

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EFEECTO DE LOS CORTICOIDES INHALADOS EN LOS  
PACIENTES AFECTADOS DE BRONQUIECTASIAS  
CLÍNICAMENTE ESTABLES NO DEBIDAS A FIBROSIS  
QUÍSTICA

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 26 d' Octubre de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Ferrán Morell Brotó
- D. César Picado Vallés
- D. Jaime Martínez González-del Río
- D. Víctor Sobradillo Peña
- D. Benjamín Sarria Chust

Va ser dirigida per:  
D. Miguel Perpiñá Tordera  
D. Pilar Román Sánchez

©Copyright: Servei de Publicacions  
Miguel Ángel Martínez García

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7061-2

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**Facultat de Medicina i Odontologia**  
**Departament de Medicina**

**EFFECTO DE LOS CORTICOIDES INHALADOS EN  
LOS PACIENTES AFECTADOS DE  
BRONQUIECTASIAS CLÍNICAMENTE ESTABLES  
NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA**

**TESIS DOCTORAL**  
**Miguel Ángel Martínez García**

**Directores**  
**Dr. D. Miguel Perpiñá Tordera**  
**Dra. Dña. Pilar Román Sánchez**

**Valencia, 2005**

Prof. D. MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Fe (Valencia)

Dña PILAR ROMÁN SÁNCHEZ, Doctora en Medicina, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Requena (Valencia)

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Efecto de los corticoides inhalados en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a fibrosis quística” ha sido realizada bajo su dirección por el licenciado en Medicina y Cirugía D. Miguel Angel Martínez García

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Valencia a 30 de abril de 2007

Dr Miguel Perpiñá Tordera

Dra. Pilar Román Sánchez

Para los que, a pesar de todo,  
siempre están donde espero.

## AGRADECIMIENTOS

Un trabajo de tal envergadura es impensable realizarlo en solitario. Debo agradecer sinceramente a todas las personas que de una forma u otra han participado en la presente Tesis Doctoral para que ésta finalmente viera la luz:

Al Dr Miguel Perpiñá Tordera, director de la presente Tesis, por su continuo flujo de buenas ideas

A la Dra. Pilar Román Sánchez, directora de la presente Tesis, por facilitarme constantemente mi labor

Al Dr Juan José Soler Cataluña, por guardarme las espaldas cuando el trabajo se hacía difícil

Al Dr Andrés González Molina y a su equipo de trabajo por analizar de forma desinteresada un número casi infinito de muestras

conmigo

A mi amigo el Dr Angel Luis López Ramos, por seguir siendo mi amigo

Al resto de mis amigos, los de verdad, que aguantaron de forma estoica mi repetida explicación del estudio a pesar de no comprender nada

A mi familia, por estar siempre ahí.

Y, fundamentalmente, a Nuria, con quien comparto cada día todo lo que tengo y todo lo que soy.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1. Bronquiectasias: “la enfermedad huérfana”.....	2
2. Corticoides inhalados en las bronquiectasias.....	8
2.1. El modelo de inflamación en las bronquiectasias.....	8
2.2. Marco teórico para el uso de corticoides inhalados en pacientes con bronquiectasias.....	16
2.3. Evidencia disponible del uso de corticoides inhalados en pacientes con bronquiectasias.....	21
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>29</b>
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>33</b>
<b>IV. OBJETIVO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>36</b>
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
1. Diseño del estudio.....	40
2. Fases del estudio.....	40
2.1. Fase de preselección de pacientes.....	41
2.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	42
2.2.1. Criterios de inclusión.....	43
2.2.2. Criterios de exclusión.....	44
2.2.2.1. Exclusión de los pacientes con asma	46
2.2.4. Estudio etiológico.....	48
2.3. Fase de pretratamiento.....	50
2.3.1. Periodo de reducción y supresión.....	51

2.3.2. Periodo de lavado farmacológico.....	52
2.4. Fase de tratamiento.....	52
2.4.1. Definición de exacerbación.....	52
2.4.2. Realización de las pruebas basales.....	54
2.4.3. Asignación aleatoria.....	55
2.4.4. Seguimiento.....	56
2.4.5. Retirada del estudio.....	57
3. Variables a estudio.....	60
3.1 Variable principal.....	60
3.2 Variable secundarias.....	61
3.2.1. Variables funcionales.....	61
3.2.2. Variables clínicas.....	61
3.2.3. Variables analíticas.....	62
3.2.4. Variables microbiológicas.....	62
3.2.5. Agudizaciones.....	63
3.2.6. Efectos adversos.....	63
4. Pruebas complementarias. Justificación y procedimiento.....	64
4.1. TAC de alta resolución de tórax.....	64
4.1.1. Justificación.....	64
4.1.2. Procedimiento.....	68
4.2. Espirometría forzada.....	69
4.2.1. Justificación.....	69
4.2.2. Procedimiento.....	70

