

# Bronquiectasias: no todo es EPOC y asma en la vía aérea

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA

Unidad de Neumología. Hospital General de Requena

Correspondencia:  
Hospital General de Requena  
Paraje CasaBlanca s/n. 46340 Requena (Valencia)

e-mail: miangel@comv.es

## RESUMEN

Las bronquiectasias no son una enfermedad en vías de extinción. La introducción de las técnicas tomográficas de imagen de alta resolución nos ha mostrado el parénquima pulmonar con una claridad nunca antes conseguida, y con ello, nos ha permitido observar que la frecuencia de las bronquiectasias es más elevada de lo previsto y que incluso las formas cilíndricas de moderado tamaño, más frecuentemente diagnosticadas en la actualidad, son capaces de modificar el pronóstico de las enfermedades que las generan y el deterioro acelerado tanto de la función pulmonar como de la calidad de vida del individuo que las parece. Aún con ello, y probablemente entre otras cosas por el poderoso influjo de otras enfermedades de la vía aérea con mayor "tirón mediático", comercial y epidemiológico como la EPOC o el asma, el clínico no mantiene la suficiente sospecha clínica para las bronquiectasias y muchos pacientes se diagnostican con un retraso importante. Todo ello, unido a que seguimos sin tener pruebas científicas sólidas que soporten la mayoría de las terapias utilizadas en estos pacientes, ha hecho que recientemente la SEPAR haya publicado la primera normativa para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias en un intento por dar algo de luz a lo que hasta el momento no muestra más que oscuridad.

**PALABRAS CLAVE:** Bronquiectasias. Supuración bronquial crónica. Asma. EPOC

## Introducción

*"We see only what we look for,  
we recognize only what we know"*

Merrill Sosman, 1957

La medicina, como casi todo en la vida, funciona por ciclos. Lo que parece importante o está de moda en un determinado momento, no lo es tanto o no reclama el interés en otro y, sin embargo, el problema en cuestión siempre ha estado presente en menor o mayor medida. Las enfermedades de la vía aérea no son extrañas a este fenómeno, y desde hace

algún tiempo son dos las enfermedades que se turnan el liderazgo de la atención, como el rey y la reina de una partida de ajedrez: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. Ambos procesos son sin duda, a la vista de sus características epidemiológicas actuales, de enorme relevancia para el profesional que a diario se enfrenta a ellas, sin bien no es menos cierto que la enorme presión mediática y el gran interés comercial, hacen que en ocasiones tengamos la sensación de que son las únicas enfermedades importantes de las vías respiratorias de nuestros pacientes. La presente revisión se refiere a un viejo demonio que re-

gresa, o mejor, que reaparece, ya que siempre estuvo ahí: las bronquiectasias. Esta enfermedad de las vías aéreas, que sugiere un reducto extinto del pasado, se presenta actualmente como una situación más frecuente de lo esperado y con un impacto mayor del que cabría pensar. Efectivamente, como reza el título, no todo en la vía aérea es EPOC o asma.

## Bronquiectasias: el resurgir de un viejo demonio

Las bronquiectasias tienen una historia de casi dos siglos, desde que en 1819 RTH Laënnec, inventor del estetoscopio y el mismo que utilizó por primera vez términos como enfisema o pneumotórax, describiera con precisión la clínica de un paciente afectado por esta enfermedad. Según sus propias palabras, "Esta enfermedad de los bronquios es siempre producida por un catarro crónico y por otras enfermedades que cursan con largos, violentos y habitualmente repetidos accesos de tos"<sup>1</sup>. Durante el s. XIX y las primeras décadas del s. XX (era preantibiótica) las bronquiectasias fueron una enfermedad con una enorme mortalidad. Perry y King analizaron en 1940 a 400 pacientes con bronquiectasias y observaron que la mayoría de los fallecimientos (un 30% de la muestra tras 2-12 años de seguimiento) se producía antes de la cuarta década de vida a pesar de la introducción a principios del s. XX de algunas técnicas quirúrgicas como la lobectomía, el drenaje percutáneo o el pneumotórax terapéutico<sup>2</sup>. No es de extrañar, por lo tanto, que Cookson y Mason dos años antes pusieran por título a uno de sus trabajos: "Bronchiectasis - A fatal disease"<sup>3</sup>. Las bronquiectasias por entonces presentaban habitualmente formas destructivas y quísticas evidentes, secundarias a procesos infecciosos epidémicos no tratados, que provocaban con rapidez la insuficiencia respiratoria y la muerte del paciente<sup>4</sup>. Con la llegada de la terapia antibiótica, el control de las enfermedades infecciosas y la medicina preventiva, en especial las inmunizaciones en niños, la incidencia de esta enfermedad, en particular sus formas graves y mortales, fácilmente detectables por la clínica y los estudios radiográficos, disminuyeron de forma muy importante en el primer mundo<sup>5</sup>. La creencia de que el uso de

antibióticos había producido prácticamente la extinción de la enfermedad se extendió de forma rápida entre la comunidad científica, y la clínica broncorreica y la obstrucción crónica al flujo aéreo, ambas frecuentes en los enfermos con bronquiectasias, eran confundidas con las que aparecían en otras patologías de la vía aérea como la EPOC, el asma o la bronquitis crónica.

