

Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias

C. Oliveira Fuster, E. Acosta Bazaga, F. Espíldora Hernández, A. Padilla Galo

INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared. Son el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común. Los pacientes son susceptibles de infectarse a nivel bronquial y desarrollar una respuesta inflamatoria que favorece la progresión del daño pulmonar. Dado que es una patología crónica y progresiva, es importante establecer las estrategias de manejo más efectivas para aplicarlas precozmente⁽¹⁻³⁾. En este capítulo profundizaremos en el manejo de las BQ no causadas por fibrosis quística (FQ).

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

Determinar la prevalencia exacta es difícil, ya que las diferentes enfermedades que causan BQ varían en el tiempo y en los diferentes países. En los últimos años se ha incrementado de forma muy significativa el número de diagnósticos de BQ dada la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las enfermedades y el avance espectacular de las técnicas de imagen^(3,4). Diversos estudios muestran una alta prevalencia (1.100 por cada 100.000 en adultos mayores de 65 años), un aumento de la morbilidad y del número de ingresos por BQ (con un importante coste e impacto sanitario) y una elevada y creciente tasa de mortalidad. En Estados Unidos se ha descrito

una tasa de hospitalización de 16,5 por cada 100.000 habitantes, mayor en mujeres y personas mayores de 60 años, con un coste medio por agudización de 7.827 dólares. Se ha estudiado también la carga económica asociada a BQ en población de edad no avanzada (45-64 años) y no asociadas a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el primer año después del diagnóstico, en comparación con un grupo control, con un incremento de los costes de 2.319 dólares⁽⁵⁻⁸⁾. Las BQ son actualmente una enfermedad con una tasa de mortalidad no solo significativa, sino creciente, sobre todo en individuos de edad avanzada con enfermedades respiratorias o sistémicas crónicas (por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide, la presencia de BQ se asocia a peor supervivencia). En los que requieren ingreso en UVI se ha descrito una tasa de supervivencia del 60% a 4 años^(6,8,9). Un estudio reciente sitúa la mortalidad en un 20% a los 5 años y es mayor en pacientes de mayor edad, con gran extensión radiológica y en aquellos con EPOC asociada⁽⁸⁾. Más del 50% de los sujetos con EPOC moderada-grave tienen BQ asociadas, presentando un fenotipo específico de esta enfermedad con más agudizaciones y más graves, así como mayor inflamación bronquial y sistémica y mayor mortalidad^(10,11). Por el contrario, las BQ de etiología no conocida, según un estudio retrospectivo de 539 pacientes, presentaban la menor tasa de mortalidad (3,4% a los 3,3 años) en comparación con las BQ debidas a cualquier otra causa⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de BQ

Las BQ presentan un curso crónico y progresivo con un espectro clínico variable que depende de la edad, gravedad y tiempo de evolución. Suele existir un retraso diagnóstico significativo desde el inicio de los síntomas. Cursan con infecciones respiratorias de repetición, y entre estos episodios pueden estar asintomáticos o presentar expectoración crónica, que puede ser mucosa, mucopurulenta o purulenta. Otros síntomas como expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, disnea, hiperreactividad bronquial (HRBI), dolor torácico o astenia tienen una frecuencia variable dependiendo de la edad y de la evolución de la enfermedad⁽¹⁻³⁾. La exploración física puede ser normal o revelar a la auscultación grados variables de crepitanes, roncus y/o sibilancias. Pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar acropaquias, desnutrición o signos de insuficiencia respiratoria. Funcionalmente el hallazgo habitual es la obstrucción progresiva al flujo aéreo, poco reversible tras tratamiento broncodilatador (la HRBI es más frecuente en las secundarias a asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y reflujo gastroesofágico). Suelen asociarse a sinusitis, especialmente las debidas a discinesia ciliar primaria (DCP), inmunodeficiencias primarias, síndrome de Young, síndrome de las uñas amarillas o panbronquiolitis difusa⁽¹⁻³⁾.

La primera aproximación frente a un paciente con sospecha de BQ es una buena historia clínica aunque la confirmación diagnóstica se realizara siempre con una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), ya que la radiografía de tórax muestra una escasa sensibilidad. La TCAR tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de BQ, así como para valorar su extensión y morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas). El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial, tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente. Otros signos directos son la falta de afilamiento bronquial y la visualización de bronquios periféricos. Son signos indirectos el engrosamiento peribronquial, impactos mucoides, patrón en mosaico, nódulillos centrolobulillares o en árbol en brote, áreas focales de atrapamiento aéreo o atelectasias. Se excluirían las BQ por tracción (imagen radiológica de dilatación bronquial sin engrosamiento

de la pared ni síntomas específicos de hipersecreción bronquial) que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) y que requieren un manejo diferente⁽¹⁻³⁾. Para el estudio de las BQ se recomiendan protocolos de adquisición de baja radiación y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución. Imágenes en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo y las alteraciones en la pequeña vía aérea. Las técnicas de TC helicoidal y multidetector requieren menos tiempo de apnea, permiten reconstruir las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar^(1-3,13). Se han propuesto diferentes escalas o sistemas de puntuación para la evaluación de los hallazgos del TCAR. La más utilizada es la escala de Bhalla⁽¹⁴⁾, dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, tiene una buena concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar. La TCAR puede sugerir la etiología en casos de malformaciones congénitas, *situs inversus*, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de $\alpha 1$ antitripsina. Las BQ difusas sugieren un problema subyacente sistémico, las debidas a tuberculosis predominan en campos superiores y en la ABPA son centrales. La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en llingula y lóbulo medio, sugieren infección por micobacterias no tuberculosas (*MNT*)⁽¹⁻³⁾.

