



## Gravedad, evolución y pronóstico de las bronquiectasias

M.A. MARTÍNEZ GARCÍA. J.J. SOLER CATALUÑA. M. PERPIÑÁ TORDERA

### Introducción

Resulta difícil analizar la gravedad, la evolución o el pronóstico de una enfermedad como las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (BQ no-FQ) de la que apenas sabemos cuáles son sus características epidemiológicas básicas actuales o qué tratamientos son eficaces (baste recordar que no existen estudios, por ejemplo, sobre la efectividad de los broncodilatadores de acción corta como el salbutamol sobre las BQ, utilizados, sin embargo, desde hace años en otras patologías como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] o en el asma). Probablemente en poco se parece la situación vivida en la década de los 40 cuando las BQ eran una enfermedad mortal a corto plazo con una clínica florida y formas quísticas abundantes, a la situación actual con un predominio, al menos en el primer mundo, de BQ cilíndricas en muchas ocasiones paucisintomáticas identificadas en fases precoces gracias a nuestras potentes herramientas diagnósticas por la imagen. En el presente capítulo intentaremos realizar una aproximación a cómo valorar

la gravedad de las BQ, así como analizar cuál es la evolución de la historia natural de las mismas y su pronóstico vital a corto y largo plazo.

### Valoración de la gravedad de las bronquiectasias

Las BQ no-FQ son probablemente la enfermedad de la vía aérea en la que mayor discordancia existe entre su creciente impacto en la población y la escasez de literatura científica al respecto. Ello hace que además de no disponer de información actual contrastada sobre su epidemiología o tratamiento, tampoco dispongamos de datos fiables sobre su evolución y pronóstico, y que, por otra parte, entre otras cosas, no dispongamos de una clasificación que nos permita valorar la gravedad de esta enfermedad, a diferencia de otras enfermedades como el asma o la EPOC<sup>1</sup>. Por ello, han sido muchas las variables utilizadas de forma aislada para valorar, desde un punto de vista científico, la gravedad de las BQ y que se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.- Parámetros utilizados en los estudios de investigación en BQ no-FQ como marcadores de gravedad.**

- *Parámetros radiológicos*: Valoración de la extensión radiológica según puntuaciones obtenidas mediante TCAR (Puntuación de Bhalla modificada); tipo de BQ (quisticas, arrosariadas o cilíndricas); otros hallazgos radiológicos (enfisema, atenuación del parénquima, atelectasias, etc...)
- *Función pulmonar*: FEV<sub>1</sub>, presencia de restricción pulmonar asociada y grado de hiperinsuflación pulmonar.
- *Colonización/infección crónica del esputo por microorganismos potencialmente patógenos*: especialmente *Pseudomonas aeruginosa*
- *Parámetros de inflamación sistémica*: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , inmunoglobulinas, moléculas de adhesión, etc..
- Grado de *inflamación bronquial*: inflamación neutrófilica y mononuclear, citocinas proinflamatorias etc...
- Síntomas: Grado de disnea, cantidad de esputo producido al día, hemoptisis, presencia de tos y sibilancias
- *Número de agudizaciones y hospitalizaciones*
- *Tipo de enfermedad de base generadora de las BQ*
- *Presencia de comorbilidades*, especialmente de la vía aérea (EPOC, asma, intersticio pulmonar etc...)
- *Necesidad de tratamiento de base*: broncodilatadores, antiinflamatorios, antibióticos, oxigenoterapia
- *Alteración del intercambio gaseoso*: presencia de insuficiencia respiratoria

Por otra parte, deberíamos definir qué entendemos por gravedad. Para el paciente probablemente la gravedad de su enfermedad se mida por la cantidad de sufrimiento que le provoca o por cómo repercute en su calidad de vida. Para el médico es probable que otras variables como las funcionales, analíticas o de extensión sean también importantes dada la posibilidad de obtener de ellas una medida objetiva. De hecho la mayoría de estudios de investigación sobre BQ siguen utilizando las variables "extensión radiológica" o "grado de obstrucción al flujo aéreo" como variables *princeps* para establecer su gravedad <sup>2,3</sup>.

Sin embargo parece demostrado que la extensión de las BQ, la clínica del paciente o la función pulmonar no correlacionan entre sí de una forma estrecha, dicho en otras palabras, estas tres variables aportan información independiente a aquello que podríamos denominar "gravedad" de la enfermedad <sup>4</sup>. Esta idea ya ha sido recogida por otras enfermedades de la vía aérea como el asma y más recientemente la EPOC. Así, la gravedad del asma se basa en una serie de criterios clínicos, evolutivos y funcionales <sup>5</sup>, mientras que después del desarrollo del índice BODE, la gravedad de la EPOC ya no sólo descansa en la alteración funcional sino también en otros parámetros como la capacidad de ejercicio, la disnea o algunas medidas antropométricas <sup>6</sup>. Esta situación no ha llegado todavía a las BQ. Si tenemos dos pacientes, uno con BQ en un solo lóbulo pulmonar pero que le causan una gran expectoración crónica, múltiples agudizaciones, importante disnea y una obstrucción grave al flujo aéreo y otro con BQ diseminadas en ambos campos pulmonares pero con una escasa afectación clínica y una obstrucción leve al flujo aéreo, probablemente estemos de acuerdo en que la gravedad del primer paciente, a pesar de la extensión mucho menor de sus BQ, sea de mayor calado, por lo que parece claro que la extensión de las BQ, ni siquiera el tipo de las mismas, pueda ser utilizada como único parámetro para valorar la gravedad de la enfermedad. Un razonamiento semejante podríamos hacer para cada una de

