <i>Aspergillus</i> : 4.6% <i>Candida sp</i> : 3.1% <i>Moraxella c.</i> : 2.6%	<i>P. aeruginosa</i> : 20.4% <i>H. influenzae</i> : 9.2% <i>S. pneumoniae</i> : 3.7% <i>Aspergillus spp</i> : 3.4% <i>X. maltophilia</i> : 1.4% <i>Candida spp</i> : 1.4%	<i>P. aeruginosa</i> : 16.0% <i>H. influenzae</i> : 10.7% <i>Aspergillus spp</i> : 4.6% <i>S. pneumoniae</i> : 3.8% <i>M. catarrhalis</i> : 2.3% <i>E. coli</i> : 1.5%	<i>P. aeruginosa</i> : 23.9% <i>H. influenzae</i> : 8.0% <i>S. pneumoniae</i> : 3.7% <i>Aspergillus spp</i> : 2.5% <i>X. maltophilia</i> : 1.8% <i>Candida spp</i> : 1.8%	<i>P. aeruginosa</i> : 45.0% <i>H. influenzae</i> : 26.7% <i>S. pneumoniae</i> : 13.3% <i>Candida spp</i> : 10.0% <i>Aspergillus spp</i> : 5.0% <i>S. aureus</i> : 3.3%	<i>P. aeruginosa</i> : 21.4% <i>H. influenzae</i> : 10.3% <i>S. pneumoniae</i> : 2.8% <i>M. catarrhalis</i> : 1.4% <i>S. aureus</i> : 1.4% <i>Aspergillus spp</i> : 2.1%

	<i>Acinetobacter</i> : 0.5% <i>Klebsiella pn.</i> : 0.5% <i>Serratia sp.</i> : 0.5% <i>Bordetella sp.</i> : 0.5% <i>S. aureus</i> : 2.6% <i>X maltophilia</i> : 2.6% <i>Micobacterias at.</i> : 0.5%	<i>M. catarrhalis</i> : 1.4% <i>A. xylosoxidans</i> : 1.4% <i>Serratia spp</i> : 1% <i>S. aureus</i> : 0.3% <i>Micobacterias at.</i> : 0.7% MRSA: 0.3%	<i>X. maltophilia</i> : 0.8% <i>Candida spp</i> : 0.8% <i>Serratia spp</i> : 0.8% <i>Klebsiella p</i> : 0.8%	<i>A. xylosoxidans</i> : 1.8% <i>Acinetobacter sp</i> : 1.2% <i>Serratia spp</i> : 1.2% <i>Micobacterias at</i> : 1.2% MRSA: 0.6% <i>Bordetella spp</i> : 0.6% <i>M. catarrhalis</i> : 0.6% <i>Klebsiella p.</i> : 0.6% <i>Proteus spp</i> : 0.6% <i>S. aureus</i> : 0.6%	<i>X. maltophilia</i> : 3.3% <i>M. catarrhalis</i> : 3.3% <i>E. coli</i> : 3.3% <i>A. xylosoxidans</i> : 3.3% <i>Acinetobacter spp</i> : 1.7% <i>Klebsiella pn.</i> : 1.7%	<i>A. xylosoxidans</i> : 0.7% <i>Serratia spp</i> : 0.7% <i>X. maltophilia</i> : 1.4%
Exacerbaciones / año (nº, ds, R)	3.0 ± 2.1 r (1-6)	3.1 ± 2.4 r (1-10)	3.3 ± 2.4 r (1-10)	3.0 ± 2.4 r (1-2)	2.7 ± 1.7 r (1-6)	3.2 ± 3.3 r (1-15)
Antibiótico oral nº (%)	191 (98.5%)	290 (98.6%)	131 (100%)	159 (97.5%)	59 (98.3%)	136 (93.8%)
Antibiótico inhalado nº (%)	15 (7.8%)	30 (10.2%)	9 (6.9%)	21 (12.9%)	21 (35.0%)	19 (13.1%)
Broncodilatador nº (%)	98 (50.5%)	265 (90.1%)	121 (92.4%)	144 (88.3%)	48 (80.0%)	96 (66.2%)
Corticoide inhalado nº (%)	91 (46.9%)	248 (84.4%)	122 (93.1%)	126 (77.3%)	41 (68.3%)	86 (59.3%)
Antiinflamatorio nº (%)	2 (1.0%)	4 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	4 (6.7%)	2 (1.4%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	8 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (1.5%)	3 (1.8%)	3 (5.0%)	5 (3.4%)

3. ANÁLISIS ENTRE LOS DOS GRANDES GRUPOS:
Bronquiectasias No Fibrosis Quística y Bronquiectasias
Secundarias a Fibrosis Quística.

Las bronquiectasias, a nivel general, se han dividido habitualmente en estos dos grandes grupos etiológicos (recogidos los resultados en la Tabla 20:

Tabla 20. Características Clínicas: Grandes Grupos: Bronquiectasias de Tipo Fibrosis Quística y Bronquiectasias No Fibrosis Quística.

Característica	BQ No Fibrosis Quística (Grupo I)	BQ Secundarias a Fibrosis Quística (Grupo II)
Nº Pacientes nº (%)	1.826 (86.4%)	287 (13.6%)
Sexo: Hombres nº (%)	825 (45.2%)	157 (54.7%)
Sexo: Mujeres nº (%)	1.001 (54.8%)	130 (45.3%)
Edad años, ds, (R)	65.0 ± 18.4 r (16 -102)	34.6 ± 13.2 r (16 - 86)
Edad de diagnóstico años, ds, (R)	50.5 ± 20.8 r (0 - 92)	14.0 ± 17.3 r (0 - 87)
Edad de Inicio de Síntomas años, ds, (R)	37.6 ± 24.1 r (0 - 86)	6.9 ± 12.0 r (0 - 71)
Retraso Diagnóstico años, ds, (R)	12.9 ± 15.8 r (0 - 76)	7.0 ± 12.0 r (0 - 77)
Mortalidad nº (%)	213 (11.7%)	29 (10.1%)
Seguimiento (pacientes) nº (%)	859 (47.0%)	163 (56.8%)
Seguimiento (días, ds, R)	302 ± 674 r (0 - 3409)	306 ± 635 r (0 - 3113)
IMC kg/m2,ds, (R)	24.8 ± 4.7 r (13.0 – 59.0)	20.8 ± 3.8 r (12.0 - 33.0)
Fumadores y Ex nº (%)	693 (37.9%)	27 (9.1%)
No Fumadores nº (%)	1.131 (61.9%)	259 (90.2%)
FVC litros, ds, (R)	2.552 ± 1.085 r (0.186 – 6.700)	2.986 ± 1.171 r (0.55 - 5.910)
FVC% %, ds, (R)	71.5 ± 19.5 r (11- 100)	69.4 ± 21.0 r (17 - 100)
FEV1 litros/s, ds, (R)	1.816 ± 0.966 r (0.094 – 5.700)	2.099 ± 1.029 r (0.380 - 4.830)
FEV1% %, ds, (R)	67.1 ± 23.9 r (11-106)	59.7 ± 4.9 r (11 - 100)
Expectoración nº (%)	1.535 (84.1%)	377 (96.6%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	78 (4.3%)	8 (2.8%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (27.9%) Bilaterales: (49.2%) Difusas: (22.7%)	Localizadas: (7.3%) Bilaterales: (18.8%) Difusas: (73.9%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	587 (32.1%)	225 (78.4%)
Microorganismos Colonizadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 20.5% <i>Haemophilus influenzae</i> : 11.7% <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 5.1% <i>Aspergillus spp</i> : 3.4% <i>Staphylococcus aureus</i> : 2.1% <i>Candida spp</i> : 2.2% <i>Moraxella catarrhalis</i> : 1.2% <i>X. maltophilia</i> : 0.9% <i>E.coli</i> : 0.7% <i>Acinetobacter sp</i> : 0.7% <i>Klebsiella pn.</i> : 0.7% Alcaligenes x: 0.5% <i>Serratia sp.</i> : 0.5% MRSA: 1% <i>Micobacterias atípicas</i> : 0.7% <i>Pseudoallescheria boydii</i> : 0.2% <i>Proteus sp.</i> : 0.2% <i>Bordetella sp.</i> : 0.2% <i>Scedosporium spp</i> : 0.2% <i>Nocardia spp</i> : 0.1% <i>Penicillium sp.</i> : 0.1%	<i>P. aeruginosa</i> : 45.6% <i>S. aureus</i> : 41.5% <i>Candida spp</i> : 26.5% <i>Aspergillus</i> : 18.5% <i>H. influenzae</i> : 7.3% MRSA: 5.2% <i>X. maltophilia</i> : 4.5% <i>S. pneumoniae</i> : 1.4% Alcaligenes x: 3.1% <i>Micobacterias at</i> : 1%
Exacerbaciones/año nº, ds, (R)	2.78 ± 2.0 r (1 - 15)	2.5 ± 1.6 r (1 - 5)
Antibiótico oral nº (%)	1.742 (95.4%)	284 (99.0%)
Antibiótico inhalado nº (%)	129 (7.1%)	176 (61.3%)
Broncodilatadores nº (%)	1.300 (71.2%)	229 (79.8%)
Corticoide inhalado nº (%)	1.140 (62.4%)	206 (71.8%)
Antiinflamatorio nº (%)	28 (1.5%)	6 (2.1%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	64 (3.5%)	12 (4.2%)
Trasplante Pulmonar nº (%)	1 (0.1%)	2 (0.7%)

A. Grupo I: Bronquiectasias de Tipo No Fibrosis Quística.

Dentro de este otro gran grupo hay 1.826 casos (86.4%). Por sexo: 1.001 mujeres (54.8%) y 825 hombres (45.2%). La mortalidad registrada fue de 213 casos (11.7%) en el total del grupo.

Las diferentes **etiologías** de BQ NO asociadas a FQ fueron: Idiopática 508 casos (27.8%), Tuberculosis: 388 (21.2%), Infección no tuberculosa: 237 (13.0%), Inmunodeficiencias primarias: 194 (10.6%), EPOC: 163 (8.9%), Asma + Aspergilosis: 131 (7.2%), patología ciliar: 60 (3.3%) y otras patologías: 145 (7.9%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 859 pacientes (47%), obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 302 ± 674 días (media 0.82 años) r (0 - 3409) días.

La edad media del grupo fue de: 65.0 ± 18.4 años, r (16 - 102) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de 50.5 ± 20.8 años, r (0 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 37.6 ± 24.1 años, r (0 - 86) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.9 ± 15.8 años, r (0 - 76) años.

El IMC medio fue de 24.8 ± 4.7 Kg/m², r (13.0 - 59.0) kg/m², con un peso medio de 66.3 ± 14.2 kg r (19 - 155) Kg y altura media de: 161 ± 9.4 cm, r (120 - 193) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 196 casos (10.7%), ex fumadores: 497 (27.2%) y no fumadores: 1.131 (61.9%).

La expectoración diaria se registró en 958 casos (52.5%), ocasional: 577 casos (31.6%) y no expectoradores: 291 (15.9%). Las características de la expectoración variaban entre: Blanca 585 casos (32.0%), blanco-amarillenta: 610 (33.4%), amarilla o verde: 341 (18.7%) y 290 pacientes no expectoradores (15.9%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 516 casos (28.3%), hemoptisis frecuente: 78 casos (4.3%) y 1.230 pacientes no presentaban hemoptisis (67.4%).

La sinusitis apareció en 435 casos (23.8%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 510 casos (27.9%), BQ bilaterales: 898 (49.2%) y BQ Difusas: 414 (22.7%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.552 ± 1.085 litros r (0.186 - 6.700) litros. El porcentaje del FVC% fue de 71.5 ± 19.5 r (11 -100) %. El valor medio del FEV1 fue de: 1.816 ± 0.966 litros, r (0.094 - 5.700) litros. El porcentaje del FEV1% era de: 67.1 ± 23.9 r (11 - 106) %; predominando el patrón no obstructivo / restrictivo (FEV1/FVC: 70). La prueba broncodilatadora resultó positiva en 463 casos, resultando un 25.4%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%. La DLCO se registró en 50 casos (2.7%) con un valor medio de 78%.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 587 casos (32.1%). La colonización bronquial ocasional se registró en 51 casos (2.8%) y pacientes no expectoradores: 260 casos (14.2%). En 738 casos no se llegó a cursar cultivo de esputo (40.4%). La colonización intermitente se dio en 44 casos (2.4%).

Las exacerbaciones anuales se dieron en 381 pacientes (20.8%), con una media de 2.78 ± 2.0 exacerbaciones al año, r (1 - 15) exacerbaciones / año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 375 (20.5%), *Haemophilus influenzae*: 214 (11.7%), *Streptococcus pneumoniae*: 94 cultivos (5.1%), *Aspergillus spp*: 62 (3.4%), *Candida spp*: 41 (2.2%), *Staphylococcus aureus*: 38 (2.1%), *Moraxella catarrhalis*: 22 (1.2%), *Xanthomonas maltophilia*: 17 (0.9%), *Escherichia coli*: 12 (0.7%), *Micobacterias atípicas*: 12 cultivos (0.7%), *Acinetobacter baumannii*: 12 casos (0.7%), *Klebsiella pneumoniae*: 12 (0.7%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 10 (0.5%), *Serratia marcescens*: 9 (0.5%), *MRSA*: 4 (0.2%), *Scedosporium spp*: 3 (0.2%), *Proteus mirabilis*: 3 (0.2%), *Bordetella spp*: 4 (0.2%), *Pseudoallescheria boydii*: 3 casos (0.2%), *Nocardia asteroides*: 2 (0.1%) y *Penicillium spp*: 1 caso (0.1%).

Se analizó el antibiograma a *Pseudomonas aeruginosa* donde se observaron resistencias a: Piperacilina-Tazobactam: 3 casos (0.2%), Aztreonam: 2 (0.1%), Imipenem: 4 (0.2%), Meropenem: 3 (0.2%), Cefotaxima: 29 casos (1.5%), Cefuroxima: 34 (1.8%), Ceftriaxona: 8 casos: (0.4%), Gentamicina: 4 (0.2%), Amikacina: 2 (0.1%), Trimetoprim-Sulfametoxazol: 27 cultivos (1.4%), Ciprofloxacino: 17 (0.9%),

Levofloxacino: 10 (0.5%), Vancomicina: 3 (0.2%), Tetraciclinas 12 casos (0.6%), Tobramicina: 4 (0.2%) y Cloxacilina 12 (0.6%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 1.742 casos (95.4%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 1.454 (79.6%). Antibiótico oral continuado: 39 casos (2.1%) y antibiótico oral cíclico: 249 (13.6%). Antibiótico inhalado: 197 pacientes (10.8%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 129 (7.1%), antibiótico inhalado cíclico: 68 (3.7%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 905 casos (49.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 1.300 pacientes (71.2%), los corticoides inhalados: 1.140 (62.4%).

El uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fue: 28 casos (1.5%).

El tratamiento quirúrgico: Se registró 1 caso de trasplante pulmonar (0.1%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 64 casos (3.5%).

B. Grupo II: Bronquiectasias Secundarias a Fibrosis Quística.

Dentro de este grupo se registraron 287 casos (13.6%). Por sexo se distribuyeron entre: 130 mujeres (45.3%) y 157 hombres (54.7%). Por edad: 97 casos de FQ del adulto (33.8%) y FQ de la infancia: 190 pacientes (66.2%). La mortalidad registrada fue de 29 casos (10.1%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en 163 pacientes (56.8%) del total, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 306 ± 635 días (media de 0.8 años), r (0 - 3113).

La edad media del grupo fue de: 34.6 ± 13.2 años r (16 - 86) años; la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 14.0 ± 17.3 años r (0 - 87) años. La edad de inicio de sintomatología fue de 6.9 ± 12.0 años r (0 - 71) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 7.0 ± 12.0 años, r (0 - 77) años.

El IMC medio fue de 20.8 ± 3.8 kg/m² con r (12 - 33) kg/m², con un peso de 57.3 ± 12.7 kg, r (31 - 102) kg y altura media de: 163 ± 9.4 cm, r (125 - 184) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 10 casos (3.5%), ex fumadores: 17 (5.9%) y no fumadores: 259 (90.2%).

La expectoración diaria se registró en 222 casos (77.4%), ocasional: 55 casos (19.2%) y no expectoradores: 10 (3.5%). Por el tipo de expectoración se distribuía: Blanca: 27 casos (9.4%), blanca-amarilla: 96 (33.4%), amarilla-verde: 154 (53.7%) y no expectoradores: 10 casos (3.5%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 106 casos (36.9%), hemoptisis frecuente: 8 casos (2.8%) y 173 pacientes no presentaban hemoptisis (60.3%).

La sinusitis apareció en 196 casos (68.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 21 casos (7.3%), BQ bilaterales: 54 (18.8%) y BQ Difusas: 212 (73.9%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.986 ± 1.171 litros, r (0.55 - 5.910) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $69.4 \pm 21.0\%$, r (17 - 100) litros. El FEV1 medio fue de: 2.099 ± 1.029 litros, con r (0.380 - 4.830) litros. El porcentaje del FEV1% fue de $59.7 \pm 24.9\%$, r (11 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 62 pacientes (21.6%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 5 casos (6.3%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 64%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94.8%.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 225 casos (78.4%). La colonización bronquial intermitente se registró en 3 casos (1.3%) y pacientes no colonizados: 59 casos (20.6%).

Las exacerbaciones anuales se dieron en 27 pacientes (1.6%), con una media de 2.5 ± 1.6 exacerbaciones al año r (1 - 5) exacerbaciones / año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 131 (45.6%), *Staphylococcus aureus*: 119 (41.5%), *Candida spp*: 76 (26.5%), *Aspergillus spp*: 53 (18.5%), *Haemophilus influenzae*: 21 (7.3%), MRSA: 15 (5.2%), *Xanthomonas maltophilia*: 13 (4.5%), *Burkholderia cepacia*: 3 (1.0%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 9 (3.1%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 cultivos (1.4%), Micobacterias atípicas: 3 (1%), *Pseudoallescheria boydii*: 4 (1.4%), *Serratia spp*: 2 (0.7%), *Escherichia Coli*: 1 (0.3%), *Proteus spp*: 1 (0.3%) y *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.3%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 284 casos (99%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 199 (69.3%). Antibiótico oral continuado: 39 casos (13.6%) y antibiótico oral cíclico: 46 (16%). Antibiótico inhalado: 176 pacientes (61.3%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 147 (51.2%), antibiótico inhalado cíclico: 29 (10.1%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 229 casos (79.8%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 229 pacientes (79.8%), los corticoides inhalados: 206 (71.8%).

El uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fue: 6 casos (2.1%).

El tratamiento quirúrgico: se registraron 2 casos de trasplante pulmonar (0.7%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 12 casos (4.2%).

4. ANÁLISIS BASADO EN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

Se incluyeron los pacientes con 30 o más días de seguimiento y se ha vuelto a efectuar el análisis por grupos etiológicos:

A. Subgrupo de Seguimiento: Resultados Generales.

El resumen de las características de los resultados generales -ajustados por seguimiento- se ofrece en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados Generales, ajustados por seguimiento: Características Clínicas.

Característica	Resultados
Nº Pacientes nº (%)	1.021 (100%)
Sexo: Hombres nº (%)	484 (47.4%)
Sexo: Mujeres nº (%)	537 (52.6%)
Edad años, ds, (R)	59.7 ± 21.7 r (16 - 100)
Edad de diagnóstico años, ds, (R)	44.2 ± 24.7 r (0 - 92)
Edad de Inicio de Síntomas años, ds, (R)	32.3 ± 25.7 r (0 - 85)
Retraso Diagnóstico años, ds, (R)	11.8 ± 15.5 r (0 - 77)
Mortalidad nº (%)	195 (19.1%)
Seguimiento Pacientes nº (%)	1.021 / 2.113 (48.3%)
Seguimiento días, ds, (R)	625 ± 852 r (30 - 3409)
IMC Kg/m2, ds, (R)	24.1 ± 4.9 r (12.0 - 59.0)
Fumadores y Ex nº (%)	343 (33.6%)
No Fumadores nº (%)	675 (66.1%)
FVC litros, ds, (R)	2.618 ± 1.060 r (0.203 - 6.600)
FVC% %, ds, (R)	70.8 ± 19.3 r (17 - 100)
FEV1 litros/s, ds, (R)	1.854 ± 945 r (0.94 - 5.450)
FEV1% %, ds, (R)	65.6 ± 23.6 r (11 - 100)
Expectoración nº (%)	931 (91.1%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	47 (4.6%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (22.1%) Bilaterales: (45.2%) Difusas: (32.4%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	425 (41.6%)
Microorganismos Colonizadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 26.2% <i>Haemophilus influenzae</i> : 13.0% <i>Staphylococcus aureus</i> : 9.8% <i>Candida spp</i> : 9.2% <i>Aspergillus spp</i> : 7.1% <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 6.5% <i>X. maltophilia</i> : 2.1% <i>M. catarrhalis</i> : 1.3% <i>Alcaligenes x.</i> : 1.1% <i>E. coli</i> : 1.0% MRSA: 1.0% <i>Micobacterias at.</i> : 0.8% <i>Acinetobacter b.</i> : 0.8% <i>Klebsiella pn</i> : 0.8% <i>Serratia spp</i> : 0.7% <i>Pseudoallescheria boydii</i> : 0.4% <i>Scedosporium spp</i> : 0.3% <i>Nocardia spp</i> : 0.2% <i>Bordetella sp.</i> : 0.2% <i>Proteus spp</i> : 0.2% <i>Penicillium sp</i> : 0.1% <i>Burkholderia c.</i> : 0.1%
Exacerbaciones / año nº, ds, (R)	2.82 ± 2.1 r (1 - 15)
Antibiótico oral nº (%)	965 (94.5%)
Antibiótico inhalado nº (%)	172 (16.8%)
Broncodilatadores nº (%)	710 (69.5%)
Corticoide inhalado nº (%)	632 (61.9%)
Antiinflamatorio nº (%)	28 (2.7%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	39 (3.8%)
Trasplante Pulmonar nº (%)	2 (0.2%)

Dentro de este subgrupo de seguimiento se obtuvo un total de: 1.021 pacientes de los 2.113 (48.3%), tenían 30 días o más de seguimiento. En cuanto a los grupos etiológicos se distribuyeron: Idiopática: 250 (24.5%), fibrosis quística: 162 (15.9%), Infecciones: 276 (27.0%), Inmunodeficiencias primarias: 94 (9.2%), EPOC: 76 (7.4%), Asma + ABPA: 46 (4.5%), patología del cilio: 36 (3.5%) y otros: 81 casos (7.9%).

Del total de los pacientes 484 eran hombres (47.4%), frente a 537 (52.6%) de mujeres.

La mortalidad registrada en este grupo fue del 19.1% (195 pacientes /1.021). Los fallecidos por causa respiratoria fueron el 9.5% (97 casos).

El tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 625 ± 852 días (media de 1.71 años), r (30 - 3409) días.

La edad media de los pacientes fue de 59.7 ± 21.7 años, r (16 - 100) años. La edad media de diagnóstico fue: 44.2 ± 24.7 años, r (0 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología respiratoria: 32.3 ± 25.7 años, r (0 - 85) años, presentando un retraso en el diagnóstico de 11.8 ± 15.5 años, r (0 - 77) años.

El índice de masa corporal de toda la muestra fue: 24.1 ± 4.9 Kg/m², r (12 - 59) Kg/m². El peso medio fue de: 64.6 ± 14.7 Kg, r (28 - 155) Kg y altura media de 161 ± 9.2 cm, r (125 - 193) cm.

El número de pacientes que fumaban o habían fumado fue de 343 pacientes (33.6%), siendo ex fumadores 257 (25.2%) y fumadores en activo el 86 (8.4%); frente a la mayoría 675 pacientes (66.1%) que no habían fumado nunca.

La expectoración diaria se daba en 608 pacientes (59.5%), 323 pacientes presentaban expectoración ocasional (31.6%). Los pacientes no expectoradores eran 90, el 8.8% del total. El tipo de expectoración más frecuente fue la blanca amarillenta: 343 (33.6%), seguida de la blanca: 316 (31.0%), y amarilla o verdosa: 272 (26.6%) de los registros.

La hemoptisis se presentaba en: 328 pacientes, el 32.1%. En forma de hemoptisis ocasional: 281 (27.5%) o hemoptisis frecuente: 47 (4.6%); frente a la mayoría de pacientes que no habían presentado hemoptisis: 692 (67.8%).

La sinusitis se presentaba en el 30.9% de los registros: 315 pacientes.

La localización anatómica de las bronquiectasias, obtenidas por los estudios de imagen permitieron su clasificación en: BQ bilaterales: 461(45.2%) y BQ difusas: 331 (32.4%) y BQ localizadas: 226 (22.1%).

a) Etiologías.

Las principales entidades identificadas como causa de BQ fueron: Idiopáticas: 250 (24.5%), fibrosis quística: 162 (15.9%), Infecciones: 276 (27.0%), Inmunodeficiencias primarias: 94 (9.2%), EPOC: 76 (7.4%), Asma + ABPA: 46 (4.5%), patología del cilio: 36 (3.5%) y otros: 81 casos (7.9%).

Dentro de las exploraciones realizadas para diagnosticar pacientes de etiología idiopática o desconocida se habían realizado: Investigación de micobacterias: 199 pacientes (79.6%), prueba del sudor: 151 pacientes (60.4%), estudio genético de fibrosis quística: 60 pacientes (24.0%), niveles de inmunoglobulinas: 199 pacientes (79.6%), subclases de IgG: 169 pacientes (67.6%), Respuesta a vacunas: 102 pacientes (40.8%), niveles de alfa1 antitripsina (AAT): 182 pacientes (72.8%), fenotipos de AAT: 94 pacientes (37.6%), prueba de la sacarina: 38 pacientes (15.2%), microscopía electrónica: 16 casos (6.4%), IgE para *Aspergillus spp* (ABPA): 179 casos (71.6%) e IgE específica: 150 casos (60.0%), pHmetría: 2 pacientes (0.8%) y manometría esofágica: 2 casos (0.8%).

Los pacientes con bronquiectasias secundarias a causa infecciosa fueron: 276 casos (27.0%). Infección tuberculosa: 161 casos (58.3%) del total de las infecciones; Infección por Micobacterias no tuberculosas: 1 casos (0.1%), infecciones de la infancia: 89 pacientes (32.2%) y se distribuyeron a razón de: Sarampión 15 casos, Tosferina 15 pacientes, Adenovirus 1 caso, difteria 2 casos y varicela 3 casos.

Dentro de otras causas infecciosas están las neumonías necrotizantes en total: 26 pacientes (2.5%) y dentro de éstas: neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus*: 1 casos (0.1%), *Haemophilus influenzae*: 1 casos (0.1%) y bacterias anaerobias: 2 (0.2%). Bronquiectasias secundarias a infecciones micóticas se obtuvieron 3 casos (0.3%): 1 caso de aspergilosis y 2 casos secundarios a hongos no filiados.

Finalmente, como causa infecciosa poco frecuente un caso de Hidatidosis pulmonar (0.1%) del total de causas infecciosas y 7 casos de rinosinusitis purulenta (0.7%).

Los casos obtenidos de patología obstructiva de vía aérea como causa de BQ se contabilizaron en: 122 (11.9%). La más prevalente fue la EPOC: 76 casos (7.4%), asma 43 (4.2%) y aspergilosis broncopulmonar alérgica: 6 casos (0.6%).

Las BQ como causa de patología aspirativa: neumonitis inflamatoria aspirativa: 9 casos, neumonitis química por reflujo gastroesofágico: 12, neumonitis por inhalación de gases: 4; y por inhalación de drogas: 1 caso.

Las malformaciones congénitas que asociaban la coexistencia de BQ fueron: Malformaciones traqueo-bronquiales: 8 casos, síndrome de *Mounier-Kuhn*: 2, *malformación bronquio-traqueal*: 1, fistula traqueo-esofágica: 1, malformaciones vasculares: 2, Secuestro pulmonar: 1, síndrome de Sawyer-James-McLeod: 1 y síndrome de uñas amarillas: 3 casos.

Las alteraciones genéticas registradas asociadas a BQ se encontraron en 204 pacientes (19.9% del total). Como patologías principales dentro de este grupo están: fibrosis quística: 162 casos (15.9%), déficit de alfa-1 antitripsina: 5 (0.5%), síndrome de Kartagener: 8 (0.8%) y enfermedad de cilio inmóvil: 29 (2.8%).

La frecuencia de inmunodeficiencias –primarias y secundarias- como causa de bronquiectasias fueron 106 casos (10.3%). Se distribuyeron así: 82 casos de déficit aislado de inmunoglobulinas, 21 casos de inmunodeficiencia común variable; déficit de complemento: 2. Las inmunodeficiencias secundarias con bronquiectasias fueron debidas a: VIH: 3 casos, post-trasplante: 3 y 1 caso de síndrome de Griselli.