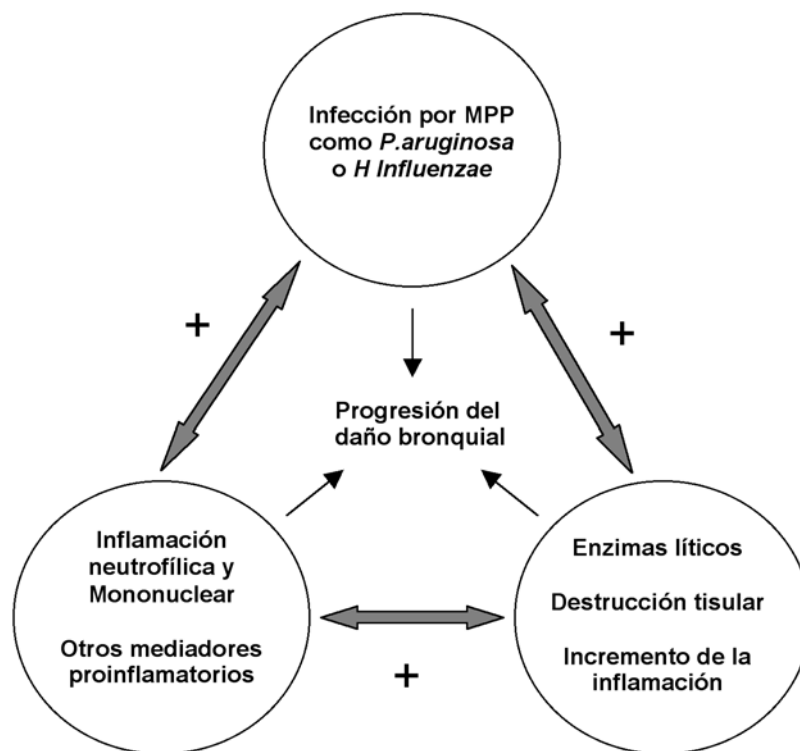
En las últimas dos décadas la situación ha cambiado nuevamente de forma importante. Barker et al en 1988 realizaron una excelente puesta al día del tema poniendo sobre aviso a la comunidad científica al etiquetar a las bronquiectasias como "la enfermedad huérfana"; huérfana de estudios de investigación, especialmente terapéuticos, huérfana de datos epidemiológicos y huérfana de interés de la industria farmacéutica, a pesar de que todo hacía pensar que la prevalencia de esta enfermedad estaba aumentando de una forma clara<sup>6</sup>. Aún hoy en día, 20 años después del famoso artículo de Barker, seguimos sin tener datos epidemiológicos sobre la enfermedad. Sin embargo, son varias las circunstancias que obligan a pensar que su prevalencia sigue en aumento: la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia humana, la era de los trasplantes y del tratamiento inmunosupresor, la eterno regreso de la tuberculosis, y sobre todo la mayor y progresiva longevidad de la población y con ello la cronicidad de las enfermedades respiratorias, que conforman un caldo de cultivo idóneo para la formación de bronquiectasias<sup>7</sup>. Pero si hemos de destacar una causa que de forma clara ha intervenido en el incremento del número de diagnósticos de bronquiectasias en la actualidad, ésta es sin duda la utilización, ya de rutina, de la tomografía computarizada de tórax, en especial de las formas de alta resolución (TACAR) que ha sustituido de forma absoluta a la antigua e invasora broncografía y permiten ver el parénquima pulmonar con un detalle nunca antes conseguido sobre un negatoscopio. Lejos de las formas quísticas y mortales de antaño, la TACAR permite el diagnóstico de formas menos graves de esta enfermedad<sup>8,9</sup>. Actualmente diagnosticamos con más frecuencia pacientes con bronquiectasias cilíndricas, múltiples, de pequeño o moderado tamaño y relacionadas especialmente con la evolución crónica de enfermedades, algunas de ellas sistémicas que han afectado al pulmón. Estas bronquiectasias, sin embargo, a pesar de

sus características más "benignas" precisan de un diagnóstico precoz ya que su importancia radica en que han demostrado influir negativamente en la enfermedad que las genera<sup>10</sup>, en la progresión de la función pulmonar<sup>11</sup> y en la calidad de vida del individuo que las padece<sup>11,14</sup> y su diagnóstico supone una modificación de la pauta terapéutica a seguir.

Hoy definimos las bronquiectasias como una enfermedad que provoca la destrucción progresiva de la pared bronquial con posterior dilatación, como consecuencia del círculo vicioso patogénico compuesto por la colonización/infección, inflamación crónica y destrucción del sistema mucociliar de defensa de la vía aérea<sup>15</sup>. Sigue siendo válido el círculo vicioso patogénico propuesto por Cole et al<sup>16</sup> (figura 1) en la década de los ochenta, así como la clasificación de las bronquiectasias en cilíndricas, arrosariadas y quísticas dependiendo del grado de destrucción-dilatación bronquial ofrecida por Reid a mediados del s XX cuando comparó los hallazgos broncográficos con los histológicos<sup>17</sup>. Se considera que las bronquiectasias son el estadio final de respuesta

pulmonar a una gran cantidad de enfermedades que pueden provocarlas (tabla I). De este grupo heterogéneo de pacientes se diferencian las bronquiectasias debidas a fibrosis quística (FQ), enfermedad que por sus peculiaridades suele estudiarse aparte y sobre la que existe un cuerpo de pruebas científicas más desarrollado. Al resto de bronquiectasias se les denomina no debidas a FQ y suelen estudiarse en conjunto<sup>18</sup>. En cualquier caso, entre el 40-50% de las ocasiones, a pesar de todos nuestros esfuerzos, no somos capaces de descubrir la causa de las mismas<sup>19</sup>. Probablemente estas formas primarias sean debidas a secuelas pulmonares de infecciones en la infancia, no recordadas por los pacientes, a reflujo gastroesofágico, alteraciones larvadas del sistema inmune (alteraciones funcionales neutrofílicas, déficits de subclases de IgG o falta de respuesta humoral a antígenos capsulados, entre otras)<sup>20,21</sup> o enfermedades como la EPOC, probablemente una de las más importantes generadoras de bronquiectasias hoy en día, si bien la comprobación una relación de causalidad entre estas dos entidades es una tarea todavía pendiente<sup>22,23</sup>.