4.3. Prueba broncodilatadora.....	72
4.3.1. Justificación.....	72
4.3.2. Procedimiento.....	73
4.4. Medición de volúmenes y capacidades pulmonares..	73
4.4.1. Justificación.....	73
4.3.2. Procedimiento.....	75
4.5. Prueba de difusión del monóxido de carbono.....	76
4.5.1. Justificación.....	76
4.5.2. Procedimiento.....	77
4.6. Volumen de esputo producido.....	77
4.6.1. Justificación.....	77
4.6.2. Procedimiento.....	78
4.7. Cuestionario de calidad de vida.....	78
4.7.1. Justificación.....	78
4.7.2. Procedimiento.....	80
4.8. Medición de la disnea.....	81
4.8.1. Justificación.....	82
4.8.2. Procedimiento.....	82
4.9. Diario de síntomas.....	83
4.9.1. Justificación.....	83
4.9.2. Procedimiento.....	83
4.10. Microbiología del esputo.....	84
4.10.1. Justificación.....	84
4.10.2. Procedimiento.....	87

4.11. Concentración de interleukinas.....	89
4.11.1 Justificación.....	89
4.11.2 Procedimiento.....	90
5. Análisis estadístico.....	92
5.1. Tamaño de la muestra.....	92
5.2. Métodos de análisis de los datos.....	93
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
1. Descripción de la población a estudio.....	96
2. Características basales de la muestra.....	97
2.1. Antecedentes respiratorios.....	98
2.2. Clínica respiratoria.....	99
2.3. Hallazgos en la TACAR.....	100
2.4. Función pulmonar.....	101
2.5. Tratamiento habitual.....	102
2.6. Datos analíticos.....	103
2.7. Datos microbiológicos.....	104
2.8. Datos evolutivos.....	105
2.8. Estudio etiológico.....	106
3. Análisis comparativo de los valores basales.....	107
3.1. Datos generales.....	107
3.2. Hallazgos en la TACAR.....	108
3.3. Datos clínicos.....	109
3.4. Función pulmonar.....	110

3.5. Tratamiento habitual.....	110
3.6. Datos analíticos.....	112
3.7. Datos microbiológicos.....	113
3.8. Calidad de vida relacionada con la salud.....	114
3.9. Exacerbaciones.....	115
4. Análisis del efecto de los corticoides inhalados.....	116
4.1. Efecto sobre la función pulmonar.....	116
4.1.1. Espirometría forzada.....	116
4.1.2. Volúmenes pulmonares.....	122
4.1.3. Tránsito de monóxido de carbono.....	123
4.2. Efecto sobre la disnea.....	124
4.3. Efecto sobre la cantidad de esputo diario.....	125
4.4. Efecto sobre la tos y sibilancias.....	127
4.5. Efecto sobre los requerimientos del tratamiento broncodilatador de rescate.....	128
4.6. Efecto sobre la calidad de vida.....	129
4.6.1. Puntuación total del <i>St George</i> .....	130
4.6.2. Escala de síntomas.....	131
4.6.3. Escala de actividad.....	132
4.6.4. Escala de impacto.....	133
4.6.5. Efecto sobre la calidad de vida en fumadores de menos de 10 paquetes/año.....	134
4.7. Efecto sobre las exacerbaciones.....	137
4.8. Efectos sobre la microbiología del esputo.....	138
4.9. Efecto sobre la inflamación sistémica.....	139

4.9.1. Reactantes de fase aguda.....	139
4.9.2. Citocinas proinflamatorias.....	141
4.10. Efectos adversos.....	142
4.11. Análisis por intención de tratar.....	143
<b>VII DISCUSIÓN.....</b>	<b>145</b>
1. Consideraciones iniciales.....	146
2. Efectos sobre la función pulmonar.....	152
3. Efectos sobre la clínica respiratoria.....	155
3.1. Efecto sobre la producción diaria de esputo.....	155
3.2. Efecto sobre la disnea.....	156
3.3. Efecto sobre otros parámetros clínicos.....	158
3.4. Efecto sobre el uso de $\beta$ 2 a demanda.....	159
4. Efecto sobre la inflamación sistémica.....	160
5. Efecto sobre las exacerbaciones.....	162
6. Efecto sobre la colonización bacteriana del esputo.....	164
7. Efectos adversos del tratamiento.....	165
8. Efectos sobre la calidad de vida.....	167
9. Limitaciones del estudio.....	170
10. Consideraciones finales.....	171
<b>VII-CONCLUSIONES.....</b>	<b>175</b>
<b>VIII-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>179</b>
<b>IX-ABREVIATURAS.....</b>	<b>216</b>
ANEXOS.....	219