Diagnóstico etiológico

Las BQ son la consecuencia final de gran variedad de procesos patológicos y su espectro etiológico ha cambiado con el tiempo (Tabla 1). En los países desarrollados las BQ secundarias a infecciones son cada vez menos frecuentes y es mayor el porcentaje de pacientes con una enfermedad subyacente que los predispone a inflamación persistente en el árbol bronquial y a infecciones crónicas o recurrentes. La frecuencia de cada una de ellas, así como el porcentaje de BQ consideradas idiopáticas (26-90%), varía sustancialmente en las series publicadas dependiendo de la edad y procedencia geográfica de los sujetos analizados y del protocolo diagnóstico utilizado. En países en vías de desarrollo las infecciones siguen siendo la causa principal debido a las peores condiciones socio-sanitarias^(1-3,15,16). En un estudio reciente realizado en dos centros ingleses (189 pacientes) encuentran la causa solo en el 57%, siendo las idiopáticas las más

TABLA 1. Etiología de las bronquiectasias.**Post-infección**

- Bacterias: neumonía necrotizante
- Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
- Virus (adenovirus, sarampión)
- Hongos

Obstrucción bronquial

- Intrínseca: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
- Extrínseca: adenopatías, tumor, aneurisma

Inmunodeficiencias

- Primarias:
 - Déficits de Ac (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de deaminasa citidina inducida, déficit de Ac con inmunoglobulinas normales...)
 - Inmunodeficiencias combinadas (déficit TAP...)
 - Otras (Sd. Wiskott-Aldrich, Sd. hiper-IgE, disfunción de los neutrófilos...)
- Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

Alteración escalera mucociliar

- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria
- Sd. de Young

Neumonitis inflamatoria

- Aspiración, reflujo gastroesofágico
- Inhalación tóxicos (drogas, gases...)

Anormalidad del árbol traqueobronquial

- Traqueobroncomegalia (Sd. Mounier-Kuhn)
- Defectos del cartílago (Sd. Williams-Campbell)
- Secuestro pulmonar
- Traqueobroncomalacia
- Bronquio traqueal

Asociadas a EPOC**Asociadas a enfermedades autoinmunes o sistémicas**

- Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, Sd. Sjögren, Sd. Marfan
- Policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis
- Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, Enf. de Crohn

Asociadas a otras enfermedades

- Otras enfermedades respiratorias: asma, Sd. Swyer-James
- Déficit de α 1 antitripsina, Sd. de las uñas amarillas

Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica**Panbronquiolitis difusa****Etiología no conocida**

Ac: anticuerpos; Sd.: síndrome; VIH: virus inmunodeficiencia humana. Tomada y modificada de: Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11): 629-40.

frecuentes, seguidas de las post-infecciosas (24%)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en un estudio estadounidense, tras una evaluación sistemática de 106 pacientes, se identificaron los factores causales en más del 90% de los

casos, siendo los trastornos de inmunidad, tanto inmunodeficiencias como enfermedades autoinmunes, las causas más frecuentes de BQ; también las neoplasias hematológicas y el trasplante de médula ósea

se asociaron con frecuencia al desarrollo de BQ⁽¹⁶⁾. En EPOC moderado y severo se ha observado una prevalencia de BQ de más del 50% con un elevado porcentaje de pacientes con cultivos positivos de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y *H. influenzae* (HI)^(10,11). Actualmente está claramente justificada la búsqueda sistemática de las causas con un protocolo extenso de pruebas diagnósticas ya que establecer la etiología tiene importantes implicaciones clínicas con mejoras en el tratamiento y el pronóstico^(1-3,11,12,15,16). El estudio etiológico, y por tanto la elección de las pruebas diagnósticas, estará dirigido por la historia clínica y los datos suministrados por la TCAR. Sin embargo, no es fácil determinar qué pruebas diagnósticas deben realizarse y no todas están disponibles en centros no especializados. En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la normativa SEPAR⁽¹⁾. Antes de clasificar unas BQ como idiopáticas, si no existe una sospecha clínico-radiológica que oriente sobre la causa y por tanto de las pruebas específicas a realizar, habrá que hacer un estudio etiológico, como mínimo, con: analítica general, cultivos de esputo, radiología de senos paranasales, pruebas funcionales respiratorias, estudio inmunológico completo, test del sudor, IgE total, prick cutáneo, estudio del aclaramiento mucociliar, α 1 antitripsina, factor reumatoide y Ac citru-
linado^(1-3,9,15,16) (Fig. 1, Tabla 1).

FISIOPATOLOGÍA

Las BQ son consecuencia de un círculo vicioso de lesión del sistema mucociliar, inflamación, infección y proceso de reparación de la vía aérea, con diferencias según la etiología específica que desencadena la alteración inicial. La alteración del sistema mucociliar dificulta la eliminación de las secreciones y facilita el sobrecrecimiento bacteriano. Las células implicadas en la inflamación bronquial son los neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Los neutrófilos predominan en la luz bronquial y los macrófagos y linfocitos en la pared. Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento de neutrófilos, del contenido de elastasa, interleukinas 1 α , 1 β , 6, 8 y 17, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y factor estimulador de colonias de granulocitos. El reclutamiento de neutrófilos, en pacientes con BQ, está mediado fundamentalmente por la interleukina-8, TNF- α y por el leucotrieno B₄, siendo especialmente potente esta acción quimiotáctica en los periodos de agudización.

Los neutrófilos activados migran hacia las vías aéreas para atacar a las bacterias, liberando grandes cantidades de proteasas y oxidantes. Un ambiente prooxidativo conduce a la apoptosis, aumento de la síntesis y secreción de mucina y a alteraciones en el transporte de iones. El aumento de neutrófilos y de mediadores inflamatorios se relaciona con la extensión de la superficie bronquiectásica afectada y con el incremento del volumen de esputo y del recuento bacteriano. Estudios recientes apoyan que diversas alteraciones en los mecanismos inmunes se asocian a la génesis de BQ (disregulación en la red de citocinas, papel de las células *natural killers*, microbioma pulmonar perdido, asociación con determinados patrones genéticos...) precediendo a la infección. El acúmulo de neutrófilos en la luz bronquial es responsable de la purulencia del esputo (más verdoso cuantas más células inflamatorias contenga)^(9,17-20). Los mediadores inflamatorios disminuyen tras el tratamiento antibiótico y aquellos pacientes con un esputo menos purulento en fase estable tienen un periodo más largo hasta la siguiente agudización. También se han detectado alteraciones sistémicas de los mediadores de la inflamación y durante las agudizaciones se produce un aumento de la proteína C-reactiva (PCR), la IL-6 o el fibrinógeno, que disminuyen con la resolución del episodio. La PCR es el parámetro que mejor se correlaciona con los periodos de agudización y podría utilizarse para el seguimiento de los pacientes y la predicción de las agudizaciones. En los pacientes con BQ el aumento de los marcadores sistémicos de inflamación se asocia con el deterioro de la función pulmonar^(1-3,17-20).

