



## Tratamiento de las bronquiectasias en fase estable

JAVIER DE GRACIA ROLDÁN Y ANTONIO ÁLVAREZ FERNÁNDEZ

### Introducción

Las bronquiectasias (BQ) son un síndrome que se acompaña de tos crónica y expectoración diaria asociada a dilatación irreversible de las vías aéreas y engrosamiento de la pared bronquial<sup>1</sup>. Si bien se desconocen en gran medida los parámetros epidemiológicos actuales de las BQ, el número de diagnósticos de pacientes con esta enfermedad se ha incrementado en los últimos años gracias fundamentalmente a la mayor cronicidad conseguida en las enfermedades generadoras de BQ y, sobre todo, a nuestras poderosas herramientas de diagnóstico por la imagen<sup>2</sup>. Sin embargo esta situación no ha sido seguida de un interés científico paralelo en especial en lo que se refiere a su desarrollo terapéutico. Una simple búsqueda en la base de datos *Medline* nos ofrece datos incontestables: no sólo existe un número muy escaso de ensayos clínicos realizados en BQ, sobre todo en lo referente al ámbito de las BQ no debidas a fibrosis quística (FQ), sino que la tendencia en los últimos años es a una disminución aún mayor de los mismos, a diferencia de lo que ocurre en otras pato-

logías de la vía aérea como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma o en otras enfermedades infecciosas pulmonares como la neumonía. Además de ello, estos escasos estudios no ofrecen evidencias claras en la mayoría de ocasiones sobre algunos aspectos terapéuticos importantes. En este sentido las revisiones sistemáticas realizadas por la colaboración *Cochrane*, también nos ofrecen datos muy esclarecedores al respecto. No existe apenas evidencia científica sobre la eficacia de fármacos tan utilizados en otras enfermedades de la vía aérea como los broncodilatadores de acción corta o larga, las metilxantinas, los antileucotrienos, la fisioterapia respiratoria, la dosis, duración y vía de administración óptima de los antibióticos, la ventilación mecánica no invasiva o los anticolinérgicos, por nombrar algunos ejemplos, tratamientos, que, sin embargo, seguimos utilizando en los pacientes con BQ sin una clara justificación científica que nos avale por extrapolación de otras enfermedades en las que sí que han demostrado su eficacia<sup>2</sup>. Por ello no es de extrañar, que aquel concepto que fue acuñado hace algunas décadas por *Barker* sobre la "orfandad" de las BQ siga hoy vigen-

te, quizá no tanto en términos epidemiológicos, pero sí desde el punto de vista del desarrollo terapéutico y el interés comercial<sup>3</sup>. En este capítulo se repasaran las evidencias existentes de los tratamientos actualmente disponibles en pacientes con BQ en fase de estabilidad clínica. En fase estable, el tratamiento de las BQ debe ir dirigido al control de la infección bronquial crónica, la reducción de la resistencia al flujo aéreo, el control de las complicaciones y el tratamiento de la causa subyacente<sup>4</sup>.

## Tratamiento de la etiología

En todo paciente con BQ deberá tratarse la patología de base siempre que se haya identificado y sea posible, especialmente en casos de: déficit de producción de anticuerpos<sup>5</sup> aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), reflujo gastroesofágico<sup>6</sup>, obstrucción bronquial, infección por micobacterias<sup>7</sup>, déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina<sup>8</sup>, FQ<sup>9</sup>, y enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal, autoinmunes, panbronquiolitis,...)<sup>6</sup>.

*Inmunodeficiencias primarias.* - Los pacientes con déficit predominante de anticuerpos se acompañan de ausencia o mal funcionamiento de las inmunoglobulinas, que son el principal mecanismo de defensa pulmonar frente a la infección, lo cual, facilita las infecciones respiratorias de repetición y la aparición de BQ. Enfermedades como la inmunodeficiencia común variable<sup>5</sup>, el déficit de subclases de IgG<sup>10</sup> y el déficit de producción de anticuerpos con niveles séricos de inmunoglobulinas normales<sup>11</sup>, pueden pasar desapercibidos durante la infancia y manifestarse entre la segunda y tercera década de la vida, momento en que deben ser diagnosticados. La importancia en el diagnóstico de estas enfermedades estriba en que pueden ser tributarias de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas, que ha demostrado ser eficaz en la prevención de las infecciones y en la aparición de enfermedad pulmonar crónica como las BQ, o de su progresión cuando ya están establecidas en el mo-

mento del diagnóstico. Todo paciente con infecciones respiratorias recurrentes debe ser investigado para descartar inmunodeficiencias primarias y en especial si se acompañan de sinusitis y/o otitis crónica. En pacientes con hipogammaglobulinemia, el tratamiento sustitutivo con gammaglobulina debe individualizarse de tal manera que la dosis y la periodicidad de su administración sea la necesaria para mantener niveles valle de IgG por encima de 600 mg/dl. Por término medio, la dosis oscila entre 200-400 mg/kg/peso con una periodicidad de entre 2 y 3 semanas<sup>5</sup>.

*Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).* Producida por la respuesta inmune secundaria a la inhalación de antígenos procedentes de *Aspergillus fumigatus*. Pueden aparecer BQ de distribución central hasta el dos terceras partes de los casos en el estudio tomográfico y su diagnóstico exige de la conjunción de una serie de criterios mayores y menores entre los que destacan la presencia de asma concomitante, una respuesta cutánea inmediata positiva para *Aspergillus*, una concentración de IgE total elevada y un incremento de la concentración sérica de precipitinas IgG e IgE de *Aspergillus*. Dado que la ABPA es una enfermedad inmune, el tratamiento se basa especialmente en la administración de antiinflamatorios del tipo corticosteroides sistémicos que parecen mejorar el pronóstico de las BQ cuando éstas existen. La posología óptima es desconocida, aunque se recomienda al menos una dosis de 0,5 mg/Kg/d con gradual disminución de la misma según la evolución clínico-radiológica. Los corticoides inhalados también han sido efectivos en algunos pacientes, posiblemente por la mejoría del asma concomitante. La utilización de antifúngicos, en especial el itraconazol, no parece mejorar la evolución de estos pacientes<sup>12</sup>.

*Obstrucción bronquial.* Pueden desarrollarse BQ en la zona distal de una obstrucción bronquial por un cuerpo extraño, linfadenopatías, tumores o algunas infecciones crónicas como la tuberculosis. Es importante reseñar que en ocasiones la propia composición del

cuerpo extraño hace que no sea posible observarlo en un estudio radiológico, incluso tomográfico, por lo que la solución definitiva pasa por la extracción endoscópica del mismo. En el resto de situaciones, la cirugía o el tratamiento de la enfermedad de base será el de elección en la mayoría de los casos <sup>13</sup>.

*Reflujo gastroesofágico.* - El reflujo gastroesofágico no sólo debe considerarse como un factor etiológico, sino también como factor agravante en BQ de otras etiologías<sup>6</sup>; es por ello, que la utilización de un bloqueador H<sub>2</sub> o un inhibidor de la bomba de protones debe considerarse en la mayoría de los pacientes.

*Déficit de alfa 1 antitripsina.* El déficit de esta enzima está asociado al desarrollo de EPOC, especialmente en pacientes jóvenes, con predominio enfisematoso y otras alteraciones del parénquima pulmonar, entre las que se encuentra la presencia de BQ. En un estudio reciente se observó la presencia radiológica de BQ en 70 de 74 pacientes con déficit de  $\alpha$  1 antitripsina si bien tan sólo en 20 fueron clínicamente significativas. La terapia sustitutiva intravenosa está indicada únicamente en el caso del enfisema pulmonar y se basa en el reconocimiento del déficit grave de AAT con fenotipo PIZZ o variantes raras deficitarias y la demostración de enfisema pulmonar por funcionalismo; habiéndose demostrado ser eficaz en decelerar el deterioro de la función pulmonar y el daño pulmonar <sup>8</sup>.

*Infección por micobacterias.* La tuberculosis pulmonar probablemente sea la enfermedad mundial, aún en la actualidad, que mayor número de BQ residuales produce, debido a su enorme potencial destructor de la vía aérea y del parénquima pulmonar, en especial cuando no se instaura un tratamiento adecuado precoz. Las *micobacterias no tuberculosas* son una causa emergente de BQ, especialmente en países con baja prevalencia de enfermedad tuberculosa. *Mycobacterium avium complex (MAC)* es la que con mayor frecuencia produce BQ en el adulto, con preferencia en el lóbulo medio y lingula. Por otro lado, la preexistencia de BQ puede generar la posterior colonización crónica por alguna micobacteria no tuberculosa, por

lo que la relación entre ambas patologías parece que es de doble sentido. Los cultivos de esputo no suelen ser suficientes para llegar a un diagnóstico, por lo que suele precisarse la toma de muestras broncoscópicas y en ocasiones iniciar tratamientos empíricos ante la sospecha clínico-radiológica. Si bien apenas existen estudios que muestren cuál es el tratamiento antibiótico óptimo en pacientes con infección por MAC, la asociación de un macrólido de nueva generación, etambutol y rifampicina es una de las opciones de primera línea en especial en casos de daño pulmonar avanzado y bronquiectasias <sup>7</sup>.

## Tratamiento antibiótico

La infección bronquial es la causa principal de la aparición y progresión de las BQ. La reducción de la carga bacteriana y de los mediadores de la inflamación constituye la piedra angular del tratamiento. Los antibióticos deben ser utilizados para tratar no sólo la exacerbación aguda sino también para tratar la infección bronquial crónica mediante la supresión o la eliminación de la flora bacteriana existente, lo que además permitirá reducir las exacerbaciones agudas.

*Colonización bronquial inicial.* - No existe evidencia para indicar tratamiento antibiótico excepto en el caso del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa (PA)* en BQ debidas a FQ, con el objetivo de erradicarla para retrasar la colonización crónica<sup>4</sup>. Se recomienda la administración de ciprofloxacino oral junto a un antibiótico inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) durante 3 semanas y continuar con el tratamiento con antibiótico inhalado de 3 a 12 meses<sup>14</sup>, o bien, utilizar como alternativa dos antibióticos endovenosos durante 14-21 días y continuar con el antibiótico inhalado también durante 3 a 12 meses. Sin embargo y aunque no hay estudios al respecto en otras etiologías es recomendable la administración inicial de ciprofloxacino oral durante 3 semanas y, si no se consigue la erradicación de PA, aplicar la misma pauta que la utilizada en pacientes con FQ. En ca-

sos de aislamiento de otros microorganismos se recomienda una valoración individualizada (Tabla 1).

*Colonización bronquial intermitente o crónica.* - El tratamiento antibiótico prolongado se debe considerar ante cualquiera de las siguientes situaciones: agudizaciones repetidas, recaídas tempranas, ingresos hospitalarios, deterioro de la función pulmonar o colonización crónica por PA, con las mismas pautas que en la infección bronquial crónica<sup>4</sup> (Tabla 1).