las variables de la tabla 1 si las analizáramos de forma aislada. ¿Cómo podríamos aproximar una valoración más exacta de la gravedad de las BQ?. Existen dos posibilidades: En primer lugar, utilizando alguna herramienta que nos permita conocer de una forma global el impacto que todas (o la mayoría) de las variables que aparecen en la tabla tienen sobre el individuo. En este sentido parece que la medición de la calidad de vida relacionada con la salud o el estado de salud del individuo sería lo más adecuado. En segundo lugar, utilizando una puntuación ponderada de las variables que consideremos más importantes en términos de morbimortalidad futura, de forma semejante a como se ha realizado con el índice BODE de la EPOC.

## Calidad de vida relacionada con la salud. La visión del paciente

La posibilidad de cuantificar la calidad de vida de un paciente nos permite acercarnos al impacto que de forma global presenta la enfermedad sobre el mismo, lo que sin duda es un buen signo de gravedad, sobre todo relatada por el paciente <sup>7</sup>. En este sentido ya disponemos en castellano de un cuestionario específico para patología respiratoria crónica y validado convenientemente para su uso en BQ no-FQ, el *St George's Respiratory Questionnaire*. Fue desarrollado en 1992 por P. Jones <sup>8</sup> y consta de 50 ítems con 76 niveles repartidos en 3 escalas. La escala de síntomas hace referencia a la intensidad y frecuencia de la tos, sibilancias, expectoración o agudizaciones del paciente. La escala de actividad hace referencia a las limitaciones de la actividad del paciente debidas a la disnea. La escala de impacto resume las alteraciones de la esfera psíquica, laboral y social como consecuencia de la forma en la que el individuo percibe su enfermedad. El valor de la puntuación total del cuestionario y de cada una de las 3 escalas se calcula por

ponderación del valor de los ítems que lo componen según un rango que va desde 0 (mejor puntuación posible) a 100 puntos (peor puntuación posible). El cuestionario fue diseñado para ser autoadministrado en unos 10 minutos, aunque no parecen existir diferencias significativas si se realiza mediante entrevista personal. Ferrer *et al* lo validaron en español y publicaron valores de referencia en población española<sup>9</sup>. Por último se conoce que, aplicado en la población para la que fue inicialmente diseñado, 4 puntos de cambio en la puntuación del cuestionario tras la aplicación de alguna medida terapéutica es la diferencia mínima clínicamente significativa descrita por los propios pacientes y que justificaría en ausencia de efectos secundarios o aspectos económicos adversos, un cambio en el manejo del mismo (no confundir con diferencias estadísticamente significativas). Para obtener más información sobre este cuestionario, su aplicación y la metodología de valoración del mismo cabe destacar la página web de acceso gratuito de la empresa farmacéutica Faes Farma ([www.faes.es](http://www.faes.es)).

Un estudio reciente demostró que en pacientes con BQ no-FQ la puntuación global de este cuestionario se relacionaba de forma significativa con el valor del FEV<sub>1</sub> como marcador de obstrucción al flujo aéreo, con el grado de disnea y con la cantidad de esputo producido al día<sup>11</sup>. Falta en cualquier caso por completar la validación de la sensibilidad al cambio del cuestionario para estos pacientes que nos permitiría hacer comparaciones a lo largo del tiempo para valorar la eficacia de alguna medida terapéutica o la evolución del mismo. Resultados preliminares de nuestro grupo de trabajo demuestran en cualquier caso que el cuestionario presenta una sensibilidad al cambio aceptable para este cometido.

## Puntuación ponderada de variables. La visión del médico

Otra posibilidad a explorar sería la creación de una puntuación multidimensional con la que pudiéramos dar un peso a diferentes variables importantes en la situación o evolución de las BQ creando una clasificación de gravedad sencilla y manejable. No se ha explorado cuáles serían las variables idóneas, pero probablemente existen varias candidatas a tenor de los resultados obtenidos por algunos estudios:

*Función pulmonar:* No hay duda de que en neumología el valor del FEV<sub>1</sub> es de gran importancia en la valoración de las enfermedades de la vía aérea dado que es reproducible y fácil de obtener. En las BQ, como en otras enfermedades, sin embargo, parece correlacionar mal con la clínica, la extensión pulmonar y la calidad de vida del paciente<sup>4,11</sup> si bien correlaciona mejor con algunos aspectos radiológicos más concretos como el engrosamiento de la pared bronquial o la afectación de la pequeña vía aérea<sup>12,13</sup>. A pesar de ello, es probable que el FEV<sub>1</sub> fuera una variable obligada en esta puntuación.