MICROORGANISMOS POTENCIALMENTE PATÓGENOS (MPP) EN LAS BQ

Las BQ son un nicho ecológico ideal para la colonización por diferentes MPP. En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas, no se adhieren al epitelio ni invaden los tejidos pero desarrollan mecanismos que facilitan su persistencia, entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antibióticos (biopelículas, hipermutabilidad, mutantes resistentes...).

El diagnóstico de infección bronquial se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Se considera como infección inicial o primoinfección la detección del primer cultivo positivo de *un MPP* en el árbol bronquial (no suelen

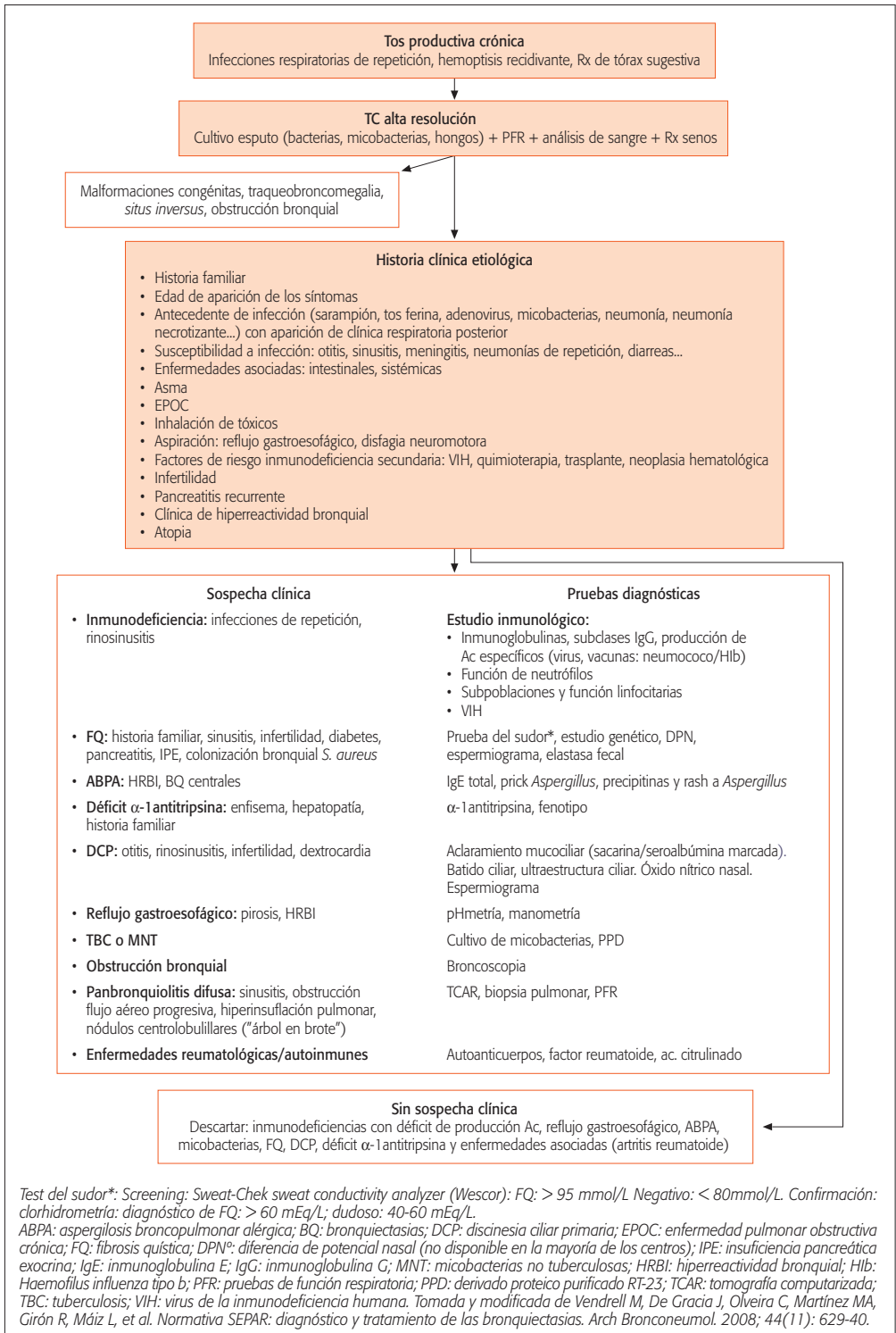


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias.

aparecen manifestaciones clínicas, aunque puede existir respuesta inflamatoria). En la infección bronquial crónica (> 50% de cultivos positivos en 12 meses) la población bacteriana induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente con expectoración purulenta persistente y suele acompañarse de infecciones respiratorias de repetición y afectación sistémica^(1-3,17,21). En adultos, los más frecuentes son *HI* y *PA*. Solo es posible erradicarlos en la infección inicial, mientras que la reducción de la carga bacteriana es el objetivo terapéutico en la infección crónica y la agudización. *PA* se aísla sobre todo en los pacientes de mayor edad, con peor función pulmonar, mayor número de ingresos y más cursos de antibióticos. *Staphylococcus aureus* es más frecuente en FQ y en la ABPA. En algunos pacientes la colonización es polimicrobiana. La transición desde formas no-mucosas a formas mucosas es un indicador de infección crónica y se asocia a empeoramiento clínico, mayor daño tisular, deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico. En adultos, los microorganismos responsables de las agudizaciones suelen ser los mismos presentes en los periodos de estabilidad (en más del 94% de los casos tienen el mismo morfotipo). El aislamiento de *MNT* se está incrementando. La colonización fúngica suele ocurrir en etapas avanzadas de la enfermedad (más en pacientes mayores, con hipersecreción purulenta habitual y tratados crónicamente con antibióticos)⁽²²⁾ y su efecto patogénico es controvertido. El *Aspergillus fumigatus* puede provocar ABPA. Ocasionalmente existen pacientes que presentan una expectoración purulenta crónica y agudizaciones frecuentes en los que no se aíslan *MPP*. Estos pacientes deben tratarse empíricamente con antibióticos, si la situación clínica así lo requiere, a pesar de esta "ausencia" de *MPP* en el esputo⁽¹⁻³⁾.

PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LAS MUESTRAS RESPIRATORIAS

El estudio microbiológico de las secreciones respiratorias permite conocer el patrón de infección y realizar estudios de sensibilidad a los antimicrobianos en los patógenos identificados. Las particularidades del proceso hacen necesaria la puesta en marcha de procedimientos específicos, actualizados en nuestro país por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, disponible en: (<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>).

Se recomienda, al menos, un cultivo trimestral de esputo (y siempre que se produzcan agudizaciones) y la inclusión en medios de cultivo generales y selectivos diferenciales. Pueden aparecer morfotipos diferentes de un mismo *MPP* con el mismo o diferente patrón de sensibilidad por lo que se recomienda antibiograma de cada uno de ellos. No siempre existe buena correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, siendo también importantes la dosis y la penetración del antibiótico en la mucosa bronquial. A veces, la resistencia no predice su fracaso terapéutico. Por otra parte, para los antibióticos nebulizados la interpretación del antibiograma debe tener en cuenta que con esta vía se alcanzan concentraciones en mucosa bronquial mucho más elevadas^(1-3,17,21).

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD Y SEGUIMIENTO

Las BQ son una patología multidimensional, crónica y progresiva cuyo pronóstico depende de múltiples factores, entre ellos, de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, la función pulmonar y su repercusión en la calidad de vida (CV). La infección bronquial crónica, especialmente por *PA*, las agudizaciones graves y la inflamación sistémica se asocian con progresión de la enfermedad^(1-3,5-12,23-26). Actualmente contamos con un cuestionario específico de CV, validado en español, para pacientes con BQ (QOL-B)^(23,24), disponible en: http://www.psy.miami.edu/qol_b/qol_measures01.phtml.

La gravedad y el pronóstico no se pueden cuantificar adecuadamente mediante el análisis de una sola variable. Recientemente se ha introducido una escala multidimensional, FACED⁽²⁵⁾, muy fácil de usar en la práctica clínica habitual, que ha demostrado ser capaz de clasificar con exactitud la gravedad de las BQ de acuerdo con su pronóstico, teniendo en cuenta los diversos aspectos clínicos, funcionales, radiológicos y microbiológicos característicos de la enfermedad (Tabla 2). Posteriormente se publicó otra escala pronóstica, el BSI⁽²⁶⁾, también con buena capacidad predictiva, pero mucho más compleja y difícil de implementar. Las BQ son una enfermedad crónica cuyo manejo es complejo. Las normativas españolas y británicas^(1,2) recomiendan el seguimiento en unidades específicas (que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado) de aque-

TABLA 2. Valoración de gravedad y seguimiento.

Aspectos a considerar y monitorizar

Etiología

- Repercusión y tratamiento de la enfermedad de base

Clínica

Controles cada **1-6 meses** según morbilidad, gravedad y progresión.

Monitorizar en cada visita:

- **Volumen y color** del esputo
- Número de agudizaciones y gravedad
- Disnea, HRBI, afectación sistémica, complicaciones
- Saturación de oxihemoglobina
- Cumplimiento del tratamiento

Colonización-infección

- En cada control y agudizaciones: cultivo de esputo con antibiograma
- Anual: cultivo de MNT y hongos

Función respiratoria

- En pacientes con riesgo de deterioro: espirometría en cada control
- Mínimo realizar espirometría y prueba broncodilatadora anualmente
- Prueba de la marcha de 6 minutos: según afectación de la función pulmonar

Inflamación sistémica

- Análisis de sangre anual con marcadores de inflamación sistémica y parámetros nutricionales

Daño estructural

- Rx de tórax: si sospecha de complicaciones (hemoptisis, neumonía, neumotórax...)
- TCAR cada 2 años si riesgo de progresión o nuevas lesiones en Rx

Valoración nutricional

- Valorar requerimientos. En cada control o ingreso: peso, IMC y pérdida peso/tiempo
- Valorar medidas para estimar masa magra (plicometría, DEXA o impedanciometría)

Calidad de vida

- Valorar anualmente percepción de gravedad: Cuestionario QoL-b

Escala pronóstica FACED

- Valorar anualmente. **Leves:** 0-2; **moderadas:** 3-4; **graves:** 5-7

Variable	Valores	Puntos
FEV ₁	Al menos 50%	0
	Menos del 50%	2
Edad	Menos de 70 años	0
	Al menos 70 años	2
Infección crónica por PA	No	0
	Sí	1
Extensión: número de lóbulos	1-2 lóbulos	0
	Más de 2 lóbulos	1
Disnea: MMRC	0-II	0
	III-IV	1

Tomada y modificada de: Oliveira Fuster C, Espildora Hernández F, Padilla Galo A, de la Cruz Ríos JL. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ. En: Soto Campos JG, coord. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª edición. Madrid: Ergon. p. 595-609. HRBI: Hiperreactividad bronquial; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; QoL-b: escala de calidad de vida para pacientes con bronquiectasias; PA: Pseudomonas aeruginosa; IMC: índice de masa corporal; MNT: micobacterias no tuberculosas; Rx: radiografía; DEXA: densitometría de rayos X de doble energía.

Los pacientes con BQ causadas por una enfermedad susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones repetidas, los que tienen tratamiento antibiótico inhalado de base, aquellos con caída rápida de la función pulmonar, con enfermedad avanzada, o los que están siendo considerados para trasplante, así como todos los niños. Son importantes la educación y supervisión en el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de antibióticos inhalados e intravenosos en el domicilio, el mantenimiento de los equipos, la nutrición, la fisioterapia y el cumplimiento del tratamiento. Los aspectos que hay que considerar y monitorizar para poder valorar la gravedad e iniciar intervenciones precoces que minimicen la morbimortalidad se resumen en la tabla 2.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la clínica y la CV y detener la progresión. Los antibióticos, la eliminación de secreciones, el control de la inflamación y del broncoespasmo y un correcto manejo nutricional son la base del tratamiento. Los antibióticos deben utilizarse para tratar no solo la exacerbación aguda, sino también la infección bronquial crónica. Reducir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria constituye la base del tratamiento de las BQ y con ello logramos reducir el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las agudizaciones, el deterioro de la función pulmonar y mejorar la CV^(1-3, 21, 27).