*Infección bronquial crónica.* - El tratamiento se basa en la administración prolongada de antibiótico<sup>15</sup> y en facilitar el drenaje de secreciones. El objetivo teórico es romper el círculo vicioso infección-inflamación, reduciendo la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria, y con ello el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las agudizaciones y el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección, que se monitoriza con la obtención y mantenimiento de un esputo lo más mucoso posible y la disminución de las agudizaciones. La vía de administración puede ser oral o inhalada.

*Administración prolongada de antibióticos por vía sistémica.* El estudio del efecto del tratamiento con antibióticos de forma prolongada en pacientes con BQ no debidas a FQ data de mediados del siglo XX con la utilización de cloramfenicol y tetraciclina, que conseguían una disminución importante de la cantidad de esputo producido al día y una disminución de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones<sup>16</sup>. El ensayo clínico del *Medical Research Council*, a pesar de su antigüedad (1957) sigue siendo uno de los más importantes al respecto. Fue realizado de forma aleatorizada en 122 pacientes a recibir tetraciclina, amoxicilina o placebo durante 12 meses, observando una clara disminución en la cantidad de esputo producida al día en aquellos pacientes bajo tratamiento antibiótico (55-70% de los pacientes) con, por otro lado, buena tolerancia al mismo<sup>17</sup>. Resultados seme-

jantes alcanzaron *Currie et al* en 1990 al utilizar amoxicilina durante 32 en 38 pacientes en un estudio aleatorizado con placebo en el que la variable principal de estudio nuevamente fue la cantidad de esputo producido al día 18. Otros estudios posteriores han evaluado la efectividad y seguridad de otros antibióticos como las quinolonas en periodos entre 2-6 meses, si bien en la mayoría de ellos el porcentaje de pacientes con BQ era escaso, aunque el efecto del tratamiento fue por lo general positivo y con una tolerancia buena<sup>19</sup>. La falta pues de estudios de gran tamaño y con una metodología adecuada y la propia heterogeneidad de los estudios hace difícil llegar a una conclusión robusta en la utilización de antibióticos por vía oral a largo plazo en pacientes con BQ, si bien como ya ha sido comentado sigue siendo el tratamiento de primera línea en pacientes con infección bronquial crónica, en especial por PA. Por otro lado surgen los diferentes problemas potenciales que este tipo de tratamiento podría acarrear y que deberían ser puntos clave en la realización de futuros estudios, a saber: efectos adversos del propio tratamiento prolongado, si bien en general estas moléculas son bien toleradas; la aparición de resistencias a los antimicrobianos utilizados, la adherencia del paciente a un tratamiento a largo plazo, o los especiales problemas que pueden aparecer en organismos multirresistentes como PA o la aparición de otros emergentes. Por otro lado son necesarios estudios que analicen cuál es el papel del uso de antibióticos orales a largo plazo en la evolución funcional del paciente, en el número y gravedad de las agudizaciones, en el impacto sobre su calidad de vida o en términos de morbimortalidad. Recientemente *Evans et al* en una revisión sistemática de la *Colaboración Cochrane* sobre el tema pudieron recuperar 9 ensayos clínicos incluidos los realizados en niños con un total de 378 participantes con utilización de antibióticos entre 4-52 semanas, observando un pequeño, pero significativo efecto a favor del uso de este tratamiento, en especial en lo referente a una disminución en la cantidad y volumen del esputo, si bien este efecto no era observado al analizar variables como la tasa de exacerbaciones o la función pulmonar.

**Tabla 1.- Tratamiento antibiótico en fase estable<sup>1</sup>**

	Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Colonización inicial (esputo mucoso)	<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino 750mg/12h VO + Tobramicina 300mg/12h inhalado ó colistimetato de sodio 1-2mU/12h** inhalado  Continuar el antibiótico inhalado	Tratamiento IV con dos fármacos + Tobramicina 300mg/12h inhalado ó colistimetato de sodio 1-2mU/12h** inhalado  Continuar el antibiótico inhalado	3 semanas   3-12meses
Infección bronquial crónica (esputo purulento)	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg /8h VO ó 100-1500 mg/12h	Ciprofloxacino 750mg/12h VO ó amoxicilina 1-2g/8h VO ó azitromicina 250-500 mg /3 días por semana	Prolongada. Depende del control de la infección (mantenimiento de esputo mucoso)
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 500-1000mg/6h VO	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg /8h VO	
	<i>P. aeruginosa</i>	Tobramicina 300mg/12h inhalado en ciclos alternos de 28 días* ó colistimetato de sodio 1-2mU/12h inhalado**	***Ceftacidima 1gr/12h inhalada ***Aztreonam 1gr/12h inhalada ***Imipenem 1g/12h inhalada ***Amikacina 250 mg/12h inhalada	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol (160/800mg) 1/12h VO	Doxiciclina 100mg/12h VO ó tobramicina 300mg/12h inhalado en ciclos alternos de 28 días*	
	<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazol (160/800mg) 1/12h VO	Doxiciclina 100mg/12h VO	

<sup>1</sup> 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 I-neb® permite utilizar menor dosis (1mU/12h).

\*\*\*Utilizar en casos excepcionales cuando no sea posible el uso de antibióticos con indicación de administración por vía inhalada

# Es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Puede utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma.