FIGURA 1. Círculo vicioso fisiopatológico propuesto por Cole et al



MPP: microorganismos potencialmente patógenos

TABLA I. Etiología de las bronquiectasias.

|  |  |
|--|--|
| <i>Postinfecciosas</i>                     | Bacterias<br>Mycobacterias<br>Virus<br>Hongos (incluido ABPA)  |
| <i>Alteraciones del sistema mucociliar</i> | Síndromes de disquinesia ciliar<br>Fibrosis quística   |
| <i>Alteraciones bronquiales congénitas</i> | Síndrome de Mounier-Kuhn<br>Síndrome de Williams-Campbell<br>Secuestro broncopulmonar<br>Traqueobroncomalacia  |
| <i>Déficits moleculares</i>                | Déficit de alfa 1 antitripsina<br>Fibrosis quística  |
| <i>Inmunodeficiencias primarias</i>        | Déficits de anticuerpos<br>Inmunodeficiencias combinadas<br>Enfermedades inmunitarias larvadas*  |
| <i>Inmunodeficiencias secundarias</i>      | Tratamiento con quimioterápicos<br>Neoplasias hematológicas<br>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida   |
| <i>Postobstructivas</i>                    | Intrínsecas (tumores, cuerpos extraños, estenosis cicatricial)<br>Extrínsecas (tumores, adenopatías, aneurismas)   |
| <i>Postrasplantes</i>                      | Bronquiolitis obliterante<br>Enfermedad injerto-huesped  |
| <i>Neumonitis postinflamatoria</i>         | Aspiración contenido gástrico<br>Inhalación de gases tóxicos   |
| <i>Enfermedades sistémicas</i>             | Artritis reumatoide<br>Síndrome de Sjögren<br>Espondilitis anquilopoyética<br>Síndrome de Marfan<br>Policondritis recidivante<br>Enfermedad inflamatoia intestinal |
| <i>Otras</i>                               | Enfermedad de las uñas amarillas<br>Síndrome de Swyer-James<br>Panbronquiolitis difusa<br>Asma**<br>EPOC**<br>Sarcoidosis  |

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

\*Incluye déficits inespecíficos de subclases de IgG, alteraciones humorales funcionales o de la función neutrofílica o mononuclear. No han demostrado con claridad ser productores de bronquiectasias, si bien algunos estudios establecen una asociación con las mismas

\*\* Ni el asma (salvo las formas asociadas a ABPA) ni la EPOC (salvo las formas asociadas a déficit de alfa 1 antitripsina) han demostrado con claridad ser productores de bronquiectasias, si bien diversos autores muestran una asociación con estas enfermedades

## Broquiectasias, EPOC y asma: inflamaciones diferentes, enfermedades diferentes

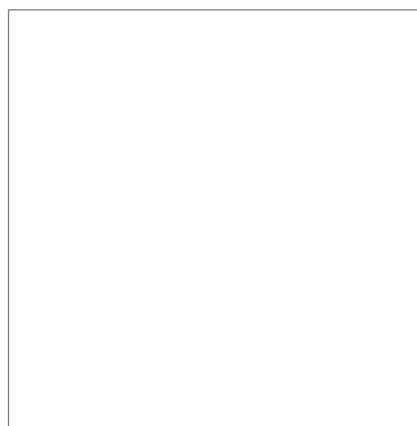
Las bronquiectasias son, por tanto, una enfermedad con entidad propia, no sólo desde el punto de vista diagnóstico o terapéutico sino también desde el fisiopatológico, dado que la inflamación de la vía aérea en pacientes bronquiectásicos es diferente, aunque con algunos puntos en común, a la observada en otras enfermedades como la EPOC o el asma. Diversos estudios han demostrado que en muestras respiratorias (lavado broncoalveolar o muestras histológicas) de pacientes bronquiectásicos nos encontramos con un abundante número de neutrófilos y sustancias proinflamatorias quimiotácticas para neutrófilos (interleukina-8; factor de necrosis tumoral-alfa, leucotrieno B4 o interleukina-1b) o productos proteolíticos segregados por los mismos, pero también con un componente mononuclear abundante con predominio de linfocitos CD4, si bien este último aspecto permanece controvertido<sup>23,24</sup>. Por último se han observado concentraciones abundantes de otras moléculas de adhesión como selectinas, integrinas o ICAM-1/VCAM-1 y metaloproteasas, así como una clara participación del sistema epitelial y del estrés oxidativo<sup>24</sup>. Algunos autores han publicado que esta inflamación es una respuesta exagerada mediada

por un desbalance de citoquinas a una agresión de la mucosa pulmonar previa, habitualmente por colonización de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y en menos ocasiones por mecanismos inmunopatológicos no mediados por una infección previa<sup>25</sup>. Esta situación, en especial la inflamación neutrofílica, está incrementada en las agudizaciones. Un dato importante es que fuera del proceso de agudización o por la acción del tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, la inflamación neutrofílica mejora, pero no llega a desaparecer, quedando por la tanto un remanente crónico y refractario al tratamiento responsable del deterioro progresivo de la función pulmonar del paciente<sup>26</sup>.

Este tipo de inflamación es diferente de la encontrada en el asma (eosinofílica con predominio de linfocitos CD4) y de la EPOC (neutrofílica con predominio de linfocitos CD8), si bien la inflamación observada en las bronquiectasias se asemeja más a la encontrada en la EPOC, lo que explicaría probablemente la relativa corticorresistencia de la enfermedad<sup>27</sup>. Sin embargo, como ya se ha comentado, las bronquiectasias siguen confundiendo con estas dos enfermedades de la vía aérea con excesiva frecuencia. Esta confusión suele deberse a varios factores: primero, y como apunta la primera frase de la presente revisión, "Sólo vemos aquello que buscamos y sólo reconocemos aquello que