Tratamiento de la etiología

Se realizará lo más precozmente posible, teniendo en cuenta las posibles consecuencias sobre la infección bronquial crónica (por ejemplo, en el caso de los tratamientos de la artritis reumatoide) siempre que se haya identificado y sea posible^(1-3, 9, 15, 16).

Tratamiento de la agudización

Las agudizaciones infecciosas (AI) se reconocen clínicamente por un aumento (agudo y mantenido) de la tos y de la producción de esputo (incremento del volumen, consistencia, purulencia o hemoptisis) y/o incremento de la disnea, acompañado o no de otros síntomas, con variabilidad suficiente para requerir un cambio en el tratamiento. Se considera agudización grave si, además, se asocia a un empeoramiento clínico significativo y/o a la aparición de complicaciones^(1-3, 21, 28).

La frecuencia de las AI se incrementa con la edad, la gravedad de las BQ y en los pacientes sin tratamiento de mantenimiento; su mayor número y gravedad se relacionan con un aumento de la morbilidad, de la necesidad de hospitalización y tratamiento, incremento de los costes, fragmentación del sueño, peor CV, deterioro de la función pulmonar y aumento de la mortalidad^(1-3, 5-8, 20, 21, 28). El objetivo del tratamiento es devolver al paciente a su situación clínica y funcional basal y reducir el volumen y la purulencia del esputo (mantener esputo mucoso). Es importante identificar y tratar los factores desencadenantes e instaurar el tratamiento lo más precozmente posible. Distintos factores pueden desencadenarlas como la no adherencia al tratamiento de mantenimiento⁽²⁹⁾ (fisioterapia, antibióticos inhalados...), tapones de moco, colapsos, infecciones víricas, adquisición de un nuevo microorganismo o cambios en la flora colonizadora o en la densidad bacteriana, infección o hipersensibilidad a hongos⁽²²⁾ o sobreinfección por micobacterias atípicas. Otros factores que podrían influir en un aumento de las agudizaciones son la malnutrición (aumenta el riesgo de infección al propiciar un estado de inmunosupresión), la polución ambiental u ocupacional, el tabaquismo y otras comorbilidades asociadas como el reflujo gastroesofágico, la HRBI o la depresión. Identificar el factor precipitante puede ser la llave para un tratamiento correcto^(1-3, 21-24, 28, 29). La mayoría están causadas por las bacterias que colonizan la vía aérea en situación estable. La elección del antibiótico depende de la existencia o no de una infección bronquial previa conocida. En el primer caso hay que adecuar el antibiótico a los *MPP* previamente aislados (basado en los estudios de sensibilidad de la última muestra respiratoria), y en el segundo, debe iniciarse un antibiótico empírico. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de infección por *PA* (Tabla 3). Entre las quinolonas, levofloxacino y ciprofloxacino son dos opciones terapéuticas excelentes en el tratamiento empírico de las BQ ya que son eficaces frente a los *MPP* más prevalentes y tienen buena biodisponibilidad. El antibiótico debe modificarse dependiendo del *MPP* aislado en el cultivo de esputo durante la agudización y su antibiograma. Se utilizarán antibióticos con alto grado de penetración en secreciones respiratorias, a dosis elevadas y hasta que el esputo deje de ser purulento (mínimo 10 días) y en casos de infección por *PA* durante 14-21 días. Las agudizaciones leves-moderadas

TABLA 3. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

	Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Agudización	Empírico, cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo			10-21 días (excepción con azitromicina que se recomienda 3-5 días)
	a) Agudización leve:			
	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO	Amoxicilina 1-2 g/8 h VO ciprofloxacino 750 mg/12 h VO o azitromicina 500 mg/24 h VO	
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h VO	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO	
	<i>Pseudomonas</i>	Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO	Levofloxacino 750 mg/24 h VO	
	b) Agudización grave o sin respuesta a VO:			
<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV	Ceftriaxona 2 g/24 h IV		
<i>Pseudomonas</i>	Ceftazidima 2 g/8 h IV + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h IV o amikacina 15-20 mg/kg/24 h IV	Imipenem 1g/8 h o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o aztreonam 2 g/8 h o cefepime 2 g/8 h o meropenem 2 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h IV* + amikacina 15-20 mg/kg/24 h IV		
Infección inicial (esputo mucoso)	<i>Pseudomonas</i>	Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO + tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado	Tratamiento IV con dos fármacos + tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado	3 semanas
		Continuar el antibiótico inhalado	Continuar el antibiótico inhalado	3-12 meses
Infección bronquial crónica (esputo purulento)	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO	Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO o amoxicilina 1-2 g/8 h VO o	Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso)
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h VO	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO	
	<i>Pseudomonas</i>	Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado**		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h VO	Doxiciclina 100 mg/12 h VO o tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días*	
	<i>Stenotrophomonas</i>	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h VO	Doxiciclina 100 mg/12 h vo o	

Los antibióticos referidos son los más utilizados, la selección de estos, de otros o de sus combinaciones depende del microorganismo aislado y de su antibiograma. Las dosis referidas son las recomendadas en población adulta. *: Valorar en casos de infección bronquial de difícil control administrar ciprofloxacino oral u otro antibiótico inhalado durante los periodos de descanso; **: la dosis de colistimetato de sodio depende del tipo de nebulizador utilizado, un nebulizador con menor volumen residual como l-neb permite utilizar menor dosis (1 mU/12 h); #: es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Pueden utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; AD: agua destilada. Tomada y modificada de: 1. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11): 629-40.