VO: vía oral; IV: vía intravenosa.

Los autores insistieron en la necesidad de la realización de estudios mayores y una metodología adecuada que pudieran resolver las preguntas que aún en día permanecen sin respuesta<sup>15</sup>. En cualquier caso, y hasta entonces, *Ten Hacken et al* en una revisión muy reciente del tratamiento de las BQ en el adulto recomiendan la utilización de este tratamiento dado que, como ha sido comentado, es útil en la reducción del volumen y purulencia del esputo<sup>20</sup>, y este parámetro ha demostrado que es uno de los más importantes en determinar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con BQ<sup>21</sup>.

*Administración prolongada de antibióticos por vía inhalada.* Los potenciales efectos adversos en pacientes bajo tratamiento antibiótico oral, la necesidad de prolongar el tratamiento antibiótico, y la, en ocasiones, ineficacia para llegar a las secreciones respiratorias espesas, de un tratamiento administrado por vía oral, ha hecho que se desarrollara la utilización de la vía inhalada para la administración de los antibióticos. Por lo tanto, la vía inhalada se recomienda en casos de no respuesta clínica o de efectos secundarios con el antibiótico oral, necesidad de más de 14 días al mes de antibiótico por vía oral, en la infección por *PA*<sup>6,9,22-25</sup>, o en la infección por microorganismos resistentes a los antibióticos por vía oral<sup>26</sup>.

Los antibióticos disponibles por vía inhalada son colistimetato de sodio (colistina) y tobramicina libre de aditivos, y es posible que pronto se disponga de otros antibióticos por vía inhalada que en la actualidad se están investigando como el aztreonam, imipenem o ciprofloxacino. En caso de precisar la utilización de otros antibióticos, se puede considerar el uso de las preparaciones endovenosas, que deben ser lo más isotónicas posibles y sin aditivos (amoxicilina, imipenem, ceftazidima, aztreonam), aunque la ausencia de ensayos clínicos no ha permitido demostrar su eficacia. Dado que la tobramicina libre de aditivos se administra en periodos intermitentes de 28 días<sup>24</sup>, debido a la creación de resistencias cuando es administrada de forma continuada, hay que valorar si los

pacientes con infección bronquial de difícil control pueden requerir otro antibiótico, oral o inhalado, durante los periodos de descanso.

Los antibióticos inhalados deben administrarse con los equipos de nebulización demostrados eficaces. Pueden producir broncospasmo, aumento de la disnea, o molestias torácicas que deben monitorizarse. Es recomendable la administración de un broncodilatador y el drenaje de secreciones previos a su administración. Los aminoglucósidos deberían evitarse en pacientes con hipoacusia o insuficiencia renal. (Tabla 1).

En la actualidad la administración inhalada de antibióticos se realiza mediante nebulización de antibióticos en solución; sin embargo, pronto aparecerán en el mercado antibióticos en polvo seco para su inhalación. A día de hoy, sólo existen dos antibióticos aprobados para su utilización en nebulización, la solución de tobramicina para nebulizador (TOBI®, Novartis; Bramitob®, Chiesi) y el colistimetato de sodio (Colistimetato de sodio GES®, G.E.S. y Promixin®, Praxis); aunque otros antibióticos están siendo investigados (aztreonam, imipenem, ciprofloxacino).

La administración de antibióticos por vía inhalada sólo debe hacerse mediante nebulizadores tipo *jet* o nebulizadores electrónicos o de malla. El equipo de nebulización *jet* consta de dos partes: la fuente de aire, conocida como compresor, (aunque también puede utilizarse oxígeno a presión) y el nebulizador siendo los compresores capaces de generar un flujo de 6 a 10 l/min como CR60® y Pari Boy®, y los nebulizadores capaces de generar un 80% de partículas con un diámetro entre 1-5µm como el LC Plus® de Pari los más utilizados. Los nebulizadores electrónicos pueden ser de dos tipos: de malla estática o vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. En el mercado nacional, se dispone de dos nebulizadores electrónicos el eFlowR® de Pari, que es de malla vibratoria a frecuencia ultra-

sónica y el I-neb® de Respironics, que combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología AAD (*adaptive aerosol delivery*) que analiza, mediante un sensor, el ritmo de respiración del paciente durante todo el tratamiento y sólo administra el fármaco cuando el paciente inspira maximizando la eficacia de la nebulización y permitiendo la reducción de la dosis del antibiótico. En comparación con los *jet*, los de malla son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos, más portables, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche.

Al igual que ocurre con otros tratamientos, la evidencia científica sobre el uso de antibióticos inhalados a largo plazo en pacientes con BQ no debidas a FQ es escasa, y en cualquier caso mucho menor que la existente en pacientes con FQ, y siempre referida a la colonización/infección crónica por *PA*. En los pacientes con FQ, este tratamiento ha demostrado una mejoría significativa de diferentes parámetros clínicos, de calidad de vida, microbiológicos, y lo que parece más importante, ha demostrado incidir en una menor pérdida de función pulmonar, sin la aparición de efectos adversos importantes, aunque con el desarrollo progresivo de cepas resistentes<sup>24</sup>.