Las bronquiectasias en las enfermedades sistémicas y conectivopatías se han registrado en: 38 casos de BQ secundarias a estas patologías (3.7%). Se han distribuido de este modo: Enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn: 1 caso, Colitis ulcerosa: 4 casos. Conectivopatías: 38 casos, distribuidos así: síndrome de Sjögren: 6 casos, lupus eritematoso sistémico: 2, artritis reumatoide: 18 y polimialgia reumática: 1.

Las vasculitis sistémicas como causa de bronquiectasias registrados en total fueron: 4. Se distribuyeron del modo siguiente: 1 casos de Wegener (0.1%), Beçet: 1 (0.1%), sarcoidosis: 1 (0.1%) y panbronquiolitis difusa: 1 (0.1%).

Otras patologías minoritarias fueron: 1 caso en contexto de fibrosis pulmonar y otro caso secundario a neoplasia no pulmonar.

b) Tasa de Exacerbaciones.

Las exacerbaciones, a nivel global, se daban en 329 pacientes (32.2%); obteniéndose una tasa media de 2.82 ± 2.1 exacerbaciones / año, r (1 - 15) exacerbaciones / año.

c) Colonización bronquial y microbiología.

La colonización bronquial crónica se registró en 425 pacientes (41.6%). Por el contrario, no se evidenció colonización bronquial en los cultivos realizados en 189 pacientes (18.5%). La colonización bronquial ocasional se dio en 41 pacientes (4.0%). Por otro lado, se registraron 78 pacientes como no expectoradores (7.6%) y en 288 casos de pacientes con expectoración no se cursó ninguna muestra de esputo (28.2%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 268 (26.2%), *Haemophilus influenzae*: 133 (13%), *Staphylococcus aureus*: 100 (9.8%), *Candida spp*: 94 (9.2%), *Aspergillus spp*: 72 (7.1%), *Streptococcus pneumoniae*: 66 cultivos (6.5%), *Xanthomonas maltophilia*: 21 (2.1%), *Moraxella catarrhalis*: 13 casos (1.3%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 11 casos (1.1%), *Escherichia coli*: 10 (1.0%), *MRSA*: 10 (1.0%), *Acinetobacter spp*: 8 (0.8%), *Micobacterias atípicas*: 8 (0.8%), *Klebsiella pneumoniae*: 8 (0.8%), *Serratia spp*: 7 (0.7%), *Pseudoallescheria boydii*: 4 (0.4%), *Scedosporium spp*: 3 casos: (0.3%), *Bordetella spp*: 2 (0.2%), *Proteus spp*: 2 (0.2%), *Nocardia spp*: 2 casos (0.2%), *Penicillium spp*: 1 (0.1%) y *Burkholderia cepacia*: 1 (0.1%).

Sobre el antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvieron resistencias a: Amoxicilina-clavulánico: 86%, Imipenem: 4.8%, Meropenem: 3.6%, Ceftriaxona:

10.1%, Gentamicina: 4.8%, Amikacina: 2.4% Tobramicina: 6.1%, Cotrimoxazol: 41%, Vancomicina: 3.8, Colimicina: 1.2%, Ciprofloxacino: 20% y Levofloxacino: 12.8%.

d) Función Pulmonar.

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.618 ± 1.060 litros, r (0.203 - 6.600) litros. El valor porcentual del FCV% fue de: 70.8 ± 19.3%, r (17 - 100) %. El FEV1 fue de: 1.854 ± 0.945 litros r (0.094 - 5.450) litros. El porcentaje del FEV% fue de: 65.6 ± 23.6%, r (11 - 100)%; predominando el patrón restrictivo / no obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 273 casos, el 26.7% de los pacientes. La DLCO (difusión de CO) se registró en 45 casos (4.4%) y se encontró normal con un valor medio de 89%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

e) Tratamientos.

Los cuatro tratamientos planteados en nuestra base de datos fueron: antibióticos, broncodilatadores, cirugía y antiinflamatorios.

Los antibióticos vía oral se usaron en 965 casos (94.5%). 779 casos en contexto de agudización infecciosa (70.8%), 43 pacientes lo hacían de forma continuada (4.2%) y 143 pacientes cumplían ciclos fijos de tratamiento antibiótico oral (14.0%).

El antibiótico inhalado vía nebulizada de forma continuada lo tenían prescrito 172 pacientes (16.8%); mientras que en forma de ciclos había 45 casos registrados (4.4%); frente a 723 pacientes que no hacían antibiótico inhalado (70.8%).

Los antibióticos vía intravenosa en contexto de agudizaciones se dieron en 524 (51.3%) de los pacientes.

El 69.5% de los pacientes (710 casos), tomaban tratamiento broncodilatador de forma habitual; frente a los 632 (61.9%) que tenían tratamiento crónico con corticosteroides inhalados.

Otro tratamiento farmacológico en pacientes con BQ fueron los antiinflamatorios bronquiales. En nuestro registro se obtuvieron 28 casos (2.7%).

El tratamiento quirúrgico consistía en dos opciones: 1) cirugía de resección de bronquiectasias donde se registraron 39 pacientes (3.8%) y 2) trasplante pulmonar: 2 casos (0.2%).

B. Subgrupo de Seguimiento: Etiología Idiopática (Grupo 1).

Dentro de este subgrupo se registraron 250 casos (24.4%). Por sexo se distribuyeron entre: 158 mujeres (63.2%) y 92 hombres (36.8%). El número de fallecidos fue de 35 casos (14.0%).

La edad media del grupo fue de: 64.7 ± 17.8 años, r (18 - 99) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue 49.8 ± 19.4 años, r (2 - 85) años. La edad de inicio de

sintomatología fue: 37.1 ± 23.8 años, r (0 - 85) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.6 ± 15.8 años, r (0- 76) años.

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 250 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 650 ± 852 días (media 1.8 años), r (31 - 3306) días.

El IMC medio fue de 25.4 ± 4.9 kg/m², r (15 - 59) kg /m²; con un peso de 66.9 ± 14.7 kg, r (40 - 155) kg y una altura media de: 160 ± 8.5 cm, r (141 - 193) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores 22 casos (8.8%), ex fumadores: 57 (22.8%) y no fumadores: 170 (68.0%).

La expectoración diaria se registró en 140 casos (56.0%), ocasional: 86 casos (34.4%) y no expectoradores: 24 (9.6%). Las características de la expectoración variaban entre: blanca 84 casos (33.6%), blanco-amarillenta: 93 (37.2%), amarilla o verde: 49 (19.6%) y 24 pacientes no expectoradores (9.6%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 69 casos (27.6%), hemoptisis frecuente: 15 casos (6.0%) y 165 paciente no presentaban hemoptisis (66.0%).

La sinusitis apareció en 67 casos (26.8%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 60 casos (24.0%), BQ bilaterales: 128 (51.2%) y BQ Difusas: 60 (24.0%).

Las **exploraciones complementarias** requeridas para clasificar como “etiología idiopática” se realizaron del siguiente modo: 1) Investigación de micobacterias: 199 pacientes (79.6%), 2) prueba del sudor: 151 pacientes (60.4%), 3) estudio genético de fibrosis quística: 60 pacientes (24.0%), 4) niveles de inmunoglobulinas: 199 pacientes (79.6%), 5) subclases de IgG: 169 pacientes (67.6%), 6) Respuesta a vacunas: 102 pacientes (40.8%), 7) niveles de alfa1 antitripsina (AAT): 182 pacientes (72.8%), 8) fenotipos de AAT: 94 pacientes (37.6%), 9) prueba de la sacarina: 38 pacientes (15.2%), 10) microscopía electrónica: 16 casos (6.4%), 11) IgE para *Aspergillus spp* (ABPA): 179 casos (71.6%), 12) IgE específica: 150 casos (60.0%), 13) pHmetría: 2 pacientes (0.8%) y 14) manometría esofágica: 2 casos (0.8%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.593 ± 0.977 litros, r (0.203 - 5.500) litros. El porcentaje del FVC% fue: $74.0 \pm 18.5\%$, r (20 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 1.863 ± 0.869 litros, r (0.112 - 5.000) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $71.9 \pm 14.7\%$, r (26 - 100) %; predominando el patrón restrictivo / no obstructivo. La prueba broncodilatadora era positiva en 50 pacientes, el 20%. La DLCO (difusión de CO) se registró en 13 casos (5.2%) y se encontró en rango de la normalidad con un valor medio de 81%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 76 casos (30.4%). La colonización bronquial intermitente se registró en 14 casos (5.6%), colonización inicial: 2 (0.8%) y pacientes no expectoradores: 22 casos (8.8%). Asimismo, había 81 casos (32.4%) en los cuales no se había cursado ninguna muestra de esputo.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 93 pacientes (37.2%), con una media de 2.48 ± 1.8 exacerbaciones al año, r (1 - 9) exacerbaciones/ año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 46 (18.4%), *Haemophilus influenzae*: 32 (12.8%), *Streptococcus pneumoniae*: 13 cultivos (5.2%). *Staphylococcus aureus*: 10 (4.0%), *Candida spp*: 8 (3.2%), *Aspergillus spp*: 5 (2.0%), *Acinetobacter spp*: 4 (1.6%), *Escherichia coli*: 2 (0.8%), MRSA: 2 (0.8%), *Nocardia spp*: 1 (0.4%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.4%), *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.4%), *Bordetella spp*: 1 (0.4%), *Pseudoallescheria boydii*: 1 (0.4%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 1 (0.4%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (0.4%) y *Micobacterias atípicas*: 1 (0.4%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 223 casos (89.2%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 177 (70.8%). Antibiótico oral continuado: 4 casos (1.6%) y antibiótico oral cíclico: 42 (16.8%). Antibiótico inhalado: 29 pacientes (11.6%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 19 (7.6%), antibiótico inhalado cíclico: 10 (4.0%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 99 casos (39.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 162 pacientes (64.8%), los corticoides inhalados: 140 (56.0%).

El uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fue: 6 casos (2.4%).

El tratamiento quirúrgico: no se registraron casos de trasplante pulmonar en este grupo.

Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 10 casos (4.0%).

C. Subgrupo de Seguimiento: Etiología Fibrosis Quística – FQ (Grupo 2).

Dentro de este grupo se registraron 162 casos (15.8%). Por sexo se distribuyeron en: 70 mujeres (43.2%) y 92 hombres (56.8%). Por edad: 53 casos de FQ del adulto (32.7%) y FQ de la infancia: 109 pacientes (67.3%). El número de fallecidos fue de 21 casos (13.0%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 162 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 541 ± 767 días (media 1.48 años), r (40 - 3113) días.

La edad media del grupo fue de: 33.8 ± 14.9 años, r (16 - 86) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue: 15.1 ± 19.4 años, r (0 - 87) años. La edad de inicio de sintomatología fue: 6.8 ± 13.1 años r (0 - 71) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 8.3 ± 13.6 años, r (0 - 77) años.

El IMC medio fue de: 20.9 ± 4.0 kg/m², r (12 - 33) kg/m³; con un peso de: 57.1 ± 13.5 kg, r (31 - 102) kg y una altura media de: 162 ± 10.4 cm, r (125 - 183) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 7 casos (4.3%), ex fumadores: 11 (6.8%) y no fumadores: 143 (88.3%).

La expectoración diaria se registró en 123 casos (75.9%), ocasional: 37 casos (22.8%) y no expectoradores: 2 (1.2%). Por el tipo de expectoración se distribuía: Blanca: 19 casos (11.7%), blanca-amarilla: 45 (27.8%), amarilla-verde: 96 (59.3%) y no expectoradores: 2 casos (1.2%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 51 casos (31.5%), hemoptisis frecuente: 4 casos (2.5%) y 107 pacientes no presentaban hemoptisis (66.0%).

La sinusitis apareció en 106 casos (65.4%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 8 casos (4.9%), BQ bilaterales: 27 (16.7%) y BQ Difusas: 127 (78.4%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.905 ± 1.135 litros, r (0.550 – 2.905) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $69.1 \pm 20.2\%$, r (17 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 2.034 ± 0.998 litros, r (0.400 – 4.480) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $59.3 \pm 24.5\%$, r (14 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 36 pacientes (22.2%).

La DLCO se registró en 5 casos (3.0%) y se encontró severamente disminuida con un valor medio de 26%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 126 casos (77.8%). La colonización bronquial intermitente se registró en 2 casos (1.2%) y pacientes no colonizados: 34 casos (21.0%).

Las exacerbaciones anuales se dieron en 27 pacientes (16.6%), con una media de 2.5 ± 1.6 exacerbaciones al año, r (1 - 5) exacerbaciones/año.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 68 (42.0%), *Staphylococcus aureus*: 74 (45.7%), *Candida spp*: 62 (38.3%), *Aspergillus spp*: 30 (18.5%), *Haemophilus influenzae*: 14 (8.6%), MRSA: 7 (4.3%), *Xanthomonas maltophilia*: 10 (6.2%), *Burkholderia cepacia*: 1 (0.6%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 4 (2.5%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 cultivos (2.5%), Micobacterias atípicas: 1 (0.6%), *Pseudoallescheria boydii*: 1 (0.6%), *Serratia spp*: 2 (1.2%), *Klebsiella pneumoniae*: 2 (1.2%), *Escherichia Coli*: 1 (0.6%) y *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.6%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 161 casos (99.4%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 134 (82.7%). Antibiótico oral continuado: 18 casos (11.1%) y antibiótico oral cíclico: 9 (5.6%). Antibiótico inhalado: 97 pacientes (59.8%), distribuidos: Antibiótico inhalado

continuado: 84 (51.9%), antibiótico inhalado cíclico: 13 (8.0%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones. 130 casos (80.2%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 124 pacientes (76.5%), los corticoides inhalados: 115 (71.0%).

Los usos de antiinflamatorios bronquiales en este grupo fueron: 6 casos (3.7%).

El tratamiento quirúrgico: se registraron 2 casos de trasplante pulmonar (1.2%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 4 casos (2.5%).

a) Subgrupo de Seguimiento: Fibrosis Quística del Adulto (Grupo 2A).

Dentro de este subgrupo se registraron 53 casos (32.7%). Por sexo se distribuyeron entre: 25 mujeres (47.2%) y 28 hombres (52.8%). El número de fallecidos fue de 6 casos (11.3%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 53 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 618 ± 871 días (media 1.7 años), r (40 - 3113) días.

La edad media del subgrupo fue de: 48.0 ± 16.9 años, r (20 - 86) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 37.7 ± 18.5 años, r (17 - 87) años. La edad

de inicio de sintomatología fue de media: 17.2 ± 18.6 años, r (0 - 71) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de: 20.5 ± 17.9 años, r (0 - 77) años.

El IMC medio fue: 23.8 ± 4.5 kg/m², r (14 - 33) kg/m²; con un peso medio de: 66.1 ± 14.1 kg, r (36 - 102) kg; y altura media de: 164 ± 8.9 cm, r (145 - 183) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 3 casos (5.7%), ex fumadores: 8 (15.1%) y no fumadores: 42 (79.2%).

La expectoración diaria se registró en 35 casos (66%), ocasional: 16 casos (30.2%) y no expectoradores: 2 (3.8%). El tipo de expectoración se distribuía: Blanca: 12 casos (22.6%), blanca-amarilla: 16 (30.2%), amarilla-verde: 23 (43.4%) y no expectoradores: 2 casos (3.8%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 19 casos (35.8%), hemoptisis frecuente: 2 casos (3.8%) y 32 pacientes no presentaban hemoptisis (60.4%).

La sinusitis apareció en 35 casos (66%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 5 casos (9.4%), BQ bilaterales: 17 (32.1%) y BQ Difusas: 31 (58.5%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.069 ± 1.226 litros, r (0.950 - 5.400) litros. El porcentaje del FVC% fue: 73.5 ± 19.4%, r (32 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 2.178 ± 1.088 litros, r (0.700 - 4.390) litros. El porcentaje del FEV1% fue: 65.9 ± 24.1%, r (24 - 100) %; predominando el patrón restrictivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 12 pacientes (22.6%). La DLCO (difusión de CO) se registró en 1 casos (0.5%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 55%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 10 pacientes (18.9%), con una media de 1.0 ± 0 exacerbaciones al año, r (1 - 1) exacerbaciones / año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 33 casos (62.3%). La colonización bronquial intermitente se registró en 2 casos (3.8%) y pacientes no colonizados: 20 casos (37.7%). No expectoradores: 2 pacientes (3.8%)

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 14 (26.4%), *Staphylococcus aureus*: 18 (34.0%), *Candida spp*: 12 (22.6%), *Aspergillus spp*: 5 (9.4%), *Haemophilus influenzae*: 4 (7.5%), *Xanthomonas maltophilia*: 3 (5.7%), *Micobacterias atípicas*: 1 (1.9%), MRSA: 1 (1.9%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 1 (1.9%) y *Serratia spp*: 1 (1.9%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 53 casos (100%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 42 (79.2%). Antibiótico

oral continuado: 6 casos (11.3%) y antibiótico oral cíclico: 5 (9.4%). Antibiótico inhalado: 20 pacientes (37.8%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 18 (34.0%), antibiótico inhalado cíclico: 2 (3.8%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 34 casos (64.2%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 39 pacientes (73.6%), los corticoides inhalados: 37 (69.8%).

No se registraron casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este subgrupo (0%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar ni de cirugía de resección pulmonar en este grupo.

b) Subgrupo de Seguimiento: Fibrosis Quística de la Infancia (Grupo 2B).

Dentro de este subgrupo se registraron 109 casos (67.2%). Por sexo se distribuyeron entre: 45 mujeres (41.3%) y 64 hombres (58.7%). El número de fallecidos fue de 15 casos (13.8%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 109 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 504 ± 713 días (media 1.38 años), r (41 - 2884) días.

La edad media del subgrupo fue de: 26.9 ± 6.94 años, r (16 - 40) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 4.1 ± 4.8 años, r (0 - 16) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media 1.7 ± 3.1 años, r (0 - 11) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 2.3 ± 3.8 años, r (0 - 16) años.

El IMC medio fue de: 19.5 ± 2.9 kg/m², r (12 - 28) kg/m²; con un peso de: 52.8 ± 10.9 k, r (31 - 78) kg y una altura media de: 161 ± 11.0 cm, r (125 - 181) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 4 casos (3.7%), ex fumadores: 3 (2.8%) y no fumadores: 101 (92.7%).

La expectoración diaria se registró en 88 casos (80.7%), ocasional: 21 casos (19.3%) y no expectoradores: 0. Por color la expectoración se dividió en: Blanca: 7 pacientes (6.4%), blanca-amarillenta: 29 (26.6%), Amarilla o verde: 73 casos (67.0%) y no expectoradores: 0.

La hemoptisis ocasional se identificó en 32 casos (29.4%), hemoptisis frecuente: 2 casos (1.8%) y 75 pacientes no presentaban hemoptisis (68.8%).

La sinusitis apareció en 71 casos (65.1%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 3 casos (2.8%), BQ bilaterales: 10 (9.2%) y BQ Difusas: 96 (88.1%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.827 ± 1.087 litros, r (0.550 – 5.530) litros. El porcentaje del FVC% fue: $67.1 \pm 20.4\%$, r (17 - 100) %. El valor absoluto del FEV1 fue: 1.966 ± 0.950 litros, r (0.400 - 4.480) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $56.1 \pm 24.1\%$, r (14 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 24 casos (22%). La DLCO se registró en 4 casos (3.6%) y se encontró gravemente disminuida con un valor medio de 44%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 17 pacientes (15.5%), con una media de 2.91 ± 1.6 exacerbaciones al año r (1 - 5) exacerbaciones/ año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 95 casos (87.2%). No hubo casos de colonización bronquial intermitente. Los pacientes no colonizados fueron: 14 casos (12.8%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Staphylococcus aureus*: 56 (51%), *Pseudomonas aeruginosa*: 54 (49%), *Candida spp*: 50 (45.9%), *Aspergillus spp*: 25 (22.9%), *Haemophilus influenzae*: 10 (9.2%), *Xanthomonas maltophilia*: 7 (6.4%), MRSA: 6 (5.5%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (2.8%), *Streptococcus pneumoniae*: 4 (3.7%), *Pseudoallescheria boydii*: 1 (0.9%),

Burkholderia cepacia: 1 (0.9%), *Escherichia coli*: 1 (0.9%), *Serratia spp*: 1 (0.9%) y *Moraxella catarrhalis*: 1 (0.9%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 108 casos (99.1%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 92 (84.4%). Antibiótico oral continuado: 12 casos (11.0%) y antibiótico oral cíclico: 4 (3.7%). Antibiótico inhalado: 77 pacientes (70.7%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 66 (60.6%), antibiótico inhalado cíclico: 11 (10.1%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 96 casos (88.1%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 85 pacientes (78.0%), los corticoides inhalados: 78 (71.6%).

Se registraron 6 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este subgrupo (5.5%).

El tratamiento quirúrgico: Se registraron 2 casos de trasplante pulmonar (1.8%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 4 casos (3.7%).

D. Subgrupo de Seguimiento: Etiología Infecciosa (Grupo 3).

Dentro de este grupo se registraron 276 casos (27.0%). Las principales entidades comprendidas en este grupo fueron: Infección tuberculosa: 161 casos (58.3%), e

infección no tuberculosa (micobacterias atípicas, infecciones de la infancia, neumonía necrotizante e infecciones micóticas): 115 casos (41.7%).

De los 276 pacientes de etiología infecciosa (subgrupo 3), se distribuyeron por sexo así: 117 hombres (42.4%) y 159 mujeres (57.6%). El número de fallecidos fue de 67 casos (24.3%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 276 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 588 ± 808 días (media 1.6 años), r (30 - 3409) días.

La edad media del grupo fue de: 68.1 ± 18.0 años, r (10 - 99) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 51.5 ± 21.5 años, r (0 - 88) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media: 36.8 ± 25.0 años, r (0 - 85) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 14.7 ± 18.3 años, r (0 - 75) años.

El IMC medio fue de: 24.4 ± 4.5 kg/m², r (13-41) kg/m²; con un peso de 64.9 ± 14.1 kg, r (28 - 130) kg; y altura medios de: 160 ± 9.0 cm, r (137 - 189) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 20 casos (7.2%), ex fumadores: 77 (27.9%) y no fumadores: 179 (64.9%).

La expectoración diaria se registró en 151 casos (54.7%), ocasional: 97 casos (35.1%) y no expectoradores: 28 (10.1%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 102 pacientes (37.0%), blanca-amarillenta: 90 (32.6%), Amarilla o verde: 56 casos (20.3%) y no expectoradores: 28 (10.1%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 94 casos (34.1%), hemoptisis frecuente: 19 casos (6.9%) y 163 pacientes no presentaban hemoptisis (59.1%).

La sinusitis apareció en 49 casos (17.8%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 91 casos (33.0%), BQ bilaterales: 120 (43.5%) y BQ Difusas: 65 (23.6%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.410 ± 0.960 litros, r (0.660 - 6.420) litros. El porcentaje del FVC% fue: 69.5 ± 19.1%, r (19 -100) %. El FEV1 absoluto fue: 1.699 ± 0.827 litros, r (0.500 - 5.450) litros. El porcentaje del FEV1% fue: 65.9 ± 22.5%, r (18 - 100) %; predominando el patrón restrictivo. La DLCO se registró en 11 casos (3.9%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 58%. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 80 casos, el 29.0% de los casos. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 95 pacientes (34.4%), con una media de 2.61 ± 1.5 exacerbaciones/año, r (1 - 10) exacerbaciones al año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 96 casos (34.8%). La colonización bronquial intermitente se registró en 9 casos (3.3%), colonización inicial: 11 (4.0%) y pacientes no colonizados: 39 casos (14.1%). El resto eran no expectoradores: 25 pacientes (9.1%) y en 96 casos (34.8%) no se obtuvieron o no se cursaron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 78 (28.3%), *Haemophilus influenzae*: 36 (13.0%), *Streptococcus pneumoniae*: 18 cultivos (6.5%), *Aspergillus spp*: 20 (7.2%), *Candida spp*: 12 (4.3%), *Staphylococcus aureus*: 8 (2.9%), *Micobacterias atípicas*: 4 (1.4%), *Moraxella catarrhalis*: 3 (1.1%), *Xanthomonas maltophilia*: 5 (1.8%), *Klebsiella pneumoniae*: 4 (1.4%), *Escherichia coli*: 4 (1.4%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (1.1%), *Scedosporium spp*: 3 (1.1%), *Acinetobacter spp*: 2 (0.7%), *Serratia spp*: 2 (0.7%), *Pseudoallescheria boydii*: 2 (0.7%), *Proteus spp*: 1 (0.4%) y *Nocardia spp*: 1 (0.4%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 259 casos (93.8%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 203 (73.6%). Antibiótico oral continuado: 11 casos (4.0%) y antibiótico oral cíclico: 45 (16.3%). Antibiótico inhalado: 40 pacientes (14.5%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 29 (10.5%), antibiótico inhalado cíclico: 11 (4.0%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 122 casos (44.2%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 188 pacientes (68.1%), los corticoides inhalados: 159 (57.6%).

Se registraron 6 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.2%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar (0%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 12 casos (4.3%).

a) Subgrupo de Seguimiento: Infección Tuberculosa – Infección TBC (Grupo 3A).

Dentro de este subgrupo se registraron 161 casos (15.8%). Por sexo se distribuyeron entre: 71 hombres (44.1%) y 90 mujeres (55.6%). El número de fallecidos fue de 52 casos (32.3%).

La edad media del subgrupo fue de: 73.5 ± 13.3 años, r (29 - 99) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 58.0 ± 17.1 años, r (4 - 88) años. La edad de inicio de sintomatología fue de media: 43.9 ± 23.0 años, r (23.0) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de: 14.1 ± 18.0 años r (0-70) años.

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 161 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de: 701 ± 875 días (media 1.9 años), r (30 - 3113) días.

El IMC medio fue de: 24.7 ± 4.39 kg/m², r (16 - 41) kg/m²; con un peso de: 65.4 ± 13.9 kg, r (33 - 116) Kg; y altura media de: 160 ± 8.9 cm, r (137 - 189) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 15 casos (9.3%), ex fumadores: 44 (27.3%) y no fumadores: 102 (63.4%).

La expectoración diaria se registró en 74 casos (46.0%), ocasional: 64 casos (39.8%) y no expectoradores: 23 (14.3%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 62 pacientes (38.5%), blanca-amarillenta: 47 (29.2%), Amarilla o verde: 29 casos (18.0%) y no expectoradores: 23 (14.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 52 casos (32.3%), hemoptisis frecuente: 11 casos (6.8%) y 98 pacientes no presentaban hemoptisis (60.9%).

La sinusitis apareció en 23 casos (14.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 57 casos (35.4%), BQ bilaterales: 69 (42.9%) y BQ Difusas: 35 (21.7%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.290 ± 0.871 litros, r (0.700 - 5.310) litros. El porcentaje del FVC% fue: $67.9 \pm 17.4\%$, r (19 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 1.609 ± 0.761 litros, r (0.500 - 4.560) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $65.3 \pm 21.5\%$, r (18 - 100) %; predominando el patrón no obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 41 pacientes, el 25.5% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 1 casos (0.6%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 69%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 46 pacientes (28.6%), con una media de 2.14 ± 1.0 exacerbaciones al año, r (1 - 5) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 47 casos (29.2%). La colonización bronquial ocasional se registró en 5 casos (3.1%), colonización intermitente: 7 (4.3%) y pacientes no colonizados: 20 casos (12.4%). Asimismo, había 21 pacientes no expectoradores (13.0%) y en 63 casos (39.1%) no se cursaron ni se obtuvieron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 38 (23.6%), *Haemophilus influenzae*: 17 (10.6%), *Aspergillus spp*: 10 (6.2%), *Streptococcus pneumoniae*: 9 cultivos (5.6%), *Candida spp*: 6 (3.7%), *Xanthomonas maltophilia*: 4 (2.5%), *Klebsiella pneumoniae*: 3 (1.9%), *Micobacterias atípicas*: 2 (1.2%), *Scedosporium spp*: 2 (1.2%), *Staphylococcus aureus*:

1 (0.6%), *Alcaligenes xylooxidans*: 1 (0.6%), *Escherichia coli*: 1 (0.6%) y *Acinetobacter spp*: 1 (0.6%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 154 casos (95.7%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 120 (74.5%). Antibiótico oral continuado: 5 casos (3.1%) y antibiótico oral cíclico: 29 (18.0%). Antibiótico inhalado: 19 pacientes (11.8%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 13 (8.1%), antibiótico inhalado cíclico: 6 (3.7%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 80 casos (49.7%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 113 pacientes (70.2%), los corticoides inhalados: 88 (54.7%).

Se registraron 1 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (0.6%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar (0%). Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 5 casos (3.1%).

b) Subgrupo de Seguimiento: Infección No Tuberculosa – Infección No TBC (Grupo 3B).

Dentro de este subgrupo se registraron 115 casos (11.3%). Por sexo se distribuyeron entre: 46 hombres (40.0%) y 69 mujeres (60.0%). El número de fallecidos en el grupo fue de 15 casos (13.0%).

La edad media del subgrupo fue de: 60.4 ± 20.8 años, r (16 - 90) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 42.5 ± 23.7 años, r (0 - 84) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 26.8 ± 24.2 años, r (0 - 79) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de: 15.7 ± 18.8 años, r (0 - 75) años.