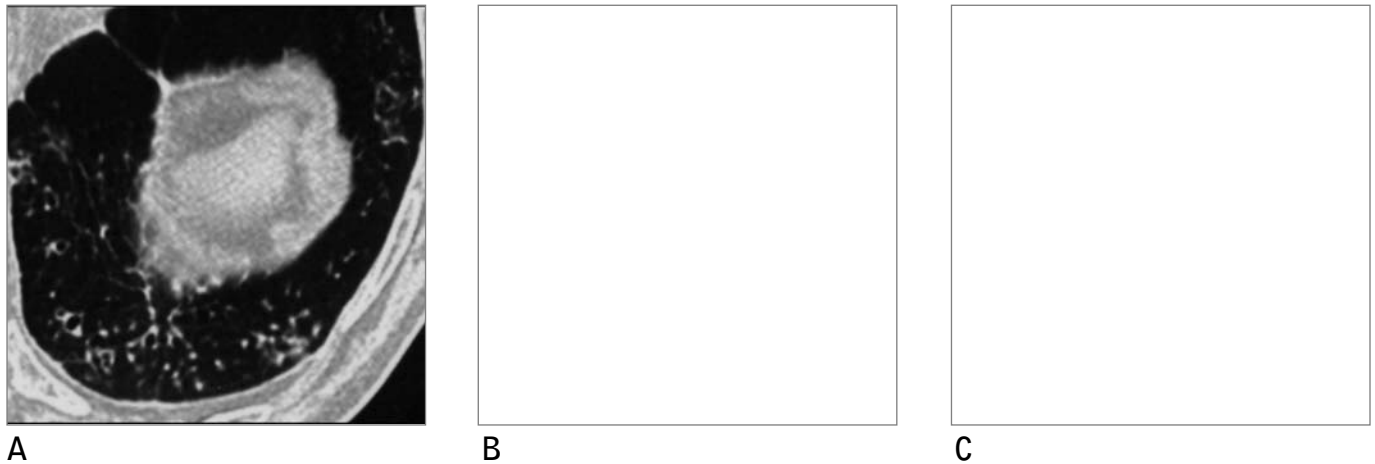


A



B

**FIGURA 2.** Criterios diagnósticos de bronquiectasia mediante tomografía axial computarizada de alta resolución. Aumento del diámetro de la luz del bronquio respecto al del vaso acompañante: A. Bronquiectasias cilíndricas (signo del anillo. Flecha). B. Bronquiectasias quísticas.



**FIGURA 3.** Otros criterios diagnósticos de bronquiectasia mediante tomografía axial computarizada de alta resolución. A. Visualización de un bronquio a menos de 2 cm de la pleura parietal (flecha). B. Engrosamiento de la pared bronquial (flecha). C. Falta de afilamiento del bronquio (flecha)

sabemos". No cabe duda de que la presión comercial y científica del lado de la EPOC y asma condicionan nuestro espectro diagnóstico en las enfermedades de la vía aérea y procesos como las bronquiolitis o las bronquiectasias no se sospechan salvo en cuadros clínicos típicos, menos comunes en la actualidad. En este sentido, un estudio realizado en atención primaria londinense descubrió que el 29% de los diagnósticos de EPOC eran realmente pacientes bronquiectásicos<sup>28</sup>. Por otro lado, está la dificultad que en ocasiones hay de replantear diagnósticos cuando ya hemos etiquetado a nuestro paciente con uno. El paciente que es considerado como EPOC por ser fumador y presentar una obstrucción crónica al flujo aéreo difícilmente será cambiado de diagnóstico, salvo que por otra causa solicitemos la prueba que confirme una alternativa (en las bronquiectasias, una TACAR). Por último, otra razón es que no es posible diagnosticar las bronquiectasias con armas diarias de fácil acceso, como la radiografía de tórax, siendo necesaria actualmente la realización de una TACAR, prueba que presenta una fiabilidad diagnóstica excelente y es considerada hoy en día como el patrón oro (figuras 2 y 3).

### ***EPOC y bronquiectasias. Algo más que una asociación.***

Sin embargo, hay que destacar que no todo son disimilitudes entre estas enfermedades, ya que cada día existe un ma-

yor cuerpo de pruebas científicas de que la EPOC podría ser una de las causas más frecuentes de bronquiectasias, si bien ningún estudio todavía haya encontrado una relación de causalidad entre estas enfermedades (salvo en las raras formas de enfisema por déficit de alfa 1 antitripsina)<sup>29</sup>. Patel et al en 2004 observaron que el 50% de los pacientes con EPOC moderada-grave presentaron bronquiectasias no explicadas por otras causas, de tamaño pequeño, bilaterales, bibasales y cilíndricas, pero de suficiente entidad como para provocar un incremento en la gravedad de las exacerbaciones y un aumento de la inflamación y colonización bronquial. Si la teoría que relaciona una mayor inflamación bronquial y número o gravedad de agudizaciones con un peor pronóstico en los pacientes con EPOC es cierta, es indudable que la identificación precoz de estos pacientes con bronquiectasias, como un fenotipo especial de EPOC, podría suponer un cambio en la estrategia terapéutica temprana de los mismos (20). Nuestro grupo de investigación lleva algún tiempo trabajando en el tema y muestra conclusiones semejantes a las encontradas por Patel et al: el 70% de los pacientes con EPOC grave y el 40% de moderada presentan este tipo de bronquiectasias. Según nuestros resultados, estos pacientes presentan un mayor número de agudizaciones, más visitas a urgencias, peor calidad de vida y mayor disnea, aunque sorprendentemente (o no tanto) no se diferencian en la función pulmonar. Por otro lado, en to-

dos aquellos pacientes en los que se aisló en alguna ocasión *Pseudomonas aeruginosa* (PA) en el esputo presentaron bronquiectasias<sup>21</sup>. Estos hallazgos, no definitorios de causalidad dada la naturaleza trasversal de los datos, plantean también la cuestión sobre la necesidad de solicitar de forma rutinaria una TACAR en aquellos pacientes con EPOC grave, múltiples agudizaciones o colonización crónica por MPP, en especial PA, en busca de la presencia de bronquiectasias.