# I. INTRODUCCIÓN

*“This affection of the bronchia is always produced by chronic catarrh, or by some other disease attended by long, violent, and often repeated fits of coughing”*

R.T.H Laënnec. 1819

## 1. BRONQUIECTASIAS: “LA ENFERMEDAD HUÉRFANA”

Laënnec realizó, hace casi dos siglos, la primera descripción clínica de un paciente con bronquiectasias <sup>1</sup>. A comienzos del siglo XX se realizó la primera resección quirúrgica con éxito de bronquiectasias <sup>2</sup>. En 1922, Sicard introdujo la broncografía como método diagnóstico estándar <sup>3</sup> y Reid, en la década de los cincuenta, describió y clasificó a las bronquiectasias de una forma aproximada a como las conocemos hoy en día, basándose en la comparación entre los hallazgos histológicos y broncográficos <sup>4</sup>. Hoy se definen las bronquiectasias como la dilatación y posterior destrucción de la pared bronquial, irreversible y en ocasiones progresiva, que se produce como consecuencia de un círculo vicioso patogénico compuesto por la alteración de los mecanismos de defensa local, la infección y la inflamación de la vía aérea <sup>5-7</sup>. El perfil inflamatorio suele estar dominado por dos tipos celulares: los neutrófilos, fundamentalmente en fases de agudización de la enfermedad <sup>8</sup> y las células mononucleares habitualmente linfocitos CD4+ en fase estable junto a decenas de mediadores celulares que modulan la respuesta inflamatoria tanto aguda como crónica y que perpetúan la lesión bronquial <sup>9-23</sup>. Las bronquiectasias se caracterizan clínicamente por expectoración purulenta o hemoptoica frecuente, múltiples agudizaciones de perfil infeccioso y un deterioro progresivo de la función pulmonar habitualmente en forma de obstrucción crónica al flujo aéreo con mala respuesta al tratamiento broncodilatador <sup>24-31</sup>. Hasta en un 40% de los pacientes se puede encontrar hiperrespuesta bronquial <sup>13,32-34</sup> e incluso, en fases avanzadas de la enfermedad, una restricción pulmonar por deterioro marcado del parénquima pulmonar <sup>35</sup>. La disnea suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad y provoca, junto

al resto del cuadro clínico, un deterioro importante de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en estos pacientes <sup>36-42</sup>. En la fase final, la insuficiencia respiratoria y la aparición de cor pulmonale suelen dominar el cuadro clínico <sup>25, 43</sup>.

En la mayoría de los pacientes no diagnosticados las bronquiectasias son procesos silentes. Un estudio concluyó que más del 50% de los individuos sanos pueden presentar dilataciones bronquiales aisladas con criterios radiológicos de bronquiectasias <sup>44</sup> y que en un porcentaje elevado de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma pueden aparecer también de forma difusa pero poco sintomática <sup>32,45,46</sup>. Por ello, la primera manifestación clínica de las bronquiectasias, que suele ser el incremento en la producción de esputo, en ocasiones purulento, suele pasar desapercibida en pacientes fumadores confundiéndose con una bronquitis crónica <sup>47</sup>.

Son múltiples las enfermedades capaces de generar bronquiectasias. El perfil etiológico más frecuente varía según la edad. En personas jóvenes, la fibrosis quística (FQ) <sup>48</sup> las inmunodeficiencias humorales que permiten una infección pulmonar crónica <sup>49-53</sup> y algunas enfermedades sistémicas suelen ser las formas conocidas más frecuentes <sup>24</sup>. En la tercera edad, sin embargo, el perfil etiológico suele estar dominado por procesos residuales o asociados a otras enfermedades pulmonares <sup>54</sup>. Así, en un estudio realizado por nuestro grupo sobre 108 pacientes mayores de 65 años con bronquiectasias no debidas a FQ observamos que las formas postinfecciosas (tanto post-tuberculosas como