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 115 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 429 ± 676 días (media 1.2 años), r (32 - 3409) días.

El IMC medio fue de: 24.1 ± 4.7 kg/m², r (13 - 41) kg/m²; con un peso de: 64.1 ± 14.3 kg, r (28 - 130) kg; y altura medios de: 161 ± 9.1 cm, r (138 - 187) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 5 casos (4.3%), ex fumadores: 33 (28.7%) y no fumadores: 77 (67.0%).

La expectoración diaria se registró en 77 casos (67.0%), ocasional: 33 casos (28.7%) y no expectoradores: 5 (4.3%).

Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 40 pacientes (34.8%), blanca-amarillenta: 43 (37.4%), Amarilla o verde: 27 casos (23.5%) y no expectoradores: 5 (4.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 42 casos (36.5%), hemoptisis frecuente: 8 casos (7.0%) y 65 pacientes no presentaban hemoptisis (56.5%).

La sinusitis apareció en 26 casos (22.6%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 34 casos (29.6%), BQ bilaterales: 51 (44.3%) y BQ Difusas: 30 (26.1%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.569 ± 1.050 litros, r (0.660 - 2569) litros. El porcentaje del FVC% fue: $71.7 \pm 21.0\%$, r (20 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 1.819 ± 0.898 litros, r (0.560 – 5.450) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $66.7 \pm 23.9\%$, r (22 - 100) %; predominando el patrón no obstructivo. La prueba broncodilatadora era positiva en el 39 paciente, un 33.9% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 10 casos (8.6%) y se encontró moderadamente disminuida con un valor medio de 63%. La saturación media de oxígeno estaba en el 95%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 49 pacientes (42.6%), con una media de 2.93 ± 1.7 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 49 casos (42.6%). La colonización bronquial ocasional se registró en 6 casos (5.2%), colonización intermitente: 2 (1.7%) y pacientes no colonizados: 19 casos (16.5%). Asimismo, había 4 pacientes no expectoradores (3.5%) y en 33 casos (28.7%) no se cursaron ni se obtuvieron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 40 (34.8%), *Haemophilus influenzae*: 19 (16.5%), *Streptococcus pneumoniae*: 9 (7.8%), *Aspergillus spp*: 10 (8.7%), *Staphylococcus aureus*: 7 (6.1%), *Moraxella catarrhalis*: 3 (2.6%), *Candida spp*: 6 (5.2%), *Micobacterias atípicas*: 2 (1.7%), *Escherichia coli*: 3 (2.6%), *Serratia spp*: 2 (1.7%), *Acinetobacter spp*: 1 (0.9%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 2 (1.7%), *Proteus spp*: 1 (0.9%), *Pseudoallescheria boydii*: 2 (1.7%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (0.9%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.9%), *Scedosporium spp*: 1 (0.9%) y *Nocardia spp*: 1 (0.9%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 105 casos (91.3%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 83 (72.2%). Antibiótico oral continuado: 6 casos (5.2%) y antibiótico oral cíclico: 16 (13.9%). Antibiótico inhalado: 21 pacientes (18.2%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 16 (13.9%), antibiótico inhalado cíclico: 5 (4.3%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 42 casos (36.5%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 75 pacientes (65.2%), los corticoides inhalados: 71 (61.7%).

Se registraron 5 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (4.3%).

El tratamiento quirúrgico se dio por cirugía de resección de BQ localizadas hubo 7 casos (6.1%). No se registraron casos de trasplante pulmonar (0%).

E. Subgrupo de Seguimiento: Inmunodeficiencias Primarias – IDP (Grupo 4).

Las inmunodeficiencias primarias están recogidas este subgrupo 4; se registraron 94 casos (9.21%). Por sexo se distribuyeron entre: 51 hombres (54.3%) y 43 mujeres (45.7%). El número de fallecidos fue de 17 casos (18.1%).

La edad media del subgrupo fue de: 55.0 ± 18.9 años, r (19 - 93) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue: 40.8 ± 20.1 años, r (1 - 80) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 29.7 ± 21.6 años, r (0 - 80) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 11.1 ± 11.1 años, r (0 - 50) años.

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 94 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 1009 ± 1148 días (media 2.76 años), r (37 - 3243) días.

El IMC medio fue de: 23.0 ± 4.6 kg/m², r (15 - 46) kg/m²; con un peso medio de: 63.7 ± 14.3 kg, r (40 -123) kg; y una altura de: 164 ± 9.5 cm, r (143 - 187) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 8 casos (8.5%), ex fumadores: 22 (23.4%) y no fumadores: 65 (68.1%).

La expectoración diaria se registró en 41 casos (43.6%), ocasional: 33 casos (35.1%) y no expectoradores: 20 (21.3%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 27 pacientes (28.7%), blanca-amarillenta: 27 (28.7%), Amarilla o verde: 20 casos (21.3%) y no expectoradores: 20 (21.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 9 casos (9.6%), hemoptisis frecuente: 2 casos (2.1%) y 83 pacientes no presentaban hemoptisis (88.3%).

La sinusitis apareció en 35 casos (37.2%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 17 casos (18.1%), BQ bilaterales: 60 (63.8%) y BQ Difusas: 17 (18.1%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.172 ± 1.216 litros, r (0.949 - 6.600) litros. El porcentaje del FVC% fue: $76.9 \pm 21.5\%$, r (17 - 100) %. El FEV1 absoluto fue de: 2.477 ± 1.117 litros, r (0.560 - 5.000) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $76.4 \pm 21.5\%$, r (17 - 100) %; predominando el patrón no obstructivo. La prueba broncodilatadora resultaba positiva en 24 pacientes, el 25.5% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 1 caso (1%), estado levemente disminuida con un valor medio del 71%. La saturación media de oxígeno estaba en el 96%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 37 pacientes (39.4%), con una media de 3.67 ± 2.5 exacerbaciones al año, r (1 - 6) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 30 casos (31.9%). La colonización bronquial ocasional se registró en 8 casos (8.5%), colonización intermitente: 2 (2.1%) y pacientes no colonizados: 26 casos (27.7%). Había 16 pacientes no expectoradores (17.0%) y en 13 casos no se obtuvieron o no se recogieron muestras de esputo (13.8%)

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Haemophilus influenzae*: 23 (24.5%), *Pseudomonas aeruginosa*: 13 (13.8%), *Streptococcus pneumoniae*: 13 (13.8%), *Aspergillus spp*: 6 (6.4%), *Xanthomonas maltophilia*: 4 (4.3%), *Staphylococcus aureus*: 4 (4.3%), *Candida spp*: 3 (3.2%), *Moraxella catarrhalis*: 3 (3.2%), *Acinetobacter spp*: 1 (1.1%), *Micobacterias atípicas*: 1

(1.1%), *Penicillium spp*: 1 (1.1%), *Serratia spp*: 1 (1.1%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (1.1%),

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 93 casos (98.9%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 66 (70.2%). Antibiótico oral continuado: 3 casos (3.2%) y antibiótico oral cíclico: 24 (25.5%). Antibiótico inhalado: 11 pacientes (11.7%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 7 (7.4%), antibiótico inhalado cíclico: 4 (4.3%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 40 casos (42.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 47 pacientes (50.0%), los corticoides inhalados: 45 (47.9%).

Se registraron 2 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.1%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 5 casos (5.3%).

F. Subgrupo de Seguimiento: Patología Obstructiva de Vías Aéreas (Grupo 5).

Los pacientes con patología obstructiva de las vías aéreas, ajustados por seguimiento, están recogidos en el grupo 5; se registraron 122 casos (11.9%). Por

patologías se dividieron: asma + ABPA: 46 (37.7%) y EPOC: 76 pacientes (62.3%). Por sexo se distribuyeron entre: 77 hombres (63.1%) y 45 mujeres (36.9%). El número de fallecidos fue de 32 casos (26.2%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 122 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 464 ± 640 días (media 1.3 años), r (33 - 3055) días.

La edad media del grupo fue de: 72.3 ± 15.1 años, r (16 - 100) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 61.9 ± 15.6 años, r (9 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 50.5 ± 21.7 años, r (0 - 82) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 11.3 ± 13.9 años, r (0 - 65) años.

El IMC medio fue de 25.5 ± 4.3 kg/m², r (15 - 35) kg/m²; con un peso medio de: 68.4 ± 12.7 kg, r (37 - 94) kg; y una altura de: 162 ± 7.7 cm, r (142 - 182) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 19 casos (15.6%), ex fumadores: 63 (51.6%) y no fumadores: 39 (32.0%).

La expectoración diaria se registró en 78 casos (63.9%), ocasional: 36 casos (29.5%) y no expectoradores: 8 (6.6%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca:

48 pacientes (39.3%), blanca-amarillenta: 49 (40.2%), Amarilla o verde: 17 casos (13.9%) y no expectoradores: 8 (6.6%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 32 casos (26.2%), hemoptisis frecuente: 2 casos (1.6%) y 88 pacientes no presentaban hemoptisis (72.1%).

La sinusitis apareció en 19 casos (15.6%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 22 casos (18.0%), BQ bilaterales: 78 (63.9%) y BQ Difusas: 22 (18.0%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.281 ± 0.900 litros, r (0.228 – 4.250) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $64.1 \pm 19.1\%$, r (26 - 100) %. El FEV1 absoluto fue: 1.365 ± 0.691 litros, r (94 - 3.160) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $53.0 \pm 21.5\%$, r (16 - 100) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora era significativa en 52 pacientes, el 42.6% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (3.2%) y siendo la media 88%. La saturación media de oxígeno estaba en el 93%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 25 pacientes (20.5%), con una media de 3.44 ± 2.9 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones/ año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 32 casos (26.2%). La colonización bronquial ocasional se registró en 3 casos (2.5%), colonización intermitente: 1 (0.8%) y pacientes no colonizados: 9 casos (7.4%). Se registraron 8 pacientes no expectoradores (6.6%) y en 68 pacientes (55.7%) no se llegó a obtener o cursar ninguna muestra de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 23 (18.9%), *Haemophilus influenzae*: 11 (9.0%), *Streptococcus pneumoniae*: 8 (6.6%), *Aspergillus spp*: 6 (4.9%), *Candida spp*: 3 (2.5%), *Moraxella catarrhalis*: 3 (2.5%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (2.5%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (0.8%), *Serratia spp*: 1 (0.8%), *Staphylococcus aureus*: 1 (0.8%), *Klebsiella pneumoniae*: 1 (0.8%), *Escherichia coli*: 1 (0.8%), *Micobacterias atípicas*: 1 (0.8%), *MRSA*: 1 (0.8%), *Proteus spp*: 1 (0.8%) y *Bordetella spp*: 1 (0.8%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 121 casos (99.2%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 109 (89.3%). Antibiótico oral continuado: 2 casos (1.6%) y antibiótico oral cíclico: 10 (8.2%). Antibiótico inhalado: 13 pacientes (10.7%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 8 (6.6%), antibiótico inhalado cíclico: 5 (4.1%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 77 casos (63.1%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 107 pacientes (87.7%), los corticoides inhalados: 103 (84.4%).

Se registraron 3 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.5%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 2 casos (1.6%).

a) Subgrupo de seguimiento: Patología Obstructiva: Asma y Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica – Asma + ABPA (Grupo 5A).

Los pacientes con patología obstructiva de tipo asma entre los que se incluyen casos con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) por su similar característica clínica; se recogen en el subgrupo 5A. Se registraron en total: 46 casos (4.3%); distribuidos: asma: 40 casos (3.9%) y ABPA: 6 pacientes (0.3%). Por sexo se distribuyeron entre: 6 hombres (13.0%) y 40 mujeres (87.0%). El número de fallecidos fue de 5 casos (10.9%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 46 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 347 ± 449 días (media 0.95 años), r (35 - 2088) días.

La edad media del grupo fue de: 65.7 ± 18.7 años, r (16 - 91) años. La edad media de diagnóstico en este subgrupo fue de: 55.5 ± 19.3 años, r (9 - 82) años. La edad de

inicio de la sintomatología fue de: 43.0 ± 24.1 años, r (0 - 81) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 12.5 ± 15.6 años, r (0 - 65) años.

El IMC medio fue de 25.6 ± 4.7 kg/m², r (15 - 35) kg/m²; con un peso medio de: 66.0 ± 13.1 kg, r (37 - 92) kg; y altura media de: 158 ± 7.9 cm, r (142 - 182) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 1 casos (2.2%), ex fumadores: 8 (17.4%) y no fumadores: 37 (80.4%).

La expectoración diaria se registró en 27 casos (58.7%), ocasional: 15 casos (32.6%) y no expectoradores: 4 (8.7%). Por características, expectoración se dividió en: Blanca: 19 pacientes (41.3%), blanca-amarillenta: 18 (39.1%), Amarilla o verde: 5 casos (10.9%) y no expectoradores: 4 (8.7%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 12 casos (26.1%), hemoptisis frecuente: 1 casos (2.2%) y 33 pacientes no presentaban hemoptisis (71.7%).

La sinusitis apareció en 15 casos (32.6%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 10 casos (21.7%), BQ bilaterales: 29 (63.0%) y BQ Difusas: 7 (15.2%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.228 ± 1.044 litros, r (0.228 – 4.250) litros. El porcentaje del FVC% fue: $70.0 \pm 21.7\%$, r (26 - 100) %. El valor absoluto del FEV1 fue: 1.445 ± 0.815 litros. El porcentaje del FEV1% fue: $62.2 \pm 22.6\%$, r (22 - 100) %; predominando el patrón Obstructivo. La prueba broncodilatadora era significativa en 29 pacientes, el 63.0% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 2 casos (4.3%) y siendo la media 69%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 9 pacientes (19.6%), con una media de 4.14 ± 3.0 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 11 casos (23.9%). La colonización bronquial ocasional se registró en 1 casos (2.2%), colonización intermitente: 1 (2.2%) y pacientes no colonizados: 2 casos (4.3%). Se registraron 4 pacientes no expectoradores (8.7%). En 28 casos (60.9%), no se cursó ninguna muestra de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 5 (10.9%), *Haemophilus influenzae*: 5 (10.9%), *Aspergillus spp*: 2 (4.3%), *Streptococcus pneumoniae*: 2 (4.3%), *Moraxella catarrhalis*: 2 (4.3%), *Escherichia coli*: 1 (2.2%) y *Klebsiella pneumoniae*: 1 (2.2%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 46 casos (100.0%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 45 (97.8%) y antibiótico oral cíclico: 1 (2.2%). Antibiótico inhalado continuado: 4 pacientes (8.7%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 31 casos (67.4%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 41 pacientes (89.1%), los corticoides inhalados: 42 (91.3%).

Se registraron 1 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.2%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 2 casos (4.3%).

b) Patología Obstructiva: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica – EPOC (Grupo 5B).

Los pacientes con EPOC -con seguimiento mayor a 30 días- están recogidos en el subgrupo 5B; se registraron 76 casos (7.4%). Por sexo se distribuyeron entre: 71 hombres (93.4%) y 5 mujeres (6.6%). El número de fallecidos fue de 27 casos (35.5%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 76 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 535 ± 725 días (media 1.5 años), r (33 - 3055) días.

La edad media del grupo fue de: 76.4 ± 10.8 años, r (46 - 100) años. La edad media de diagnóstico fue de: 65.7 ± 11.4 años, r (35 - 92) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 55.0 ± 19.0 años, r (5 - 82) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 10.6 ± 12.9 años, r (0 - 54) años.

El IMC medio fue de: 25.3 ± 4.2 kg/m², r (15 - 35) kg/m²; con un peso medio de: 69.8 ± 12.4 kg y una altura de: 164 ± 6.8 cm, r (146 - 180) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 19 casos (25.0%), ex fumadores: 55 (72.4%) y no fumadores: 2 (2.6%).

La expectoración diaria se registró en 51 casos (67.1%), ocasional: 21 casos (27.6%) y no expectoradores: 4 (5.3%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 29 pacientes (38.2%), blanca-amarillenta: 31 (40.8%), Amarilla o verde: 12 casos (15.8%) y no expectoradores: 4 (5.3%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 20 casos (26.3%), hemoptisis frecuente: 1 caso (1.3%) y 55 pacientes no presentaban hemoptisis (72.4%).

La sinusitis apareció en 4 casos (5.3%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 12 casos (15.8%), BQ bilaterales: 49 (64.5%) y BQ Difusas: 15 (19.7%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.312 ± 0.807 litros, r (0.246 - 4.230) litros. El porcentaje del FVC% fue: $60.5 \pm 16.5\%$, r (28 - 100) %. El FEV1 absoluto fue de: 1.316 ± 0.602 litros, r (0.108 - 2.920) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $47.4 \pm 19.0\%$, r (16 - 93) %; predominando el patrón obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 23 pacientes, el 30.3% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 2 casos (2.6%) y siendo la media 106%. La saturación media de oxígeno estaba en el 92%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 16 pacientes (21%), con una media de 2.89 ± 2.9 exacerbaciones al año, r (1 - 10) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 23 casos (30.3%). La colonización bronquial ocasional se registró en 2 casos (2.6%) y pacientes no

colonizados: 7 casos (9.2%). Había 40 casos en que no se habían cursado muestras de esputo (52.6%) y 4 pacientes no expectoradores (5.3%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 18 (23.7%), *Haemophilus influenzae*: 6 (7.9%), *Streptococcus pneumoniae*: 6 (7.9%), *Aspergillus spp*: 4 (5.3%), *Candida spp*: 3 (3.9%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 3 (3.9%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (1.3%), *Serratia spp*: 1 (1.3%), *Micobacterias atípicas*: 1 (1.3%), *MARSA*: 1 (1.3%), *Bordetella spp*: 1 (1.3%), *Moraxella catarrhalis*: 1 (1.3%), *Proteus spp*: 1 (1.3%), y *Staphylococcus aureus*: 1 (1.3%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 75 casos (98.7%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 64 (84.2%). Antibiótico oral continuado: 2 casos (2.6%) y antibiótico oral cíclico: 9 (11.8%). Antibiótico inhalado: 9 pacientes (11.9%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 4 (5.3%), antibiótico inhalado cíclico: 5 (6.6%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 46 casos (60.5%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 66 pacientes (86.8%), los corticoides inhalados: 61 (80.3%).

Se registraron 2 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.6%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar ni de cirugía de resección de BQ.

G. Subgrupo de Seguimiento: Patología Ciliar (Grupo 6).

Los pacientes con alteraciones del cilio con más de 30 días de seguimiento, están recogidos en el subgrupo 6. Se registraron 36 casos (3.5%). Por entidades se distribuyeron: 8 casos de síndrome de Kartagener y 28 casos de síndrome de cilio inmóvil. Por sexo se distribuyeron entre: 19 hombres (52.8%) y 17 mujeres (47.2%). El número de fallecidos fue de 6 casos (16.7%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en los 36 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento para estos pacientes de 780 ± 1104 días (media 2.13 años), r (30 - 3114) días.

La edad media del grupo fue de: 43.1 ± 20.4 años, r (16 - 85) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 22.4 ± 19.2 años, r (0 - 75) años. La edad de inicio de sintomatología fue de 12.3 ± 17.4 años, r (0 - 70) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 10.0 ± 10.4 años, r (0 - 32) años.

El IMC medio fue de 24.2 ± 6.2 kg/m², r (16 - 43) kg/m²; con un peso medio de: 68.6 ± 18.0 kg, r (45 - 127) kg; y una altura de: 166 ± 7.1 cm, r (150 - 180) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 4 casos (11.1%), ex fumadores: 8 (22.2%) y no fumadores: 24 (66.7%).

La expectoración diaria se registró en 31 casos (86.1%), ocasional: 4 casos (11.1%) y no expectoradores: 1 (2.8%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 5 pacientes (13.9%), blanca-amarillenta: 13 (36.1%), Amarilla o verde: 17 casos (47.2%) y no expectoradores: 1 (2.8%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 11 casos (30.6%), hemoptisis frecuente: 1 caso (2.8%) y 24 pacientes no presentaban hemoptisis (66.7%).

La sinusitis apareció en 24 casos (66.7%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 7 casos (19.4%), BQ bilaterales: 17 (47.4%) y BQ Difusas: 12 (33.3%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 3.096 ± 1.001 litros, r (1.000 - 4.700) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $75.5 \pm 18.3\%$, r

(45 - 100) %. El FEV1 absoluto fue de: 2.239 ± 0.989 litros, r (0.710 – 4.000) litros. El porcentaje del FEV1% fue de: $67.9 \pm 22.9\%$, r (27 - 100) %; predominando el patrón No-obstructivo. La prueba broncodilatadora resultó positiva en 15 casos, el 41.7% de los registros. La DLCO (difusión de CO) se registró en 7 casos (19.4%) y siendo la media 61%. La saturación media de oxígeno estaba en el 96%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 24 pacientes (66.6%), con una media de 2.80 ± 1.8 exacerbaciones al año, r (1 - 6) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 22 casos (61.1%). La colonización bronquial ocasional se registró en 4 casos (11.1%), colonización intermitente: 4 (11.1%) y pacientes no colonizados: 5 casos (13.9%). Había 4 casos en que no se habían cursado muestras de esputo (11.1%) y 1 paciente no expectorador (2.8%).

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 17 (47.2%), *Haemophilus influenzae*: 11 (30.6%), *Streptococcus pneumoniae*: 7 (19.4%), *Candida spp*: 6 (16.7%), *Aspergillus spp*: 3 (8.3%), *Staphylococcus aureus*: 2 (5.6%), *Escherichia coli*: 2 (5.6%), *Xanthomonas maltophilia*: 1 (2.8%), *Burkholderia cepacia*: 1 (2.8%), *Moraxella catarrhalis*: 1 (2.8%), *Nocardia spp*: 1 (2.8%), *Alcaligenes xylosoxidans*: 1 (2.8%), *Acinetobacter spp*: 1 (2.8%), *Proteus mirabilis*: 1 (2.8%), *Micobacterias atípicas*: 1 (2.8%) y *Klebsiella pneumoniae*: 1 (2.8%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 35 casos (97.2%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 24 (66.7%). Antibiótico oral continuado: 5 casos (13.9%) y antibiótico oral cíclico: 6 (16.7%). Antibiótico inhalado: 14 pacientes (38.9%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 11 casos (30.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 29 pacientes (80.6%), los corticoides inhalados: 24 (66.7%).

Se registraron 3 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (8.3%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 3 casos (8.3%).

H. Subgrupo de Seguimiento: Otras Etiologías - Miscelánea (Grupo 7).

Los pacientes con seguimiento a más de 30 días y con etiologías menos prevalentes se recogieron en este subgrupo 7 (otras etiologías - miscelánea); se registraron 81 casos (7.9%).

Por sexo se distribuyeron entre: 38 hombres (46.9%) y 43 mujeres (53.1%). El número de fallecidos fue de 17 casos (21.0%).

El seguimiento a más de 30 días, se efectuó en estos 81 pacientes, obteniéndose un tiempo medio de seguimiento de 567 ± 798 días (media 1.55 años), r (31 - 3110) días.

La edad media del grupo fue de: 60.9 ± 21.3 años, r (16 - 92) años. La edad media de diagnóstico en este grupo fue de: 46.6 ± 23.2 años, r (2 - 83) años. La edad de inicio de sintomatología fue de: 37.7 ± 25.1 años, r (0 - 81) años; teniendo entonces un retraso diagnóstico de 8.9 ± 14.8 años, r (0 - 75) años.

El IMC medio fue de 24.6 ± 5.5 kg/m², r (13 - 41) kg/m²; con un peso medio de: 64.7 ± 16.4 kg, r (32 - 116) kg; y altura de: 160 ± 10.4 cm, r (139 - 190) cm.

El tabaquismo se distribuyó así: Fumadores: 6 casos (7.4%), ex fumadores: 19 (23.5%) y no fumadores: 56 (69.1%).

La expectoración diaria se registró en 44 casos (54.3%), ocasional: 30 casos (37.0%) y no expectoradores: 7 (8.6%). Por características, la expectoración se dividió en: Blanca: 31 pacientes (38.3%), blanca-amarillenta: 26 (32.1%), Amarilla o verde: 17 casos (21.0%) y no expectoradores: 7 (8.6%).

La hemoptisis ocasional se identificó en 15 casos (18.5%), hemoptisis frecuente: 4 casos (4.9%) y 62 pacientes no presentaban hemoptisis (76.5%).

La sinusitis apareció en 15 casos (18.5%).

La localización de las BQ se distribuyó: BQ localizadas: 21 casos (25.9%), BQ bilaterales: 31 (38.3%) y BQ Difusas: 28 (34.6%).

En la función pulmonar se obtuvieron los siguientes parámetros medios: FVC: 2.447 ± 1.094 litros, r (0.322 - 5.300) litros. El porcentaje del FVC% fue de: $70.0 \pm 19.5\%$, r (19 - 100) %. El valor absoluto del FEV1 fue de: 1.809 ± 1.004 litros, r (0.229 - 4.400) litros. El porcentaje del FEV1% fue: $66.9 \pm 24.3\%$, r (11 - 100) %; predominando el patrón No obstructivo (restrictivo). La prueba broncodilatadora resultaba positiva en 16 pacientes, el 19.8% de los casos. La DLCO (difusión de CO) se registró en 4 casos (4.9%) y siendo la media 57%. La saturación media de oxígeno estaba en el 94%.

Las exacerbaciones anuales se dieron en 28 pacientes (34.6%), con una media de 3.63 ± 3.7 exacerbaciones al año, r (1 - 15) exacerbaciones/año.

La colonización bronquial crónica en este grupo se daba en 29 casos (35.8%). La colonización bronquial ocasional se registró en 2 casos (2.5%), colonización intermitente: 2 (2.5%) y pacientes no colonizados: 18 casos (22.2%). 6 pacientes eran

no expectoradores (7.4%) y en 26 casos (32.1%) no se obtuvieron ni se cursaron muestras de esputo.

Los principales **microorganismos** obtenidos en los cultivos de esputo fueron: *Pseudomonas aeruginosa*: 23 (28.4%), *Haemophilus influenzae*: 6 (7.4%), *Streptococcus pneumoniae*: 3 (3.7%), *Aspergillus spp*: 2 (2.5%), *Moraxella catarrhalis*: 1 (1.2%), *Staphylococcus aureus*: 1 (1.2%) y *Serratia spp*: 1 (1.2%).

Los **tratamientos** registrados en este grupo de pacientes fueron. Antibiótico oral: 73 casos (90.1%). Antibiótico oral en contexto de exacerbaciones: 66 (81.5%). Antibiótico oral antibiótico oral cíclico: 7 (8.6%). Antibiótico inhalado: 13 pacientes (16.1%), distribuidos: Antibiótico inhalado continuado: 11 (13.6%), antibiótico inhalado cíclico: 2 (2.5%). Antibiótico intravenoso en contexto de exacerbaciones: 45 casos (55.6%).

Los broncodilatadores inhalados se dieron en 53 pacientes (65.4%), los corticoides inhalados: 46 (56.8%).

Se registraron 2 casos de uso de antiinflamatorios bronquiales en este grupo (2.5%).

El tratamiento quirúrgico: No se registraron casos de trasplante pulmonar. Y de cirugía de resección de BQ localizadas hubo 3 casos (3.7%).

El análisis de las características clínicas, epidemiológicas, de función pulmonar, microbiológicas y tratamientos según los diferentes grupos etiológicos y ajustados por seguimiento se encuentra recogido en las Tablas 22 A y 22 B.

Tabla 22 A. Grupos Etiológicos de Bronquiectasias, Ajustados por Seguimiento: Características Clínicas (I).