*Extensión pulmonar y tipo de BQ:* Clásicamente han sido las más utilizadas en la literatura para valorar la gravedad de las BQ. Las formas difusas y quísticas se han correlacionado con una mayor gravedad de la enfermedad en términos inflamatorios<sup>14</sup>. Sin embargo, como ya ha sido comentado con anterioridad, la correlación con la situación clínica o funcional del paciente es más discutida<sup>4</sup>. Aún con ello, algunos autores sugieren que la evolución de las imágenes radiológicas podrían ser un marcador al menos tan fidedigno en términos pronósticos como la propia evolución funcional en pacientes con BQ no-FQ<sup>13</sup>.

*Presencia de colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos.* La colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) indica frecuentemente una mayor gravedad de la enfermedad dado que se ha relacionado con una mayor alteración de los parámetros clínicos, especialmente con mayor producción de esputo producido al día, mayor extensión pulmonar, mayor número de formas quísticas, mayor alteración funcional y pérdida acelerada de la misma y una peor calidad de vida<sup>11,15,16</sup>. Un dato interesante es que algunos autores sugieren que el hecho de que exista una colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos, sea PA o no, presenta un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente<sup>17</sup>.

*Presencia de inflamación sistémica:* Varios estudios han observado la presencia de parámetros de inflamación sistémica en un porcentaje elevado de pacientes con BQ<sup>18-20</sup>. Se ha hipotetizado que esta inflamación sistémica ocurre "por desbordamiento" de marcadores inflamatorios locales al torrente circulatorio en aquellos pacientes con un mayor grado de inflamación local y por lo tanto con una mayor gravedad de la enfermedad.

*Número o gravedad de las agudizaciones:* Las BQ presentan habitualmente un curso crónico marcado por múltiples agudizaciones de perfil infeccioso a lo largo de su historia natural. Se ha postulado que la gravedad o número de estas agudizaciones se relaciona con una peor calidad de vida<sup>16,21</sup> y un mayor deterioro de la función pulmonar<sup>22</sup>.

*Síntomas:* El grado de disnea, la cantidad de esputo producido al día o la presencia de hemoptisis, son marcadores clínicos relacionados con variables que marcan la gravedad de la enfermedad, especialmente con un deterioro importante de la calidad de vida del paciente<sup>11</sup>.

Otras variables que podrían tener también valor como marcadores de gravedad en estos pacientes en una escala multidimensional ponderada podrían ser: la valoración del estado nutricional, la presencia de hiperinsuflación pulmonar, los parámetros funcionales dinámicos, la alteración del intercambio gaseoso, la etiología de las BQ etc<sup>23</sup>.

## Evolución de las bronquiectasias

Existen muy pocos estudios prospectivos a largo plazo que analicen cuál es la historia natural de las BQ una vez diagnosticadas. Hay dos aspectos en las BQ que marcan su definición y que nos dan una idea de la evolución de esta enfermedad y que son su cronicidad y su habitual progresión. Esta progresión puede ser definida desde diferentes puntos de vista: clínico, microbiológico, anatómico, terapéutico, etc. Sin embargo son probablemente la evolución funcional y los cambios en las imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de tórax (TCAR) (ver capítulo 3) los parámetros más utilizados a la hora de valorar la progresión de las BQ no-FQ.

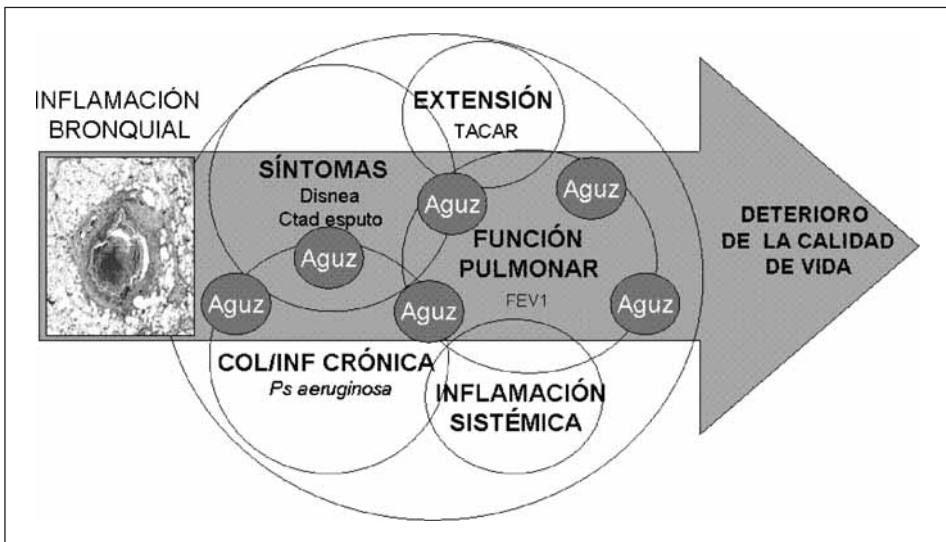
Las BQ no-FQ afectan a las vías aéreas provocando la alteración y destrucción de su pared dentro de un círculo vicioso patogénico con distintos orígenes compuesto por la inflamación, lesión y reparación de la vía aérea<sup>24</sup>. La historia natural de este proceso viene marcada por la aparición de síntomas respiratorios, además de los síntomas propios de la enfermedad generadora de las BQ, y sigue un patrón semejante al de otras patologías respiratorias crónicas de la vía aérea: un inicio asintomático o paucisintomático donde ya se puede apreciar la presencia de BQ con inflamación bronquial en estudios de TCAR, además de la clínica de la enfermedad subyacente a las mismas o antecedentes más o menos lejanos de infecciones pulmonares. El primer síntoma que suele aparecer es la tos