## Pseudomonas aeruginosa: la gran temida

Casi todas las películas tienen su protagonista malo. En las bronquiectasias el malo de la película probablemente sea la presencia en la mucosa bronquial del microorganismo más devastador en términos pronósticos: *Pseudomonas aeruginosa*. Hoy en día todavía persiste la controversia sobre si PA coloniza la mucosa bronquial de los pacientes con bronquiectasias en la situación más avanzada o si bien esta situación avanzada es como consecuencia de la colonización bronquial previa por PA<sup>11,30,31</sup>. Sea como fuere, la presencia de PA se asocia con un mayor deterioro de la función pulmonar, mayor número de agudizaciones, peor calidad de vi-

da, mayor obstrucción al flujo aéreo, un cuadro clínico más florido y en definitiva, por lo tanto, con una forma más grave y de peor pronóstico de la enfermedad<sup>32-34</sup>. En la tabla II aparecen los cuatro estados en los que PA, y cualquier otro MPP, pueden aparecer en la mucosa bronquial de pacientes con bronquiectasias. De todas estas formas, sin duda la infección bronquial crónica que además de un mayor grado de invasión y de inflamación asocia con un mayor impacto clínico, es la forma más grave y más difícilmente tratable<sup>35</sup>. Uno de los aspectos más importantes de este microorganismo es su enorme capacidad para generar resistencia a los antibióticos, lo que hace que nuestro arsenal terapéutico sea cada vez más limitado y este microorganismo sea cada vez más temido<sup>36</sup>.

## Tratamiento actual de las bronquiectasias

Existe una gran discordancia entre la creciente importancia actual de las bronquiectasias y la escasa evidencia científica en especial en lo que se refiere a aspectos terapéuticos. Es frecuente que nuestros pacientes con bronquiectasias, una vez más, sean tratados como si fueran pacientes con EPOC y asma, y sin embargo, apenas existen pruebas sobre el efecto de tratamientos como los broncodilatadores de ac-

**TABLA II.** Formas de aislamiento, colonización e infección de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos

| SITUACIÓN BRONQUIAL                 | DEFINICIÓN   |
|-------------------------------------|--|
| COLONIZACIÓN BRONQUIAL INICIAL      | Primer aislamiento (cultivo positivo) en una muestra respiratoria en fase estable                          |
| COLONIZACIÓN BRONQUIAL INTERMITENTE | Alternancia de cultivos positivos y negativos con al menos un mes de diferencia y sin recibir antibióticos |
| COLONIZACIÓN BRONQUIAL CRÓNICA      | Tres o más cultivos consecutivos positivos con al menos 1 mes en un periodo de 6 meses                     |
| INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA         | Colonización bronquial crónica con respuesta inflamatoria capaz de producir repercusión clínica            |

**TABLA III.** Antibióticos sistémicos con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* utilizados en pacientes con bronquiectasias y dosis recomendadas.

| ANTIMICROBIANO            |                         | VÍA           | DOSIS ADULTOS  |
|---------------------------|-------------------------|---------------|--|
| Penicilinas               | Ticarcilina             | i.v.          | 1-3 g/4-6 h  |
|                           | Piperacilina/tazobactam | i.v.          | 2-4 g/6-8 h  |
| Cefalosporinas            | Ceftazidima             | i.v.          | 2 g/8 h  |
|                           | Cefepima                | i.v.          | 2 g/8 h  |
| Otros $\beta$ -lactámicos | Aztreonam               | i.v. (ó i.m.) | 1-2 g/8-12 h   |
|                           | Imipenem                | i.v. (ó i.m.) | 1 g/6-8 h  |
|                           | Meropenem               | i.v.          | 1 g/8 h  |
| Aminoglicósidos           | Gentamicina             | i.v. (ó i.m.) | 1-1,7 mg/Kg/8 ó  |
|                           | Tobramicina             | i.v. (ó i.m.) | 3-5 mg/Kg/24 h   |
|                           | Amikacina               | i.v. (ó i.m.) | 1-1,7 mg/kg/8 h ó<br>3-5 mg/Kg/24 h<br>5 mg/kg/8 h ó<br>7,5 mg/kg/12 h ó<br>15 mg/kg/día |
| Quinolonas                | Quinolonas              | Oral          | 750 mg/12 h  |
|                           | Ciprofloxacino          | i.v.          | 200-400 mg/12 h  |
|                           | Levofloxacino           | Oral ó i.v.   | 500 mg/12 h<br>750 mg/24 h   |
| Otros                     | Colistina               | i.v. (ó i.m)  | 2.000.000 UI/8 h   |

a: expresado como piperacilina; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; ( ): vía escasamente utilizada



ción corta o larga, los anticolinérgicos, la ventilación mecánica no invasiva o la teofilina en estos pacientes<sup>7</sup>. Paradójicamente otros tratamientos con mayor soporte científico no se utilizan con tanta frecuencia como es el caso de la fisioterapia respiratoria<sup>35</sup>, los macrólidos<sup>37,38</sup> o los antibióticos inhalados<sup>39-42</sup>. Esta situación deja entrever nuestra inclinación por el tratamiento de las bronquiectasias "por extrapolación" desde otras enfermedades de las vías aéreas a falta de información con suficiente base científica. Este tratamiento "por extrapolación" no debería ser nunca sinónimo de éxito, incluso podría resultar peligroso. Como ejemplo baste recordar que algunos mucoactivos como la DNA-asa, que ha demostrado cierta eficacia en pacientes con FQ, están contraindicados en pacientes con bronquiectasias producidas por otras patologías<sup>43</sup>. Muy recientemente la SEPAR publicó la normativa para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias en la que se incidía en el tratamiento de ocho aspectos fundamentales de esta enfermedad: la causa, si ésta se conoce; la colonización/infección bronquial, las agudizaciones, la inflamación bronquial, el exceso de secreción bronquial, el tratamiento nutricional, el tratamiento quirúrgico y el de las complicaciones aparecidas<sup>35</sup>.