tras un proceso necrotizante) fueron las etiologías conocidas más frecuentes (datos no publicados). En cualquier caso, y para cualquier rango de edad, en más del 50% de los pacientes sigue sin conocerse su causa <sup>55</sup>. En este sentido, en los últimos años algunos estudios han ofrecido evidencias sobre la participación de déficits larvados de inmunoglobulinas ya sea por disminución en su concentración o por falta de respuesta a la estimulación (sobre todo algunas subclases de IgG) como posible etiología de parte de estas formas de bronquiectasias idiopáticas <sup>52,53,56,57</sup>. También es necesario destacar el estudio de Patel et al en el que observan que hasta el 50% de los pacientes con EPOC grave presentan bronquiectasias diagnosticadas mediante TAC de alta resolución de tórax. Estas bronquiectasias presentan unas características propias ya que son cilíndricas, basales y su aparición no es achacable a otra etiología que no sea la propia EPOC. Estos pacientes con EPOC y bronquiectasias presentaron mayor inflamación bronquial y agudizaciones más prolongadas, lo que enlazaría con las últimas ideas sobre la participación de las agudizaciones y su gravedad en la historia natural de la EPOC. Las bronquiectasias por lo tanto podrían estar modificando el pronóstico de la enfermedad, aunque se hacen necesarios más estudios que analicen este extremo <sup>45</sup>.

Históricamente, las bronquiectasias han pasado por varias etapas bien diferenciadas desde un punto de vista epidemiológico. En la era preantibiótica su prevalencia y mortalidad fueron muy elevadas, falleciendo los pacientes antes de los 40 años de edad <sup>58</sup>. Esta elevada prevalencia corría paralela a la de algunas

enfermedades infecciosas generadoras de bronquiectasias como la tuberculosis o los procesos pulmonares necrotizantes <sup>59</sup>. Posteriormente, y gracias al desarrollo de la medicina preventiva, especialmente de las inmunizaciones y del tratamiento antibiótico, descendió de forma importante la incidencia de las mismas. Säynäjäkangäs et al <sup>60</sup> observaron un descenso aproximado del 50% en la incidencia de bronquiectasias en Finlandia (diagnosticadas en su mayor parte mediante broncografía) desde 1972 hasta 1992, descenso atribuido por los autores, al mejor control de las infecciones pulmonares. Esta situación de bonanza epidemiológica relajó la atención científica para una patología que se pensó reducto del pasado y condenada a la extinción. Barrer en una puesta al día sobre el tema en la década de los ochenta alertó a la comunidad científica al definir a las bronquiectasias como “una enfermedad huérfana”, ya que había sufrido un olvido científico sobre todo en lo referente a la actualización terapéutica como consecuencia de una supuesta baja prevalencia <sup>27</sup>.

Hoy siguen sin existir estudios que determinen la prevalencia real de las bronquiectasias de una forma fiable <sup>26</sup>. Según la base de datos Medline desde 1975 hasta la actualidad tan solo existen 41 ensayos clínicos referentes a bronquiectasias. Más significativo resulta que la tendencia en los últimos 5 años en la investigación terapéutica de las bronquiectasias es incluso decreciente: tan solo se han realizado trece ensayos clínicos en los últimos cinco años, la misma cifra que la alcanzada en los dos años anteriores (1998-1999). Algunos datos recientes del departamento de salud del Reino Unido nos muestran, sin embargo, que las bronquiectasias presentan un impacto sanitario importante.

Así, el 78% de los pacientes que consultan en urgencias por exacerbación de sus bronquiectasias son hospitalizados mientras que un tercio de los mismos, con una edad media de 60 años, padecen al menos una agudización anual que precisa de hospitalización con una duración media de 10,5 días <sup>61</sup>. Por otra parte, la mortalidad de los pacientes con bronquiectasias se sitúa entre la calculada para la EPOC y el asma (el 25% de los pacientes bronquiectásicos fallecen a los 9 años del diagnóstico) <sup>25</sup>. Sin embargo, según las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, existen escasos estudios con un nivel de evidencia suficiente (al menos ensayos clínicos aleatorizados) que demuestren un efecto beneficioso de fármacos como los  $\beta_2$  de acción corta <sup>62</sup>, los  $\beta_2$  de acción prolongada <sup>63</sup>, los corticosteroides <sup>64,65</sup>, los anticolinérgicos <sup>66</sup>, algunos mucolíticos <sup>67</sup>, las metilxantinas <sup>68</sup>, o de otras terapias como la fisioterapia respiratoria <sup>69</sup>. Algunos de estos tratamientos, sin embargo, siguen administrándose en pacientes con bronquiectasias sin ningún tipo de evidencia científica que lo justifique, tanto en fase estable como en las agudizaciones, de forma similar a como son prescritos en otras patologías de la vía aérea para las que sí han demostrado su eficacia como son el asma, la EPOC o la FQ <sup>70,71</sup>. Esta forma de tratamiento “por extrapolación” sin embargo no debería de ser prueba en ningún caso de eficacia. Baste recordar que la DNA-asa, un mucolítico que ha demostrado cierta efectividad en pacientes con FQ, no es efectivo e incluso podría resultar peligroso en pacientes con bronquiectasias de otro origen <sup>72,73</sup>