En pacientes con BQ no debidas a FQ, los trabajos que han analizado el tratamiento por vía inhalada, en especial el tratamiento con tobramicina inhalada habitualmente a dosis de 300 mg/12 horas y en ciclos repetidos intermitentes, que ha sido la más estudiada, han llegado a las siguientes conclusiones:

- Mejoría clínica significativa, habitualmente valorada mediante puntuaciones clínicas y la consiguiente mejoría de las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida<sup>25, 27, 28</sup>.
- Disminución de la densidad de colonias de *PA* en el esputo, incluso mayor que la conseguida en pacientes con FQ. Este hallazgo es el más consistente dado que se repite en casi todos los estudios realizados al respecto. Según algunos autores este es un hecho importante a la hora de reducir la incidencia futura de nuevas agudizaciones<sup>25, 27, 29</sup>.
- Erradicación inicial de *PA* en un número variable de pacientes, que oscila entre el 13-42%, si bien como los propios autores destacan, *PA* suele reaparecer tras la suspensión del tratamiento, lo que avala que este debe ser prescrito a largo plazo<sup>25, 27-29</sup>.
- El incremento en la aparición de resistencias es variable. En cualquier caso, la administración intermitente habitual (en ciclos de 28 días) de tobramicina parece incidir en una disminución de estas resistencias debido al prolongado efecto post-antibiótico que se le ha atribuido a este fármaco<sup>25, 27-30</sup>. Algunos autores refieren que la colistina presenta una tasa menor de resistencias a *PA* y una probabilidad menor de desarrollarlas<sup>31</sup>.
- Incremento en la aparición de organismos multirresistentes. No parece que exista un incremento en el aislamiento de microorganismos multirresistentes del tipo *Burkholderia cepacea*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Aspergillus fumigatus*. En cualquier caso, la aparición de este último, no parece ir acompañado de un empeoramiento significativo en pacientes con BQ no FQ.
- Un hecho común a todos los estudios, y a diferencia de lo observado en pacientes con FQ, es que no existe ningún efecto aparente de este tratamiento sobre la función pulmonar o su evolución. Tan solo, en un estudio muy reciente en 18 pacientes con EPOC o BQ e infección crónica por *PA*, se observó que tras 41 meses de tratamiento con colistina se produjo una deceleración de la pérdida de función pulmonar, si bien el escaso número de pacientes incluido y el hecho de que no en todos ellos se confirmó el diagnóstico de BQ hace que las conclusiones no sean definitivas<sup>31</sup>.
- La aparición de efectos adversos fue, a diferencia también de los pacientes con FQ, más frecuente, en especial un incremento de la disnea, tos y mo-

lestias torácicas, si bien la aparición de efectos graves o relacionados con la utilización de aminoglucósidos a largo plazo (problemas aditivos o renales) fue prácticamente inexistente<sup>25, 26-29</sup>.

- Por último, el efecto sobre las hospitalizaciones o agudizaciones fue variable. Dos estudios observaron que la toma de tobramicina inhalada se asoció a una disminución en el número de hospitalizaciones y a una estancia menor en las mismas<sup>29,30</sup>.

Con todo ello, y aunque es necesaria la realización de estudios clínicos mayores y a más largo plazo, tanto una revisión reciente como las Normativas SEPAR sobre el tratamiento de BQ recomiendan la utilización de esta terapia de una forma consistente, en pacientes con BQ ya desde el primer aislamiento de PA en las secreciones respiratorias, con la monitorización adecuada de los efectos adversos que pudieran derivarse de esta terapia<sup>4,20</sup>.

## Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento prolongado con corticoides oral o ibuprofeno no está recomendado por los efectos secundarios<sup>4</sup>.

**Macrólidos.** Estos fármacos son efectivos en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa y disminuyen el número de agudizaciones en BQ de otras etiologías<sup>32</sup>. Su efecto es probablemente debido a su acción moduladora de la respuesta inflamatoria y a la capacidad de interferir con la formación de biopelículas. Se recomienda su administración en la infección bronquial crónica por PA<sup>9,33</sup> o por otros microorganismos con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado<sup>32</sup>. El fármaco con mayor experiencia es la azitromicina a dosis de 250 mg a 500 mg en función del peso, 3 días por semana durante periodos de 3 a 6 meses. No se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad en tratamientos de más de 12 meses de duración. La pauta óptima (duración, dosis,

periodicidad) todavía debe ser establecida. Es recomendable el control de la función hepática en las primeras semanas del tratamiento y a intervalos regulares de seis meses; así como la investigación de micobacterias no tuberculosas en secreciones respiratorias antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses. Los pacientes con aislamiento de micobacterias no tuberculosas no deberían recibir monoterapia con macrólidos<sup>8</sup>. En la tabla 2 se observan los principales estudios realizados con macrólidos en pacientes con BQ no debidas a FQ.

**Corticoides inhalados.** - Están indicados especialmente en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial. Han demostrado eficacia en aquellos con mayor volumen de esputo, si bien no se recomienda su uso rutinario sin que se objetive un efecto beneficioso a nivel individual<sup>4</sup>. En cualquier caso parece que tan sólo dosis elevadas (1000 µg de fluticasona o 1600 µg/d de budesonida) han demostrado su eficacia no sólo en la disminución de la broncorrea, sino también en mejorar la calidad de vida de los pacientes, en disminuir la utilización del tratamiento de rescate y el número de días con tos, y en mejorar ligeramente la disnea, si bien, no parece que influya en la función pulmonar, en el número o gravedad de las agudizaciones o en el perfil microbiológico de las muestras respiratorias<sup>34,35,37</sup>. Desde el punto de vista fisiopatológico, la utilización de corticoides inhalados produce una reducción de marcadores proinflamatorios en el esputo<sup>36</sup>. La aparición de efectos adversos locales es frecuente. Sin embargo, la utilización de una cámara espaciadora y la higiene bucal tras su administración suelen ser suficientes para el control de los mismos. En la tabla 2 aparecen los estudios más significativos realizados al respecto.

## Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

En pacientes con bronquiectasias, con frecuencia suele existir hiperreactividad bronquial, probablen-



**Tabla 2.- Estudios aleatorizados sobre el tratamiento con corticoides inhalados y macrólidos con fines antiinflamatorios en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.**

Estudio	N.º	Diseño	Tratamiento y duración	Efecto
<b>Esteroides inhalados</b>				
<i>Elbom et al</i> <sup>35</sup> (1982)	20	DC/A/P/Cr	Beclometasona 1500 µg 6 semanas	↓ volumen esputo ↑ Pico flujo y FEV <sub>1</sub>
<i>Tsang et al</i> <sup>36</sup> (1998)	24	DC/A/P	Fluticasona 500 µg 4 semanas	↓ IL-1, IL-8 y LTB4 en esputo
<i>Tsang et al</i> <sup>37</sup> (2005)	73	DB/A/P	Fluticasona 1000 µg 52 semanas	↓ volumen esputo
<i>Martinez-Garcia et al</i> <sup>34</sup> (2006)	86	DB/A	Fluticasona 500 y 1000 µg 36 semanas	↓ volumen esputo ↑ calidad de vida
<b>Macrólidos</b>				
<i>Koh et al</i> <sup>38</sup> (1997)	25	DC/A/P	Roxitromicina 12 semanas	↓ HRB
<i>Tsang et al</i> <sup>39</sup> (1999)	21	DC/A/P	Eritromicina 1000 mg 8 semanas	↑ FEV <sub>1</sub> y FVC ↓ volumen esputo
<i>Davies et al</i> <sup>32</sup> (2004)	39	Prospectivo	Azitromicina 4 meses	↓ síntomas ↓ volumen esputo ↑ DLCO
<i>Cymbaala et al</i> <sup>40</sup> (2005)	11	R/Cr	Azitromicina 1000 µg 6 meses	↓ volumen esputo
<i>Yalcin et al</i> <sup>41</sup> (2006)	34	R/A	Claritromicina 3 meses	↓ volumen esputo ↓ marcadores inflamación en esputo

DC: doble ciego; A: aleatorizado; P: placebo; Cr: cruzado; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; HRB: hiperreactividad bronquial

te debido a inflamación transmural, siendo recomendable la utilización de broncodilatadores y corticosteroides inhalados en este sentido. Además, los broncodilatadores también mejoran la movilidad ciliar y facilitan la eliminación de secreciones. Su administración deberá hacerse siempre antes de la realiza-

ción de fisioterapia y de la aerosolterapia antibiótica<sup>22</sup>. Tan solo un estudio realizado por un grupo español (*Martinez-Garcia et al.*, datos no publicados) ha observado que la utilización de un tratamiento combinado de formoterol y budesonida a dosis medias es más eficaz en el control sintomatológico que el tratamien-

to con budesonida a dosis elevadas en pacientes con BQ no debidas a FQ y obstrucción al flujo aéreo, dado que, con una menor tasa de efectos adversos al utilizar una menor dosis de corticoides, consigue una mejoría adicional del control clínico y de la calidad de vida, sin impacto, en cualquier caso, en la función pulmonar.

## Tratamiento nutricional

La desnutrición suele acompañar a los pacientes con BQ evolucionadas; existiendo una estrecha relación entre desnutrición y parámetros de la función pulmonar como el FEV. La monitorización del IMC (índice de masa corporal) debe incorporarse como uno de los parámetros a controlar de manera rutinaria en pacientes adultos, y de manera especial en aquellos con enfermedad grave y que puedan ser tributarios de un trasplante pulmonar con el fin de poder valorar de manera precoz la conveniencia de un consejo dietético que siempre debe de ser individualizado. La administración de suplementos orales deberá ser considerada en personas con IMC < 20 Kg/m<sup>2</sup>, o bien, > 20 Kg/m<sup>2</sup> que estén perdiendo peso de forma aguda (especialmente en las 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 <sup>42</sup>.

## Rehabilitación respiratoria. Mucolíticos

Los pacientes deben incluirse en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados con el objetivo de facilitar la eliminación de

secreciones, mejorar la tolerancia física y la calidad de vida (CVRS)<sup>44</sup>. Tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, hay que aplicar medidas efectivas para evitar las infecciones cruzadas, y mantener una adecuada oxigenación en pacientes con enfermedad moderada-grave.

*Fisioterapia respiratoria.*- se realizará en pacientes con hipersecreción bronquial ( $\geq 30$  ml/día)<sup>44</sup>, de una a tres veces al día, después del tratamiento broncodilatador y previa a los antibióticos inhalados<sup>22</sup>. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin que exista evidencia de cuál es la más efectiva (tabla 3). La elección dependerá de la edad del paciente y su capacidad para realizar la técnica. Siempre es aconsejable enseñar a los pacientes las técnicas autoadministradas con el fin de facilitar y favorecer el cumplimiento a largo plazo.

*Ejercicio.* El ejercicio físico aeróbico (caminar, correr, bicicleta o natación) mejora la tolerancia física y la calidad de vida relacionada con la salud. Se recomienda a todos los pacientes practicar ejercicio de moderado a intenso, durante 30 minutos al día, de tres a cuatro veces por semana, o en su defecto, una actividad física moderada diaria, además de las técnicas de fisioterapia <sup>45</sup>.