Grupo / Característica	Grupo 1 (Idiopática)	Grupo 2 (Fibrosis Quística)	Grupo 2A (FQ del Adulto)	Grupo 2B (FQ de la Infancia)	Grupo 3 (Infecciones)	Grupo 3A (Infección Tuberculosa)	Grupo 3B (Infección No Tuberculosa)
Nº Pacientes nº (%)	250 (24.4%)	162 (15.8%)	53 (32.7%)	109 (67.2%)	276 (27.0%)	161 (15.8%)	115 (11.3%)
Sexo: Hombres nº (%)	92 (36.8%)	92 (56.8%)	28 (52.8%)	64 (58.7%)	117 (42.4%)	71 (44.1%)	46 (40.0%)
Sexo: Mujeres nº (%)	158 (63.2%)	70 (43.2%)	25 (47.2%)	45 (41.3%)	159 (57.6%)	90 (55.6%)	69 (60.0%)
Edad: años, ds, R	64.7 ± 17.8 r (18-99)	33.8 ± 14.9 r (16-86)	48.0 ± 16.9 r (20-86)	26.9 ± 6.9 r (16-40)	68.1 ± 18.0 r (16-99)	73.5 ± 13.3 r (29-99)	60.4 ± 20.8 r (16-90)
Edad de diagnóstico: años, ds, (R)	49.8 ± 19.4 r (2-85)	15.1 ± 19.4 r (0-87)	37.7 ± 18.5 r (17-87)	4.1 ± 4.8 r (0-16)	51.5 ± 21.5 r (0-88)	58.0 ± 17.1 r (4-88)	42.5 ± 23.7 r (0-84)
Edad Inicio de Síntomas: años, ds, (R)	37.1 ± 23.8 r (0-85)	6.8 ± 13.1 r (0-71)	17.2 ± 18.6 r (0-71)	1.7 ± 3.1 r (0-11)	36.8 ± 25.0 r (0-85)	43.9 ± 23.0 r (2-85)	26.8 ± 24.2 r (0-79)
Retraso Diagnóstico: años, ds, (R)	12.6 ± 15.8 r (0 - 76)	8.3 ± 13.6 r (0-77)	20.5 ± 17.9 r (0-77)	2.3 ± 3.8 r (0-16)	14.7 ± 18.3 r (0 - 75)	14.1 ± 18.0 r (0 - 70)	15.7 ± 18.8 r (0 - 75)
Mortalidad nº (%)	35 (14.0%)	21 (13.0%)	6 (11.3%)	15 (13.8%)	67 (24.3%)	52 (32.3%)	15 (13.0%)
Seguimiento nº (%)	(49.2%)	(56.4%)	(54.6%)	(57.4%)	(44.1%)	(41.4%)	(48.5%)
Seguimiento (días, ds, R)	650 ± 852 r (31-3306)	541 ± 767 r (40-3113)	618 ± 871 r (40-3113)	504 ± 713 r (41-2884)	588 ± 808 r (30-3409)	701 ± 875 r (30-3113)	429 ± 676 r (32-3409)
IMC Kg/m ² , ds, (R)	25.4 ± 4.9 r (15-59)	20.9 ± 4.0 r (12-33)	23.8 ± 4.5 r (14-33)	19.5 ± 2.9 r (12-28)	24.4 ± 4.5 r (13-41)	24.7 ± 4.3 r (16-41)	24.1 ± 4.7 r (13-41)
Fumadores y Ex. nº (%)	79 (11.6%)	18 (11.1%)	11 (20.8%)	7 (6.5%)	97 (35.1%)	59 (36.6%)	38 (33.0%)
No Fumadores. nº (%)	170 (68.0%)	143 (88.3%)	42 (79.2%)	101 (92.7%)	179 (64.9%)	102 (63.4%)	77 (67.0%)
FVC (litros, ds, R)	2.593 ± 0.977 r (0.203-5.500)	2.905 ± 1.135 r (0.550 - 5.530)	3.069 ± 1.226 r (0.950-5.400)	2.827 ± 1.087 r (0.550-5.530)	2.410 ± 0.960 r (0.660-6.420)	2.290 ± 0.871 r (0.700-5.310)	2.569 ± 1.050 r (0.660-6.420)
FVC% (% ds, R)	74.0 ± 18.5 r (20-100)	69.1 ± 20.2 r (17-100)	73.5 ± 19.4 r (32-100)	67.1 ± 20.4 r (17-100)	69.5 ± 19.1 r (19-100)	67.9 ± 17.4 r (19-100)	71.7 ± 21.0 r (20-100)
FEV1 (litros/s, ds, R)	1.833 ± 0.869 r (0.112-5.000)	2.034 ± 0.998 r (0.400-4.480)	2.178 ± 1.088 r (0.700-4.390)	1.966 ± 0.950 r (0.400-4.480)	1.699 ± 0.827 r (0.500-5.450)	1.609 ± 0.761 r (0.500-4.560)	1.819 ± 0.898 r (0.560-5.450)
FEV1% (% ds, R)	70.6 ± 22.3 r (23-100)	59.3 ± 24.5 r (14-100)	65.9 ± 24.1 r (24-100)	56.1 ± 24.1 r (14-100)	65.9 ± 22.2 r (18-100)	65.3 ± 21.5 r (18-100)	66.7 ± 23.9 r (22-100)
Expectoración nº (%)	226 (90.4%)	160 (98.7%)	51 (96.2%)	109 (100.0%)	248 (89.8%)	138 (85.8%)	110 (95.7%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	15 (6.0%)	4 (2.5%)	2 (3.8%)	2 (1.8%)	19 (6.9%)	11 (6.8%)	8 (7.0%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (24.0%) Bilaterales: (51.2%) Difusas: (24.0%)	Localizadas: (4.9%) Bilaterales: (16.7%) Difusas: (78.4%)	Localizadas: (9.4%) Bilaterales: (32.1%) Difusas: (58.5%)	Localizadas: (2.8%) Bilaterales: (9.2%) Difusas: (88.1%)	Localizadas: (33.0%) Bilaterales: (43.5%) Difusas: (23.6%)	Localizadas: (35.4%) Bilaterales: (42.9%) Difusas: (21.7%)	Localizadas: (29.6%) Bilaterales: (44.3%) Difusas: (26.1%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	76 (30.4%)	126 (77.8%)	33 (62.3%)	95 (87.2%)	96 (34.8%)	47 (29.2%)	49 (42.6%)
Microorganismos Colonizadores	<i>P. aeruginosa</i> : 18.4% <i>H. influenzae</i> : 12.8% <i>S. pneumoniae</i> : 5.2% <i>S aureus</i> : 4.0% Cándida spp: 3.2% <i>Aspergillus</i> : 2.0% <i>Acinetobacter b.</i> : 1.6%	<i>P. aeruginosa</i> : 42.0% <i>S. aureus</i> : 45.7% <i>Aspergillus</i> : 18.5% <i>Candida sp.</i> : 38.3% <i>H. influenzae</i> : 8.6% MRSA: 4.3% <i>X. maltophilia</i> : 6.2%	<i>P. aeruginosa</i> : 26.4% <i>S. aureus</i> : 34.0% <i>Aspergillus</i> : 9.4% <i>H. influenzae</i> : 7.5% <i>X. maltophilia</i> : 5.7% MRSA: 1.9% <i>Micobacterias at</i> : 1.9%	<i>P. aeruginosa</i> : 49.0% <i>S. aureus</i> : 51.0% <i>Candida spp</i> : 45.9% <i>Aspergillus</i> : 22.9% <i>H. influenzae</i> : 9.2% MRSA: 5.5% <i>X. maltophilia</i> : 6.4%	<i>P. aeruginosa</i> : 28.3% <i>H. influenzae</i> : 13.0% <i>Aspergillus spp</i> : 7.2% <i>S. pneumoniae</i> : 6.5% <i>Candida spp</i> : 4.3% <i>S. aureus</i> : 2.9% <i>Moraxella c.</i> : 1.1%	<i>P. aeruginosa</i> : 23.6% <i>H. influenzae</i> : 10.6% <i>Aspergillus</i> : 6.2% <i>S. pneumoniae</i> : 5.6% <i>Candida spp</i> : 3.7% <i>X. maltophilia</i> : 2.5% <i>Klebsiella pn</i> : 1.9%	<i>P. aeruginosa</i> : 34.8% <i>H. influenzae</i> : 16.5% <i>S. pneumoniae</i> : 7.8% <i>Aspergillus spp</i> : 8.7% <i>S. aureus</i> : 6.1% <i>M. catarrhalis</i> : 2.6% <i>Candida spp</i> : 5.2%

TESIS DOCTORAL: REGISTRO NACIONAL DE BRONQUIECTASIAS

	E. coli: 0.8% MRSA: 0.8% <i>Nocardia sp.</i> : 0.4% <i>Moraxella c.</i> : 0.4% <i>X. maltophilia</i> : 0.4% <i>Pseudoallescheria</i> : 0.4% Alcaligenes x.: 0.4% <i>Micobacterias at</i> : 0.4%	Burkholderia c.: 0.6% <i>S. pneumoniae</i> : 2.5% Alcaligenes x.: 2.5% <i>Pseudoallescheria</i> : 0.6% Serratia sp.: 1.2% E. coli: 0.6% <i>Moraxella c.</i> : 0.6% <i>Klebsiella pn.</i> : 1.2% <i>Micobacterias at</i> : 0.6%	Serratia sp.: 1.9% Alcaligenes x.: 1.9%	Alcaligenes x.: 2.8% <i>S.pneumoniae</i> : 3.7% <i>Pseudoa. boydii</i> : 0.9% B. cepacia: 0.9% E. coli: 0.9% Serratia sp.: 0.9% <i>Moraxella c.</i> : 0.9%	<i>Micobacterias at</i> : 1.4% <i>Escherichia coli</i> : 1.4% Alcaligenes x.: 1.1% <i>Klebsiella p.</i> : 1.4% <i>X. maltophilia</i> : 1.8% <i>Acinetobacter spp</i> : 0.7% <i>Scedosporium spp</i> : 1.1% Serratia sp.: 0.7% <i>Pseudoa. boydii</i> : 0.7% Proteus sp: 0.4% <i>Nocardia sp.</i> : 0.4%	<i>Micobacterias at</i> : 1.2% Alcaligenes x.: 0.6% <i>Scedosporium sp</i> : 1.2% <i>S. aureus</i> : 0.6% E. coli: 0.6% <i>Acinetobacter b.</i> : 0.6%	<i>Micobacterias at</i> : 1.7% E. coli: 2.6% <i>Serratia spp</i> : 1.7% Alcaligenes x.: 1.7% <i>Acinetobacter b.</i> : 0.9% <i>Proteus spp</i> : 0.9% <i>Pseudoallescheri</i> : 1.7% <i>Xanthomonas m.</i> : 0.7% <i>Klebsiella pn</i> : 0.9% <i>Scedosporium sp</i> : 0.9% <i>Nocardia spp</i> : 0.9%
Exacerbaciones / año (nº, ds, R)	2.48 ± 1.8 r (1-9)	2.50 ± 1.6 r (1-5)	1.00 ± 0 r (1-1)	2.91 ± 1.6 r (1-5)	2.61 ± 1.5 r (1-10)	2.14 ± 1.0 r (1-5)	2.93 ± 1.7 r (1-10)
Antibiótico oral nº (%)	224 (89.2%)	161 (99.4%)	53 (100.0%)	108 (99.1%)	259 (93.8%)	154 (95.7%)	105 (91.3%)
Antibiótico inhalado nº (%)	29 (11.6%)	97 (59.8%)	20 (37.8%)	77 (70.7%)	40 (14.5%)	19 (11.8%)	21 (18.2%)
Broncodilatador nº (%)	162 (64.8%)	124 (76.7%)	39 (73.6%)	85 (78.0%)	188 (68.1%)	113 (70.2%)	75 (65.2%)
Corticoide inhalado nº (%)	140 (56.0%)	115 (71.0%)	37 (69.8%)	78 (71.6%)	159 (57.6%)	88 (54.7%)	71 (61.7%)
Antiinflamatorio nº (%)	6 (2.4%)	6 (3.7%)	0 (0%)	6 (5.5%)	6 (2.2%)	1 (0.6%)	5 (4.3%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	10 (4.0%)	4 (2.5%) 2 Trasplantes (1.2%)	0 (0%)	4 (3.7%) 2 Trasplantes (1.8%)	12 (4.3%)	5 (3.1%)	7 (6.1%)

*La mortalidad está calculada sobre los pacientes que tiene seguimiento: n=1.021

Tabla 22 B.: Grupos Etiológicos de Bronquiectasias, ajustados por Seguimiento: Características Clínicas (II).

Grupo / Característica	Grupo 4 (Inmunodeficiencias Primarias)	Grupo 5 (Patología Obstructiva de Vías Aéreas)	Grupo 5A (Asma + ABPA)	Grupo 5B (EPOC)	Grupo 6 (Patología Ciliar)	Grupo 7 (Otras Etiologías: Miscelánea)
Nº Pacientes nº (%)	94 (9.2%)	122 (11.9%)	46 (4.3%)	76 (7.4%)	36 (3.5%)	81 (7.9%)
Sexo: Hombres nº (%)	51 (54.3%)	77 (63.1%)	6 (13.0%)	71 (93.4%)	19 (52.8%)	38 (46.9%)
Sexo: Mujeres nº (%)	43 (45.7%)	45 (36.9%)	40 (87.0%)	5 (6.6%)	17 (47.2%)	43 (53.1%)
Edad: años, ds, R	55.0 ± 18.9 r (19-93)	72.3 ± 15.1 r (16-100)	65.7 ± 18.7 r (16-91)	76.4 ± 10.8 r (46-100)	43.1 ± 20.4 r (16-85)	60.9 ± 21.3 r (16-92)
Edad de diagnóstico: años, ds, (R)	40.8 ± 20.1 r (1-80)	61.9 ± 15.6 r (9-92)	55.5 ± 19.3 r (9-82)	65.7 ± 11.4 r (35-92)	22.4 ± 19.2 r (0-75)	46.6 ± 23.2 r (2-83)
Edad Inicio de Síntomas: años, ds, (R)	29.7 ± 21.6 r (0-80)	50.5 ± 21.7 r (0-82)	43.0 ± 24.1 r (0-81)	55.0 ± 19.0 r (5-82)	12.3 ± 17.4 r (0-70)	37.7 ± 25.1 r (0-81)
Retraso Diagnóstico: años, ds, (R)	11.1 ± 11.1 r (0-50)	11.3 ± 13.9 r (0-65)	12.5 ± 15.6 r (0-65)	10.6 ± 12.9 r (0-54)	10.0 ± 10.4 r (0-32)	8.9 ± 14.8 r (0-75)
Mortalidad nº (%)	17 (18.1%)	32 (26.2%)	5 (10.9%)	27 (35.5%)	6 (16.7%)	17 (21.0%)
Seguimiento nº (%)	(48.4%)	(41.4%)	(35.1%)	(46.6%)	(60.0%)	(55.8%)
Seguimiento (días, ds, R)	1009 ± 1148 r (37-3243)	464 ± 640 r (33-3055)	347 ± 449 r (35-2088)	535 ± 725 r (33-3055)	780 ± 1104 r (30-3114)	567 ± 798 r (31-3110)
IMC Kg/m2, ds, (R)	23.0 ± 4.6 r (15-46)	25.5 ± 4.3 r (15-35)	25.6 ± 4.7 r (15-35)	25.3 ± 4.2 r (15-35)	24.2 ± 6.2 r (16-43)	24.6 ± 5.5 r (13-41)
Fumadores y Ex. nº (%)	30 (31.9%)	82 (67.2%)	9 (19.6%)	74 (97.4%)	12 (33.3%)	25 (30.9%)
No Fumadores. nº (%)	65 (68.1%)	39 (32.0%)	37 (80.4%)	2 (2.6%)	24 (66.7%)	56 (69.1%)
FVC (litros, ds, R)	3.172 ± 1.216 r (0.940 - 6.600)	2.281 ± 0.900 r (0.228-4.250)	2.228 ± 1.044 r (0.228-4.250)	2.312 ± 0.807 r (0.246-4.230)	3.096 ± 1.001 r (1.000-4.700)	2.447 ± 1.094 r (0.322-5.300)
FVC% (% ds, R)	76.9 ± 17.9 r (22-100)	64.1 ± 19.1 r (26-100)	70.0 ± 21.7 r (26-100)	60.5 ± 16.5 r (28-100)	75.5 ± 18.3 r (45-100)	70.0 ± 19.5 r (19-100)
FEV1 (litros/s, ds, R)	2.477 ± 1.117 r (0.560-5.000)	1.365 ± 0.691 r (0.094-3.160)	1.445 ± 0.815 r (0.094-3.160)	1.316 ± 0.602 r (0.108-2.920)	2.239 ± 0.989 r (0.710-4.000)	1.809 ± 1.004 r (0.229-4.400)
FEV1% (% ds, R)	76.4 ± 21.5 r (17-100)	53.0 ± 21.5 r (16-100)	66.2 ± 22.6 r (22-100)	47.4 ± 19.0 r (16-93)	67.9 ± 22.9 r (27-100)	66.9 ± 24.3 r (11-100)
Expectoración nº (%)	74 (78.7%)	114 (93.4%)	42 (90.7%)	72 (94.7%)	35 (97.2%)	74 (91.3%)
Hemoptisis Frecuente nº (%)	2 (2.1%)	2 (1.6%)	1 (2.2%)	1 (1.3%)	1 (2.8%)	4 (4.9%)
Localización BQ nº (%)	Localizadas: (18.1%) Bilaterales: (63.8%) Difusas: (18.1%)	Localizadas: (18.0%) Bilaterales: (63.9%) Difusas: (18.0%)	Localizadas: (21.7%) Bilaterales: (63.0%) Difusas: (15.2%)	Localizadas: (15.8%) Bilaterales: (64.5%) Difusas: (19.7%)	Localizadas: (19.4%) Bilaterales: (47.4%) Difusas: (33.3%)	Localizadas: (25.9%) Bilaterales: (38.3%) Difusas: (34.6%)
Colonización Bronquial Crónica nº (%)	30 (31.9%)	32 (26.2%)	11 (23.9%)	23 (30.3%)	22 (58%)	29 (35.8%)
Microorganismos Colonizadores	<i>H. influenzae</i> : 24.5% <i>P. aeruginosa</i> : 13.8% <i>S. pneumoniae</i> : 13.8% <i>Aspergillus</i> : 6.4% <i>S. aureus</i> : 4.3% <i>Candida spp</i> : 3.2%	<i>P. aeruginosa</i> : 18.9% <i>H. influenzae</i> : 9.0% <i>S. pneumoniae</i> : 6.6% <i>Aspergillus spp</i> : 4.9% <i>X. maltophilia</i> : 0.8% <i>Candida spp</i> : 1%	<i>P. aeruginosa</i> : 10.9% <i>H. influenzae</i> : 10.9% <i>Aspergillus spp</i> : 4.3% <i>S. pneumoniae</i> : 4.3% <i>M. catarrhalis</i> : 4.3% <i>E. coli</i> : 2.2%	<i>P. aeruginosa</i> : 23.7% <i>H. influenzae</i> : 7.9% <i>S. pneumoniae</i> : 7.9% <i>Aspergillus spp</i> : 5.3% <i>Candida spp</i> : 3.9% <i>A. xylooxidans</i> : 3.9%	<i>P. aeruginosa</i> : 47.2% <i>H. influenzae</i> : 30.6% <i>S. pneumoniae</i> : 19.4% <i>Candida spp</i> : 16.7% <i>Aspergillus spp</i> : 8.3% <i>S. aureus</i> : 5.6%	<i>P. aeruginosa</i> : 28.4% <i>H. influenzae</i> : 7.4% <i>S. pneumoniae</i> : 3.7% <i>M. catarrhalis</i> : 1.2% <i>S. aureus</i> : 1.2% <i>Aspergillus spp</i> : 2.5%

	<i>M. catarrhalis</i> : 3.2% <i>X. maltophilia</i> : 4.3% Acinetobacter b.: 1.1% Penicillium sp.: 1.1% <i>Klebsiella pn</i> : 1.1% <i>Micobacterias at</i> : 1.1% <i>Serratia spp</i> : 1.0%	<i>M. catarrhalis</i> : 2.5% <i>A. xylosoxidans</i> : 2.5% <i>Serratia spp</i> : 0.8% <i>S. aureus</i> : 0.8% <i>Klebsiella pn</i> : 0.8% <i>E.coli</i> : 0.8% <i>Bordetella spp</i> : 0.8% Proteus spp: 0.8% <i>Mycobacterias at</i> : 0.8% MRSA: 0.8%	<i>Klebsiella pn</i> : 2.2%	<i>Serratia spp</i> : 1.3% <i>Micobacterias at</i> :1.3% MRSA: 1.3% <i>X. maltophilia</i> : 1.3% <i>Bordetella spp</i> : 1.3% <i>M. catarrhalis</i> : 1.3% Proteus spp: 1.3% <i>S. aureus</i> : 1.3%	<i>E. coli</i> : 5.6% <i>X. maltophilia</i> : 2.8% <i>M. catarrhalis</i> : 2.8% Burkholderia c.: 2.8% <i>A. xylosoxidans</i> : 2.8% Acinetobacter spp: 2.8% <i>Klebsiella pn.</i> : 2.8% Proteus spp: 2.8% <i>Micobacterias at</i> : 2.8%	<i>Serratia spp</i> : 1.2%
Exacerbaciones / año (nº, ds, R)	3.67 ± 2.5 r (1-6)	3.44 ± 2.9 r (1-10)	4.14 ± 3.0 r (1-10)	2.89 ± 2.9 r (1-10)	2.80 ± 1.8 r (1-6)	3.63 ± 3.7 r (1-15)
Antibiótico oral nº (%)	93 (98.9%)	121 (99.2%)	46 (100%)	75 (98.7%)	35 (97.2%)	73 (90.1%)
Antibiótico inhalado nº (%)	11 (11.7%)	13 (10.7%)	4 (8.7%)	9 (11.9%)	14 (38.9%)	11 (13.6%)
Broncodilatador nº (%)	47 (50.0%)	107 (87.7%)	41 (89.1%)	66 (86.8%)	29 (80.6%)	53 (65.4%)
Corticoide inhalado nº (%)	45 (47.9%)	103 (84.4%)	42 (91.3%)	61 (80.3%)	24 (66.7%)	46 (56.8%)
Antiinflamatorio nº (%)	2 (2.1%)	3 (2.5%)	1 (2.2%)	2 (2.6%)	3 (8.3%)	2 (2.5%)
Tratamiento Quirúrgico nº (%)	5 (5.3%)	2 (1.6%)	2 (4.3%)	0 (0%)	3 (8.3%)	3 (3.7%)

*La mortalidad está calculada sobre los pacientes que tiene seguimiento: n=1.021

V. DISCUSIÓN.

Las BQ no FQ habían sido poco estudiadas en nuestro medio hasta la década de los 90. Tal y como mencionó Barker ²² en la década de los 80, fueron consideradas como una "enfermedad huérfana" al haber sufrido un olvido científico como consecuencia de una aparente baja prevalencia durante aquella época. Años después se comprobó que eso no era así. La prevalencia de las BQ va en aumento debido a unas técnicas de imagen más precisas y sensibles que permiten su diagnóstico en un mayor número de casos ¹⁵ coincidiendo con el advenimiento de los tratamientos inmunosupresores, que facilitan las infecciones respiratorias, y el envejecimiento de la población.

La incidencia y prevalencia real de las BQ no asociadas a FQ en España continúa siendo desconocida. Se pensó que estaba descendiendo en los países desarrollados debido al mejor control de las infecciones con antibióticos de amplio espectro, al control de la tuberculosis, la disponibilidad de vacunas tanto para las enfermedades de la infancia como el neumococo ³⁵²; pero como se comentó antes, desde finales de los años 80 no ha resultado ser así. En nuestro estudio no se puede establecer la prevalencia de las BQ en España (es una de sus limitaciones) al ser un registro voluntario de pacientes; es decir, no están incluidos todos los individuos diagnosticados de BQ el país. Sin embargo, recientemente ha sido publicado un estudio epidemiológico de BQ no FQ en centros de atención primaria en Cataluña, mediante la recogida de datos de codificación diagnóstica de BQ, BQ postTBC y BQ congénitas durante el año 2012 ³⁵³. El estudio, que contenía información del 80% de la población, identificó un total de 20.895 pacientes con BQ; lo que permitió estimar una prevalencia de 36.2 casos por 10.000

habitantes con una incidencia de 4.81 casos por cada 10.000 habitantes. La prevalencia y la incidencia aumentaron con la edad alcanzando cifras de 152.9/10.000 habitantes y 21.95/10.000 habitantes respectivamente entre los hombres mayores de 65 años. Y fueron más altas en hombres mayores de 65 años. Creemos que este estudio muestra una elevada prevalencia de BQ en Cataluña, porque esta comunidad autónoma aporta casi el 40% de los pacientes incluidos en el RNB con más de 900 casos, a expensas de Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital Clínico Provincial de Barcelona y el Hospital Josep Trueta (Girona). La introducción y análisis de los datos del registro muestra una gran variabilidad entre los diferentes centros hospitalarios y las comunidades autónomas. Creemos que esto no está justificado ni por la diferente prevalencia geográfica de las BQ, ni las características de la población, ni por los recursos sanitarios de cada autonomía; sino más bien por el interés del cada médico investigador o el volumen de pacientes de cada centro hospitalario. Hay una tendencia a acumulación de casos en los centros de tercer nivel y a las comunidades autónomas más pobladas. Llama la atención que los centros que aportan más paciente son también los que más actualizan su base de datos.

Nuestro estudio muestra una serie amplia de casos que intenta una aproximación a conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las BQ en nuestro entorno. El RNB no se trata de un estudio epidemiológico clásico; es un estudio de tipo prospectivo y descriptivo en el que pretendemos describir la frecuencia y las características más importantes de la patología de las BQ en un amplio grupo de pacientes mediante una serie de casos clínicos. Está vinculado a la SEPAR y se ha podido llevar a cabo gracias al trabajo de numerosos neumólogos que están especializados en esta patología, y en diferentes comunidades autónomas. La

información aportada por esta primera serie de casos incluidos en el RNB-SEPAR permitió recoger los datos demográficos y clínicos de un amplio espectro de pacientes con BQ que fueron diagnosticados, estudiados y controlados por neumólogos de las diferentes comunidades autónomas de España y tener así una amplia base de datos de casos no seleccionados, poder clasificarlos en cuanto a su etiología e identificar patrones de procedimientos diagnósticos y de tratamiento. De todos los pacientes introducidos en el RNB se excluyó 1 caso por presentar fibrosis pulmonar evolucionada con BQ de tracción que era uno de los criterios de exclusión.

En nuestra serie, al igual que lo observado por otros autores (Nicotra *et al* ¹⁶³ y Ellis *et al* ³²), las mujeres mantienen un ligero predominio (54%) y la edad de inicio de los síntomas es menor que la de los hombres; pero presentan un mayor retraso en el diagnóstico. Los parámetros de función pulmonar tienden a estar más conservados en las mujeres; muy probablemente por la menor incidencia de tabaquismo que presentan. El retraso en el diagnóstico fue de 12.1 ± 15.5 años de media. Por grupos de edad, el mayor retraso diagnóstico se observó entre los pacientes de mayor edad (65 o más años), probablemente relacionado con la baja sensibilidad de la radiografía de tórax y la poca accesibilidad a la broncografía que era la prueba diagnóstica “gold estándar” antes de la llegada del TC y, en especial, del TC-AR que permitió la detección de BQ en fases clínicas muy precoces. En nuestra casuística, el 96% de los diagnósticos se realizó por TC frente al 1% de broncografía y 3% por radiografía simple.

En cuanto al hábito tabáquico, llama la atención que, a excepción del grupo de EPOC, el consumo de tabaco es relativamente bajo: 1/3 de fumadores, frente a 2/3 que

nunca habían fumado. Esto se corresponde con lo observado en otras series en las que hay una baja prevalencia de tabaquismo y un predominio de sexo femenino. El tabaquismo activo no condicionó una alteración significativa de los parámetros espirométricos, de manera que, la mayoría de los fumadores activos presentaban una disminución leve-moderada del FEV1. El grupo donde presentaban una peor función pulmonar resultó el de los exfumadores donde la alteración era ya -en su mayoría- de carácter grave. Creemos que pueda ser debido a que los pacientes fumadores de larga evolución, en el momento en que presentan clínica de disnea o tos productiva abundante, se encuentran muy sintomáticos y dejan de fumar, y pasan al grupo de ex fumadores, cuando ya presentan una función pulmonar deteriorada.

El 85% de los pacientes incluidos presentaban expectoración en el momento de su inclusión; ya sea de forma ocasional o diaria. La expectoración se relacionó con la extensión de las bronquiectasias de forma significativa ($p < 0.01$). Los que presentaban una mayor cantidad diaria de esputo fueron aquellos con BQ extensas o difusas. Por otra parte, la coloración del esputo se relacionó a la presencia de infección bronquial crónica. El color de esputo más frecuente observado en esos casos fue un color blanco-amarillo o amarillo-verde ($p < 0.001$).

La presencia de hemoptisis resultó más baja: 86 casos (4.1%) en nuestra casuística que otras series (Nicotra *et al*¹⁶³ y Pasteur *et al*³³). Creemos que fue debido al gran número de casos recogido en nuestro estudio, comparado con las 2 citadas la primera de 123 casos y la segunda con 150.