En el tercer mundo y en áreas deprimidas sanitariamente del primer mundo, las bronquiectasias siguen siendo una causa importante de morbimortalidad <sup>43,74</sup>. En el mundo industrializado varios factores han hecho que el diagnóstico de bronquiectasias sea un hecho cada vez más frecuente en las últimas décadas: 1) el diagnóstico mediante un método fiable, no invasivo y muy disponible: la tomografía axial computerizada de alta resolución de tórax (TACAR) <sup>75-77</sup>, técnica que ha permitido además una mejor diferenciación de los pacientes con bronquiectasias de otras patologías obstructivas de la vía aérea como el asma o la EPOC, enfermedades con las que las bronquiectasias son confundidas, aún en nuestros días, con excesiva frecuencia <sup>47</sup>, 2) el resurgimiento de viejas enfermedades como la tuberculosis pulmonar o la aparición de nuevas situaciones como el establecimiento de la epidemia del SIDA en la década de los ochenta o el advenimiento de la era de los trasplantes de órganos y del tratamiento inmunosupresor <sup>26</sup> y 3) por último la creciente longevidad de la población que ha permitido un incremento en la cronicidad de las bronquiectasias, y por ende, un aumento en su prevalencia, sobre todo en la población añosa y rural <sup>54</sup>.

## 2. CORTICOIDES INHALADOS Y BRONQUIECTASIAS

### 2.1. El modelo de inflamación en las bronquiectasias

Actualmente no existen dudas de que las bronquiectasias son una enfermedad inflamatoria bronquial y bronquiolar con múltiples posibles orígenes: una alteración primaria de las defensas locales que favorece una infección e inflamación crónica como ocurre en el síndrome del cilio inmóvil <sup>78</sup>; una infección pulmonar inicial cuya inflamación asociada lesiona irreversiblemente la mucosa bronquial y perpetúa el daño como ocurre en las bronquiectasias postinfecciosas <sup>27</sup>; o finalmente un inflamación bronquial inicial como consecuencia de diversas enfermedades sistémicas inmunes que favorece asimismo la lesión bronquial crónica <sup>24</sup>. Sea como fuere, una vez establecidas las bronquiectasias, se genera un círculo vicioso patogénico autopotenciador que se ha venido en llamar “*el círculo vicioso de Cole*” ya que fue descrito por primera vez en la década de los ochenta por este autor <sup>5</sup>. En este modelo patogénico, la persistencia de un cierto grado de inflamación bronquial, a pesar del tratamiento utilizado, produciría un daño progresivo de la pared bronquial que a su vez induciría la presencia de una mayor inflamación cerrando de esta forma el círculo vicioso, que se ve salpicado a lo largo del tiempo por exacerbaciones de perfil infeccioso <sup>6,7</sup>. Según algunos estudios la persistencia de productos inflamatorios producidos por los neutrófilos, sobre todo del tipo elastasas y proteasas, serían los responsables en gran medida de este proceso patogénico ya que conseguirían la “digestión” de

productos estructurales de la pared bronquial como la elastina, la membrana basal, el colágeno o los proteoglicanos<sup>8,9,79</sup>. Por otra parte, e imbricado en este círculo vicioso, la destrucción de los mecanismos de defensa local como consecuencia de la lesión de la pared bronquial y el acúmulo mucoso en la zona inflamada, inducirían a un incremento en la probabilidad de infección por microorganismos potencialmente patógenos, entre los que destacan el *Haemophilus influenzae (HI)*<sup>54</sup>, la *Pseudomonas aeruginosa (PA)*<sup>41,42,80-83</sup> o algunos gram positivos<sup>84</sup>, estos últimos sobre todo en pacientes afectados de FQ<sup>85</sup>. La presencia de estos microorganismos induciría a su vez una mayor inflamación local lo que cerraría nuevamente el círculo vicioso ya comentado<sup>9</sup>, responsable del excedente de mucosidad bronquial que en forma de broncorrea purulenta aparece característicamente en los pacientes bronquiectásicos<sup>26</sup>.