productiva, habitualmente en una cantidad superior a la observada en pacientes con bronquitis crónica y EPOC y las infecciones bronquiales de repetición con eventual colonización de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos del tipo *Haemophilus influenzae* o *PA*. Este hecho genera una alteración ventilatoria habitualmente en forma de obstrucción crónica al flujo aéreo en ocasiones reversible o con hiperreactividad bronquial y la aparición de disnea progresiva que termina haciéndose incapacitante. La insuficiencia respiratoria y la presencia de cor pulmonale aparecen en estadios muy avanzados de la enfermedad<sup>25,26</sup>. A lo largo de toda esta evolución se va deteriorando la calidad de vida de los pacientes y el proceso se ve salpicado de múltiples agudizaciones habitualmente de perfil infeccioso que van modulando la progresión de la enfermedad (figura 1). La mayor o menor rapidez con que se desarrolla este proceso

probablemente sea multifactorial. No existe ningún tratamiento, salvo el tratamiento quirúrgico de resección, que haya demostrado hasta el momento hacer variar la historia natural de las BO no-FQ de una forma significativa, si bien apenas existen estudios que hayan tratado en profundidad este tema.

## Evolución funcional de las bronquiectasias

Diversos estudios han observado una pérdida anual media de unos 50 ml de FEV<sub>1</sub>, mayor que la pérdida estimada en la población general de semejante edad y sexo y semejante a la pérdida observada en otras patologías de la vía aérea como la EPOC<sup>22,27</sup>. Sin embargo este descenso no ha sido observado en todos los estudios. *Ellis et al* concluyeron que más del 80%



**Figura 1.** Historia natural de las BQ. La inflamación bronquial inicial produce una alteración anatómica de la pared bronquial visible ya en fases precoces mediante TCAR. Esta desestructuración bronquial con lesión de los mecanismos defensivos locales aumenta la probabilidad de colonización/infección crónica de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos que perpetúan la inflamación. La progresión y extensión de esta inflamación genera en muchos casos la aparición de síntomas respiratorios, consecuencias sistémicas, alteración de la función pulmonar y múltiples agudizaciones de perfil infeccioso. Todo ello poco a poco produce un deterioro progresivo de la calidad de vida del paciente.

de los pacientes no poseía una pérdida de función pulmonar mayor de la esperada y que en aquellos que presentaron una pérdida acelerada, el hábito tabáquico parecía ser la variable asociada fundamental, si bien es cierto que los pacientes eran jóvenes y con una alteración obstructiva basal leve<sup>28</sup>. Entre los factores que se han asociado a una pérdida acelerada de la función pulmonar está la presencia de inflamación sistémica valorada según los niveles de proteína C reactiva en muestras periféricas y el número de agudizaciones graves definidas como aquellas que cursaban con insuficiencia respiratoria, eran tratadas con corticoides sistémicos o precisaban de hospitalización del paciente<sup>22</sup>. Sin embargo el factor que más se ha asociado a una pérdida acelerada de la función pulmonar ha sido la colonización o infección crónica por *P. aeruginosa*<sup>22</sup> (figura 2), si bien no se ha podido establecer hasta la fecha una clara relación de causalidad entre ambos fenómenos. *Martinez-García et al*

en un estudio reciente observaron que aquellos pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa* presentaban una pérdida anual de 124 ml de FEV<sub>1</sub> frente a los 30 ml de aquéllos sin colonización<sup>22</sup>. Por su parte *Evans et al* encontraron resultados similares al observar que aquellos pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa* perdían unos 52 ml al año en comparación con los 14 ml al año de pérdida de FEV<sub>1</sub> anual del grupo no colonizado<sup>29</sup>, si bien en ambos estudios el número de pacientes colonizados por este microorganismo fue escaso (15 y 12 pacientes respectivamente). Sin embargo, en todos estos trabajos aquellos pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa* partían de una peor función pulmonar. Por ello hoy no se conoce si este microorganismo coloniza a aquellos pacientes más graves y por lo tanto es un marcador de aquellos pacientes que presentan una mayor pérdida de función pulmonar o si realmente es el causante de esta pérdida acelerada. *Davies et al*