En lo referente al estudio etiológico, en una gran mayoría de los casos (76%) se pudo obtener una etiología en concreto. Una gran proporción de los pacientes incluidos presentaron BQ debidas a causas “genéticas” como las inmunodeficiencias, FQ; lo que contrasta con la serie de Nicotra y colaboradores¹⁶³, en donde hay una escasa frecuencia de BQ de causa genética (4.1%), comparado con la nuestra. Lo mismo ocurre en la de Pasteur *et al*³³ que tiene un registro bajo de BQ FQ en un 3% de los casos y un 8% de inmunodeficiencias. Posiblemente esto es debido a que en nuestra serie el estudio etiológico fue más minucioso, y se tuvo en cuenta la sospecha de FQ del adulto (4.6%) y 13.6% de FQ total. Además, respecto a los grupos etiológicos, nuestra serie presenta similitudes en cuanto a una elevada frecuencia de BQ de causas postinfecciosas. Esta etiología representa el 29.6% de los registros, similar a la serie de Pasteur³³, del 29%; o la de Shoemark³⁴ que se corresponde con el 32% de los casos. Cabe destacar que, en la nuestra; al contrario que en las otras dos citadas y -dentro de la etiología post infecciosa- las BQ post tuberculosis presentan una incidencia elevada del 18.4%; dentro de las postinfecciosas le siguen las infecciones de la infancia que constituyen el 8.3%. En contraste con las series anglosajonas, en la nuestra hay una mayor incidencia en infecciones postTBC que en el número de casos de infecciones de la infancia. Las series anglosajonas resulta al contrario: en las BQ postinfecciosas la etiología con mayor número de casos son las infecciones de la infancia, y en último lugar las BQ post tuberculosis¹⁴³. Esto resulta dispar con todas las series mencionadas con anterioridad, porque en los países más industrializados las BQ postinfecciosas y, en especial, las postTBC tienden a disminuir y a presentar una incidencia más reducida; lo que no ocurre en nuestro caso. En cambio, así acontece en los países en vías de desarrollo como son los de América Latina y Asia, o en algunas poblaciones indígenas³⁵⁴ que tienen una

incidencia elevada de BQ postinfecciosas; en especial postTBC. Se cree que es debido a factores sociodemográficos como peor acceso a la asistencia sanitaria, en aquellas poblaciones rurales y alejadas de los centros hospitalarios, falta de una cobertura de vacunación infantil efectiva y a la dificultad para recibir tratamientos antibióticos ¹⁶. Como ya se mencionó en nuestro estudio hay una incidencia alta de BQ postTBC cercana al 20%, que contrasta con lo esperado para un país industrializado como el nuestro. Si nos fijamos en las características de este subgrupo etiológico; se trata de pacientes de edad avanzada (media 72 años), predominio del sexo femenino (61%) y casi el 70% no fumadores. A pesar de estar considerado un país desarrollado, la TBC es un problema de salud en nuestro país, y está cobrando relevancia en esta última década³⁵⁵. Antes de la epidemia del SIDA (1985-2000), la prevalencia de TBC en España era de 50-60 casos por cada 100.000 habitantes, según datos del *Consorti Sanitari de Barcelona* (Bullt epidemiol Catalunya. 1985)³⁵⁶. Comparado con países europeos de nuestro entorno se puede considerar una incidencia alta de casos. Durante el pico de epidemia del VIH (1990-92), la cifra aumentó hasta los 68 casos / 100.000 habitantes y se redujo la media de edad hasta un rango de 20-49 años. El 15-20% de los nuevos casos de TBC se presentaban en pacientes con VIH /SIDA (SEPAR. 1995) ³⁵⁷. A finales de los años 90 la TBC en nuestro país se había reducido significativamente (35 casos /100.000 habitantes); gracias a mejoras en los programas de detección, control sobre la toma del tratamiento antiTBC, el control de la infección del VIH por la mejora de los tratamientos antirretrovirales y a la mayor resolución de la TC-AR. A partir del 2004 existe un repunte de casos de TBC como enfermedad generadora de BQ debido a afluencia de inmigrantes, especialmente del norte de África (Magreb) y en menor medida de países subsaharianos o del continente sudamericano. Se puede atribuir a la inmigración casi la cuarta parte de los casos de TBC en España ³⁵⁸. Llevaron a cabo un

estudio epidemiológico con todos los casos de TBC diagnosticados entre 2003-2010. Obtuvieron 319 casos, de los cuales 247 eran autóctonos y 72 (22.6%) inmigrantes. Concluyeron que la incidencia de la TBC en Granada se ha mantenido a expensas de los casos en población inmigrante. En contraposición a los pacientes nacionales, los pacientes inmigrantes eran de menor edad, tenían una enfermedad más avanzada (mayor porcentaje de bacilíferos y de cavitación radiológica) y presentaron un mayor retraso en el diagnóstico; así como un peor control de la enfermedad. Sin embargo, los datos del presente estudio muestran que las BQ por TBC son significativamente más frecuentes en población mayor de 40 años (23%) frente a la población inferior a 41 años (2.1%) $p=0.0001$. Ello significa una drástica disminución de TBC en nuestro entorno que sin duda se verá reflejado en los próximos años si se es capaz de controlar la TBC en población emigrante.

Por otra parte, en nuestra serie, las infecciones de la infancia, la mayor parte aparecen registrados como: “infección respiratoria no filiada” o “neumonía por microorganismo desconocido” en comparación a las series citadas que hay un predominio de neumonías víricas de la infancia. El grupo de BQ post-infecciosas, en especial las infecciones no TBC son la segunda causa que presenta un mayor retraso en el diagnóstico unos 15.7 años de media, tras la FQ del adulto con un retraso medio de 20 años. En nuestro medio ha habido una disminución de las BQ por infecciones de la infancia debido a una vacunación sistemática, a mejoras en las técnicas de diagnóstico de imagen (TC-AR) y al desarrollo de nuevos antibióticos que permiten un mejor control de las infecciones respiratorias.

Las BQ de etiología idiopática o desconocida representan en nuestra serie el 24% de los casos; lo que es sensiblemente inferior a otras series que las sitúan entre el 7-51% de los casos: King *et al*: 74%, Pasteur *et al*: 53%, Ellis *et al*: 51%, Nicotra *et al*: 30%, Shoemark *et al*: 26% y McShane y colaboradores: 7%^{32,33,34,143,162 y 163}. Analizando las diferentes series enumeradas, el éxito de tener una baja tasa de BQ de etiología idiopática reside en el estudio inmunológico, de laboratorio clínico y genético que les ha permitido identificar las etiologías de un elevado porcentaje de las pacientes. Por el contrario, las series que presentan una más alta incidencia de BQ idiopáticas son precisamente las que no han realizado este tipo de exploraciones. La serie de McShane¹⁴³ que es la que tiene la tasa idiopática más baja contempló la realización de un amplio estudio inmunológico de análisis de sangre, con determinación de auto anticuerpos, inmunoglobulinas, subclases, respuesta de producción de anticuerpos específicos a la vacuna de neumococo, niveles de IgE, precipitinas de *Aspergillus*, niveles de α_1 -antitripsina, fenotipo de AAT; así como la prueba del sudor para el despistaje de FQ y el estudio genético en los casos positivos. De este modo concluyeron que la mayoría de las BQ, en su cohorte de EE.UU., están ocasionadas por una desregulación inmunológica como ocurre en las inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes (en especial la AR), neoplasias hematológicas, y ABPA¹⁴³. En nuestro caso creemos que la baja incidencia de BQ de etiología desconocida o idiopáticas es debido al estudio exhaustivo mediante las exploraciones complementarias recomendadas para el estudio de la etiología idiopática. Esta batería de pruebas ha permitido diagnosticar un mayor número de causas minoritarias “genéticas” como las inmunodeficiencias, FQ (en especial FQ del adulto), DAAT y DCP... entre otras, que podían haber quedado incluidas en la etiología idiopática de no haberse llevado a cabo dichas pruebas diagnósticas. Cabe destacar que se realizaron por paciente una media de

7.2 pruebas para descartar casusas conocidas de BQ. La determinación de inmunoglobulinas fue la exploración complementaria más realizada con el 88% de los casos. Cabe incidir en que no todos los centros hospitalarios disponían de las mismas exploraciones complementarias recomendadas para el estudio de la etiología desconocida. Por ejemplo, los hospitales de 1er o 2º nivel, no todos disponían de la determinación de las subclases de IgG, ni la determinación de la producción de anticuerpos específicos contra *Haemophilus influenzae* B o neumococo, ni de la determinación de niveles de α_1 -antitripsina y sus fenotipos. Tampoco disponían de un estudio básico de mutaciones del gen de la FQ, o de la titulación de auto anticuerpos -entre otras determinaciones- que, en general, se llevaban a cabo en centros de tercer nivel. Si estas pruebas hubieran estado disponibles; es posible que el porcentaje de BQ idiopáticas incluso hubiera resultado aún más bajo.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) fueron la cuarta causa de BQ en nuestro medio con el 9.2% de los casos. Es posible que este porcentaje -relativamente alto- de IDP se deba al hecho de que el estudio de inmunoglobulinas y subclases de la IgG, recomendadas en el protocolo de estudio de la etiología idiopática, se hayan realizado en el 88 y 72%, respectivamente. En la actualidad, nos consta que las inmunoglobulinas y subclases de IgG son pruebas comunes entre neumólogos e incluso médicos de atención primaria en el estudio de BQ e infecciones respiratorias de repetición... Debemos dejar claro que también dentro del RNB hay varios neumólogos que son los responsables de varias consultas monográficas de IDP en hospitales de tercer nivel y, son éstos, en su mayoría, los que nutren los pacientes al registro ²⁵⁰. Es de suma importancia el diagnóstico rápido de estas patologías para poder instaurar un

tratamiento lo antes posible, lo que mejora el control de la enfermedad y el pronóstico a largo plazo. Esto se ha visto especialmente en el tratamiento de las IDP con las inmunoglobulinas ⁹².

A diferencia de lo referido en la literatura, la prevalencia de FQ en nuestra serie de casos fue extraordinariamente elevada (13.6%) si lo comparamos con los de las series citadas sólo Shoemark³⁴ registra un 2% de FQ del total de los casos de BQ y Nicotra y colaboradores¹⁶³ un 4.1% de casos de BQ de “etiología genética” dentro de los cuales están el DAAT, enfermedades del cilio y FQ. Un dato a destacar es la alta incidencia de diagnósticos de FQ en la edad adulta que representan un 34% de los casos totales de pacientes adultos con FQ incluidos en el RNB, y un 4.6% del total de pacientes del registro. Creemos que el hallazgo de este número más elevado de casos de FQ que en las otras series de BQ, es debido a la recomendación dentro del protocolo de estudio de realizar al menos la prueba del sudor para descartar la presencia de FQ en aquellos pacientes sin diagnóstico etiológico, antes de catalogarlas de BQ idiopáticas; lo cual se llevó a cabo en el 60% de los casos. Este resultado pone de manifiesto la existencia de formas más leves de FQ con pocas manifestaciones en la edad infantil que permitió que los pacientes pasaran desapercibidos y no se sospechara la enfermedad. De hecho, los pacientes de FQ diagnosticados en la edad adulta tienen una edad significativamente superior a la de los adultos diagnosticados en la infancia, pero con menor tiempo de seguimiento, menor mortalidad, con un índice de IMC superior, así como mejores parámetros de función pulmonar y menor incidencia de infección bronquial crónica, especialmente, por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Todo ello, se puede explicar por el hecho de que la FQ es una enfermedad monogénica con más de 2000 mutaciones distintas que pueden dar lugar a fenotipos con expresiones clínicas y

gravedad variables ^{85,359}. Así pues, pensar en FQ en pacientes adultos con BQ es de gran importancia para diagnosticar a estos pacientes y poderles aplicar los protocolos de tratamiento y seguimiento que han mejorado considerablemente. Entre ellos, caben destacar los descubrimientos recientes de fármacos específicos dirigidos a potenciar y/o corregir las alteraciones en el canal del cloro-proteína RTFQ ³⁶⁰. También el estudio de cribado neonatal va a suponer un avance importante en el diagnóstico precoz de la FQ que va a hacer que estas formas que ahora diagnosticamos en el adulto se puedan detectar con el cribaje neonatal y, de esta manera, los pacientes podrán ser controlados y tratados desde el nacimiento. Queremos recalcar que el grupo de FQ tiene la edad más temprana de inicio de síntomas (6.9 ± 12.0 años) a nivel global y el menor retraso en el diagnóstico (7.0 ± 12.0 años); ambos significativamente más bajos que en el resto de los grupos diagnósticos de BQ ($p < 0.01$).

La patología obstructiva de la vía aérea fue de una las etiologías más frecuentes incluidas en el registro (13.9%). Fueron clasificadas como Asma + ABPA: 6.2% y EPOC: 7.7%. En las series previas no habían sido descritas entre las causas más prevalentes de BQ; a pesar de ser complicaciones conocidas de las enfermedades obstructivas de la vía aérea y asociarse la presencia de BQ cuando la enfermedad presenta un tiempo de evolución largo. Nuestra serie es de las primeras, junto con la de McShane y colaboradores¹⁴³, en incluir a la EPOC, como tal, dentro de la etiología de las BQ. O'Brien y colaboradores encontraron BQ tubulares o varicosas en el 29% de una serie de 110 pacientes con EPOC; lo que condicionaba un FEV1 más bajo. Por otra parte, describieron que aquellos pacientes con EPOC que cursaban con expectoración crónica la asociación con BQ se acercaba al 70% ¹³. En cuanto a los casos de asma en nuestra serie, dada la escasa incidencia de ABPA (0.9%), de forma arbitraria, decidimos

incluir conjuntamente en un mismo grupo asma + ABPA. Por otra parte, la asociación de BQ en asma sin ABPA varía según las diferentes series analizadas entre el 18-80%. En las más recientes, se ha llegado a sugerir que la presencia de BQ en el asma aumenta con la gravedad de la enfermedad y pueden estar presentes en un tercio de los pacientes que presentan asma moderada o grave^{361,362}. El desarrollo de BQ en estas patologías es conlleva a un peor pronóstico, un mayor número de síntomas respiratorios y un deterioro de la función pulmonar más acusado. Hasta hace poco no se detectaban las BQ en estos casos porque el TC de Tórax no estaba indicado en estas patologías de forma sistemática³⁶³. La asociación de BQ y asma grave se ha descrito en más del 40% de los pacientes y se asocian a mayor número de ingresos hospitalarios, coexistencia de reflujo gastro-esofágico, hipersensibilidad a AINES y a un mayor recuento de eosinófilos en sangre. Padilla Galo y Colaboradores³⁶⁴ llevaron a cabo un estudio en pacientes con asma -mayoritariamente- grave y determinaron que para éstos la prevalencia de asma y BQ fue de un 28%. Determinaron que la coexistencia de ambas entidades se asociaba con una mayor frecuencia de expectoración crónica, mayor gravedad del asma, a un episodio o más de neumonía y a unos niveles más bajos de FeNO exhalado que en los casos de asma sin BQ.

La GesEPOC⁵⁰ establece un fenotipo muy claro de EPOC con BQ (fenotipo D) que se asocia a un mayor número y frecuencia de agudizaciones, más de la mitad con clínica franca de tos y expectoración crónica, hipersecreción bronquial, mayor riesgo de hospitalización, más inflamación de la vía aérea y alta probabilidad de infección respiratoria que los fenotipos no agudizadores. La mayoría de las guías en nuestro medio recomiendan el TC-AR en paciente con asma o EPOC graves. La importancia de identificar la asociación de BQ en estos enfermos es poder diagnosticar y tratar la

coexistencia de una infección bronquial crónica por MPP, en especial, *Pseudomonas aeruginosa*; así como orientar el tratamiento antibiótico profiláctico que permita la estabilidad clínica y conseguir un mejor control sintomático de la enfermedad.

En relación a la función pulmonar, los pacientes con BQ, en general suelen cursar con un trastorno ventilatorio obstructivo o mixto. En nuestro estudio hay un predominio del patrón obstructivo o mixto con un FEV1/FVC medio del 66%. El componente obstructivo fue más evidente en pacientes con historia de tabaquismo activo o en los exfumadores. En cambio, en los que nunca habían fumado la alteración ventilatoria de las vías aéreas del tipo restrictivo fue la más frecuente. El mayor deterioro del FEV1 se dio en aquellos pacientes con EPOC (FEV1 medio del 46.9%) y FQ de la infancia (FEV1 medio del 55.6%). En nuestra serie encontramos una relación significativa ($p < 0.005$) entre la extensión de las BQ y la disminución tanto del FEV1, como del FVC. Cabe volver a citar el estudio de Roberts y colaboradores con 100 pacientes a los que les practicó un TC-AR torácico y funcionalismo pulmonar completo. Encontraron una asociación entre el grado de afectación del FEV1 y la extensión de las BQ. Además, en el análisis multivariable, el grosor de la pared bronquial y el grado de atrapamiento aéreo en los cortes inspiratorios del TC-AR se relacionaron consistentemente con el descenso en los tres parámetros: FEV1, FEV1/FVC y FVC ²⁴². Estas observaciones apoyan la idea de que la localización de la obstrucción ventilatoria en las BQ se encuentra sobre todo hacia la periferia del árbol bronquial; por lo que la extensión misma de las bronquiectasias no tendría que condicionar –necesariamente– un trastorno obstructivo, sobre todo, en ausencia de otros factores como el tabaquismo o la infección bronquial crónica. En un 27.4% de los casos se encontró una alteración ventilatoria del

tipo restrictivo que se correspondió con aquellos pacientes con entidades que presentan mayor daño anatómico en el parénquima pulmonar como la TBC o la FQ ³⁶⁵.

En relación a la microbiología de las BQ los principales microorganismos aislados en nuestra serie se corresponden con los hallados con frecuencia en la literatura, tales como *Pseudomonas aeruginosa*: 23.9% de los casos, *Haemophilus influenzae*: 11.1%, *Staphylococcus aureus*: 7.4%, *Streptococcus pneumoniae*: 4.6% y *MRSA*: 0.9%. Los hongos aislados fueron: *Candida spp*: 5.5% y *Aspergillus spp*: 5.4%. La infección bronquial crónica estuvo presente en casi el 40% de los casos registrados y se relacionó más con la afectación pulmonar difusa. La frecuencia de aislamiento de *Aspergillus spp* es muy similar a la de las series citadas con anterioridad y oscila entre el 4-5% del total de los cultivos, en nuestro caso fue del 5.4%. La infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) se demostró en el 24% de los pacientes; la colonización inicial en el 2%. Numerosos autores han demostrado que la infección bronquial crónica por PsA tiene un impacto negativo tanto en la evolución clínica como en el deterioro de la función pulmonar (FEV1), peor calidad de vida, y una mayor frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. También, se ha asociado a una mayor extensión de las BQ y a un aumento de la tasa de mortalidad ^{177,366}. En nuestro trabajo, además de identificar una FEV1 significativamente más bajo en los casos con infección bronquial crónica por PsA, también se observó que los pacientes colonizados por otros microorganismos como: *MRSA*, *X. maltophilia* y *Alcaligenes xylosoxidans*, presentaron un FEV1 medio significativamente más bajo que los colonizados por *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* ($p < 0.01$). En pacientes con BQ no FQ la prevalencia de la infección bronquial crónica por PsA es significativamente menor que en las BQ del tipo FQ (20% vs 44%, respectivamente). La identificación de la infección bronquial crónica

y el o los microorganismos responsables es importante; no sólo para conocer la evolución de las BQ, sino también para orientar el tratamiento antibiótico inicial durante las exacerbaciones, o el tratamiento antibiótico cuando éste esté indicado. En nuestro medio ha sido investigada una nueva técnica para el diagnóstico de la infección crónica por PsA que consiste en la determinación de los niveles de anticuerpos IgG anti-PsA en el suero. Caballero y colaboradores estudiaron una serie de 56 pacientes con BQ no FQ y los clasificaron en 3 grupos en base a: la ausencia de PsA, presencia de colonización intermitente por PsA, o de infección bronquial crónica. Observaron una correlación significativa entre los títulos de anticuerpos y la frecuencia de aislamientos en el esputo de PsA. La medición de los anticuerpos IgG anti PsA puede desempeñar un papel importante. Sus niveles elevados pueden orientar al clínico sobre una alta probabilidad de colonización/infección bronquial crónica y una baja respuesta al tratamiento erradicador. Por el contrario, una baja titulación de anticuerpos IgG anti-PsA junto con un cultivo de esputo positivo, indicó que se trataba de una colonización inicial o un primer aislamiento y se asoció con una mejor respuesta al tratamiento erradicador. No obstante, estos análisis no sustituyen la necesidad de un control microbiológico periódico y se deben valorar en conjunto con el Gram, el cultivo de esputo, el antibiograma e interpretar y dentro del contexto clínico de cada paciente ³⁶⁶.

En cuanto al antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa* (PsA) obtuvimos resistencias muy similares a la serie, realizada en nuestro país, de Cobo, Bermúdez y Machado³⁶⁷ para el Imipenem 5% (Cobo y cols.: 6.1%), y Piperacilina-Tazobactam: 3.8% (Cobo y cols.: 2.7%). Pero con una notable menor resistencia en nuestros casos al Meropenem: 3.7% (vs 9.6% en su serie). De todos modos, creemos que este último dato no debería tener una validez sólida; dado que en nuestro estudio -en muchos de los

casos- no hay registro del antibiograma, debido a que esta prueba no estaba disponible en todos los centros hospitalarios.

Por otra parte, a pesar de un mejor control de síntomas con los macrólidos y antibióticos inhalados, creemos que la infección bronquial crónica por PsA es un área de oportunidad para realizar nuevas investigaciones, al ser una pieza clave en el control de los síntomas de los pacientes con BQ con afectación extensa como son la disnea, expectoración, exacerbaciones frecuentes y deterioro de la calidad de vida y proveer mejores opciones terapéuticas ¹⁸⁷.

En general, los pacientes con BQ son una población heterogénea, en la que se incluyen un grupo de patologías de etiologías diversas, que pueden mostrar unas características clínicas y radiológicas peculiares en relación a su enfermedad de base; pero que tienen en común el que pueden desarrollar una lesión bronquial estructural susceptible de colonizarse, de desarrollar una respuesta inflamatoria importante y favorecer la progresión del daño pulmonar. Pero que, en cualquier caso, tienen aspecto de manejo común sea cual sea la causa que las ha producido.

Con el fin de hacer una mejor valoración y seguimiento de los pacientes se ha propuesto establecer unos fenotipos que permitan agrupar a los pacientes teniendo en cuenta la enfermedad de base, las características clínicas, radiológicas, microbiológicas y de evolución en 5 fenotipos diferentes: 1) Bronquiectasias idiopáticas, 2) Bronquiectasias secundarias a enfermedades genéticas (excepto FQ), 3) Bronquiectasias

por FQ, 4) Bronquiectasias postinfecciosas y 5) Bronquiectasias por patología obstructiva. En el Fenotipo 1 de BQ idiopáticas destaca un marcado predominio de sexo femenino, mediana edad (64 años), mayoría de no fumadores y afectación leve de la función pulmonar. Menos de 1/3 presentan colonización bronquial crónica conocida. Presentan menos de 2 exacerbaciones por año. En el Fenotipo 2, donde se excluyó la FQ, se recogieron las diferentes enfermedades con base genética como: IDP, discinesia ciliar, DAAT, entre otras. Afecta por igual a ambos sexos, son de mediana edad (57 años), hay mayoría de no fumadores (2/3) y tienen una afectación de la función pulmonar de carácter leve-moderado. Menos de 1/3 presentan infección bronquial crónica conocida y una media de 3.0 exacerbaciones / año. El Fenotipo 3 incluyó exclusivamente a pacientes afectados de FQ; tanto de la infancia como en el adulto. Prácticamente hay igualdad 1:1 en cuanto al sexo, son jóvenes (edad media de 35 años), en su mayoría no fumadores (85%) y con una afectación moderada de la función pulmonar. Casi el 80% presentan infección bronquial crónica conocida y una media de 2.5 exacerbaciones / año. El Fenotipo 4 incluye todas las BQ de causa postinfecciosas (incluyendo la TBC). Se observó un discreto predominio del sexo femenino (60%), una edad avanzada (media 66 años), mayoría de no fumadores (66%) y con una afectación moderada de la función pulmonar. Casi 1/3 presentaron infección bronquial crónica conocida y una media de 2.6 exacerbaciones / año. Por último, en el Fenotipo 5 se recoge toda la patología de tipo obstructivo, tanto Asma + ABPA como la EPOC. Este es un grupo heterogéneo constituido por estas dos entidades y con características clínicas diferentes. Así, lo hemos dividido en Fenotipo 5A (asma + ABPA), en el que hay mayoría de mujeres (87%), no fumadores (80%), con una edad media 10 años más jóvenes que el fenotipo 5B y con un mayor número de exacerbaciones/ año y una tasa de infección bronquial crónica baja. Por el contrario, el fenotipo 5B (EPOC), tiene

predominio de varones (93%), casi todos fumadores (97%). La edad media es avanzada (72 años), y casi na tercera parte presenta infección bronquial crónica. Las diferencias de estas variables clínicas para los dos subgrupos no han alcanzado una significación estadística; creemos que pueda ser debido a un bajo número de casos (n=294).

Otros autores, Buscot y colaboradores³⁶⁸ -en Francia- se plantearon una fenotipificación en base a la etiología de las BQ como: EPOC, asma, congénitas, inmunodeficiencias, autoinmunes, tumorales idiopáticas y otras, con resultados bastante similares a los de nuestro estudio. Con una tasa elevada de bronquiectasias postinfecciosa en torno al 50%; secundarias a EPOC -que fue la segunda causa- un 13% e idiopáticas el 11%. Observaron que los pacientes con BQ idiopáticas e inmunodeficiencias presentaban un deterioro de la función pulmonar menos acusado que el de los pacientes con EPOC y etiología postinfecciosa, aunque sin significación estadística; posiblemente por una n=245 (baja). Otro aspecto a destacar en esta serie fue que la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* no necesariamente se asoció con un deterioro más acelerado de la función pulmonar, sobre todo en aquellos casos que no presentaban EPOC.

Más recientemente, el grupo italiano liderado por Aliberti³⁶⁹ y colaboradores propusieron otro tipo de fenotipificación centrándose en la presencia o no de *Pseudomonas* y la expectación diaria. Analizaron 1.145 pacientes, con una edad media de 66 años y un 60% de sexo femenino, recogidos de las bases de datos de registros de BQ de países como Grecia, Irlanda, Bélgica e Italia. Se catalogaron en cuatro fenotipos diferentes en base a la detección de infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa* u

otros patógenos y al esputo diario o ausencia del mismo. El fenotipo “infección crónica por *Pseudomonas*” representó el 16% del total de casos, “otra infección crónica” el 24%, “Expectoradores a diario”: 33% y “bronquiectasias secas”: 27%. Los pacientes en los cuatro grupos mostraron diferencias significativas en términos de calidad de vida, exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad durante los 3 años de seguimiento. Destacó que en el grupo de *Pseudomonas*, los pacientes acusaron una mayor gravedad de los síntomas, una calidad de vida más reducida, una progresión de la enfermedad más rápida y una mortalidad más elevada a los 3 años; todo ello en la línea de lo referido en la literatura sobre BQ. Asimismo, este grupo registró una mayor cantidad de casos de paciente con tratamiento antiinflamatorio fijo con macrólidos y con antibióticos inhalados que lo recogido en el grupo de “bronquiectasias secas”. Éstos últimos, presentaron un curso clínico más benigno y rara vez se les prescribió antibióticos de forma crónica ³⁶⁹.

En nuestro medio, el estudio más destacado de análisis de *grupos* fue llevado a cabo por Martínez-García³⁷⁰ y colaboradores. Se realizó a partir de pacientes del presente registro. Incluyó un subgrupo de 468 pacientes adultos diagnosticados de BQ no FQ con seguimiento clínico de 5 años. La cohorte del estudio contenía una amplia gama de etiologías de BQ, datos sobre la extensión radiológica de la enfermedad y el deterioro clínico y funcional. El análisis de grupos mostró 4 fenotipos clínicos: Fenotipo 1: caracterizado por predominio de mujeres jóvenes con enfermedad leve, sin sobrepeso, con BQ de causa genética, inmunológica o idiopática. Representó el 22% del total, con un porcentaje variable de infección bronquial crónica y la menor de mortalidad (4%) a 5 años. Fenotipo 2: comprende –en su mayoría– a mujeres, con obesidad o sobrepeso, de edad avanzada, con enfermedad leve. Este grupo fue el más frecuente (35%), el 85% se

asocian a BQ postinfecciosas o idiopáticas y una pequeña proporción de pacientes tienen infección bronquial crónica; la mortalidad a 5 años fue baja (7%). Fenotipo 3: lo forman pacientes mayores con predominio de varones, con enfermedad grave y exacerbaciones frecuentes. Se asocian a BQ de causa postinfecciosa y a la EPOC; y tienen el mayor índice de infección bronquial crónica y exacerbaciones, y no suelen tener comorbilidades asociadas. La incidencia de muerte de causa respiratoria de este grupo es elevada. Fenotipo 4: lo constituyen pacientes de ambos sexos, de edad avanzada, con enfermedad grave, presentan exacerbaciones frecuentes de carácter moderado y las BQ son postinfecciosas o idiopáticas. Se suelen acompañar de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y neoplasia y tienen una mortalidad elevada con mayoría de causas no respiratorias.