*Mucolíticos.*- La bromhexina o el manitol, pueden facilitar la eliminación de secreciones <sup>43,46</sup>. *Oliveri et al* observaron que la adición de 30 mg cada 8 horas de bromhexina al tratamiento antibiótico mejoró de forma significativa, especialmente durante las agudizaciones, la cantidad y purulencia del esputo<sup>47</sup>. Por otra parte, *Barker et al* concluyeron que la utilización de 400 mg al día de manitol por vía inhalada durante 12 días consiguió una disminución de la densidad del esputo y una mejoría clínica posterior<sup>48</sup>. La solución salina hipertónica nebulizada y la DNasa pueden reducir las agudizaciones en FQ con afectación pulmonar leve o moderada<sup>9</sup>. En otras etiologías, la DNasa no se ha demostrado efectiva. Un extenso estudio aleatorizado a recibir placebo o 2,5 mg de DNasa recombinante humana durante 24 semanas en 349 pacientes

**Tabla 3.- Técnicas para el aclaramiento mucociliar de la vía aérea en pacientes con bronquiectasias**

**Técnicas asistidas:**

Fisioterapia respiratoria convencional (drenajes bronquiales, tos eficaz percusión-vibración torácica)

Técnicas de ciclo activo

Drenaje autógeno

Técnica de espiración lenta con glotis abierta y en decúbito lateral

Dispositivo de oscilación de la vía aérea: ventilador de percusión intrapulmonar.

**Técnicas no asistidas:**

Dispositivos de oscilación de la vía aérea: flúter®, comet®, acapella®

Técnica de espiración forzada

Presión positiva espiratoria

Compresor de alta frecuencia del tórax

con BQ idiopáticas, observó una mayor pérdida de la función pulmonar y un mayor número de agudizaciones en los pacientes que recibieron el fármaco con respecto a los controles<sup>49</sup>. En cualquier caso, mantener una buena hidratación y la solución salina hipertónica nebulizada puede ser beneficioso<sup>43</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía está indicada en casos muy restrictivos como la extracción de tumor o cuerpo extraño, BQ localizadas con infecciones recurrentes frecuentes que no responden al tratamiento médico; áreas de BQ responsables de hemoptisis graves en las que la embolización de arterias bronquiales ha sido inefectiva; zonas de BQ sospechosas de albergar gérmenes re-

sistentes como *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente; o zonas abscesificadas no curables con tratamiento antibiótico<sup>50</sup>. El trasplante pulmonar bilateral deberá ser considerado en pacientes en fase terminal con un pronóstico de vida inferior a dos años. En la tabla 4 se muestran las indicaciones y los factores de riesgo principales del trasplante pulmonar en pacientes con BQ.

## Vacunación

En pacientes con BQ, deben seguirse las recomendaciones establecidas para la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior<sup>51</sup>; por lo que la vacuna antigripal y la antineumocócica deberán administrarse a todos los pacientes.

**Tabla 4.- Indicaciones y factores de riesgo el trasplante pulmonar en pacientes con bronquiectasias**

**INDICACIONES**

- FEV<sub>1</sub> < 30%
- Pérdida rápida de la función pulmonar
- Insuficiencia respiratoria crónica
- Hipercapnia
- Hipertensión pulmonar
- Frecuentes exacerbaciones o exacerbaciones graves que requieran ingreso en UCI
- Hemoptisis recurrentes no controladas con embolización
- Menor de 60 años
- Pésima calidad de vida

**FACTORES DE RIESGO**

- Ventilación invasiva
- Cirugía torácica previa (pleurodesis)
- Colonización por gérmenes multirresistentes
- Utilización de corticoides sistémicos > 20 mg/día
- Osteoporosis grave
- Malnutrición

## Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

La aparición de insuficiencia respiratoria en un paciente con BQ requiere la administración de *oxígeno-terapia domiciliaria*. Si bien es cierto que no existen estudios que demuestren un efecto positivo de esta terapia, ya que tan sólo existen para pacientes con EPOC, parece razonable su utilización en esta situación, adecuando el flujo para mantener una saturación de oxígeno al menos del 90%.

Algunos pacientes con BQ en fase avanzada presentan una tendencia a la hipoventilación crónica (incremento de la pCO<sub>2</sub>) como consecuencia de diversos factores: tapones de moco, destrucción progresiva del parénquima pulmonar, impacto de la enfermedad de

base, utilización de corticosteroides que pueden llegar a producir una miopatía con afectación de la musculatura respiratoria y la propia desnutrición. En éstos, la utilización de la ventilación mecánica no invasiva puede ser una alternativa, si bien los estudios al respecto son muy escasos<sup>52</sup>. En la tabla 5 se muestran las indicaciones principales de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con BQ.

## Control de los pacientes

Las BQ son una enfermedad crónica cuyo manejo puede ser complejo. No existe información sobre cómo realizar el seguimiento en pacientes con BQ no-FQ, habitualmente individuos de mayor edad que los

### Tabla 5.- Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con bronquiectasias

#### Criterios de selección (al menos 2)

Disnea de moderada o grave intensidad, con utilización de músculos accesorios y movimientos paradójicos abdominales.