das pueden tratarse ambulatoriamente vía oral (VO). La vía intravenosa (IV) se utilizará en casos graves, con infección bronquial crónica por *MPP* resistentes o con falta de respuesta al antibiótico VO. Puede administrarse en el hospital o en el domicilio, dependiendo del estado del paciente y de los recursos disponibles, siempre con supervisión. En casos de agudizaciones moderadas-graves por *PA* se recomienda la utilización de dos antibióticos IV, generalmente β -lactámico más aminoglucósido, para evitar resistencias. Si se utiliza la vía IV, es recomendable no utilizar ciprofloxacino para reservarlo para su administración VO. Los aminoglucósidos se indicarán cada 24 horas. Si los *MPP* son multiresistentes, deben utilizarse combinaciones de antibióticos con diferentes mecanismos de acción y efecto sinérgico^(1-3,21,28). El uso de la vía inhalada junto a la VO o IV en la agudización no ha demostrado claramente beneficio y puede aumentar los síntomas de HRBI. Sin embargo, Bilton y cols. observaron una disminución significativa del recuento de *PA* en esputo al añadir tobramicina inhalada al ciprofloxacino VO en agudizaciones de pacientes adultos con BQ^(1-3,27,28). Los broncodilatadores y los corticoides pueden ser útiles si cursan con HRBI. El tratamiento con corticoides debe individualizarse y no prolongarse más de dos semanas ya que la inmunosupresión secundaria a los mismos dificultará el control de la infección. Debe favorecerse la expulsión de la mayor cantidad posible de moco fluidificando las secreciones y mediante la fisioterapia. Mantener una buena hidratación y la solución salina hipertónica nebulizada pueden ayudar a reducir la viscosidad del moco. Algunos pacientes pueden requerir oxigenoterapia durante las agudizaciones y, a veces, ventilación mecánica no invasiva, aunque el exceso de secreciones puede dificultar su aplicación^(1-3,27,28).

Tratamiento antibiótico prolongado

La detección precoz de los *MPP* y su tratamiento agresivo son muy importantes para intentar su erradicación. El tratamiento de la infección bronquial crónica se basa en la administración prolongada de antibiótico. La elección del antibiótico dependerá del *MPP* aislado y de su antibiograma (Tabla 3). La pauta y el tiempo de administración serán modificadas en base a que logremos o no el control de la infección (esputo mucoso de forma mantenida y disminución de las agudizaciones)^(1-3,21,27,28).

Administración prolongada de antibióticos por vía sistémica

La evidencia sobre el uso de antibióticos VO a largo plazo en pacientes con BQ y su repercusión en la morbimortalidad es escasa y su uso prolongado podría favorecer el desarrollo de resistencias o de efectos adversos^(1-3,21).

Administración prolongada de antibióticos por vía inhalada

Los estudios disponibles con distintos antibióticos inhalados observan mejoría de la CV y de los síntomas, con reducción del volumen y purulencia del esputo y de las agudizaciones, disminución de la inflamación bronquial y sistémica y de la densidad de colonias de *PA* o de otros *MPP* (con tasas de erradicación variables). En la tabla 4 se resumen los principales estudios con antibióticos inhalados en pacientes con BQ^(1-3,27). Actualmente hay dos normativas publicadas que coinciden en lo sustancial sobre las indicaciones de este tratamiento. La Normativa SEPAR⁽¹⁾ los recomienda en la primoinfección por *PA* (si no se ha conseguido erradicación con ciprofloxacino oral), en la infección bronquial crónica por *PA* y en la infección bronquial crónica por otros *MPP*, ante la presencia de efectos adversos, resistencias o ineficacia del tratamiento antibiótico por vía oral. La normativa británica⁽²⁾ los recomienda en la infección crónica por *PA* cuando presenten más de dos agudizaciones en el año previo, o si los pacientes presentan importante morbilidad. Los antibióticos deben administrarse con nebulizadores que hayan demostrado su eficacia (tipo jet o electrónicos de malla estática o vibratoria) y, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos. Se debe entrenar a los pacientes en su utilización, limpieza y mantenimiento. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento. Los antibióticos disponibles actualmente para tratamiento nebulizado se resumen en la tabla 5. Los antibióticos nebulizados pueden producir broncospasmo, disnea y molestias faríngeas o torácicas^(1-2,27).

Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento con corticoides VO o ibuprofeno de forma prolongada no se recomienda por sus efectos adversos. Los corticoides inhalados se indicarán sobre

TABLA 4. Estudios sobre terapia antibiótica inhalada en BQ no fibrosis quística.

Estudios ³⁵	N	Diseño	Tratamiento y duración	Microbiología	Resultados
Stockley (1985)	6	Abierto	Amoxicilina inhalada 4 meses	17% no, 33% HI, 17% PA, 17% SA	↓ Volumen, ↑ Pico de flujo, ↓ purulencia esputo
Lin (1997)	16	Randomizado	Gentamicina inhalada 40 mg 12 h/ 3 días vs salino 0,45 %	No recogido	↓ Mieloperoxidasa en esputo, ↓ volumen esputo, ↓ disnea, ↓ carga bacteriana, ↓ Pico de flujo, ↓ Test marcha
Oriols (1999)	15	Randomizado	Ceftazidima + tobramicina inhaladas vs tratamiento sintomático (1 año)	100% PA	↓ nº ingresos, ↓ días hospitalización
Barker (2000)	74	Randomizado	Tobramicina inhalada 300 mg/12 h/4 semanas periodos de on/off vs placebo	100% PA	↓ Carga bacteriana, mejoría clínica, ↑ Tos, ↑ HRBI Erradicación PA: 35%
Drobic (2005)	30	Randomizado	Tobramicina inhalada 300 mg/6 meses vs placebo	100% PA	↓ Carga bacteriana. ↓ días hospitalización, ↑ HRBI
Scheinberg (2005)	41	Abierto	Tobramicina inhalada 300 mg 3 ciclos on/off. 14 días	100% PA	Mejoría síntomas Mejoría CV. Erradicación PA (22%) 22% abandono. Tos, HRBI
Steinfort (2007)	18	Abierto	Colistina inhalada, 41 meses	78% PA	Mejoría CV. Frena la caída FEV ₁ y FVC
Dahr (2010)	19	Abierto	Colistina inhalada 6 meses	100% PA	↓ nº exacerbaciones, ↓ nº ingresos, ↓ volumen esputo, ↓ nº esputos con PA/año
Navas (2010)	15	Abierto	Tobramicina inhalada 9 meses	100% PA	↓ nº exacerbaciones, ↑ HRBI
Murray (2011)	57	Randomizado	Gentamicina 80 mg/12 h vs placebo (salino 0,9)/12 meses	Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a	Erradica 30,8% PA; 92,8% MPP, ↓ carga bacteriana ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ nº exacerbaciones, ↑ CV. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad
Chalmers (2012)	385	Randomizado	Gentamicina inhalada vs placebo (salino 0,9%), 12 meses	Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a	↓ la inflamación bronquial y sistémica, ↓ carga bacteriana
White (2012)	30	Retrospectivo	Terapia de erradicación frente a PA (terapia IV: gentamicina + ceftazidima + colistina inhalada +/- ciprofloxacino vs terapia oral: ciprofloxacino + colistina nebulizada)	100% PA	Erradicación de la PA hasta un 80% de los pacientes. En el seguimiento (media 14,3 meses) el 50% continuaba libre de PA y en los que no se erradicó, se observó una disminución de las agudizaciones
Wilson (2013)	124	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	Ciprofloxacino polvo seco 32,5 mg o placebo dos veces al día 28 días, con 56 días de seguimiento	Infección crónica por PA/HI	↓ Carga bacteriana. Bajas tasas de broncoespasmo
Serisier (2013)	42	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	Ciprofloxacino liposomal nebulizado una vez al día vs placebo en periodos de on-off durante 24 semanas	100% PA sensible a ciprofloxacino	↓ Carga bacteriana, ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ nº exacerbaciones
Haworth (2014)	230	Randomizado, controlado con placebo	Colistina (1 millón IU) (n=73) o placebo (0,45% salino) (n=71) con I-neb 2 veces al día, 6 meses	100% PA	En pacientes que cumplieron el tratamiento (medido con el I-neb) en el grupo de colistina aumentó significativamente el tiempo libre de exacerbaciones, se redujo la densidad bacteriana de PA y mejoró la calidad de vida