En lo que se refiere al tratamiento, las BQ, a no ser que exista una causa con un tratamiento específico (inmunodeficiencias, DAAT...); el tratamiento será sintomático incluidos los antibióticos para aquellos con infección bronquial crónica o durante las exacerbaciones. El tratamiento tiene como objetivos tratar y prevenir la infección, controlar la inflamación, frenar la progresión de la enfermedad, favorecer el drenaje de secreciones, mejorar el control de los síntomas y -en el caso de las causas de BQ que tienen un tratamiento específico- tratar directamente su causa. Los antibióticos son la piedra angular para romper el ciclo vicioso de inflamación-infección y tratar la infección bronquial crónica y las exacerbaciones de forma precoz. Se reserva la vía intravenosa para las exacerbaciones graves, o sin respuesta al tratamiento antibiótico oral, o en el caso de infección bronquial crónica por bacterias resistentes. Es controvertido el uso de antibióticos orales de forma continua o en ciclos; aunque en la práctica clínica habitual suele usarse en algunos casos si existen exacerbaciones

frecuentes, infección bronquial crónica que no se controla con antibiótico nebulizado y macrólidos; o en el caso de que exista un declive rápido de la función pulmonar ²⁸². La antibioticoterapia nebulizada se reserva para los casos de infección bronquial crónica o para gérmenes difícilmente tratables por sus resistencias. Se emplean principalmente aminoglucósidos (Gentamicina y Tobramicina), Aztreonam; aunque en breve se dispondrá en España de quinolonas inhaladas. Su uso mantenido debe considerarse en aquellos pacientes con exacerbaciones muy frecuentes, o cuando existe un deterioro rápido de la función pulmonar -a pesar del tratamiento antibiótico oral- y cuando hay infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (BTS Guideline for non-CF bronchiectasis 2017) ¹⁶⁵.

En función de la gravedad, el 96% de los pacientes recibieron antibiótico oral durante las exacerbaciones y el 54% recibió antibiótico intravenoso. El 14% de los pacientes del RNB recibieron antibiótico inhalado de forma cíclica, mientras que el 24% presentaba infección crónica por PsA. Creemos que hay una infrautilización del tratamiento con antibiótico inhalado. Casi el 40% de los pacientes con infección bronquial crónica no recibieron este tratamiento. Posiblemente se debió a que, a excepción de los hospitales terciarios, en los hospitales regionales o comarcales el uso de dicha terapia -en nuestro medio- estaba más restringido; hay dificultad para pautar antibióticos nebulizados por parte de las farmacias hospitalarias, así como por las Gerencias de los hospitales regionales; muy probablemente por el coste elevado que supone su administración durante periodos de tiempo prolongados. Por otra parte, cabe recordar que el presente estudio fue llevado a cabo desde el año 2005 a 2013 y comprende muchos años de la crisis económica que pasó nuestro país (2010-2015), lo que ocasionó unos recortes en el presupuesto y el gasto sanitario importantes. También

cabe destacar que a nivel de las Agencias del Medicamento (española, europea y americana CDC) la indicación de tratamiento antibiótico inhalado en los casos de infección bronquial crónica está reconocida en los pacientes con FQ y sólo para los casos de infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PsA). El resto de patologías con BQ no FQ o con otros microorganismos patógenos diferentes a PsA; no lo está, a pesar de que el tratamiento antibiótico inhalado se prescribe para combatir y controlar la infección bronquial crónica, especialmente por PsA, y no como un tratamiento diana específico para la FQ. En la presente serie, el grupo con mayor prescripción de antibiótico inhalado fue la FQ de la infancia con el 63% de los pacientes, seguido de la patología del cilio: 38% y EPOC: 13%.

Los broncodilatadores pueden resultar útiles en algunos pacientes que presentan un componente de hiperreactividad bronquial en la espirometría. Para otros casos no se recomienda su utilización sistemática. En nuestra serie el 25% de los pacientes tiene una PBD positiva compatible con hiperreactividad bronquial; en contraposición el 76% recibieron broncodilatadores (BD). Creemos, por este motivo, que hay una sobreutilización de los BD inhalados que triplican al número de paciente hiperreactivos. Los grupos que presentaban un uso mayor de BD fueron aquellos con mayor clínica de HRB y disnea como el de Asma + ABPA: 95%, EPOC: 93% y BQ postinfecciosas en general: 76%. Destaca una baja prescripción de BD en pacientes con IDP, que resultó inferior al 49% de los casos registrados. Probablemente ello se relacione con el hecho de que el tratamiento específico con gammaglobulinas mejora el pronóstico e historia natural de la enfermedad en estos pacientes preservando la función pulmonar y con menor incidencia de HRB ³⁷¹. Además de mejorar la HRB, los BD son también de utilidad porque mejoran la motilidad y el aclaramiento ciliar ¹⁶⁰.

Para el tratamiento de la inflamación bronquial generada en las BQ, el uso sistémico de corticoides o AINES no se aconseja por sus efectos secundarios perjudiciales a largo y corto plazo respectivamente. En cambio, el tratamiento de la inflamación bronquial se puede abordar mediante el uso de glucocorticoesteroides inhalados (GCI) y macrólidos que estuvieron presentes en los tratamientos de la presente serie en el 68% y 11% de los pacientes respectivamente. Sin embargo, en los pacientes con EPOC, FQ en la infancia, ABPA + Asma; e incluso en la EPOC el tratamiento con GCI se prescribe en más del 80% de los casos. El tratamiento de la EPOC con GCI debe ser considerado con cautela; ya que se ha asociado a un aumento en el riesgo de neumonía grave. Su uso se debería restringir a aquellos casos en que se demuestre eficacia y mejoría clínica con su uso^{372,373,374}. En relación a la prescripción de macrólidos, la administración de 250-500 mg tres días a la semana se ha relacionado con una disminución de las agudizaciones; si bien su prescripción más allá de 6 meses no está contrastada³⁷⁵. En nuestra serie se prescribieron en el 15% de los pacientes con infección bronquial crónica. En la actualidad, esta cifra seguramente sería mayor, ya que los macrólidos no se introdujeron en el RNB hasta los años 2010-2011 cuando se publicaron estudios de eficacia de los macrólidos en estos pacientes. Así, los estudios mostraron que estos fármacos reducen la elasticidad del moco, dificultan la adhesión de *Pseudomonas aeruginosa* al epitelio bronquial, modulan la expresión de factores de virulencia (biopelícula y QS) de la bacteria, disminuyen la respuesta inflamatoria bronquial y, a largo plazo, mejoran la función pulmonar³⁷⁶. La indicación de macrólidos a largo plazo en pacientes con asociación de EPOC y BQ, ya se recoge en las guías GesEPOC⁵⁰ en el 2012. En nuestra serie, los grupos etiológicos con mayor uso de macrólidos son aquellos que – precisamente- presentan más incidencia de infección bronquial crónica: FQ de la

infancia: 37%, enfermedad del cilio: 17%, EPOC: 14% y BQ idiopáticas: 10%. El uso de macrólidos se puede acompañar de efectos secundarios a nivel digestivo, auditivos y cardiovasculares, sin embargo, el RNB no recoge este dato; ya que el uso de macrólidos a largo plazo no estaba contemplado como una finalidad específica. Creemos que hoy, con seguridad, se debería abordar este tema; sobre todo en aquellos pacientes a los que se han prescrito a largo plazo ³⁷⁶.

En relación al tratamiento quirúrgico, éste se reserva para las BQ localizadas abscesificadas en las que el tratamiento médico ha fallado, presentan infecciones recurrentes, o hemoptisis frecuente o amenazante. En el RNB, 76 (3.6%) pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para resección localizada de BQ secundarias, mayoritariamente, a patología postinfecciosa o a BQ idiopáticas. Estos resultados de incidencia no difirieron de los publicados por Pasteur *et al*³³ o Nicotra *et al*¹⁶³ que con series de 150 y 123 pacientes respectivamente, donde la indicación quirúrgica osciló entre el un 2.6% y 4% ^{32,33,162 y 163}. La cirugía en pacientes con BQ siempre ha resultado controvertida. Sin embargo, la resección localizada de zonas abscesificadas, difíciles de controlar médicamente, o zonas responsables de sangrados de repetición, o aquellas colonizadas por microorganismos multi-resistentes, difíciles de erradicar. La resección quirúrgica de la zona resulta satisfactoria en un alto porcentaje de pacientes. Cuando la selección de pacientes se realiza adecuadamente, la mortalidad y morbilidad son asumibles con una alta tasa de pacientes asintomáticos después del procedimiento³⁷⁷⁻³⁸⁰. La otra modalidad de tratamiento quirúrgico es el trasplante pulmonar que se indicaría en pacientes con BQ, habitualmente difusas, en estadio final; tanto de pacientes con FQ como BQ no FQ. En nuestra serie sólo tres pacientes: 2 pacientes con FQ y 1 con BQ post-TBC, fueron trasplantados de pulmón, lo que representó el 0.1% de todos los

pacientes y el 3.9% de los tratamientos quirúrgicos. Esta baja incidencia de pacientes trasplantados de pulmón puede ser explicada, en parte, porque, aunque el Registro contemplaba el tratamiento quirúrgico, no siempre se especificaba si éste correspondía o no a un trasplante pulmonar y por ello, el dato puede estar infraregistrado.

Por otra parte, en el RNB tampoco se exigía el seguimiento a largo plazo de los pacientes, y las causas de muerte sólo contemplaban si eran o no por enfermedad respiratoria. No obstante, un grupo de 468 pacientes con BQ no FQ fueron seguidos durante, al menos, 5 años y se registraron un total de 95 fallecimientos. De éstos, sólo 2 pacientes podrían haber sido tributarios de trasplante pulmonar; ya que 52 pacientes fallecieron por causas no respiratorias y 41 pacientes superaban la edad de indicación de trasplante. Esto pone de manifiesto que, en la actualidad, la supervivencia de los pacientes, a excepción de la FQ y algunas otras causas como las IDP por déficit de producción de anticuerpos, como la enfermedad de Bruton -no diagnosticadas en la edad infantil- y que no recibieron tratamiento específico con gammaglobulinas, es baja. Una demostración de ello, es el registro español de trasplante pulmonar (TP) de los años 2006-2010 en el que se recogen un total de 950 TP y sólo el 4.1% fueron debidos a BQ no FQ y 4.9% fueron por FQ ³⁸¹. En Cataluña (Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón) entre 1990 y 2017 se realizaron 1.029 TP con una media anual de 36.8 (rango 1-89 TP). Las BQ no FQ y BQ FQ representaron un 14.9% (143 casos) del total lo que es algo mayor que la media española seguramente en relación a tener importantes centros de referencia en FQ y BQ no FQ. Las BQ no FQ no están especificadas de forma individualizada en el registro de TP de Cataluña. Se agrupan las bronquiectasias por FQ y las BQ no FQ que juntas representan el 14.9% de los trasplantes realizados. Son la indicación más frecuente de trasplante pulmonar para los pacientes menores de

29 años (53.7%) con una supervivencia a los 5 años del 56% -datos similares a los presentados por otros Centros internacionales de referencia-³⁸²⁻³⁸⁴. Los resultados del TP en BQ no FQ confirman que esta opción es un tratamiento viable para los pacientes en estadio final y presentan una supervivencia similar a la de otras etiologías. Sin embargo, en algunos casos, como el de las IDP, los resultados son más controvertidos, ya que parece que se asocia a un incremento de mortalidad durante el primer año post trasplante. Si bien no existe una casuística suficiente como para no recomendar su indicación; es aconsejable ser cauteloso a la hora de su indicación, registrar su evolución y obtener una experiencia mayor ^{383,385}.

En cuanto al análisis de la mortalidad en nuestra serie se registraron 242 muertes durante el tiempo del estudio (2005-2012) que se corresponde con una mortalidad del 11.5%. Los fallecimientos por enfermedad respiratoria fueron la primera causa de mortalidad y suponían casi la mitad de las defunciones. Las comorbilidades asociadas a la patología respiratoria de base de nuestros pacientes constituyeron menos del 10% de los casos y destacaban por orden de frecuencia: neoplasias y enfermedades cardiovasculares. La etiología que se asoció a una mayor mortalidad fueron los pacientes con BQ post-infecciosas que duplicaron a la mortalidad global por EPOC. Probablemente, este dato pueda estar en relación al hecho de que los pacientes con BQ post-infecciosas tenían una edad media más alta y un mayor número de comorbilidades (pluripatologías), lo que incrementa el riesgo de mortalidad por enfermedades no respiratorias. De las series citadas sólo Ellis y colaboradores³² registraron una mortalidad del 12.5%. Existen otros estudios más actuales en los que se analizó la mortalidad en pacientes con BQ-no FQ como el de Dupont *et al*³⁸⁶ en un estudio retrospectivo con 48 pacientes con BQ bilaterales con una media de edad de 63 años e

ingresados en una UCI por insuficiencia respiratoria. De éstos, 9 (19%) fallecieron durante el ingreso elevándose la mortalidad al 40% al final del primer año; la edad mayor de 65 años y el uso de oxigenoterapia domiciliaria fueron las variables que más se asociaron con la mortalidad. Otras series registraron una mortalidad que varía entre el 16.3 y 43.8%; en función del tipo de población incluida, las etiologías de las BQ o su gravedad ³⁸⁷. En nuestra serie, la mortalidad del 11.5% es similar a la de otros autores como las series de Ellis³² y Onen³⁸⁷. En general, creemos que la mortalidad por BQ no FQ está disminuyendo en las últimas décadas como consecuencia de un diagnóstico más temprano (debido a mejoras en las técnicas de imagen como el TC-AR), con formas menos graves o menos evolucionadas de la enfermedad y al uso de antibioticoterapia de amplio espectro. Las variables que se han asociado a una mayor mortalidad fueron: una edad más avanzada (más de 65 años), la gravedad o extensión de las BQ; así como la enfermedad de base generadora de las mismas y la presencia de comorbilidades respiratorias asociadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Este estudio se realizó a partir de especialistas neumólogos en el ámbito hospitalario con especial dedicación a las bronquiectasias. Es por ello que del estudio no es posible establecer la prevalencia o la incidencia de esta patología en nuestro país. Aunque sí nos da idea de las etiologías más prevalentes vistas a nivel hospitalario.

Tampoco se llevó a cabo un estudio epidemiológico de registros de ingresos con diagnóstico de bronquiectasias en los hospitales de los que formaban parte los médicos participantes en el RNB. Es por ello, que bronquiectasias relacionadas con patologías

controladas por otros profesionales tampoco fueron incluidos. Lo que puede haber infravalorado ciertas patologías asociadas a las bronquiectasias como el trasplante pulmonar o de otros órganos, inmunodeficiencias secundarias a tratamientos inmunosupresores, enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, vasculitis y, en especial, pacientes con EPOC o asma que estuvieran controlados por otros especialistas neumólogos.

El RNB no contempló una escala de la disnea como la mMRC. Tampoco se valoró la calidad de vida, ya que en ese momento los cuestionarios de calidad de vida no estaban validados para pacientes con BQ no FQ; sin embargo, a través del RNB se promovió la validación de estos cuestionarios de calidad de vida para pacientes con BQ no FQ³⁸⁸. Así como la validación de un cuestionario de tos para pacientes con BQ no FQ³⁸⁹.

Aunque el RNB fue propuesto como un estudio transversal de BQ (etiologías, métodos de diagnóstico, microbiología, función pulmonar, tratamientos prescritos); lo que además lo ha convertido en la mayor serie de pacientes con BQ publicada hasta la fecha. Sin embargo, su diseño permitía realizar recoger ciertos datos evolutivos de pacientes pertenecientes a Grupos de trabajo con mayor interés en las BQ y que fue de gran ayuda a la hora de diseñar la actual segunda fase del Registro.

VI. CONCLUSIONES.

- El algoritmo diagnóstico permitió homogeneizar el estudio de las bronquiectasias, obtener un diagnóstico específico en el 76% de los casos y poner en evidencia patologías infravaloradas, en la edad adulta, susceptibles de recibir tratamientos específicos como las inmunodeficiencias primarias, el déficit de α_1 -antitripsina y la fibrosis quística.
- Se han podido describir fenotipos de pacientes según los grupos etiológicos y su evolución; lo que puede ayudar a plantear estrategias terapéuticas de grupo y valorar su pronóstico.
- La primera causa de bronquiectasias fue la postinfecciosa con cerca de 1/3 casos; siendo la TBC la etiología específica más frecuente a expensas de población mayor de 50 años.
- *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuente en la fibrosis quística del adulto; *Haemophilus influenzae* lo fue en las inmunodeficiencias primarias; mientras que *Pseudomonas aeruginosa* lo fue en el resto de grupos etiológicos, especialmente en la fibrosis quística de la infancia y la discinesia ciliar primaria.
- La infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se asoció con un aumento en la tasa de uso de antibióticos, una peor función pulmonar y una mayor mortalidad por causa respiratoria.

- La mortalidad global a un año fue del 11.5%; siendo la causa respiratoria responsable del 46% de los decesos.

VII. LÍNEAS DE FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN.

Cualquier trabajo de investigación bien desarrollado contribuye a crear algunas incógnitas sobre el tema tratado y genera preguntas, ideas potenciales y abre opciones a crear nuevas áreas de investigación sobre el tema. En este apartado se presentan algunas líneas que puedan ser objeto de interés en futuros proyectos, atendiendo al tema expuesto en la presente tesis doctoral.

En relación con el análisis microbiológico de nuestra serie de BQ en la cual sólo se contempló el antibiograma de PsA, pero nos muestra la necesidad de obtener los antibiogramas en todos los demás microorganismos de los pacientes que cursan con infección bronquial crónica. De este modo, la línea de investigación planteada sería estudiar las resistencias antibióticas de las bacterias que se han aislado con más frecuencia en nuestro estudio, analizar las similitudes o diferencias en los perfiles del antibiograma y las resistencias, según los diferentes centros hospitalarios incluidos en la base de datos web del Registro; así como estudiar si hay diferencias estadísticamente significativas en las pautas de tratamiento antibiótico utilizadas.

Como se comentó en el capítulo de resultados, a pesar de tener una tasa de infección bronquial crónica relativamente alta (38%), el tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios y macrólidos se utilizó sólo en el 2 % del total de los casos. Creemos

que son necesarios más estudios para aclarar esta paradoja. Por ello, sería provechoso realizar un estudio más detallado en cuanto a los agentes microbiológicos obtenidos en los cultivos, las resistencias y valorar si es adecuado el uso de los macrólidos como antiinflamatorios obtenido en nuestra serie.

Por otro lado, parece factible con los datos que disponemos en la base de datos el desarrollar nuevas investigaciones basadas en el análisis comparativo de las variables de los subgrupos en cuanto a sus características clínicas, datos de mortalidad e identificar factores de riesgo pronósticos en las bronquiectasias y estudiar cómo pueden variar según su enfermedad causal.

Dado el número importante de pacientes con BQ no FQ que reciben tratamiento antibiótico inhalado y la escasa evidencia científica, más estudios en esta población son necesarios para establecer correctamente los criterios de indicación que los hagan más eficaces

También estudios de eficacia de la fisioterapia respiratoria y tratamientos sobre el aclaramiento pulmonar deberían promoverse dada su escasa adherencia por falta de evidencia en conocer cuales son los más apropiados

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española (22.^a ed.). Madrid, 2001.
2. Steimlé R. Jean A. Sicard (1872-1929). J Neurol. 2013 Jul; 260 (7): 1946-7.
3. McGovern E.B. The Problem of Bronchiectasis: A Review. Chest. 1949; 15 (2): 208-221.
4. Roles, F.C. and Todd, G.S.: Bronchiectasis; Diagnosis and Prognosis in Relation to Treatment. Brit. M. J., 2:639, 1933.
5. Perry, Kenneth M.A. and King, D.S.: "Bronchiectasis," Am. Rev. Tuberc., 41:531, 1940.
6. Clagett, O.T. and Deterling, R.A. Jr.: "A Technique for Segmental Pulmonary Resection with Particular Reference to Lingulectomy," J. Thorac. Surg., 15:227, 1946.
7. Kartagener, M.: "Zur Pathogenese der Bronklektasien; Bronklektasien bei *Situs Viscerum Inversus*," Beltrage z. Klin, d. Tuberkulose, 83:489, 1933.
8. Perry K.M.A., Kings D.S. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. Am Rev Tuberc 1940; 41: 531-548.
9. Churchill, E.D. and Belsey, R.: "Segmental Pneumonectomy in Bronchiectasis: The Lingula Segment of the Left Upper Lobe," Ann. Surg., 109:481, 1939.
10. Riggins, H. McLeod: "Present Concepts of Pathogenesis, Morbidity, Mortality, and Treatment of Bronchiectasis," Dis. of Chest, 9:5, 1943.
11. Goeminne P.C., Scheers H., Decraene A., Seys S., Dupont L.J. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. Respir Res 2012; 13: 21.
12. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med. 2005; 12 (4): 205-209.
13. O'Brien C., Guest P.J., Hill S.L., Stockley R.A. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax. 2000 Aug; 55 (8): 635-42.
14. Chang A.B., Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax. 2008 Mar; 63 (3): 269-76.

15. Seitz A.E., Olivier K.N., Adjemian J., Holland S.M., Prevots D.R. Trends in Bronchiectasis among Medicare Beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012 Aug; 142 (2): 432-9.
16. Singleton R., Morris A., Redding G., Poll J., Holck P., Martínez P., Kruse D., Bulkow L.R., Petersen K.M., Lewis C. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Mar; 29 (3): 182-7.
17. Callahan C.W., Redding G.J. Bronchiectasis in children. Orphan disease or persistent problem? ; *Pediatr Pumonol* 2002; 33: 492-496.
18. Tsang K.W., Tipoe G.L. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 691-702.
19. Chang A.B., Masel J.P., Boyce N.C., Torzillo P.J. Respiratory morbidity in Central Australian Aboriginal children with alveolar lobar abnormalities. *Med J Aust.* 2003, May 19; 178 (10): 490-4.
20. Säynäjäkangas O., Keistinen T., Tuuponen T., Kivelä S.L. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finnish hospital discharge register. *Cent Eur J Public Health.* 1998 Aug; 6 (3): 235-7.
21. Ringshausen F.C., de Roux A., Pletz M.W., 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 Aug 1; 8 (8): e 71109.
22. Barker A.F., Bardana E.J. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Resp Dis.* 1998; 137: 969-78.
23. Goeminne P.C., Nawrot T.S., Ruttens D., Seys S., Dupont L.J. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014 Feb; 108 (2): 287-96.
24. Martínez García M.A. Bronquiectasias: ¿Todavía una enfermedad huérfana? *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (8): 407-9.
25. O'Donnell A.E. Bronchiectasis. *Chest* 2008 Oct; 134 (4): 815-23.
26. Keistinen T., Saynajakangas O., Tuuponen T., Kivela S.L. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2784–2787.
27. Hansell D.M. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-28.
28. Holmes A.H. Bronchiectasis in HIV disease. *Q J Med* 1992; 85: 875-82.

29. Al Nakeeb Z., Girón R.M., Sánchez S., Rajas O., Naranjo A., Santamarina J., Ancochea J. ¿Está cambiando la etiología de las bronquiectasias? *Rev Patol Respir* 2007; 10 (2): 65-68.
30. Grenier P., Cordeau M.P., Beigelman C. High resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imag.* 1993; 8: 213-29.
31. King P.T. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 411–419.
32. Ellis D.A., Thornley P.E., Wightman A.J., Walker M., Chalmers J. and Crofton J.W. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax* 1981; 36: 659-64.
33. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J., Webb S.C., Foweraker J.E., Coulden R.A., Flower C.D., Bilton D., Keogan M.T. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84.
34. Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respiratory Medicine.* June 2007. Vol 101, Iss 6, Pg 1163-1170.
35. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., Chinyanganya N., Devaraj A., Meister M., Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009, 34: 843–849.
36. Li A.M., Sonnappa S., Lex C., Wong E., Zacharasiewicz A., Bush A., Jaffe A. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005; 26: 8–14.
37. Martínez-Moragón E., Menéndez R., Palasí P., Santos M., López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: Características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 281-6.
38. Reich J.M., Johnson R.E. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–1609.
39. Wallace R.J., Cook J.L., Glassroth J., Griffith D.E., Olivier K.N., Gordin F. American Thoracic Society: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
40. Glassroth J. Pulmonary disease due to Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2008; 133: 243-51.

41. Field S.K, Cowie R.L. Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653-72.
42. Przerwa K.B, Bestry I., Gawryluk D., Wiatr E. Case report: Williams-Campbell syndrome. *Pol J Radiol.* 2009; 74:76–78.
43. Mason R.J., Broaddus V.C., Katin T., King T.E., Schraunfnagel D.E., Murray F. and Nadel J. Murray & Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine. 5a Ed. Editorial Saunders Elsevier. Philadelphia PA, EE.UU. 2010.
44. Pacheco M.C., Sancho-Chust J.N. y Chiner E. Síndrome de Mounier-Kuhn diagnosticado en edad adulta. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 665-6. Vol. 46 Núm.12.
45. Mohamed S. Al-Hajjaj. *Annals of Saudi Medicine*, Bronchiectasis and mediastinal neurofibroma in a Saudi female with Ehlers-Danlos Syndrome. *Annals of Saudi Medicine*, Vol 20, Nos 5-6, 2000.
46. Oguzulgen I.K., Kervan F., Ozis T., Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J.* 2007 May; 100 (5): 468-71.
47. Grenier P., Mourey-Gerosa I, Benali K., Brauner M.W, Leung A.N., Lenoir S., Cordeau M.P., Mazoyer B. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996; 6: 199–206.
48. Shiba K., Kasahara K., Nakajima H., Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002; 122: 1622-1626.
49. Gupta S., Siddiqui S., Haldar P., Raj J.V., Entwisle J.J., Wardlaw A.J., Bradding P., Pavord I.D., Green R.H., Brightling C.E. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136: 1521–1528.
50. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Riesco J.A., Trigueros J.A., Piñera P., Simón A., López-Campos J.L., Soriano J.B., Ancochea J. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48: 247-57 - Vol. 48 Núm. 07.
51. Donat Y., Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Perpiná-Tordera M., Román-Sánchez P. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 60
52. Martínez-García M.A. Bronquiectasias: no todo es EPOC y asma en la vía aérea. *Medicina Respiratoria* 2008, (1) 2: 53-64.

53. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M., Lloyd-Owen S.J., Donaldson G.C., Wilks M., Reznick R.H., Wedzicha J.A. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-407.
54. Vidal R., Blanco I., Casas F., Jardí R., Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 645-59.
55. Miravittles M., Vilà S., Vidal R. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002; 96: 186-92.
56. Pugatch R.D., Gale M.E. Obscure pulmonary masses: bronchial impaction revealed by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Nov; 141 (5): 909-14.
57. Albo R.J., Grimes F.O. The middle lobe syndrome: A clinical study. *Dis Chest* 1966; 50; 509-518.
58. Carrillo-Muñoz A., Escobar-Alvarado J., Cícero-Sabido R., Núñez C. Síndrome de lóbulo medio. *Rev Med Hosp Gen Méx, Vol. 74, Núm. 3, 2011.*
59. Tonelli A.R., Pham A. Bronchiectasis, a long-term sequela of ammonia inhalation: a case report and review of the literature. *Burns.* 2009 May; 35 (3): 451-3.
60. Banner A.S., Rodriguez J., Sunderrajan E.V., Agarwal M.K., Addington W.W. Bronchiectasis: a cause of pulmonary symptoms in heroin addicts. *Respiration.* 1979; 37 (4): 232-7.
61. Busquets R.M., Caballero-Rabasco A., Velasco M., Lloret J., García-Algar O. Discinesia ciliar primaria: criterios clínicos de indicación de estudio ultraestructural. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 99-104. - Vol. 49 Núm.03.
62. Morillas H.N., Zariwala M., Knowles M.R. Genetic causes of bronchiectasis: primary ciliary dyskinesia. *Respiration.* 2007; 74:252-63.
63. Senent Sánchez C.J., Piris Pinilla M.A., González Gutiérrez M.L., Panadero Sevilla P., Menéndez Lozano A. Diagnostic procedures in Primary Ciliary Dyskinesia. The usefulness of nasal biopsy. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 263-8.
64. Van's Gravesande K.S., Omran H. Primary Ciliary Dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005; 37: 439-49.
65. Rodrigo Iñiguez C., Ximena Fonseca A., Jury Hernández C., Sergio González B., Ignacio Sánchez D. Disquinesia ciliar: diagnóstico ultraestructural, evolución clínica y alternativas de tratamiento. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1147-1152

66. Afzelius B.A. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*. 1976; 193: 317-9.
67. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M., Zariwala M.A., Knowles M.R. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Clinical and Ciliary Phenotype and Nasal NO Levels in PCD. Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 457-9.
68. Guichard C., Harricane M.C., Lafitte J.J., Godard P., Zaegel M., Tack V., Lalau G., Bouvagnet P. Axonemal dynein intermediate chain gene (DNAI1) mutations result in situs inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener Syndrome). *Am J Hum Genet* 2001; 68:1.030-1.035.
69. Gupta S., Handa K.K., Kasliwal R.R., Bajpai P. A case of Kartagener's syndrome: Importance of early diagnosis and treatment. *Indian J Hum Genet*. 2013 Apr; 19 (2): 266-9.
70. Martínez Albaladejo M., Pignatelli Albarracín F., Orts Arqueros C., de la Torre Álvaro J., Berlinches Acín P. Discinesia ciliar primaria, a propósito de un caso atípico. *Ann Med Interna* 2002; 19: 460-462.
71. Wilson R., Roberts D., Cole P. Effect of bacterial products on human ciliary function in vitro. *Thorax* 1985; 40: 125–131.
72. Bayram H., Devalia J.L., Sapsford R.J., Ohtoshi T., Miyabara Y., Sagai M., Davies R.J. The effects of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 441–448.
73. Walker T.R., Kiefer J.E. Ciliastatic components in the gas phase of cigarette smoke. *Science* 1966; 153: 1248–1250.
74. Camerino D.C., Desaphy J.F., Tricarico D., Pierno S., Liantonio A. Therapeutic approaches to ion channel diseases. *Adv Genet*. 2008; 64: 81-145.
75. Fajac I., Viel M., Sublemontier S., Hubert D., Bienvenu T. Could a defective epithelial sodium channel lead to bronchiectasis. *Respir Res* 2008; 9: 46.
76. Bienvenu T., Sermet-Gaudelus I., Burgel P.R., Hubert D., Crestani B., Bassinet L., Dusser D., Fajac I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1078–1084.
77. American Lung Association. State of Lung Disease in Diverse Communities 2010. <http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/cf.pdf>

78. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011.
<http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>.
79. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. 2010. Federación española Contra la Fibrosis Quística.
80. Rozman B. y Cardellach F (2016). Farreras / Rozman: Medicina Interna. Capítulo 25, Sección II. Fibrosis quística y otras alteraciones congénitas. Molero Richard, X. (pp. 219-222). 18ª Edición. Ed. Elsevier 2016. Barcelona.
81. Moreno Galdó A., Solé Montserrat J., Roman Broto A. Lung Transplantation in Children. Specific Aspects. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 523-8 - Vol. 49 Num.12.
82. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda, Maryland, 2012.
83. De Gracia J., Álvarez A., Mata F., Guarner L., Vendrell M., Gadtner S., Cobos N. Cystic fibrosis in adults: Study of 111 patients. Med Clin (Barc). 2002 Nov 9; 119 (16): 605-9.
84. Lerín M., Prados C., Martínez M.T., Maíz L., Girón R., Solé A., Cabanillas J.J., Álvarez-Sala R. Fibrosis quística diagnosticada en edad adulta. Revista Clínica Española 2014; 214 (6): 289-295.
85. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, de la Rosa D, Guarner L, Hermosilla E. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax. 2005 Jul; 60 (7): 558-63.
86. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132 (4): 589-95.
87. Highsmith W.E., Burch L.H., Zhou Z., Olsen J.C., Boat T.E., Spock A., Gorvoy J.D., Quittel L, Friedman K.J., Silverman L.M. et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. N Engl J Med 1994; 331: 974-980.
88. Casals T., Bassas L., Egozcue S., Ramos M.D., Giménez J., Segura A., García F., Carrera M., Larriba S., Sarquella J., Estivill X. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. Hum Reprod 2000; 15: 1476-1483.
89. Kabra S.K., Kabra M., Shastri S., Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 147-150.