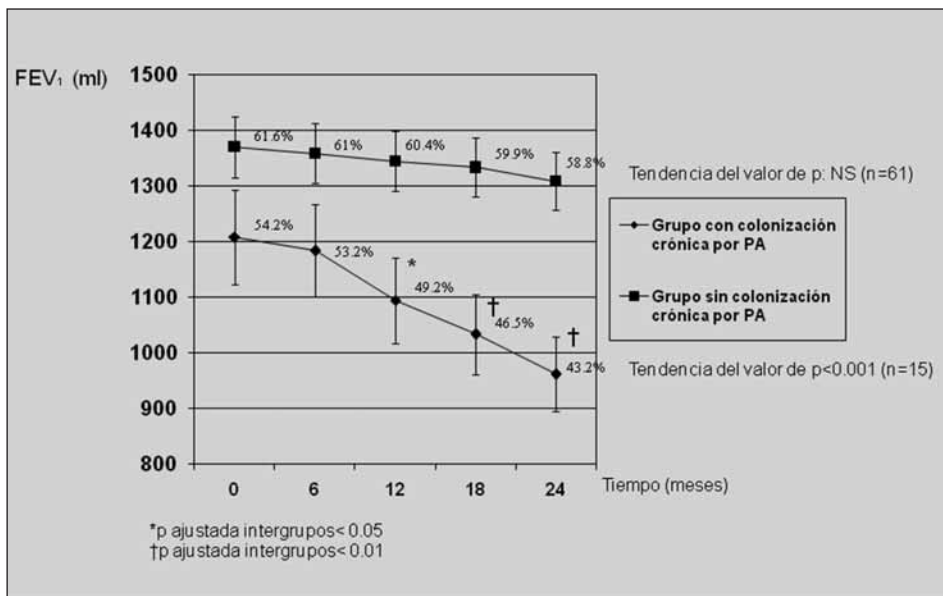


Figura 2. Deterioro acelerado de la función pulmonar en pacientes con colonización/infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA)<sup>22</sup>

un reciente artículo apoyan la hipótesis de que *P. aeruginosa* es un marcador de gravedad inicial del paciente al no encontrar diferencias en la caída de FEV<sub>1</sub> en aquéllos con colonización crónica, ni en aquéllos que durante el estudio, con un seguimiento de 10 años, presentaron una colonización crónica "de novo" por este microorganismo. Sin embargo, como en anteriores estudios, la presencia de PA se asociaba también en este estudio a una mayor obstrucción bronquial<sup>30</sup>. Otro dato que podría apoyar esta hipótesis es que existen evidencias que demuestran que PA precisa de un daño previo de la mucosa bronquial para adherirse al epitelio y establecer una colonización del mismo<sup>31</sup>. Hasta la fecha ninguno de los tratamientos médicos ensayados en pacientes con BQ-no FQ han mostrado capacidad para endentecer la caída de la función pulmonar.

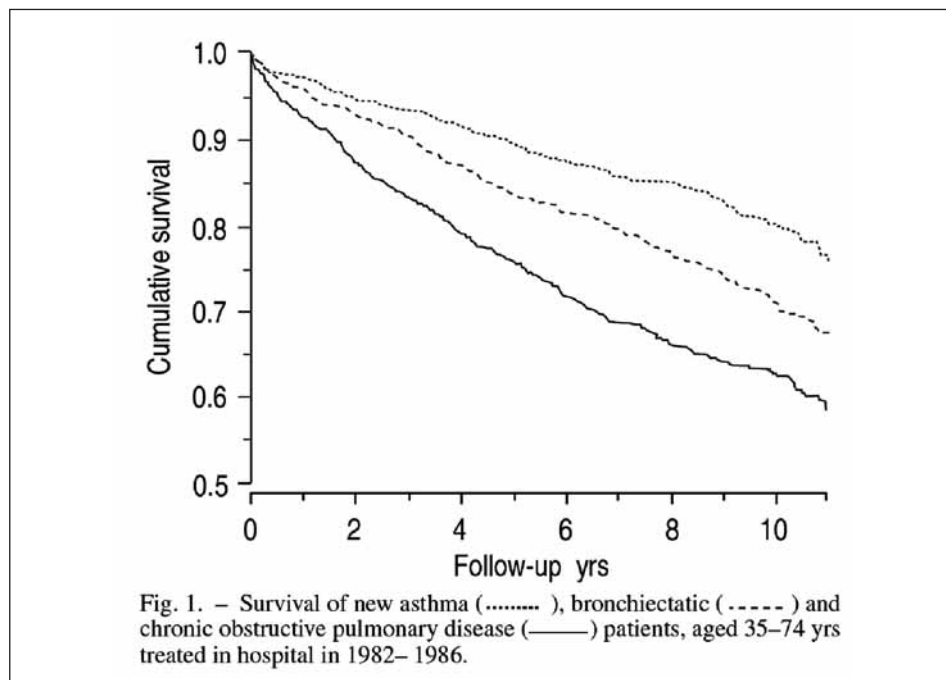
## Pronóstico de las bronquiectasias

Durante la primera mitad del siglo veinte y bien entrada la segunda, las BQ eran consideradas como una enfermedad mortal. Un ejemplo claro de esta situación venía reflejado en el título que en 1938 *Cookson y Mason* dieron a un artículo publicado en el *Edinburgh Medical Journal* "Bronchiectasis - A fatal disease"<sup>32</sup>. En la década de los 40 *Perry y King* observaron que el 70% de los 400 individuos con BQ que estudiaron fallecieron antes de cumplir los 40 años debido a causas directamente relacionadas con su avanzado deterioro respiratorio<sup>33</sup>. Incluso en la década de los 60, *Ellis et al* observaron en 116 pacientes con BQ seguidos durante 14 años que la supervivencia de esta enfermedad no superaba los 54 años de edad, permaneciendo la insuficiencia respiratoria terminal y el fallo del corazón derecho como causas fundamentales de fallecimiento<sup>28</sup>. Parece lógico pensar que en las últimas décadas el gran avance de la medicina preventiva, en el tratamiento antibióti-