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; CV: calidad de vida; HRBI: hiperreactividad bronquial; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; MC: *Moraxella catarrhalis*; SN: *Streptococcus pneumoniae*; Ex/a: exacerbaciones/año; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; I-Neb: nebulizador de malla. Tomada y modificada de: 35. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.

TABLA 5. Antibióticos comercializados en España para uso inhalado.

Antibiótico	Nombre comercial	Dosis	Nebulizadores o sistema de inhalación
Colistina, solución para inhalación (COL)	Colistina GES®	0,5-2 millones UI, 2 o 3 veces al día continuo	Compresor de alto flujo tipo CR60® + pipeta tipo Ventstream® o + Pari LC Plus® (Pari) o E flow®
	Promixin®	0,5-1 millón UI, 2 o 3 veces al día continuo	I-neb AAD®: activado por la inspiración
Colistina, polvo seco para inhalación (COL-P)	Colobreathe®	1,662,500 UI (125 mg of COL), 2 veces al día	Turbospin
Tobramicina, solución para inhalación (TNS)	TOBI®	300 mg/5 ml, 2 veces al día, 28 días sí/28 días no	Compresor de alto flujo tipo CR60® + pipeta tipo Ventstream® o + Pari-LC Plus®
	Tobramicina Combino Pharm®		
	Tobramicina Teva®	300 mg/4 ml, 2 veces al día, 28 días sí/28 días no	E flow®
	Bramitob®		
	Tobrineb®		
Tobramicina, polvo para inhalación (TIP)	TOBI Podhaler® (T-326)	112 mg, 2 veces al día	Podhaler (T-326)
Aztreonam lisina, solución para inhalación (AZLI)	Cayston®	75 mg, 3 veces al día, 28 días sí/28 días no	Eflow® + dispositivo Altera®

Tomada y modificada de: Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.

todo en pacientes con clínica de HRBI y, en el resto, su indicación deberá ser individualizada (1-3). Los macrólidos modulan la respuesta inflamatoria y reducen los niveles de expresión de RNAm y la secreción de TNF- α en las células epiteliales de la vía aérea y son capaces de modificar los factores de virulencia de los microorganismos, alterando la ultraestructura bacteriana y disminuyendo su capacidad de adherencia. El uso de azitromicina en pacientes con BQ disminuye las agudizaciones respiratorias, reduce la necesidad de antibioterapia oral frente a PA, reduce los marcadores sistémicos de inflamación y mejora la función pulmonar y la CV. Antes de utilizarla en monoterapia se debe descartar la presencia de micobacterias no tuberculosas en las secreciones respiratorias(1-3,30). Recientemente se ha comunicado que la atorvastatina puede mejorar la tos en pacientes con BQ(31).

Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

Los broncodilatadores y los corticoides inhalados son útiles en las pacientes que presentan HRBI

asociada. Los broncodilatadores también mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones; se recomiendan antes de la fisioterapia y de la aerosolterapia antibiótica(1-3).

Tratamiento nutricional

En los pacientes con BQ existe riesgo de desnutrición (fundamentalmente de masa magra) ya que los requerimientos energéticos son mayores (debido al aumento del trabajo respiratorio y a la inflamación crónica –con liberación de citocinas–) y por otro lado puede producirse restricción dietética por anorexia(32,33). La valoración nutricional debe formar parte del tratamiento de los pacientes con BQ y la medida del IMC (índice de masa corporal) debe incorporarse como uno de los parámetros a controlar de manera rutinaria, especialmente en aquellos con enfermedad evolucionada y en las agudizaciones. Es aconsejable añadir alguna medida para estimar la masa magra como la plicometría, la impedanciometría o la densitometría de rayos X de doble energía (DEXA)(1,24,32,33). Se recomienda añadir suplementos orales en personas con

IMC < 20 kg/m², o bien, > 20 kg/m² que estén perdiendo peso de forma aguda (especialmente en agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés metabólico (niveles de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma. En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico⁽¹⁾.

Rehabilitación respiratoria (RR) y ejercicio

En BQ, el ejercicio físico ha demostrado mejorar, a corto plazo, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida así como reducir la fatiga, la disnea y las agudizaciones⁽³⁴⁾. La RR mejora a corto plazo la tolerancia al ejercicio y la CV y puede reducir las agudizaciones^(33,35,36). Los pacientes con BQ deben entrar en programas de RR (dirigidos por profesionales especializados) que incluyan educación, ejercicio, técnicas de fisioterapia respiratoria (FR) y entrenamiento muscular.

El objetivo de la FR es facilitar la eliminación de secreciones, optimizar el patrón de ventilación y mejorar la movilidad de la caja torácica, consiguiendo una mejoría de la disnea. Se recomienda en pacientes con hipersecreción bronquial (≥ 30 ml/día), de una a tres veces al día, después de los broncodilatadores y previa a los antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin que exista evidencia de cuál es la más efectiva. La elección dependerá de la edad del paciente y de su capacidad para realizarla. Se utilizarán técnicas autoadministradas para facilitar el cumplimiento^(1,35).