90. Sánchez-Solís de Querol M., Vázquez C., Gartner S., Salcedo A. y Sánchez-Solís M. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Vol. 50 N° 6, 1999.
91. Martínez García M.A., Sanchís Aldas J., Picado Vallés C., Perpiñá Tordera M., Cobos Barroso N. Bronquiectasias No Debidas a Fibrosis Quística. Monografías en Neumología. Ed. Neumología y Salud SL. Zaragoza 2008.
92. De Gracia J., Rodrigo M.J., Morell F., Vendrell M., Miravittles M., Cruz M.J., Codina R., Bofill J.M. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:650-5.
93. Vendrell M., De Gracia J., Rodrigo M.J., Cruz M.J., Álvarez A., García M., Miravittles M. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest.* 2005 Jan; 127 (1): 197-204.
94. Sicherer S, Winkelstein A. Primary Immunodeficiency Diseases in Adults. *JAMA.* 1998; 279 (1): 58-61.
95. Oxelius V.A., Laurell A.B., Lindquist B., Golebiowska H., Axelsson U., Björkander J., Hanson L.A. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *New Engl. J. Med.* Jun 11, 1981; 304: 1476-77.
96. Bjorkander J., Hammarstrom L., Edward Smith C.I., Buckley R.H., Cunningham-Rundles C., Hanson L.A. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* Jan 1987; 7 (1): 8-15.
97. Sala Cunill A., Soler-Palacín P., Martín De Vicente C., Labrador Horrillo M., Luengo Sánchez O., Figueras Nadal C. Inmunodeficiencia común variable: factores pronósticos de lesión pulmonar. *Medicina Clínica.* Vol. 134. Núm. 2. Enero 2010.
98. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
99. Dorbeker-Azcona R., Mogica-Martínez M.D., Becerril-Ángeles M., Guevara-Cruz M., Espinosa-Padilla S., Yamazaki-Nakashimada M.A., Blancas-Galicia L. Características clínicas y terapéuticas de pacientes con inmunodeficiencia común variable en dos hospitales de tercer nivel de atención de la Ciudad de México. *Revista Alergia México* 2013; 60: 26-30.

100. Thickett K.M., Kumararatne D.S., Banerjee A.K., Dudley R., Stableforth D.E. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95: 655–662.
101. Deane S., Selmi C., Naguwa S.M., Teuber S., Gershwin E. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 311-24.
102. Herrera Corrales M. Agamaglobulinemia ligada al Cromosoma X. Una revisión de la literatura. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños / 40 (2)* 2005.
103. Gonzalo-Garijo M.A., Sánchez-Vega S., Pérez-Calderón R., Pérez-Rangel I., Corrales-Vargas S., Fernández de Mera J.J., Robles R. Renal amyloidosis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease) and bronchiectasis. *J Clin Immunol*. 2014 Jan; 34 (1): 119-22.
104. Conley M.E., Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141: 566–571.
105. Howard V., Greene J.M., Pahwa S., Winkelstein J.A., Boyle J.M., Kocak M., Conley M.E. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006; 118: 201-8.
106. Abbas A., Lichtman A.H., Pillai, S. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th Edition. Sauders. Philadelphia 2014.
107. Myrna C.B., Godoy P.M., Vos M., Cooperberg P.L., Lydell C., Phillips P., Müller N.L. Chest Radiographic and CT Manifestations of Chronic Granulomatous Disease in Adults. *Chest Imaging*. November 2008, Volume 191, Number 5.
108. Holmes A.H., Pelton S., Steinbach S., Luzzi G.A. HIV related bronchiectasis. *Thorax*. 1995 Nov; 50 (11): 1227.
109. King M.A., Neal D.E., St John R., Tsai J., Diaz P.T. Bronchial dilatation in patients with HIV infection: CT assessment and correlation with pulmonary function tests and findings at bronchoalveolar lavage. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jun; 168 (6): 1535-40.
110. Bard M., Couderc L.J., Saimot A.G., Scherrer A., Frachon I., Seigneur F., Caubarrere I. Accelerated obstructive pulmonary disease in HIV infected patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1998 Mar; 11 (3): 771-5.
111. Morris A., Alexander T., Radhi S., Lucht L., Scirba F.C., Kolls J.K., Srivastava R., Steele C., Norris K.A. Airway obstruction is increased in pneumocystis-

- colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Clin Microbiol.* 2009 Nov; 47 (11): 3773-6.
112. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–826.
113. Behera D., Guleria R., Jindal S.K., Chakrabarti A., Panigrahi D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1994; 36: 173–179.
114. Agarwal R., Gupta D., Aggarwal A.N., Saxena A.K., Chakrabarti A., Jindal S.K. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest* 2007; 132: 1183–1190.
115. Denning D.W., Van Wye J.E., Lewiston N.J., Stevens D.A. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest.* 1991; 100: 813-9.
116. Walker W.C. Pulmonary infections and rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1967 Apr; 36 (142): 239-51.
117. Solanki T., Neville E. Bronchiectasis and rheumatoid disease: Is there an association?. *Br J Rheumatol.* 1992 Oct; 31 (10): 691-3.
118. Cohen M., Sahn S.A. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest.* 1999; 116: 1063-74.
119. McMahon M.J., Swinson D.R., Shettar S., Wolstenholme R., Chattopadhyay C., Smith P., Johns P., Crosby N.H. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: A clinical study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 776-9.
120. McMahon M.J., Swinson D.R. Younger onset of rheumatoid arthritis in patients with bronchiectasis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:125.
121. Camus P., Piard F., Ashcroft T., Gal A.A., Colby T.V. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151–183.
122. Higenbottam T., Cochrane G.M., Clark T.J., Turner D., Millis R., Seymour W. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980; 35: 581-5.
123. Mahadeva R., Walsh G., Flower C.D., Shneerson J.M. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41–48.
124. Uffmann M., Kiener H.P., Bankier A.A., Baldt M.M., Zontsich T., Herold C.J. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome:

- assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 282–289.
125. Andonopoulos A.P., Yarmenitis S., Georgiou P., Bounas A., Vlahanastasi C. Bronchiectasis in systemic sclerosis. A study using high resolution computed tomography. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 187–190.
 126. Fenlon H.M., Doran M., Sant S.M., Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 301–307.
 127. Souza A.S. Jr, Müller N.L., Marchiori E., Soares-Souza L.V., de Souza Rocha M. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 259–263.
 128. Casserly I.P., Fenlon H.M., Breatnach E., Sant S.M. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis -correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 677–682.
 129. Davis S.D., Berkmen Y.M., King T. Peripheral bronchial involvement in relapsing polychondritis: demonstration by thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 953–954.
 130. Meshkov L., Tosti A. Síndrome de la uña amarilla. Revisión con enfoque en el diagnóstico, patología y tratamiento. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57: 251-260.
 131. Nisbet M., Deveraj A., Meister M., Loebinger M., Shoemark A., Abdallah S., Wilson R. Yellow nail syndrome and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A3216.
 132. Pomares X., Ormaza Y., Domingo C. Síndrome de las uñas amarillas como forma de presentación de derrame pleural. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 242-3. - Vol. 43 Núm. 04.
 133. Vignes S., Baran R. Yellow nail syndrome: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 42.
 134. Mehmet Ali H., Aylin Ozsancak U. and Fusun Oner E. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2011 Jul - Sep; 6 (3): 131–136.
 135. Amorim A., De Gracia Roldán J. Bronchiectasis: do we need aetiological investigation? *Rev Port Pneumol.* 2011 Jan-Feb; 17 (1): 32-40.

136. Edwards E.A., Asher M.I., Byrnes C.A. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 111-7.
137. Karadag B., Karakoc F., Ersu R., Kut A., Bakac S., Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233-8.
138. Neves P.C., Guerra M., Ponce P., Miranda J., Vouga L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Dec; 13 (6): 619-25.
139. Landau L.I., Phelan P.D., Williams H.E. Ventilatory mechanics in patients with bronchiectasis starting in childhood. *Thorax* 1974; 29: 304-312.
140. Ellis D.A., Thornley P.E., Wightman A.J., Walker M., Chalmers J., Crofton J.W. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax* 1981; 36: 9 659-664.
141. Trucksis, M., Swartz M.N. Bronchiectasis: A Current View. In: Swartz, M.N. and Remington, J.S.: *Current Clinical Topics in Infectious Disease*. 1991; 11: 170-205.
142. Martínez-García M.A., Maíz L., Oliveira C., Girón R.M, de la Rosa D., Blanco M., Cantón R., Vendrell M., Polverino E., de Gracia J. y Prados C. Registro Nacional de Bronquiectasias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2008. <http://www.bronquiectasias.es>.
143. McShane P.J., Naureckas E.T., Streck M.E. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest*. 2012 Jul; 142 (1): 159-167.
144. Amorim A., Bento J., Vaz A.P., Gomes I., De Gracia J., Hespanhol V., Marques A. Bronchiectasis: A retrospective study of clinical and aetiological investigation in a general respiratory department. *Rev Port. Pneumol.* 2015; 21 (1): 5-10.
145. Cole P. A new looks at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: A "vicious circle" hypothesis and its logical therapeutics connotations. En: Davis RJ, editor. *Strategies for the management of chronic bronchial sepsis*. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1984; 1-16.
146. Cole P. Bronchiectasis. En: Brewis RAL, Corrin B., Geddes D.M., Gibson G.J, editors. *Respiratory Medicine*, 2nd Ed. Vol. 2. London. WB Saunders Co, 1995; p. 1286-1316.

147. Morrissey B.M. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007; 28: 289-96.
148. Angrill J., Agustí C., De Celis R., Filella X., Rañó A., Elena M., De La Bellacasa J.P., Xaubet A., Torres A. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1628-32.
149. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J., Hansell D.M., Dowling R.B., Cole P.J., Wilson R. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998; 12: 820-4.
150. Stockley R.A., Bayley D., Hill S.L., Hill A.T., Crooks S., Campbell E.J. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax.* 2001; 56: 366-72.
151. Lambrecht B.N., Neyt K. and GeurtsvanKessel CH. Pulmonary defence mechanisms and inflammatory pathways in bronchiectasis. Chp. 2 - *Eur Respir Mon* 2011. 52, 11–21.
152. Gaga M., Bentley A.M., Humbert M., Barkans J., O'Brien F., Wathen C.G., Kay A.B., Durham S.R. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53:685-91.
153. Watt A.P., Brown V., Courtney J., Kelly M., Garske L., Elborn J.S., Ennis M. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59: 231-236.
154. Owen C.A., Campbell E.J., Hill S.L. and Stockley R.A. Increased adherence of monocytes to fibronectin in bronchiectasis. Regulatory effects of bacterial lipopolysaccharide and role of CD11/CD 18 integrins. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 626-631
155. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.
156. Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P., Soler-Cataluña J.J., Carratalá A., Yago M., Pastor M.J. Inflamación sistémica en las bronquiectasias. Papel del factor de necrosis tumoral alfa como marcador de gravedad. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 8-14.
157. Cotran R., Kumar V., Robbins S.L. *Patología Estructural y Funcional - Robbins Cotran 8a Edición.* Editorial Elsevier Barcelona 2010.

158. Ross M.H., Reith E.J. y Romrell L.J. Histología. Texto y atlas a color. 5ª Edición. México DF. Editorial Panamericana 2007.
159. Kwon K.Y., Myers J.L., Swensen S.J., Colby T.V. Middle lobe syndrome: A clinico-pathological study of 21 patients. *Hum Pathol* 1995; 26: 302-7.
160. Vendrell M., De Gracia J., Oliveira C., Martínez M.A., Girón R., Maíz L., Cantón R., Coll R., Escribano A. y Solé A. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias (Normativa SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2008; 44 (11): 629-40.
161. Álvarez-Sala Walther J.L., Casán Clará P, Rodríguez de Castro F., Rodríguez Hermosa J.L. y Villena Garrido V. *Neumología Clínica*. Pag: 305. Editorial Elsevier. Barcelona 2010.
162. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., Villanueva E., Holmes P.W. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med* 2006; 100:2183-9
163. Nicotra M.B., Rivera M., Dale A.M., Shepherd R., Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995; 108: 955.
164. Warner W.P. Factors causing bronchiectasis. *JAMA* 1935; 105:1666–1670.
165. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F., Leitch A., Loebinger M.R., Milburn H.J., Nightingale M., Ormerod P., Shingadia D, Smith D., Whitehead N., Wilson R. and Floto R.A. BTS Guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax*, Nov 2017. Vol 72. Sup 2.
166. De Gregorio M.A., Medrano J., Mainar A., Alfonso E.R., Rengel M. Endovascular treatment of massive hemoptysis by bronchial artery embolization: short-term and long-term follow-up over a 15-year period. *Arch Bronconeumol.* 2006 Feb; 42 (2): 49-56.
167. De Miguel E., García J.L., Canseco F., De Lucas P., Jiménez C., Pérez E. *Manual de Neumología clínica*. Madrid: Luzan; 1999; p: 45-57.
168. Roig Cutillas J., Llorente Fernández J.L., Ortega Morales F.J., Orriols Martínez R., Segarra Medrano A. Normativa SEPAR sobre el Manejo de hemoptisis amenazante. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 31-40.
169. Prados C., Maíz L., Antelo C., Baranda F., Blázquez J., Borro J.M., Gartner S., Garzón G., Girón R., de Gracia J., Lago J., Lama R., Martínez M.T., Moreno A., Oliveira C., Pérez Frías J., Solé A. y Salcedo A. Fibrosis Quística: consenso sobre el

- tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2000; 36: 411-6.
170. Guilemany J.M., Mullol J, Picado C. Relación entre rinosinusitis y bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2006; 2: 135-40.
171. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., Bronchiectasis (non-CF) Guidelines Group. British Thoracic Society for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65: 11-58.
172. Angrill J., Agustí C., de Celis R., Rañó A., González J., Solé T., Xaubet A., Rodríguez-Roisín R., Torres A. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax 2002; 57: 15–19.
173. Palwatwichai A., Chaoprasong C., Vattanathum A., Wongs A., Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. Respirology 2002; 7: 63–66.
174. Mac Farlane J., McAlinden P., De Soyza A. Longitudinal study of sputum microbiology in adult non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65: Suppl. 4: 177–178.
175. Zaid A.A., Elnazir B., Grealley P. A decade of non-cystic fibrosis bronchiectasis 1996–2006. Ir Med J 2010; 103: 77–79.
176. Foweraker J.E. and Wat D. Microbiology of non-CF bronchiectasis. Eur Respir Mon 2011. 52, 68–96.
177. Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J, Hardy C.C., Woodhead M.A. Lung function in bronchiectasis: the influence of Pseudomonas aeruginosa. Eur Respir J. 1996 Aug; 9 (8): 1601-4.
178. Meseguer Peinado M.A., Cacho Calvo J.B., Oliver Palomo A., Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. Procedimientos en Microbiología Clínica, nº 25. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2007. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
179. Bolaños M., Pena M.J., Campos-Herrero M.I., Lafarga B. Utilidad de la detección de *Mycobacterium tuberculosis* mediante amplificación genómica en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en la infancia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000 Apr; 18 (4): 174-6.
180. Marin A., Monsó E., Garcia-Nuñez M., Sauleda J., Noguera A., Pons J., Agustí A., Morera J. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. Eur Respir J 2009; 35: 295–302.

181. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336–363.
182. Duim B., van Alphen L., Eijk P., Jansen H.M., Dankert J. Antigenic drift of non-encapsulated *Haemophilus influenzae* major outer membrane protein P2 in patients with chronic bronchitis is caused by point mutations. *Mol Microbiol* 1994; 11: 1181–1189.
183. O'Toole G., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol* 2000, 54: 49-79.
184. Starner T.D., Shrouf J.D., Parsek M.R., Appelbaum P.C., Kim G. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jan; 52 (1): 137-45.
185. Román F., Cantón R., Pérez-Vázquez M., Baquero F., Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1450–1459.
186. Govan J.R., Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996; 60; 539–574.
187. Cantón R., Fernández Olmos A., G De la Pedrosa E., Del Campo R., Meseguer M.A. Chronic bronchial infection: the problem of *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol.* 2011 Jun; 47 Suppl 6:8-13.
188. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., Chinyanganya N., Devaraj A., Meister M., Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843–849.
189. De Kievit T.R. Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Environ Microbiol.* 2009 Feb; 11(2):279-88.
190. Bagge N., Schuster M., Hentzer M., Ciofu O., Givskov M., Greenberg E.P., Høiby N. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms exposed to imipenem exhibit changes in global gene expression and beta-lactamase and alginate production. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1175–1187.
191. Llanes C., Hocquet D., Vogne C., Benali-Baitich D., Neuwirth C., Plésiat P. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and

- MexXY efflux pumps simultaneously. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 May; 48 (5): 1797-802.
192. Kong K.F., Jayawardena S.R., Indulkar S.D., Del Puerto A., Koh C.L., Høiby N., Mathee K. *Pseudomonas aeruginosa* AmpR is a global transcriptional factor that regulates expression of AmpC and PoxB beta-lactamases, proteases, quorum sensing, and other virulence factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4567–4575.
193. Epp S.F., Köhler T., Plésiat P., Michéa-Hamzehpour M., Frey J., Pechère J.C. C-terminal region of *pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD modulates susceptibility to meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jun; 45 (6): 1780- 7.
194. Mena A., Smith E.E., Burns J.L., Speert D.P., Moskowitz S.M., Perez J.L., Oliver A. Genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients is catalyzed by hypermutation. *J Bacteriol* 2008; 190: 7910–7917.
195. Del Campo R., Morosini M.I., De la Pedrosa E.G., Fenoll A., Muñoz-Almagro C., Maiz L. Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2207-2214.
196. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 288–301.
197. Shah P.L., Mawdsley S., Nash K., Cullinan P., Cole P.J., Wilson R. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999 Dec; 14 (6): 1340-4.
198. Oliver A., Alarcón T., Caballero E. y Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27 (2): 89–104.
199. Camussone C.M. y Calvinho L.F. Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* asociados con infecciones mamarias en bovinos: relevancia y rol como agentes inmunógenos. *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45 (2): 119-130.
200. Kahl B.C., Duebbers A., Lubritz G., Haeberle J., Koch H.G., Ritzerfeld B., Reilly M., Harms E., Proctor R.A., Herrmann M., Peters G. Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4424–4427.

201. UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Cystic Fibrosis Trust, UK, 2008. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/MRSA_1st_Edition_Final_web.pdf
202. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 195–199.
203. Ahmed K., Rikitomi N., Ichinose A. and Matsumoto, K. Possible Presence of a capsule in *Branhamella catarrhalis* *Microbiol., Immunol-* 1991, 35: 5, 361-366.
204. Murphy T.F., Parameswaran G.I. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 124–131.
205. Burns J.L., Saiman L. *Burkholderia cepacia* infections in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 (2): 155-6.
206. Lobo L.J., Tulu Z., Aris R.M., Noone P.G. Pan-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia* Infection in Cystic Fibrosis Does Not Reduce Survival After Lung Transplantation. *Transplantation*. 2015 Apr 8.
207. Huertas-Franco V.H. y Lacayo-Pallais M.I. Caso clínico: Neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Acta méd costarric* 2014. Vol 56, (1); 27-30.
208. Pastor Esplá E., Signes-Costa Miñana E., Chiner Vives E., Llombart Cantó M., Andreu Rodríguez A.L. Neumonía adquirida en la comunidad y bacteriemia por *Alcaligenes xylosoxidans*. *An Med Interna*. 2006; 23: 148–9.
209. Saiman L., Chen Y., San Gabriel P. and Knirsch C. Synergistic Activities of Macrolide Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* Isolated from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Apr; 46 (4): 1105–1107.
210. Wellinghausen N., Köthe J., Wirths B., Sigge A., Poppert S. Superiority of molecular techniques for identification of gramnegative, oxidase-positive rods, including morphologically nontypical *Pseudomonas aeruginosa*, from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4070–4075.
211. Pierre-Audigier C., Ferroni A., Sermet-Gaudelus I., Le Bourgeois M., Offredo C., Vu-Thien H., Fauroux B., Mariani P., Munck A., Bingen E., Guillemot D., Quesne G., Vincent V., Berche P., Gaillard J.L. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacteria species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 3467–70.

212. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., Fordham von Reyn C., Wallace Jr. R.J., and Winthrop K., on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1; 175 (7): 744-5.
213. El-Ebiary M., Torres A., Fàbregas N., de la Bellacasa J.P., González J., Ramírez J., del Baño D., Hernández C., Jiménez de Anta M.T. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critical ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.
214. Rolfe N.E., Haddad T.J., Wills T. Management of *Scedosporium apiospermum* in a pre and post-lung transplant patient with cystic fibrosis. *Medical Mycology Case Reports* 2 (2013): 37–39.
215. Massie R., Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 497–498.
216. Papadopoulos N.G., Bates P.J., Bardin P.G., Papi A., Leir S.H., Fraenkel D.J., Meyer J., Lackie P.M., Sanderson G., Holgate S.T., Johnston S.L. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875–1884.
217. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Lampe F., Josephs L., Symington P., O'Toole S., Myint S.H., Tyrrell D.A., et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–1229.
218. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: Suppl. 2, 380S–385S.
219. Pribble C.G., Black P.G., Bosso J.A., Turner R.B. Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. *J Pediatr* 1990; 117: 200–204.
220. Conway S.P., Simmonds E.J., Littlewood J.M. Acute severe deterioration in cystic fibrosis associated with influenza A virus infection. *Thorax* 1992; 47: 112–114.
221. Armstrong D.S., Grimwood K., Carzino R., Carlin J.B., Olinsky A., Phelan P.D. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 371–379.

222. Pittet L.A., Hall-Stoodley L., Rutkowski M.R., Harmsen A.G. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 450-560.
223. Stark J.M., Stark M.A., Colasurdo G.N., LeVine A.M. Decreased bacterial clearance from the lungs of mice following primary respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol* 2006; 78: 829–838.
224. Hernández C., Abreu J., Jiménez A., Fernández R. y Martín C. Función pulmonar y calidad de vida en relación con la colonización bronquial en adultos con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Medicina Clínica*. Vol. 118. Núm. 04. Febrero 2002.
225. Davies G., Wells A.U., Doffman S., Watanabe S., Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006 Nov; 28 (5): 974-9.
226. Murphy M.B., Reen D.J., Fitzgerald M.X. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39: 179–184.
227. Currie D.C., Cooke J.C., Morgan A.D., Kerr I.H., Delany D., Strickland B., Cole P.J. Interpretation of broncograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. *Thorax*. 1987; 42: 278-84.
228. Cleveland R.H., Neish A.S., Zurakowski D., Nichols D.P., Wohl M.E., Colin A.A. Cystic fibrosis: a system for assessing and predicting progression. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170: 1067-72.
229. Bhalla M., Turcios N., Aponte V., Jenkins M., Leitman B.S., McCauley D.I., Naidich D.P. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–788.
230. Naidich D.P., McCauley D.I., Khouri N.F., Stitik P.P., Siegalman S.S. Computed Tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 437-444.
231. Lynch D.A., Newell J.D., Tschomper B.A., Cink T.M., Newman L.S., Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188: 829–833.
232. Kang E.Y., Miller R.R., Müller N.L. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995 Jun; 195 (3): 649-54.

233. Remy-Jardín M., Amara A., Campistron P., Mastora I., Delannoy V., Duhamel A., Remy J. Diagnosis of bronchiectasis with multislice spiral CT: accuracy of 3-mm-thick structured sections. *Eur Radiol* 2003; 13 (5): 1165-71.
234. Diederich S., Jurriaans E., Flower C.D. Interobserver variation in the diagnosis of bronchiectasis on high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 1996; 6: 801-6.
235. Worthy S.A., Müller N.L., Hartman T.E., Swensen S.J., Padley S.P., Hansell D.M. Mosaic attenuation pattern on thin-section CT scans of the lung: differentiation among infiltrative lung, airway, and vascular diseases as a cause. *Radiology*. 1997; 205: 465-70.
236. De Jong P.A., Tiddens H.A. Cystic Fibrosis-Specific Computed Tomography Scoring. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1; 4 (4): 338-42.
237. Nathanson I., Conboy K., Murphy S., Afshani E., Kuhn J.P. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: A new scoring system. *Pediatr Pulmonol*. 1991; 11: 81-6.
238. Reiff D.B., Wells A.U., Carr D.H., Cole P.J., Hansell D.M. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 261–267.
239. Oikonomou A., Manavis J., Karagianni P., Tsanakas J., Wells A.U., Hansell D.M, Papadopoulou F., Efremidis S.C.. Loss of FEV1 in cystic fibrosis: correlation with HRCT features. *Eur Radiol*. 2002; 12: 2229-35.
240. Edwards E.A., Metcalfe R., Milne D.G., Thompson J., Byrnes C.A. Retrospective review of children presenting with non-cystic fibrosis bronchiectasis. HRCT features and clinical relationships. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36: 87-93.
241. Ooi G.C., Khong P.L., Chan-Yeung M., Ho J.C., Chan P.K., Lee J.C., Lam W.K., Tsang K.W. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology*. 2002; 225: 663-72.
242. Roberts H.R., Wells A.U., Milne D.G., Rubens M.B., Kolbe J., Cole P.J., Hansell D.M. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000; 55: 198–204.
243. Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Soler-Cataluña J.J., Román-Sánchez P., Lloris-Bayo A., González-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and disease extension in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 2248-53.