### ***Tratamiento etiológico***

Tras diagnosticar a un paciente con bronquiectasias es importante hacer todos los esfuerzos posibles por intentar identificar su etiología. Este interés radica sobre todo en que hay algunas formas potencialmente tratables, cuyo tratamiento, si bien no consigue que regrese el daño bronquial, sí pueden marcar una mejor evolución. En este sentido, en todo paciente con bronquiectasias siempre debe de investigarse la presencia de un déficit de producción de anticuerpos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, reflujo gastroesofágico, obstrucción bronquial, infección por micobacterias, déficit de alfa 1 antitripsina, y enfermedades asociadas en especial las colágenosis, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades sistémicas<sup>35</sup>.

### ***Tratamiento de la infección/colonización bronquial***

Quizá este sea un aspecto crucial en el tratamiento de las bronquiectasias. Si bien existe escasa literatura al respecto, la normativa SEPAR recomienda que ya en el primer aislamiento en secreciones respiratorias (habitualmente esputo)

de PA deba iniciarse de forma precoz un tratamiento antibiótico agresivo contra este microorganismo, a dosis plenas y durante un periodo de tiempo prolongado. Esta agresividad terapéutica se basa en que, probablemente, es esta la única situación en que tengamos la oportunidad de erradicar a este microorganismo devastador de la mucosa bronquial y no permitir o retrasar su cronificación, situación mucho más compleja desde el punto de vista terapéutico. Debe iniciarse el tratamiento con 750 mg de ciprofloxacino por vía oral durante 3 semanas y confirmar la eficacia del mismo con un cultivo de esputo posterior. La positividad del cultivo de esputo a pesar del antibiótico, obliga a utilizar un tratamiento antibiótico a más largo plazo<sup>35</sup>. Dada la toxicidad de algunos antibióticos por vía sistémica a largo plazo, existen en el mercado algunos antibióticos anti-pseudomonas (tobramicina libre de aditivos y colistimetato de sodio) preparados específicamente para ser inhalados<sup>44,45</sup>. La ventaja teórica de la vía inhalada es que permite su utilización durante un periodo más prolongado de tiempo, con escasos efectos adversos sistémicos y con una mejor penetrancia en las secreciones respiratorias donde el microorganismo se refugia, se multiplica y crea resistencias<sup>36</sup>. La duración idónea de este tratamiento en la colonización inicial no está establecida pero se considera que podría estar entre 3 y 12 meses con controles microbiológicos periódicos.

Una situación de mayor gravedad es la colonización intermitente y en especial la colonización/infección crónica por PA. En estos casos en ocasiones es necesario, además del manejo de las secreciones, la utilización de antibióticos a largo plazo. El objetivo es romper el círculo vicioso de inflamación-infección reduciendo la carga bacteriana y con ello la respuesta inflamatoria. Si bien, aunque se comienza con la administración prolongada de antibiótico sistémico, sus efectos adversos o su relativa baja eficacia hace que en muchas ocasiones debamos sustituirlos o añadir un antibiótico inhalado a largo plazo, sin que exista consenso sobre cuándo detener la terapia y qué posología es la más adecuada para este tipo de pacientes<sup>39-42</sup>, si bien la pauta más frecuente es la de 300 mg/12 horas de tobramicina libre de aditivos o de 1-3 ml de UI/8-12 horas de colistimetato de sodio. Probablemente lo más sensato sea utilizarlos mientras el cociente riesgo/beneficio sea aceptable: el riesgo, valorado por la no infrecuente aparición de efectos adversos

locales (tos, disnea, broncoespasmo, hemoptisis), habitualmente reversibles y los raros casos de oto- y nefro-toxicidad; el beneficio, por la presencia de raros casos de erradicación permanente de PA (habitualmente lo que observamos en una reducción de la densidad de colonias) o la, mucho más habitual, disminución del número de colonias, mejoría clínica objetiva (cantidad de esputo o pruebas funcionales) o subjetiva (calidad de vida o disnea) del paciente. En ocasiones cuando este tratamiento no es suficiente, es necesario añadir tandas intermitentes de antibióticos antipseudomonas orales o intravenosos domiciliarios. Los principales antibióticos antipseudomona existentes aparecen en la tabla III. Para el resto de situaciones, en especial las colonización crónica por otros microorganismos, también muy frecuentes en pacientes con bronquiectasias como *Haemophilus influenzae* o neumococo, no se ha establecido la eficacia del tratamiento inhalado a largo plazo, si bien la características del mismo (gran penetración y escasos efectos adversos) hacen de él un buen candidato para utilizarlo de forma individualizada, en casos especiales. Es importante recordar que, en cualquier caso, para pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, el tratamiento con antibiótico inhalado no presenta una indicación formalmente aceptada y por lo tanto debe solicitarse como medicación de uso compasivo, junto con el nebulizador adecuado.

### *Tratamiento de las agudizaciones*

Las agudizaciones de los pacientes con bronquiectasias es un terreno, aún más si cabe, inexplorado. La literatura existente al respecto es muy escasa por lo que ni siquiera tenemos una idea clara de lo que se entiende por agudización, si bien un estudio reciente ha observado que aquellos pacientes que sufren agudizaciones graves presentan un deterioro más rápido de su función pulmonar<sup>11</sup>. Los antibióticos, la facilitación de la eliminación de secreciones y el tratamiento del broncoespasmo asociado son los tres puntos clave del manejo de las agudizaciones infecciosas de las bronquiectasias. La elección inicial del antibiótico depende del riesgo de colonización por PA (figura 4) y de la presencia de colonización crónica por algún MPP previo, dado que parece que las agudizaciones son causadas con mayor frecuencia por aquellos microorganismos que han colonizado

anteriormente la mucosa bronquial de estos pacientes. Es importante que el antibiótico elegido tenga un alto grado de penetración en las secreciones respiratorias, utilizar dosis plenas y durante un tiempo prolongado, en especial si se trata de PA. Siempre deben solicitarse estudios microbiológicos repetidos de muestras respiratorias (habitualmente esputo) con un antibiograma extenso que incluya antibióticos potencialmente utilizables: quinolonas, beta lactámicos y aminoglucósidos. En casos graves, en especial la agudización por PA, se puede valorar la combinación de antibióticos (habitualmente beta-lactámicos antiPA más una quinolona de nueva generación o un aminoglucósido). Los antibióticos inhalados no han demostrado su eficacia en las agudizaciones<sup>46</sup>.