El entrenamiento muscular incluye entrenamiento aeróbico (EA) y entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI). El EA implica a grandes masas musculares y debe realizarse como mínimo 3 veces en semana durante 20-30 minutos, de manera continua o en intervalos, y prolongarlo al menos durante 8 semanas o 20 sesiones, continuando después en domicilio. Se recomienda practicar ejercicio de moderado a intenso (caminar, correr, bicicleta...), durante 30 minutos al día, de tres a cuatro veces por semana o, en su defecto, una actividad física moderada diaria. Respecto a la intensidad, se recomienda realizarla a un 60-80% de la capacidad de esfuerzo máxima, eva-

luada previamente mediante una prueba de esfuerzo basal^(1,33-36). Para el EMI inspiratoria existen diferentes dispositivos que son fáciles de usar, pequeños y asequibles. Los más utilizados son los de umbral como el *Inspiratory Pressure Threshold Device*[®] y los de carga resistida como el *PFLEX Resistive Trainer*[®] o el *Power-Breath*^e^(33,34).

Mucolíticos

La N-acetilcisteína nebulizada no ha demostrado efectividad en BQ. La inhalación de dornasa alfa (DNasa) se ha demostrado claramente efectiva en FQ pero en las BQ debidas a otras etiologías puede ser ineficaz o incluso perjudicial, por lo que no se recomienda su empleo. En pacientes con BQ se ha demostrado que la solución salina hipertónica (SSH) puede reducir la viscosidad del esputo y las agudizaciones, y que mejora la CV y la función pulmonar. Un estudio que comparó salino al 6% frente al 0,9% encontró que ambos reducen las colonizaciones por microorganismos y las agudizaciones, mejoran la CV y la función pulmonar, pero sin diferencias significativas entre ellos. La SSH podría tener también efectos inmunomoduladores y se ha observado que puede reducir las concentraciones de interleuquina-8 en esputo y en lavado broncoalveolar⁽²⁷⁾.

Tratamiento de las complicaciones y trasplante pulmonar

Tanto los criterios para plantear un trasplante pulmonar como el tratamiento de las complicaciones que pueden presentar los pacientes con BQ (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, amiloidosis...) son similares a lo establecido para otras patologías respiratorias⁽¹⁾.

Vacunas

Deben seguirse las recomendaciones establecidas para la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior, por lo que la vacuna antigripal y la antineumocócica deberán administrarse a todos los pacientes⁽¹⁾.

Tratamiento quirúrgico

Indicado en BQ localizadas que causen problemas de manejo clínico, siempre que se descarten las enfermedades subyacentes que favorecen su aparición; y en casos de hemoptisis grave con embolización inefectiva o zonas abscesificadas no curables con tratamiento antibiótico^(1,37).

CONCLUSIÓN

Las BQ son una patología crónica y progresiva por lo que es importante establecer las estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas y aplicarlas precozmente, para mejorar la CV y el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 629-40.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. On behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guidelines Group. British Thoracic Society for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010; 65: i1-58.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 647-56.
- Kwak HJ, Moon J-Y, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. Tohoku J Exp Med. 2010; 222: 237-42.
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the united states, 2000 to 2007. Chest. 2012; 142: 432-9.
- Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. Respir Med. 2010; 104: 981-5.
- Joish VN, Spilbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. Appl Health Econ Health Policy. 2013; 11: 299-304.
- Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. Respir Med. 2014; 108: 287-96.
- Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis Is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 2335-42.
- Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. Chest. 2011; 140: 1130-7.
- Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 823-31.
- Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. 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.
- Jung KJ, Lee KS, Kim SY, Kim TS, Pyeon YS, Lee JY. Low-dose, volumetric helical CT: image quality, radiation dose, and usefulness for evaluation of bronchiectasis. Invest Radiol. 2000; 35: 557-63.
- Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991; 179: 783-8.
- Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. Respir Med. 2013; 107: 1001-7.
- McShane PJ, Naureckas ET, Streck ME. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. Chest. 2012; 142: 159-67.
- Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. Clin Chest Med. 2012; 33: 211-7.
- Oliveira C, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. Clin Nutr. 2013; 32: 112-7.
- Boyton RJ, Reynolds C J, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. Clin Exper Immunol. 2013; 171: 117-23.
- Goeminne PC, Vandooren J, Moelants E, Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The sputum colour chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A case-control analysis. Respirology. 2014; 19: 203-10.
- Cantón R, Máiz L, Escibano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio A, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 140-50.
- Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Respiration. 2015; 89: 396-403.
- Oliveira C, Oliveira G, Espíldora F, Giron RM, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for bronchiectasis: Psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. Qual Life Res. 2014; 23: 1279-92.
- Oliveira C, Oliveira G, Espíldora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. Gen Hosp Psychiatry. 2014; 36: 277-83.
- Martínez-García M, De Gracia J, Vendrell M, Girón RM, Maiz L, De La Rosa D, Oliveira C. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. Eur Respir J. 2014; 43: 1357-67.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 576-85.

27. Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.
28. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax. 2008; 63: 269-76.
29. McCullough AR, Tunney MM, Quittner AL, Elborn JE, Bradley JM, Hughes CM. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. Pulmonary Medicine. 2014; 14: 107.
30. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013; 309: 1251-9.
31. Mandal P, Chalmers JD, Graham C, Harley C, Sidhu MK, Doherty C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; 2: 455-63.
32. Olveira G, Olveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. J Acad Nutr Diet. 2012; 112: 1999-2006.
33. Olveira G, Olveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement combined with pulmonary rehabilitation improves body composition, bone mineral density, muscle strength and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). Clin Nutr. 2015. doi: 10.1016/j.clnu.2015.10.001. [En prensa].
34. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis—a randomised controlled trial. Respir Res. 2014; 15: 44.
35. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Pulmonary rehabilitation. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 332-44.
36. Van Zeller M, Mota PC, Amorim A, Viana P, Martins P, Gaspar L, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2012; 32: 278-83.
37. Balci AE, Balci TA, Ozyurtan MO. Current Surgical Therapy for Bronchiectasis: Surgical Results and Predictive Factors in 86 Patients. Ann Thorac Surg. 2014; 97: 211-7.