En general, y salvo algunas diferencias encontradas en ciertas patologías específicas generadoras de bronquiectasias<sup>24</sup>, el tipo de inflamación que suele observarse en los pacientes afectados de bronquiectasias presenta un denominador común: una infiltración bronquial por neutrófilos y por células mononucleares fundamentalmente linfocitos CD4+<sup>8,11,12,19</sup>. El predominio de una célula u otra dependerá de la cronicidad de la inflamación observada, con un incremento en el número de neutrófilos en periodos de agudización<sup>8</sup> y un predominio mononuclear, ya descrito hace más de 50 años por Whitwell et al<sup>86</sup>, en fase estable. Otro hecho común en el perfil inflamatorio de las bronquiectasias es la hipertrofia de las glándulas mucosas como consecuencia del ambiente inflamatorio crónico en el que están inmersas y que fueron

descritas por Reid mediante estudios biópsicos <sup>4,87</sup>. Diversos estudios de casos y controles han ido profundizando en el conocimiento de la inflamación bronquial que aparece en las bronquiectasias, delimitando cada vez más y mejor sus características. Lapa da Silva et al realizaron biopsias bronquiales en nueve pacientes con bronquiectasias en fase estable y cuatro controles sanos observando una inflamación crónica compuesta fundamentalmente por linfocitos T (único hallazgo estadísticamente diferente con respecto al grupo control) junto a una escasa cantidad de macrófagos, linfocitos B y neutrófilos (que se encontraban fundamentalmente junto a detritus celulares en el interior de los alveolos) así como una práctica inexistencia de eosinófilos. La mayoría de estas células, sobre todo los linfocitos, se disponían en las cercanías de la membrana basal del epitelio formando folículos, si bien también podían observarse en el interior del epitelio pseudoestratificado y en la submucosa <sup>12</sup>. En 1992 Fahy et al describieron que la secreción excesiva de moco espeso producido por las glándulas mucosas estaba fundamentalmente activada por la propia elastasa neutrófila sobre todo en periodos de agudización, destacando este encima como uno de los mayores responsables de la destrucción producida en el bronquio dilatado <sup>88</sup>. En 1998, Gaga et al, también mediante estudios biópsicos bronquiales en 12 pacientes con bronquiectasias y 11 controles sanos no fumadores ni atópicos observaron que en los primeros existía un incremento de 3,5 veces el número de leucocitos totales (CD45+) con una infiltración importante de linfocitos T (CD3+) sobre todo CD4+ e incluso un pequeño, aunque significativo, aumento del número de eosinófilos activados en relación al grupo control, sin observar cambios en los linfocitos CD8+. Estos mismos

autores añadieron el estudio de algunas citocinas como la interleukina-8 (IL-8), potente quimioatrayente para neutrófilos, cuya concentración fue tres veces mayor en las biopsias de los pacientes con bronquiectasias <sup>11</sup>. Enlazando los resultados del estudio de Fahy et al y Gaga et al, Eller et al observaron que la IL-8 producía un incremento de hasta del 40% de la superficie de las glándulas mucosas <sup>19</sup>.

En los últimos años se ha delimitado con mayor precisión el papel que juegan algunos de los productos celulares ya comentados en la inflamación bronquiectásica ampliando el estudio del espectro de las mismas. Estos estudios parecen confirmar que el reclutamiento de neutrófilos en pacientes con bronquiectasias esta mediado fundamentalmente por la interleukina-8 <sup>15</sup>, por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) <sup>18,21,89-91</sup> y por el leucotrieno B4 (LTB4) <sup>10</sup>, siendo sinérgico el papel de estas moléculas, especialmente las dos primeras. Esta acción quimiotáctica es especialmente potente en periodos de agudización de la enfermedad lo que permite un acúmulo de neutrófilos mayor del habitual en la zona de inflamación-infección incrementando con ello la purulencia del esputo <sup>8</sup>. El papel de otras moléculas también han sido estudiado en este tipo de inflamación, así Owen et al observaron que la fibronectina jugaba un papel fundamental en la adherencia de las células mononucleares a la pared vascular y que por lo tanto podría ser responsable, al menos en parte, del incremento de este tipo celular observado en la zona de inflamación<sup>14</sup>. Por su parte, Centarinni et al en 2000 utilizando el lavado broncoalveolar como muestra respiratoria, observaron que la secreción de productos enzimáticos procedentes de los