### *Tratamiento de la inflamación bronquial*

Un aspecto importante en el tratamiento de los pacientes con bronquiectasias es el control de la inflamación bronquial, ya presente en fases muy tempranas de la enfermedad. Este aspecto ha adquirido cierta importancia en los últimos años con la aparición de algunos estudios con pruebas científicas de valor intermedio que han apuntando en el mismo sentido: el tratamiento con anti-inflamatorios como los corticoides inhalados y los macrólidos puede resultar beneficioso en algunos pacientes.

-**Corticoides inhalados.** A pesar de la conocida corticorresistencia de los neutrófilos, célula clave en la inflamación presente en las bronquiectasias, cuatro estudios hasta la fecha, todos ellos aleatorizados parecen demostrar que los corticoides inhalados a dosis elevadas (1000 mcg de fluticasona o 1600 mcg de beclometasona) producen una mejoría de los síntomas de los pacientes, especialmente el volumen de esputo diario y con ello su calidad de vida, si bien no influyen en el deterioro de la función pulmonar ni en el perfil microbiológico del esputo<sup>27,47-49</sup>. Resultados preliminares de nuestro grupo de trabajo sugieren por primera vez en pacientes con bronquiectasias que el tratamiento combinado con broncodilatadores de acción prolongada permite un mejor control de los síntomas con una menor dosis de corticoides inhalados y por lo tanto con una menor probabilidad de efectos adversos<sup>50</sup>.

-Macrólidos. Un aspecto estudiado en los últimos años es el efecto de los macrólidos a dosis antiinflamatorias en pacientes con BQ<sup>51,52</sup>. Su efecto probablemente se deba a la acción inmunomoduladora y a su capacidad de interferir en la formación de biopelículas. La normativa SEPAR aconseja su utilización en caso de infección bronquial crónica por PA no controlable con la terapia habitual. El macrólido mejor estudiado es la azitromicina a dosis de 250-500 mg a días alternos durante periodos de entre 3-6 meses si bien la posología óptima está por determinar<sup>35</sup>.

### Tratamiento de la hipersecreción bronquial

El tratamiento de la hipersecreción bronquial se basa en dos aspectos: la fisioterapia respiratoria y la utilización de mucolíticos. La fisioterapia respiratoria es un tratamiento importante en pacientes hipersecretorios (más de 30 ml/d). Se recomienda la realización de ejercicios respiratorios de una a tres veces al día, después del tratamiento broncodilatador y antes del tratamiento antibiótico inhalado. Entre las diversas técnicas asistidas (drenaje postural, espiración

lenta con glotis abierta, etc) y no asistidas (oscilación de la vía aérea, compresores de alta frecuencia, etc) existentes ninguna ha demostrado ser superior al resto en pacientes con bronquiectasias. En cualquier caso es recomendable enseñarle al paciente las técnicas para que pueda autoadministrárselas en su domicilio y aconsejarle la realización de ejercicio físico aeróbico varias veces por semana<sup>35</sup>.

Existen diversos estudios que analizan la eficacia de los mucoactivos en pacientes con bronquiectasias. Bromhexina, manitol y la solución salina hipertónica han sido los mejor estudiados, consiguiendo beneficios ligeros en estos pacientes<sup>51</sup>. La DNasa ha resultado eficaz en pacientes con FQ pero no en las bronquiectasias por otras causas<sup>43</sup>.

### Tratamiento nutricional

Especialmente indicado en pacientes crónicos con rasgos de desnutrición. Se debe aumentar la ingesta calórica en caso de un índice de masa corporal inferior a 20 Kg/m<sup>2</sup> o pérdidas rápidas en las agudizaciones prolongadas<sup>52</sup>.

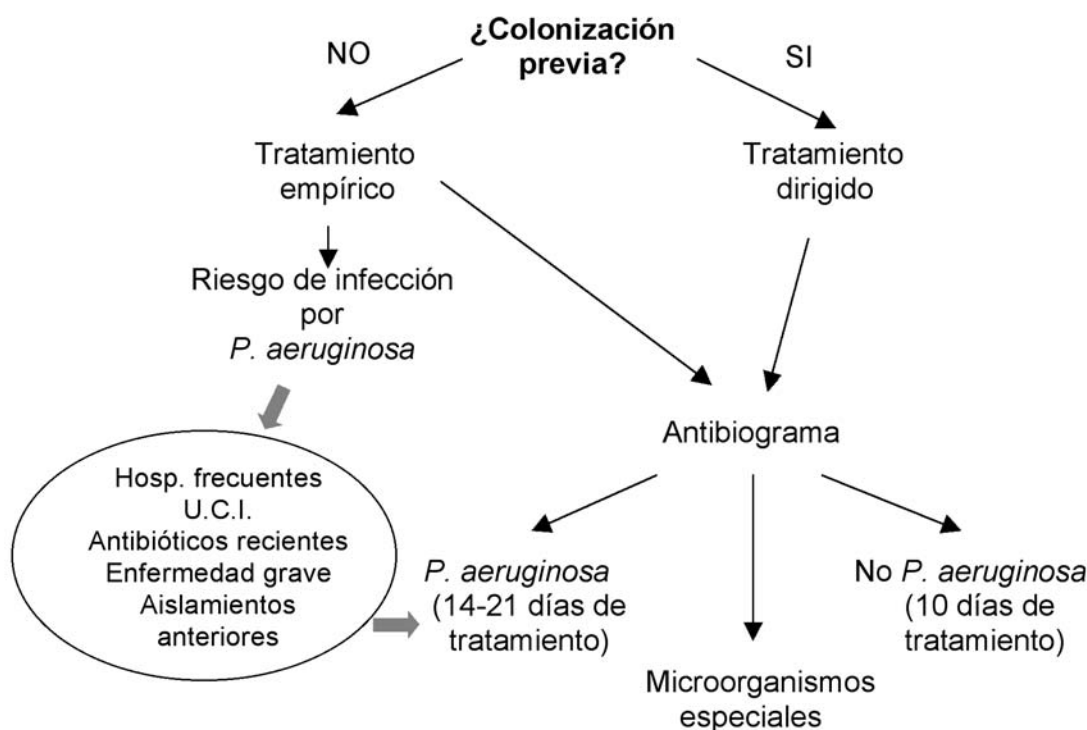


FIGURA 4. Elección del antibiótico en una agudización infecciosa por bronquiectasias