244. Sibtain N.A., Ujita M., Wilson R., Wells A.U., Hansell D.M. Interlobular Septal Thickening in Idiopathic Bronchiectasis: A Thin-Section CT Study of 94 Patients. *Radiology*. 2005; 237: 1091–96.
245. De Jong P.A., Nakano Y., Lequin M.H., Mayo J.R., Woods R., Paré P.D., Tiddens H.A. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004; 23: 93–97.
246. Chang A.B., Masel J.P., Boyce N.C., Wheaton G., Torzillo P.J. Non-CF Bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatric Pulmonology*. 2003; 35: 477–83.
247. Edwards E.A., Narang I., Li A., Hansell D.M., Rosenthal M., Bush A. HRCT lung abnormalities are not a surrogate for exercise limitation in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2004; 24: 538–44.
248. Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J., Desai S.R., Howling S.J., Cole P.J., Wilson R., Hansell D.M. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 581–87.
249. Brody A.S., Sucharew H., Campbell J.D., Millard S.P., Molina P.L., Klein J.S., Quan J. Computed Tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1128–32.
250. De Gracia J., Vendrell M., Álvarez A., Pallisa E., Rodrigo M.J., De la Rosa D., Mata F., Andreu J., Morell F. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004 Jun; 4 (6): 745-53.
251. Antoniou K., Malagari K., Tzanakis N., Perisinakis K., Symvoulakis E., Karkavitsas N., Siafakas N. and Bouros D. Clearance of technetium-99m-DTPA and HRCT findings in the evaluation of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2006; Feb 16: 4.
252. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009 Jun; 103 (6): 793-9.
253. Kent L., Reix P., Innes J.A., Zielen S., Le Bourgeois M., Braggion C., Lever S., Arets H.G., Brownlee K., Bradley J.M., Bayfield K., O'Neill K., Savi D., Bilton D., Lindblad A., Davies J.C., Sermet I., De Boeck K. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar; 13 (2): 123-38.
254. Gustafsson, P.M. Peripheral Airway Involvement in CF and Asthma Compared by Inert Gas Washout. *Pediatr Pulmonol* 42 (2), 168-176. 2 2007.

255. Flors L., Altes T.A., Mugler J.P., De Lange E.E., Miller G.W., Mata J.F., Ruset T.C. y Hersman F.W. RM con gases hiperpolarizados: Nuevas perspectivas en el estudio de enfermedades pulmonares. *Radiología*. 2015; 57 (4): 303-313.
256. Bitter R.C., Felix R. Magnetic resonance imaging of the chest. State of Art. *Eur Respir J* 1998; 11: 1392.
257. Mentore K., Froh D.K., de Lange E.E., Brookeman J.R., Paget-Brown A.O., Altes T.A. Hyperpolarized HHe 3 MRI of the lung in cystic fibrosis: Assessment at baseline and after bronchodilator and airway clearance treatment. *Acad Radiol*. 2005; 12: 1423-1429.
258. McMahon C.J., Dodd J.D., Hill C., Woodhouse N., Wild J.M., Fischele S., Gallagher C.G., Skehan S.J., van Beek E.J., Masterson J.B. Hyperpolarized 3helium magnetic resonance ventilation imaging of the lung in cystic fibrosis: Comparison with high resolution CT and spirometry. *Eur Radiol*. 2006; 16: 2483-2490.
259. Arslan S., Poyraz N., Ucar R., Yesildag M., Yesildag A., Caliskaner A.Z. Magnetic Resonance Imaging May Be a Valuable Radiation-Free Technique for Lung Pathologies in Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2016 Jan; 36 (1): 66-72.
260. Yankaskas J.R., Marshall B., Sufian B., Simon R.H., Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: S1-39.
261. Baumer J.H. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1126-7.
262. Sánchez-Solís de Querol M., Vázquez C., Gartner S., Salcedo A., Antelo M.C, Cobos Barroso N., Escribano Montaner A., Figuerola J., García Hernández G., Liñán Cortés S, López Andreu J.A, Martínez Gómez M., Mintegui F.J., Naira M.A, Navarro Merino M., Oliva C., Pineda M., Ramos A., Séculi Palacios J.L., Sequeiros González A. y Vecchi A. (Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística). Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Esp. Pediatr*. 1999; 50: 625-634.
263. LeGrys V.A. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr*. 1996. Dec; 129 (6): 892-7.
264. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., Lamers C.B., Heijerman H.G. Genetic and Clinical features of patients with Cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50: 1301-4.

265. Knowles M., Gatzky J., Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *Science*, 221 (1983):1067-9.
266. Domingo-Ribas C. y Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 33-8. Vol. 42 Num.1.
267. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L., Hempstead S.E., Accurso F., Derichs N., Howenstine M., McColley S.A., Rock M., Rosenfeld M., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Marshall B.C., Sosnay P.R. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb; 181S: S4-S15.
268. De Boeck K., Proesmans M., Mortelmans L., Van Billoen B., Willems T., Jorissen M. Mucociliary transport using ^{99m}Tc-albumin colloid: a reliable screening test for primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2005; 60: 414.
269. Afzelius B.A. Genetics and pulmonary medicine. Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax*. 1998; 53: 894-7.
270. Hornef N. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2): 120-6.
271. Grau C., González S. y Fonseca X. Genetic diagnosis in primary ciliary dyskinesia. Literature review. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2011; 71: 71-76.
272. Tanaka E., Amitani R., Niimi A., Suzuki K., Murayama T., Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jun; 155 (6): 2041-6.
273. Stevens D.A, Schwartz H.J., Lee J.Y., Moskovitz B.L., Jerome D.C., Catanzaro A., Bamberger D.M., Weinmann A.J., Tuazon C.U., Judson M.A., Platts-Mills T.A., DeGraff A.C. Jr. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-762.
274. Ahn B., Lee D.H., Lee C.M., Hwang J.J., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S. y Kim N. Effect of Proton Pump Inhibitors in Bronchiectatic Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016. Jul 25; 68 (1):10-5.
275. De Gracia J., Culebras M., Álvarez A., Catalán E., De la Rosa D., Maestre J., Canela M. y Román A. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of

- bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med.* 2007 Jan; 101 (1): 27-33.
276. Cosano Povedano A., Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano F.J, Rubio Sánchez J., Pascual Martínez N., Escribano Dueñas A. Endoscopic Treatment of Central Airway Stenosis: Five Years' Experience. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 322-7. Vol. 41. Núm. 6.
277. Lara B., Blanco I., Martínez M.T., Rodríguez E., Bustamante A., Casas F., Cadenas S., Hernández J.M., Lázaro L., Torres M., Curi S., Esquinas C., Dasí F., Escribano A., Herrero I., Martínez-Delgado B., Michel F.J., Rodríguez-Frías F. y Miravittles M. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Database Evaluation and Population Analysis. *Arch Bronconeumol.* 2017 Jan; 53 (1): 13-18.
278. Esquinas C., Barrecheguren M., Sucena M., Rodríguez E., Fernández S., Miravittles M. Practice and knowledge about diagnosis and treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency in Spain and Portugal. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 64.
279. González-Martín J., García-García J.M., Anibarroc L., Vidal R., Esteban J., Blanquer R., Moreno S., Ruiz-Manzano J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 255-74 - Vol. 46 Núm. 5.
280. Ruiz Manzano J., Blanquer R., Calper J.L., Caminero J.A., Caylá J., Domínguez J.A., García J.M. y Vidal R. Normativa SEPAR para el Diagnóstico Y Tratamiento de la Tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44 (10): 551-66.
281. García J.M., Palacios Gutiérrez J.J. y Sánchez Antuña A.A. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 206-19. Vol. 41 Núm. 4.
282. Martínez García, M.A., Maíz Carro, L. y Catalán Serra, P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (12): 599–609.
283. Frederiksen, B., Koch, C. y Hoiby, N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 23 (1997), pp. 330-335.
284. Evans D.J., Bara A.I., Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2.

285. Ten Hacken N.H.T., Wijkstra P.J., Kerstjens H.A.M. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ* 2007; 335: 1089-93.
286. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B., et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481–485.
287. De Gracia J., Maíz L., Prados C., Vendrell M., Baranda F., Escribano A., Gartner S., López-Andreu J.A., Martínez M., Martínez M.T., Pérez Frías J., Seculi J.L., Sirvent J. Nebulized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2001 Jul 14; 117 (6): 233-7.
288. Vendrell M., Muñoz G. and De Gracia J. Evidence of Inhaled Tobramycin in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Open Respir Med J*. 2015; 9: 30–36.
289. 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: 1420–1426.
290. Orriols R., Roig J., Ferrer J., Sampol G., Rosell A., Ferrer A. y 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.
291. Orriols R., Hernando R., Ferrer A., Terradas S. y Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration*. 2015; 90 (4): 299-305.
292. Haworth C.S., Foweraker J.E., Wilkinson P., Kenyon R.F., Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr 15; 189 (8): 975-82.
293. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P., Thompson P.J., Ruzi J.D., de Gracia J., Boersma W.G., De Soyza A., Shao L., Zhang J., Haas L., Lewis S.A., Leitzinger S., Montgomery A.B., McKevitt M.T., Gossage D., Quittner A.L., O'Riordan T.G. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep; 2 (9): 738-49.
294. Aksamit T., Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E., Polverino E., Roth K., Winthrop K.L., Wilson R. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder

- for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017 Jul; 58: 78-85.
295. Fennell P.B, Quante J., Wilson K., Boyle M., Strunk R. and Ferkol T. Use of high-dose ibuprofen in a pediatric cystic fibrosis center. *Journal of Cystic Fibrosis* 6 (2007) 153–158.
296. Konstan M.W., Byard P.J., Hoppel C.L., Davis P.B. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995; 332: 848–854.
297. Konstan M.W., VanDevanter D.R., Sawicki G.S., Pasta D.J., Foreman A.J., Neiman E.A., Morgan W.J. Association of High-Dose Ibuprofen Use, Lung Function Decline, and Long-Term Survival in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Jan 9.
298. Tamaoki J., Chiyotani A., Kobayashi K., Sakai N., Kanemura T., Takizawa T. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 548–552.
299. Corless J.A., Warburton C.J. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4).
300. Lasserson T., Holt K., Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev*, 2001 (4).
301. 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): 574-8.
302. Kapur N., Bell S., Kolbe J., Chang A. B. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1).
303. Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P., Soler-Cataluña J.J. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady state bronchiectasis. *Respir Med*. 2006; 100 (9): 1623-32.
304. Gao Y.H., Guan W.J., Xu G., Tang Y., Gao Y., Lin Z.Y., Lin Z.M., Zhong N.S., Chen R.C. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2014; Mar 6; 9 (3).
305. Wozniak D.J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: Suppl. 2, 62S–69S.
306. Wong C., Jayaram L., Karalus N., Eaton T., Tong C., Hockey H., Milne D., Fergusson W., Tuffery C., Sexton P., Storey L., Ashton T. Azithromycin for

- prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18; 380 (9842): 660-7.
307. Rogers G.B., Bruce K.D., Martin M.L., Burr L.D., Serisier D.J. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Dec; 2 (12): 988-96.
308. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., Sloos J.H., Van Haren E.H., Koppers RJ, van der Werf T.S., Boersma W.G. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27; 309 (12): 1251-9.
309. Martínez-García M.A., Maíz L., Olveira C., Girón R. M., de la Rosa D., Blanco M., Cantón R., Vendrell M., Polverino E., de Gracia J. y Prados C. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018 Feb; 54 (2): 88-98.
310. O'Donnell A., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase study group. *Chest*. 1998; 113: 1329-34.
311. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J., Hart A., Crockett A., Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 2; (5): CD001289.
312. Nicolson C.H., Stirling R.G., Borg B.M., Button B.M., Wilson J.W., Holland A.E. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 661–667.
313. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; 105: 1831–1835.
314. Muñoz G., de Gracia J., Buxó M., Álvarez A., Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2018 Jan 11; 51 (1).
315. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov; 17. Suppl 6.

316. Sáenz Herrero F., Uranga Echeverría A., García J.M. Vacunación antineumocócica en pacientes con comorbilidades. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014; 1 (3): 122–131.
317. Olveira G., Olveira C., Gaspar I., Porras N., Martín-Núñez G., Rubio E., Colomo N., Rojo-Martínez G., Soriguer F. Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Dec; 112 (12): 1999-2006.
318. Sánchez Agudo L., Cornudella R., Estopa Miró R., Molinos Martín, Servera Pieras E. Normativa SEPAR para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continuada domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 87-94.
319. Cordovilla R., González J.M., Riesco J.A., Barrueco M., Capurro M., Gómez F. Oxigenoterapia: validez de la pulsioximetría para exclusión de pacientes con oxigenoterapia. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (Supl 1) 34-35.
320. Benhamou D., Muir J.F., Raspaud C., et al. Long-term efficiency of home nasal mask ventilation in patients with diffuse bronchiectasis and severe chronic respiratory failure: a case- control study. *Chest* 1997; 112: 1259-66.
321. Gacouin A., Desrues B., Léna H, et al. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in sixteen consecutive patients with bronchiectasis: a retrospective study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1246-50.
322. Rivas de Andrés J.J., Jiménez López M.F., Molins López-Rodó L., Pérez Trullén A., Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 437-48.
323. Henry M., Arnold T., Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58 (suppl 2): 39-52.
324. Jalilie A., Carvajal J.C., Aparicio R., Meneses M. Electrocautery and bronchoscopy as a first step for the management of central airway obstruction and associated hemoptysis. *Rev Med Chil*. 2016 Nov; 144 (11): 1417-1423.
325. Freitag L., Tekolf E., Stamatis G., Montag M., Greschuchna D. Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis *Eur Respir J*. 1994 Nov; 7 (11): 2033-7.
326. Ishikawa H., Hara M., Ryuge M., Takafuji J., Youmoto M., Akira M., Nagasaka Y., Kabata D., Yamamoto K., Shintani A. Efficacy and safety of super selective bronchial artery coil embolisation for haemoptysis: a single-centre retrospective observational study. *BMJ Open*. 2017 Feb 17; 7 (2): e014805.

327. Andreo García F., Prats Bardají M.S., Ruiz Manzano J., Perendreu Sans J., Muchart Masaller J., Monsó Molas E., Rosell Gratacós A., Soler Tomás X., Morera Prats J. Hemoptisis amenazante. Resultados del tratamiento mediante embolización arterial. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 113-117. 2.
328. Rabkin J.E., Astafjev V.I., Gothman L.N, Grigorjev Y.G. Transcatheter embolization in the management of pulmonary hemorrhage. *Radiology*. 1987 May; 163 (2): 361-5.
329. Wong M.L., Szkup P., Hopley M.J. Percutaneous embolotherapy for life-threatening hemoptysis. *Chest*. 2002 Jan; 121 (1): 95-102.
330. Roig J., Ortega F.J., Orriols R., Segarra A. Manejo de la hemoptisis fulminante. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 31-40.
331. Young K., Aspestrand F., Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol* 1991; 32: 439-441.
332. Fan L.C., Liang S., Lu H.W., Fei K., Xu J.F. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Dec 2; 5: 17382.
333. Eren S., Esmel H., Avci A. Risk factors affecting outcome and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 392-398.
334. Román A., Ussetti P., Solé A., Zurbano F., Borro J.M, Vaquero J.M, de Pablo A., Morales P., Blanco M., Bravo C., Cifrián J., de la Torre M., Gámez P., Laporta R., Monforte V., Mons R, Salvatierra A., Santos F., Solé J y Varela A. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 303-9. Vol. 47 Núm. 6.
335. Memoria de Trasplante pulmonar 2016. Organización Nacional de Trasplantes. www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Pulmón.pdf
336. Corris P.A. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 297-304.
337. Qvist T., Pressler T., Thomsen V.O., Skov M., Iversen M., Katzenstein T.L. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc*. 2013 Jan-Feb; 45 (1): 342-5.

338. Chandrashekar S., Escalante P., Kennedy C.C. Mycobacterium abscessus disease in lung transplant recipients: Diagnosis and management. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017 Dec 9: 10-18.
339. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S., McDonnell M.J., Lonni S., Davidson J., et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 576-85.
340. Martínez-García M.A., De Gracia J., Vendrell Relat M., Girón R., Maíz Carro L., de la Rosa Carrillo D., Olveira C. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1357-67.
341. Lara B., Morales P., Blanco I., Vendrell M., de Gracia J., Monreal M., Orriols R., Isidro I., Abú-Shams K., Escribano P., Villena V., Rodrigo T., Vidal R., García-Yuste M. y Miravittles M. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 389-96. Vol. 47 Núm. 8.
342. Olveira C., Padilla A., Martínez-García M.A., de la Rosa D., Girón R.M., Vendrell M., Maíz L., Borderías L., Polverino E., Martínez-Moragón E., Rajas O., Casas F., Cordovilla R. y de Gracia J. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 366-74 - Vol. 53 Núm. 7.
343. Kim H.Y., Song K.S., Goo J.M., Lee J.S., Lee K.S., Lim T.H. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics.* 2001 Jul-Aug; 21 (4): 839-60.
344. Maldonado F., Tazelaar H.D., Wang C.W., Ryu J.H. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest.* 2008 Aug; 134 (2): 375-81.
345. Rosen F.S, Wedgwood R.J., Eibl M, Aiuti F., Cooper M.D., Good R.A., Griscelli C., Hanson L.A., Hitzig W.H., Matsumoto S., Seligmann M., Soothill J.F., Waldmann T.A. Primary immunodeficiency diseases: Report of a World Health Organization Scientific Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1996. Vol 40: (1), 166-196.
346. Rosenberg P.A., Patterson R., Mintzer R., Cooper B.J., Roberts M, Harris K.E. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977; 86: 405-414.
347. Armengot M., Carda C., Escribano A, Samper G.J. Estudio del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar nasales en pacientes con síndrome de Kartagener. *Arch Bronconeumol*, 41 (2005), pp. 11-15.

348. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [accessed 2011 Nov 7]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
349. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from www.ginasthma.org Date last updated: December 2009. Date last accessed: March 20, 2010.
350. Roca J., Burgos F., Sunyer J., Sáez M., Chinn S., Antó J.M., Rodríguez-Roisin R., Quanjer P.H., Nowak D., Burney P. Reference values for forced spirometry: group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998; 11: 1354-1362.
351. Murray P.R., Washington J.A. *Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum*. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 339-44.
352. Rosen M.J. Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006 Jan; 129 (1 Suppl): 122S-131S.
353. Monteagudo M., Rodríguez-Blanco T., Barrecheguren M., Simonet P., Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med.* 2016. Dec; 121: 26-31.
354. Kapur N., Karadag B. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries. *Paediatr Respir Rev.* 2011 Jun; 12 (2): 91-6.
355. Caminero J.A. Situación actual de la tuberculosis. *Patología infecciosa pulmonar* Arts Grafiques S.A. Barcelona 1996. Pp. 89-106.
356. Anónimo. Malalties de declaració individualitzada a Catalunya. *Bullt epidemiol Catalunya* 1985; 5: 9-12.
357. Collaborative Group for the study of tuberculosis in Spain. Tuberculosis and Respiratory Infection Group (SEPAR). Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1980-1992. *Tubercle and Lung Diseases* 1995; 76: 522-528.
358. Morales García C., Parra Ruiz J., Valero Aguilera B., Sanbonmatsu Gámez S., Sánchez Martínez J.A., Hernández Quero J. Características de la tuberculosis en la población inmigrante en el Área de Salud Sur de Granada. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Vol. 33, N°3, 2015: 166-172.

359. Gilljam M., Ellis L., Corey M., Zielenski J., Durie P., Tullis D.E. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004 Oct; 126 (4): 1215-24.
360. Quintana-Gallego E., Delgado-Pecellín I., Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2014 Apr; 50 (4): 146-50.
361. Grenier P., Mourey-Gerosa I., Benali K., Brauner M.W., Leung A.N., Lenoir S., Cordeau M.P., Mazoyer B. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol*. 1996; 6 (2): 199-206.
362. Paganin F., S neterre E., Chanez P., Daur s J.P., Bruel J.M., Michel F.B., Bousquet J. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan; 153 (1): 110-4.
363. Coman I., Pola-Bibi n B., Barranco P., Vila-Nadal G., Dominguez-Ortega J., Romero D., Villasante C., Quirce S. Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Apr; 120 (4): 409-413.
364. Padilla-Galo A., Olveira C., Fernández de Rota-Garcia L., Marco-Galve I., Plata A.J., Álvarez A., Rivas-Ruiz F., Carmona-Olveira A., Cebrian-Gallardo J.J, Martínez-García M.A. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018. Mar 16; 19 (1): 43.
365. Barker A.F. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002 May 2; 346 (18): 1383-93.
366. Suárez-Cuart n G., Smith A., Abo-Leyah H., Rodrigo-Troyano A., Perea L., Vidal S., Plaza V., Fardon T.C., Sibila O., Chalmers J.D. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* IgG antibodies and chronic airway infection in bronchiectasis. *Respir Med*. 2017 Jul; 128: 1-6.
367. Cobo F., Bermúdez P. y Manchado P. Situación actual de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2003; 16: 450-452.
368. Buscot M., Pottier H., Marquette C.H., Leroy S. Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. *Respiration*. 2016; 92 (1): 1-8.
369. Aliberti S., Lonni S., Dore S., McDonnell M.J., Goeminne P.C., Dimakou K., Fardon T.C., Rutherford R., Pesci A., Restrepo M.I., Sotgiu G., Chalmers J.D.

- Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2016 Apr; 47 (4): 1113-22.
370. Martínez-García M.A., Vendrell M., Girón R., Maíz-Carro L., De la Rosa Carrillo D., De Gracia J., Oliveira C. The Multiple Faces of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. A Cluster Analysis Approach. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Sep; 13 (9): 1468-75.
371. Pérez Ruiz E., Pérez Frías J., García Martín F.J., Vázquez López R., González Martínez B., Martínez Valverde A. Pulmonary symptoms of primary immunodeficiency diseases. *An Esp Pediatr.* 1998 Mar; 48 (3): 238-44.
372. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (3): 219-229.
373. Morjaria J.B., Rigby A., Morice A.H. Inhaled Corticosteroid use and the Risk of Pneumonia and COPD Exacerbations in the UPLIFT Study. *Lung.* 2017 Jun; 195 (3): 281-288.
374. Kapur N., Petsky H.L., Bell S., Kolbe J., Chang A.B. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 16; 5: CD000996.
375. Anwar G.A, Bourke S.C., Afolabi G., Middleton P., Ward C., Rutherford R.M. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med.* 2008 Oct; 102 (10): 1494-6.
376. Sevilla D., Soy-Muner D., Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (5): 244-54.
377. Bagheri R., Haghi S.Z., Fattahi Masoum S.H., Bahadorzadeh L. Surgical management of bronchiectasis: analysis of 277 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58 (5): 291-4.
378. Gursoy S., Ozturk A.A., Ucvet A., Erbaycu A.E. Surgical management of bronchiectasis: the indications and outcomes. *Surg Today* 2010; 40: 26–30.
379. Zhang P., Jiang G., Ding J., Zhou X., Gao W. Surgical treatment of bronchiectasis: a retrospective analysis of 790 patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 246–51.
380. Balci A.E., Balci T.A., Ozyurtan M.O. Current surgical therapy for bronchiectasis: surgical results and predictive factors in 86 patients. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan; 97 (1): 211-7.

381. Colla E., Santos F., Ussetti P., Canela M., Borro J.M., De La Torre M., Varela A., Zurbano F., Mons R., Morales P., Pastor J., Salvatierra A., De Pablo A., Gámez P., Moreno A., Solé J. y Román A. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Archivos de Bronconeumol* 2013; 49 (2): 41-88.
382. Registre de trasplantament pulmonar de Catalunya (OCATT) 1990-2017. Informe estadístico. Generalitat de Catalunya 1990-2017. http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_trasplantament_pulmonar/RTP-Informe-2017.pdf
383. Rademacher J., Ringshausen F.C., Suhling H., Fuge J., Marsch G., Warnecke G., Haverich A., Welte T., Gottlieb J. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2016 Jun; 115: 60-5.
384. Birch J., Sunny S.S, Hester K.L., Parry G., Gould K.F., Dark J.H., Clark S.C., Meachery G., Lordan J., Fisher A.J., Corris P.A. and De Soyza A. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018 May 22; 18: 82.
385. Hayes D., Meyer K.C. Lung transplantation for advanced bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31 (2): 123-38.
386. Dupont M., Gacouin A., Lena H., et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest.* 2004; 125: 1815-20.
387. Onen Z.P., Gulbay B.E., Yildiz Ö.A., et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Resp Med.* 2007; 101: 1390-97.
388. Olveira C., Olveira G., Espildora F., Girón R.M., Muñoz G., Quittner A.L., Martínez-García M.A. Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res.* 2014 May; 23 (4): 1279-92.
389. Muñoz G., Buxó M., De Gracia J., Olveira C., Martínez-García M.A., Girón R., Pólvorino E., Álvarez A., Birring S.S., Vendrell M. Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2016 May; 13 (2): 128-36.

IX. ANEXOS.

ANEXO: Ficha de Registro de Bronquiectasias.

Bronquiectasias - ADULTO #1

Fecha: _____
 Apellidos y Nombre: _____
 NCHG: _____
 Telf.: _____

Ed. Actual: _____ Ed. diagn: _____ Exitus: 1(no) 2(sí) Tiempo control: _____

T. Sudor: _____ meq/L Cl- _____ Tabaco: 1(no) 2(ex >1^a) 3(sí)

Neumonías (n°) Sinusitis 1(no) 2(sí) Asma: 1(no) 2(HRB o PBD+)

Expectoración: 1(mucosa) 2(mucopurulenta) 3(purulenta) 4(no) Vol.: _____ cc

Peso (Kg): _____ Altura (cm): _____ Hemoptisis: 1(no) 2(sí) n° ()

Localización BQ: 1 (localizadas) 2 (2 lob) 3 (bilaterales) 4 (difusas ≥ 4 lobulos)

<u>Etiología</u>		<u>Bacterio</u>	1 (no)	2 (sí)	3(oc)
1 FQ	6 Desconocido	1 Colonizac.	x	x	x
2 TBC	7 α1-AT	2 Hib	x	x	x
3 Cilio	8 Def trans Ig	3 S pneu	x	x	x
4 Inf. Infanc	9 IDP	4. Pseud	x	x	x
5 Aspiración/RGE	10 Mic atpica	5 S aur	x	x	x
11 Otras:	12 ABPA	6 Asperg	x	x	x
13 Conectivopat		7 BGN	x	x	x
<u>PFR*</u>		8 Otros	x	x	x
<u>FVC (%)</u>	<u>FEV1 (%)</u>	9 Desconoc	x	x	x
		10 XM	x	x	x
<u>FEV1%</u>	<u>FEF(%)</u>	11 Nocardia	x	x	x
<u>Tlco (%)</u>	<u>Sat O₂</u>	Hib { Pre:			Pre:
		Post:			Post
		Pnc { Pre:			Pre:
		Post:			Post

<u>Analítica*</u>		<u>Tratamiento</u>				
<u>IgA:</u>	<u>VSG:</u>	1 no	2 si (N°)	Col	Tobra	Otros
<u>IgG:</u>	<u>Albúmina:</u>	Tt° Inh	x	x	x	x
<u>IgG₂:</u>	<u>Tripsina:</u>	Tt° e.v. H	x	x	() x	x
		Ingresos	x	x	()	
		CQ	x	x		
		Tt° Antib:	1 Exac	2 Period	3 Contin	4 inh
<u>α₁-AT:</u>	<u>Fenotipos:</u>	1(MM)	2(MS)	3(MZ)	4(ZS)	5(ZZ)
<u>IgE:</u>	<u>Precip. Asperg:</u>	Leucos:	Eos(cels/mi):	PMN:		

#3

PFR

Paciente:

FECHA					
FVC					
FEV ₁					
FEV ₁ %					
FEF ₂₅₋₇₅					
V ₅₀					
V ₂₅					
TLC					
VR					
DLCO					

Paciente:

FECHA					
FVC					
FEV ₁					
FEV ₁ %					
FEF ₂₅₋₇₅					
V ₅₀					
V ₂₅					
TLC					
VR					
DLCO					

#4

CONTROL ESPUTO

Nombre del Paciente: _____



Fecha	Volumen (cc)	Peso (gr)	Color	Observaciones

45

Paciente:

FECHA					
GERMEN					
Ticar.clavul..
Amoxi.-clavul.
Mezlocil.lina.
Piperacil.lina
Aztreonam.....
Imipenem.....
Cefotaxima....
Cefuroxima....
Ceftriaxona...
Ceftazidima...
Cefoperazona..
Gentamicina...
Tobramicina...
Amikacina.....
Tetraciclinas.
Trimetr.Sulfa.
Norfloxacina..
Ciprofloxacina
Colimicina....
Cloxacilina...

FECHA					
GERMEN					
Ticar.clavul..
Amoxi.-clavul.
Mezlocil.lina.
Piperacil.lina
Aztreonam.....
Imipenem.....
Cefotaxima....
Cefuroxima....
Ceftriaxona...
Ceftazidima...
Cefoperazona..
Gentamicina...
Tobramicina...
Amikacina.....
Tetraciclinas.
Trimetr.Sulfa.
Norfloxacina..
Ciprofloxacina
Colimicina....
Cloxacilina...

#6

Vacuna NT
Fecha.

ANALITICA

Vacuna Hib
Fecha

Paciente:

Fecha						
Leucos						
Fórmula						
Glucosa						
Creatinina						
GOT						
GPT						
Bil. Tot.						
FA						
Sodio						
Potasio						
Prot. Tot						
gammaglob.						
A1-AT						
VSG						
IgG						
IgA						
IgM						
IgG1						
IgG2						
IgG3/4						
Precip. asp.						
IgE esp. asp.						
Prick asp.						
Tripsina						
Lipasa						

I, E
LB
CDU/CD8

VHC.
VHB