neutrófilos y capaces de generar daño en la pared bronquial como la elastasa pulmonar, algunas mieloperoxidasas o diferentes formas de radicales libres estaba incrementada en aquellos pacientes con colonización crónica por algún microorganismo patógeno, lo que venía a apoyar el mecanismo patogénico de lesión de la pared bronquial promulgado por Cole dos décadas atrás <sup>91</sup>. En el mismo sentido, Angrill et al en 2001, en un estudio realizado en el lavado broncoalveolar de 49 pacientes con bronquiectasias estables encontraron, de acuerdo con estudios anteriores, un aumento en el número de neutrófilos, incrementos en las concentraciones de elastasa; mieloperoxidasa; FNT- $\alpha$ , IL-8 e IL-6 con respecto a un grupo control, siendo mayores estas concentraciones en pacientes con colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos <sup>9</sup>. Más recientemente Patel et al han observado que en pacientes con EPOC y bronquiectasias existía una mayor concentración de IL-8 e IL-6 en esputo así como una mayor colonización bacteriana <sup>45</sup>.

Parece lógico pensar que si la base patogénica de las bronquiectasias es una inflamación crónica con destrucción progresiva de la vía aérea, este grado de inflamación podría relacionarse con el deterioro funcional o clínico en estos pacientes. Efectivamente, algunos autores han evidenciado correlaciones significativas entre la concentración de algunas citocinas u otras moléculas proinflamatorias y algunos aspectos clínicos o funcionales en pacientes afectados por bronquiectasias <sup>23,79,92</sup>. Tsang et al en 2000, observaron que la concentración de elastasa pulmonar en esputo correlacionaba de forma significativa con la extensión pulmonar, obstrucción al flujo aéreo y la cantidad

de esputo producido por pacientes con bronquiectasias estables clínicamente <sup>79</sup>. También la E-selectina, conocida molécula de adhesión, ha sido correlacionada con estos mismos parámetros de gravedad en las bronquiectasias<sup>92</sup>. Las moléculas de adhesión, responsables en parte de la llegada del flujo de neutrófilos y otras células al lugar de inflamación, han sido objeto reciente de estudio en pacientes con bronquiectasias tanto en muestras respiratorias como en sangre periférica, observándose un aumento en la concentración en esputo de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y en suero de la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 y de la endotelina-1, esta última con una correlación significativa con la producción de esputo diario sobre todo en pacientes con una colonización crónica por PA <sup>23,92</sup>.

Un hecho destacable en la inflamación bronquial existente en pacientes afectados de bronquiectasias es la persistencia de la misma a pesar del tratamiento antibiótico o antiinflamatorio, base del daño bronquial crónico, y de la evolución negativa de la enfermedad en muchos casos. Este fenómeno ha sido estudiado fundamentalmente mediante el análisis en aire exhalado de productos relacionados con el estrés oxidativo, siendo el óxido nítrico (ON) la molécula mejor analizada. Si bien el número de estudios es reducido, no parece existir acuerdo en relación a la concentración de ON existente en el aire exhalado de pacientes con bronquiectasias. Kharitonov et al observaron que los niveles de ON estaban incrementados en el aire exhalado de 79 pacientes con bronquiectasias en relación a 20 controles y que además estos valores correlacionaron con la extensión de las bronquiectasias en estos pacientes <sup>93</sup>.

Sin embargo Tsang et al observaron en 109 pacientes con bronquiectasias y 78 controles que no existía diferencias en la concentración de ON entre ambos grupos e incluso que en aquellos pacientes con colonización crónica por PA era inferior a la del grupo control <sup>94</sup>. La discrepancia entre estos estudios podría deberse a la variabilidad individual existente en esta medida, al cambio en la misma conocido con el grado de obstrucción al flujo aereo existente o a la etiología de las bronquiectasias, ya que algunos autores han observado un característico descenso del ON en aire exhalado en pacientes con enfermedad del cilio inmóvil <sup>78,95</sup> o FQ <sup>96,97</sup>.