co disponible, en el mejor manejo de las enfermedades generadoras de las BQ y en la evolución de los métodos diagnósticos, más sensibles y específicos, haya hecho que el perfil de las BQ que diagnosticamos en la actualidad varíe. Así las formas quísticas generalizadas habitualmente posttuberculosas o postinfecciosas que llevaban a la muerte del paciente en pocos años han dejado paso, al menos en el primer mundo, al diagnóstico habitual de formas más leves, incluso en ocasiones asintomáticas, por lo que no es difícil suponer que la mortalidad haya disminuido a lo largo del tiempo. Sin embargo es necesario realizar algunas matizaciones importantes: no existen estudios en las últimas décadas que certifiquen una disminución de la mortalidad de las BQ a pesar de que sea lógico pensar que así sea; existe claras diferencias epidemiológicas según la zona geográfica estudiada, relacionadas especialmente con las condiciones higiénico-dietéticas, con zonas endémicas de algunas enfermedades necrotizantes pulmonares o con zonas deprimidas socio-sanitariamente del Tercer Mundo. Por último, incluso en el Primer Mundo, la prevalencia e incidencia de las BQ ha aumentado desde que somos capaces de identificarlas con mayor precisión gracias a los nuevos métodos diagnósticos de imagen y desde que la longevidad de la población y con ello la cronicidad de las enfermedades generadoras de BQ es mayor<sup>1</sup>.

Probablemente el estudio más importante que ha analizado la mortalidad en pacientes con BQ-no FQ haya sido el realizado por *Keistinen et al* en Finlandia en la década de los 80. 842 pacientes adultos con el diagnóstico de BQ (habitualmente mediante broncografía) con una media de 55-56 años fueron incluidos entre 1982 y 1986. Tras 8-12,9 años de seguimiento se analizó la mortalidad en los mismos que fue del 28%. La supervivencia media de los pacientes fue de 8,8 años, lo que la situaba entre la menor calculada para el asma (20%) y la mayor mortalidad calculada para la EPOC (38%), (figura 3). La supervivencia fue menor en hombres (6,8 años) que en mujeres (10,7





**Figura 3.** La gráfica muestra que la supervivencia en pacientes con bronquiectasias (línea de rayas), se sitúa entre la menor calculada para pacientes con asma (línea de puntos) y la mayor observada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (línea continua)<sup>34</sup>

años). Las causas de muerte más frecuentes fueron las de origen cardíaco (22%), la enfermedad de base generadora de las BQ (13%), la presencia concomitante de EPOC (10%), la neumonía (5%) y el asma (2%). Estos mismos autores observaron que los factores que se relacionaban con una mayor mortalidad fueron: ser hombre OR: 1,28 (IC95%: 1,13-1,46), la edad: cada año aumentaba la probabilidad de muerte en un 11% (IC95%: 9-12%) y la presencia de comorbilidades. En este sentido, la presencia de asma como segundo diagnóstico (además del de BQ) incrementaba el riesgo de muerte de forma no significativa en 1,21 veces (IC95%: 0,86-1,71); la presencia de EPOC en 1,31 veces (IC95%: 1,08-1,58); de tuberculosis o sus secuelas: OR: 1,35 (IC95%: 1,02-1,77) y de otros diagnósticos OR:

1,32 (IC95%: 1,12-1,54) siempre respecto a los pacientes en los que no se encontró causa para sus BQ (50%). Ningún tratamiento modificó la supervivencia en el periodo analizado<sup>34</sup>. Por otra parte, un extenso estudio francés sobre 26140 pacientes con oxigenoterapia domiciliaria o ventilación mecánica (estudio ANTADIR) observó que la supervivencia de los 1556 pacientes que fueron diagnosticados de BQ fue de 42-49 meses y se situaba entre la menor para el enfisema, bronquitis crónica, secuelas de tuberculosis, neuromoconiosis y fibrosis pulmonar y la mayor para cifoescoliosis, siendo semejante a la encontrada en pacientes con asma, si bien los pacientes con BQ eran algunos años más jóvenes por término medio (figura 4). Las variables que se asociaron de forma independiente con la mortalidad en

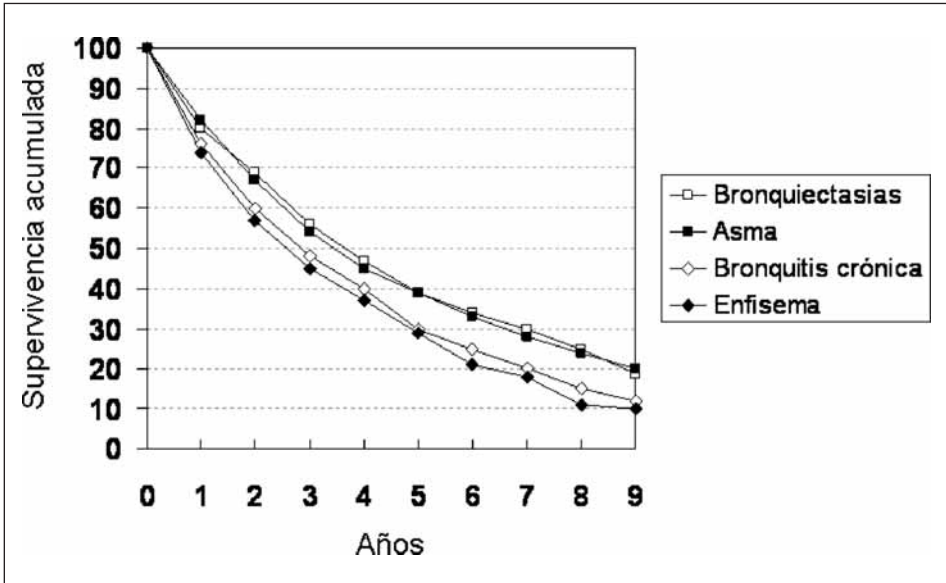


Figura 4. Supervivencia acumulada tras 9 años de seguimiento en pacientes con bronquiectasias. (Adaptado de Chailleux et al)<sup>35</sup>