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de resección queda reservado para las bronquiectasias localizadas que producen múltiples agudizaciones o hemoptisis no controlables. En algunos pacientes seleccionados con un gran deterioro clínico-funcional y que cumplan con los criterios de selección estaría indicado el trasplante pulmonar. Los resultados del mismo no parecen diferir con respecto a los alcanzados en otras patologías<sup>53</sup>.

## Tratamiento de las complicaciones

La hemoptisis es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con bronquiectasias y suele ser debida a la frágil neovascularización generada en zonas con un alto grado de inflamación bronquial. Suele ser ligera e indicativa de agudización si bien en ocasiones puede ser grave y precisar de un tratamiento selectivo y urgente mediante embolización de arterias bronquiales o cirugía. Por lo tanto, en pacientes con hemoptisis activa debe de investigarse la presencia de una posible agudización infecciosa y evitar el tratamiento con antibióticos nebulizados<sup>35</sup>.

La insuficiencia respiratoria y el cor pulmonale aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Existen muy pocos datos sobre el tratamiento de estas situaciones en pacientes con bronquiectasias. La oxigenoterapia se aplicará siguiendo las recomendaciones habituales, mientras que el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva debe individualizarse, dado que existen pocos datos que demuestren su eficacia<sup>35</sup>.

En conclusión, las bronquiectasias no debidas a FQ, son un proceso más frecuente de lo esperad y su presencia se relaciona con un pronóstico peor de los pacientes que las padecen. A pesar de que se han desarrollado armas con un gran poder diagnóstico, la progresión de pruebas científicas en el terreno terapéutico no ha seguido un camino paralelo, si bien, los pacientes precisan de un tratamiento específico, en especial cuando sufren la colonización crónica de la mucosa por *Pseudomonas aeruginosa*. En cualquier caso, ninguna pauta terapéutica, por excelente que sea, será útil si el médico no tiene un nivel de sospecha suficiente sobre esta patología y ante un paciente con clínica respiratoria no se acostumbra a pensar que no todo es EPOC o asma en la vía aérea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laënnec RTH. A treatise on the disease of the chest. Forbes J, trans. New York: Library of the New York of Medicine, Hafner Publishing, 1962: 78
2. Perry KMA, King DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc* 1940; 41: 531-548.
3. Cookson HA, Mason GA. Bronchiectasis-a fatal disease. *Edin Med J* 1938; 45: 844-54
4. Konietzko NFJ, Carton RW, Leroy EP. Causes of death in patients with bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 852-858
5. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2784-87
6. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969-978.
7. Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 407-409
8. Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-128
9. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik PP, Siegalman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 437-444
10. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest* 1999; 116: 1063-1074
11. 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.
12. Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Quality of life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739- 745
13. Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. 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; 41:110-117
14. Wilson CB, Jones PW, O'Leary J, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536-541
15. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-1393.

16. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147: 6-15.
17. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233-247.
18. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1254-1262
19. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-1284.
20. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P. Bronquiectasias en mayores de 65 años. Estudio de la concentración de subclases de IgG. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 525-9
21. Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A, García M, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest*. 2005;127:197-204.
22. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-407.
23. Donat Y, Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, et al. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 60
23. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, Kay AB, Durham SR. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998, 53: 685-691
24. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2007;28: 289-96.
25. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396-406
26. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59: 231-236.
27. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* 2006; 100: 1623-1632
28. O'Brien CO, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-642
29. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalencia and impact of bronchiectasis in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1215-1221
30. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601-1604
31. 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
32. Ho P, Chan K, Ip M, Lam W, Ho C, Yuen K, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594-1598
33. Miskiel KA, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260-264
34. Nagaki M, Shimura S, Tanno Y, Ishibashi T, Sasaki H, Takishima T. Role of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in the development of bronchiectasis. *Chest* 1992; 102: 1464-1469
35. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008 (en prensa).
36. Cantón R, Gómez-García E, Fernández-Olmos A. Aspectos microbiológicos de las bronquiectasias. El problema de la *Pseudomonas aeruginosa*. En: *Neumología y Salud SL. Bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística*. Zaragoza; 2008. p 73-95
37. Tsang KWT, HO PI, Chan K, Ip MSM, Lam W, Ho C, Yuen KY, Ooi GC, Amitani R, Tanaka E. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-364
38. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004; 59: 540-5541
39. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-485.

40. 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
41. 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
42. 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
43. O. Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNAse I. *Chest* 1998; 113: 1329-1334
44. Vendrell M, de Gracia J. Antibioticoterapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 41-48
45. ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM. Treatment of bronchiectasis in adults. *Br Med J* 2007; 335: 1089-93
46. Bilton D, Henig N, Morrissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-1510
47. Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121-124.
48. Tsang KW, Ho PL, Lam WH, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723-727.
49. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005; 60: 239-243
50. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Pérez R, Fortea J, Román-Sánchez P. Tratamiento combinado budesonida-formoterol en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quísticas. Un estudio randomizado y ciego. *Arch Bronconeumol* 2007; 33: 121.
51. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001289
52. Olveira G, Padilla A, Olveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis (eds). *Manual de metabolismo y nutrición*. Madrid: Díaz de Santos SA, 2006.p 455-470