Acidosis moderada-grave ( $\text{pH} < 7,30$ ) e hipercapnia ( $\text{pCO}_2 > 7,45$ )

Frecuencia respiratoria  $> 30$  rpm

#### Criterios de exclusión

Paro respiratorio

Inestabilidad cardiovascular (hipotensión, arritmias, infarto agudo de miocardio)

Somnolencia, alteraciones des estado de conciencia, paciente no colaborador

Alto riesgo de aspiración, secreciones viscosas o copiosas

Cirugía facial o gastrointestinal reciente

Traumatismo craneofacial, anomalías nasofaríngea fijas

Obesidad extrema

pacientes con FQ, por lo que la mayoría de centros plantea el seguimiento con un protocolo semejante al utilizado en pacientes con EPOC u otros pacientes respiratorios crónicos. La mayor o menor frecuencia de seguimiento del paciente por lo tanto dependerá de la presencia de varios factores como la enfermedad de base generadora de las BQ, la presencia de comorbilidades significativas, la gravedad clínico-funcional o la probabilidad de un deterioro acelerado a más corto plazo. Se recomienda que los pacientes con una etiología susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudiza-

ciones repetidas sean controlados en Unidades Especializadas que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado. Es importante la educación y supervisión en: el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de antibióticos inhalados e intravenosos domiciliarios, el mantenimiento y limpieza de los equipos, la administración de otras terapias (oxígeno, ventilación mecánica, vacunaciones,...), la nutrición, la fisioterapia y el cumplimiento<sup>53</sup>. En la tabla 6 se indican las recomendaciones educacionales más importantes en pacientes con BQ.

**Tabla 6.- Pautas de educación general del paciente con bronquiectasias**

## NOCIONES BÁSICAS:

- Tabaquismo
- Vacunaciones
- Supervisión de nutrición

## EDUCACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD

- Hábitos saludables
- Conocimientos de la enfermedad
- Reconocimiento de las agudizaciones

## EDUCACIÓN EN TRATAMIENTOS INHALADOS

- Tipos de dispositivos y cámaras
- Antibióticos inhalados
- Limpieza adecuada de los equipos
- Correcta administración
- Valoración del cumplimiento

## FISIOTERAPIA

- Diferentes técnicas
- Valoración del cumplimiento

## TRATAMIENTO INTRAVENOSO DOMICILIARIO

- Preparación de los antibióticos
- Forma de administración
- Cura de la vía periférica

## OTROS TRATAMIENTOS O PROCESOS:

- Oxígeno
- Ventilación mecánica no invasiva
- Recogida de muestras para cultivo

## Bibliografía

1. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1383-93
2. Martínez-García MA. Bronquiectasias ¿Todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 407-9
3. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: Update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 969-78.
4. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Archiv Bronconeumol* (en prensa)
5. De Gracia J, Vendrell M, Álvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4: 745-53.
6. Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. Diagnosis, treatment and prevention on nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416
8. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. The Prevalence and Impact of Bronchiectasis in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1215-21
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957-69
10. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 650-5
11. Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest.* 2005;127:197-204
12. Díaz Sánchez C, López Viña A. Aspergillus y pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 114-2
13. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the east. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 691-702
14. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 690-703
15. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD001392

16. Harris SM, Gomell L, Shore C, et al. Chloramphenicol in the control of bronchopulmonary suppuration. *Dis Chest*. 1952; 21: 450-4
17. Medical Research Council. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis. *Br Med J*. 1957; 2: 255-9
18. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double blind randomised study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Quart J Med* 1990; 76: 799-816
19. Evans DJ, Greenstone M. Long term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis-do they improve outcome?. *Respir Med*. 2003; 97: 851-58
20. Ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ* 2007; 335: 1089-93
21. Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, et al. Determinants of quality of life in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739-45
22. Máiz L, Baranda F, Coll R, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 316-24.
23. De Gracia J, Máiz L, Prados C, Vendrell M, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 233-7
24. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;340:23-30
25. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:481-5.
26. Vendrell M, de Gracia J. Antibioticoterapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 1997; 33: 41-8
27. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001; 120: 114S-117S
28. 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: 1420-6
29. Drobnic ME, Suñe P, Montoro JB, et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomona aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 39-44
30. Orriols R, Roig J, Ferrer J et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999; 93: 476-80
31. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin and lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007; 37: 495-8
32. Davis G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax*. 2004;59:540-1
33. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:1749-56.



34. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Resp Med.* 2006; 100: 1623-32
35. Elborn JS, Johnston B, Allen F, et al. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 1992; 86: 121-24
36. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am Respir J Crit Care Med* 1998; 158: 723-27
37. Tsang KW, tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005; 60: 239-243
38. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994-999
39. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999; 13: 361-364
40. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med.* 2005; 4: 117-122
41. Yalcin E, Koper N, Ozcelik U, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31: 49-55
42. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D (eds) *Manual de Metabolismo y Nutrición.* Madrid: Díaz de Santos SA, 2006:455-70.
43. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD002996.
44. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Supl):250S-9S.
45. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Resp Med.* 2006;100:191-201
46. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 1:CD001289
47. Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration.* 1991; 58: 117-21
48. O'Donnell A, Barker AF, Llowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase study group. *Chest.* 1998;113: 1329-34
49. O'Donnell A, Barker AF, Llowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase study group. *Chest.* 1998; 113: 1329-34

50. Balkanli K, Genç O, Dakak M, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 699-702
51. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005; 26:1138-80
52. Wedzicha JA, Muir JF. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002; 20: 777-784
53. Lavery K, O'Neill B, Elborn JS, et al. Self-management in bronchiectasis: the patients' perspective. *Eur Respir J.* 2007; 29: 541-7