los pacientes con BQ fueron: el sexo, la edad, el índice de masa pulmonar y la  $pO_2$ <sup>35</sup>.

Tras más de una década de sequía científica al respecto, recientemente algunos estudios de menor calibre han retomado el tema de la mortalidad de las BQ y los factores relacionados. Dupont et al realizaron en 2004 un estudio retrospectivo durante la década de los 90 en 48 pacientes con BQ bilaterales y una edad media de 63 (11) años ingresados por primera vez en la UCI por fallo respiratorio de los que 54% requirió intubación y un 27% ventilación mecánica no invasiva. Nueve pacientes (19%) fallecieron durante el ingreso. La mortalidad al año del ingreso fue del 40%. Las variables que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad fueron: la edad mayor de 65 años (RR: 2,70; IC95%: 1,15-6,29) y el uso de oxigenoterapia domiciliar (RR: 2,52; IC95%: 1,15-5,54). La necesidad de intubación orotraqueal tan solo se

asoció a una mayor mortalidad en el estudio univariado<sup>36</sup>. Muy recientemente Onen et al observaron en 98 pacientes diagnosticados de BQ no debidas a FQ (43,8% idiopáticas) mediante TCAR tras excluir asma y EPOC y seguidos durante 12-51 meses, el fallecimiento de 16 pacientes (16,3%). En todos ellos la causa de muerte fueron las BQ o enfermedades relacionadas con las mismas especialmente la insuficiencia respiratoria terminal. El tiempo medio de supervivencia fue de 44,06 (1,6) meses con una supervivencia acumulada a los 4 años de seguimiento del 58%. Los factores que de forma univariada se asociaron a una mayor mortalidad fueron: una mayor edad, menor índice de masa corporal, mayor disnea, mayor alteración gasométrica, mayor extensión radiográfica y un mayor número de visitas de control médico. Ni el número de agudizaciones, la comorbilidad, la etiología de las BQ, la función pulmonar ni ningún tra-

tamiento administrado tuvieron ningún impacto en la mortalidad de los pacientes. La importante mortalidad observada en estos pacientes podría estar explicada por las características basales de los mismos dado que presentaban un edad avanzada (superior a los 60 años), una obstrucción grave al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>: 45,9%) y una alteración gasométrica importante (pO<sub>2</sub> media de 60 mmHg)<sup>37</sup>.

Otro aspecto importante a considerar es el análisis de la influencia de las BQ en el pronóstico de las enfermedades que las generan. *Katsura et al* observaron en la década de los ochenta en 157 pacientes ancianos con EPOC y oxigenoterapia domiciliar que la presencia de BQ se relacionaba con una mayor mortalidad en el estudio univariado (OR 3,96; p<0,01), si bien esta relación se perdió en el ajuste multivariado. Por otra parte, algunos autores apuntan que la presencia de BQ se relaciona con una mayor mortalidad a los 5 años en pacientes con artritis reumatoide (32 pacientes, 10 fallecimientos) con respecto a un grupo de pacientes con artritis reumatoide sin BQ (32 pacientes, 2 fallecimientos) y otro con BQ sin artritis reumatoide (31 pacientes, 4 fallecimientos). La mayoría de fallecimientos en pacientes con BQ se relacionaron con procesos infecciosos o *cor pulmonale*. A pesar del escaso número de pacientes incluidos en el estudio es reseñable que los factores que se relacionaron con una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con artritis reumatoide y BQ fueron aquellos con mayor artropatía, mayor obstrucción bronquial, historia de tabaquismo, terapia anterior con esteroides y mayor actividad de la enfermedad de base valorada según el número de leucocitos y de inmunocomplejos en sangre periférica<sup>38</sup>. Por último, *Cano et al* observaron en 446 pacientes con insuficiencia respiratoria global en fase estable de los que 33 pacientes presentaban BQ (edad media 67 años, 30,7% FEV<sub>1</sub> y 14,3 años de seguimiento) que las variables asociadas a una mayor mortalidad

fueron la presencia de inflamación sistémica (valorada según la niveles plasmáticos de PCR), la desnutrición según el valor del IMC, la concentración de albúmina, la pO<sub>2</sub> respirando aire ambiente y la utilización de corticoides orales de forma crónica. Los pacientes con BQ fueron aquellos que presentaron un mayor porcentaje de desnutrición (IMC < 20 mg/dl o albúmina < 35 g/l) y mayores niveles de PCR (mayores de 10 mg/l en el 54,5%). Además fueron aquellos que presentaron unos valores de pO<sub>2</sub> más bajos, junto a los pacientes diagnosticados de EPOC<sup>39</sup>.

Además de las limitaciones que los estudios sobre mortalidad en BQ presentan especialmente relacionados con el tamaño muestral o el tiempo de seguimiento, existen otros aspectos no estudiados que merecen consideración: son necesarios estudios multivariados que ofrezcan riesgos ajustados para cada una de las variables relacionadas de forma univariada con la mortalidad en las BQ y por otra parte es necesario incluir en estos estudios nuevas variables que presenten una elevada probabilidad de relacionarse con una mayor mortalidad en estos pacientes como aspectos microbiológicos, datos sobre calidad de vida, presencia de inflamación sistémica, parámetros de inflamación bronquial o pruebas funcionales dinámicas. Por último son necesarios estudios a largo plazo que analicen el efecto de los tratamientos comúnmente utilizados en estos pacientes, especialmente antiinflamatorios, antibióticos, broncodilatadores, rehabilitación pulmonar y los tratamientos quirúrgicos.

En resumen, a pesar de que en la actualidad existen muy pocos datos acerca de la mortalidad en pacientes con BQ, parece lógico asumir que ésta ha disminuido en las últimas décadas como consecuencia del diagnóstico actual de formas menos graves y el avance médico existente que ha hecho

que disminuya la frecuencia de las formas más graves, al menos en el Primer Mundo. Las variables asociadas a una mayor mortalidad se relacionan con una edad más avanzada, la gravedad de la enfermedad de base generadora de las BQ y la presencia de comorbilidades asociadas relacionadas con la vía aérea. Sin embargo, no existen datos con un nivel suficiente de evidencia científica que demuestren ninguna asociación entre el tratamiento

médico y la mortalidad en estos pacientes. En cualquier caso hemos de suponer que el tratamiento correcto de las complicaciones aparecidas, el tratamiento de la enfermedad de base generadora de las BQ y el tratamiento quirúrgico curativo tengan un impacto positivo sobre la evolución, especialmente en términos de morbimortalidad, en los pacientes con BQ no-FQ.

## Bibliografía

1. Martínez-García MA. Bronquiectasias ¿Todavía una enfermedad huérfana?. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 407-9
2. Lynch DA, Newell J, Hale V, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. AJR. 1999; 173: 53-8
3. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. Thorax. 2000; 55: 198-204
4. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Dissociation between lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. Respir Med. 2007; 101:2248-53.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2006. <http://www.ginasthma.com>.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstructive, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1005-8
7. Testa MA, Simonsson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Eng J Med. 1996; 334: 835-40
8. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am J Respir Crit Care Med. 1992; 145: 1321-7.
9. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture; the Spanish example. Eur Respir J. 1996; 9: 1160-6
10. Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, et al. Consistencia interna y validez de la versión española del St George's Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 110-7.
11. 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
12. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function test. Thorax. 2000; 55: 198-204

13. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2002; 20: 581-87.
14. Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax.* 2002; 57: 15-9
15. Ho PL, Chan KN, Ip MSM, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest.* 1998; 114: 1594-8
16. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1754-60
17. Hernández C, Abreu J, Jiménez A, et al. Función pulmonar y calidad de vida en relación con la colonización bronquial en adultos con bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística. *Med Clin. (Barc):* 2002; 118: 130-34
18. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998; 12: 820-4
19. Ho JC, Tipoe G, Zheng L, et al. In vitro study of regulation of IL-6 production in bronchiectasis. *Respir Med.* 2004; 98: 334-41
20. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Inflamación sistémica en las bronquiectasias. Papel del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  como marcador de gravedad. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 8-14
21. Chan SL, Chan-Yeung MM, Ooi GC, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with bronchiectasis. *Chest.* 2002; 122: 2030-37.
22. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007; 132: 1565-72.
23. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* (en prensa).
24. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis. Suppl* 1986; 147: 6-15.
25. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1383-93
26. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: Update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137: 969-78.

27. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Outcome in adult bronchiectasis. *COPD*. 2005; 2: 27-34
28. Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, et al. Present outlook in bronchiectasis: clinical study and factors influencing prognosis. *Thorax*. 1981; 36:659-64
29. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1601-4
30. Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 974-79
31. Wilson R, Pitt T, Taylor G, et al. Pyocianin and 1-hydroxyphenazine inhibit the beating of human respiratory cilia in vitro. *J Clin Invest*. 1987; 79: 221-29
32. Cookson HA, Mason GA. Bronchiectasis-a fatal disease. *Edin Med J*. 1938; 45: 844-54
33. Perry KMA, Kings DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc*. 1940; 41: 531-48.
34. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2784-87
35. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR observatory. *Chest*. 1996; 109: 741-49
36. Dupont M, Gacouin A, Lena H, et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest*. 2004; 125: 1815-20
37. Onen ZP, Gulbay BE, Yildiz ÖA, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Resp Med*. 2007; 101: 1390-97
38. Katsura H, Ogata M, Kida K. Factors determining outcome in elderly patients with severe COPD on long-term domiciliary oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001; 56: 195-201
39. Cano NJ, Richard C, Roth H, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end stage respiratory failure. *Chest*. 2004; 126: 540-6