Otra molécula que forma parte del estrés oxidativo y que ha sido objeto de estudio es el peróxido de hidrógeno en aire exhalado en pacientes con bronquiectasias. Se ha observado que su concentración está incrementada en aquellos pacientes con colonización crónica por PA y que se correlaciona con la extensión de la enfermedad, con el grado de obstrucción bronquial al flujo aéreo y con el número de neutrófilos en el esputo. Un hecho especialmente importante es que la concentración de peróxido de hidrógeno exhalado, marcador indirecto de inflamación neutrofílica, no se modificaba con el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio, lo cual venía a apoyar la idea ya comentada, de un porcentaje de inflamación refractaria que podría jugar un papel crucial en el pronóstico de la enfermedad <sup>98</sup>. Por último, otra molécula relativa al estrés oxidativo también estudiada ha sido el monóxido de carbono en el aire exhalado, observándose que en 42 pacientes con bronquiectasias estaba aumentada su concentración de forma significativa con respecto a 32 controles y que, al igual de lo ocurrido con

el peróxido de hidrógeno, ésta no se modificaba con la utilización de corticoides inhalados (CI) <sup>99</sup>.

Si bien se acepta que la infección-inflamación bronquial en pacientes con bronquiectasias está compartimentalizada en el pulmón y que no suelen existir correlaciones entre los niveles de diferentes productos inflamatorios analizados en suero y esputo <sup>9</sup>, algunos estudios han encontrado niveles elevados de ciertos reactantes de fase aguda, células inflamatorias o algunas citocinas en el plasma o suero de estos pacientes. Así, Wilson et al observaron en 87 pacientes con bronquiectasias estables que hasta el 30% presentaba un incremento en la concentración sérica de proteína-C reactiva, hasta el 15% presentaba un incremento en el número de leucocitos totales y de neutrófilos circulantes, que el 33% de los pacientes presentaron un incremento de la velocidad de sedimentación globular y que el 49% y el 12% presentaron incrementos significativos en la concentración de IgA e IgG respectivamente. Por otra parte, algunos de estos marcadores se correlacionaron con ciertos parámetros de gravedad de las bronquiectasias como la extensión de las mismas y la función pulmonar, incluso correlacionaban con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en estos pacientes. En contrapartida, los niveles de estos marcadores no se modificaban con el tratamiento antibiótico <sup>100</sup>. Angrill et al estudiaron la concentración sérica de algunas citocinas proinflamatorias observando que existía en un porcentaje significativo de pacientes un incremento en la concentración sérica de FNT- $\alpha$ , IL-6 e IL-1b <sup>9</sup>. Por último ya ha sido comentado el incremento en el suero de algunos pacientes con

bronquiectasias de la concentración de ICAM-1, E-selectina y endotelina-1 y su correlación en algunos casos con algunos parámetros clínicos o funcionales como la cantidad de esputo producido en 24 horas o la extensión de las bronquiectasias sobre todo en pacientes con colonización crónica por PA <sup>23,92</sup>. Se podría hipotetizar que en las formas con un mayor grado de inflamación local, existiría un mayor grado de inflamación sistémica por desbordamiento de los marcadores inflamatorios desde el pulmón y que, por lo tanto, la presencia de estos marcadores en el suero o plasma de los pacientes podría ser un buen marcador de gravedad de las bronquiectasias. En este sentido nuestro grupo de trabajo esta llevando a cabo un estudio con un amplio número de pacientes con bronquiectasias en fase de estabilidad clínica en el que se concluye que los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  parecen correlacionarse de forma significativa con la extensión de las mismas, la obstrucción al flujo aéreo y la presencia de insuficiencia respiratoria y que por lo tanto podría utilizarse como un marcador de gravedad de fácil obtención y no invasivo de las bronquiectasias.

## **2.2. Marco teórico para el uso de corticoides en las bronquiectasias.**

Los glucocorticoides (GC) son los antiinflamatorios más potentes que se conocen. Han sido utilizados en el asma desde hace décadas con un éxito innegable <sup>101-104</sup> y en los últimos años en la EPOC con resultados dispares <sup>105-</sup>

<sup>109</sup>. Parece que esta discordancia en la efectividad de los GC viene marcada fundamentalmente por el diferente perfil inflamatorio de ambas entidades. En el asma la inflamación es de predominio eosinófilo-linfocítico CD4+ <sup>110</sup> mientras que en la EPOC las células predominantes son el neutrófilo y los linfocitos CD8+ supresores <sup>111</sup>. En las bronquiectasias, con una inflamación de predominio neutrofílico pero con abundantes linfocitos CD4+ activadores, los efectos de los GC han sido poco estudiados si bien, al menos teóricamente, es esperable una resistencia de la inflamación neutrofílica y cierta sensibilidad de la inflamación mononuclear CD4+, célula más frecuente en el perfil inflamatorio observado en las bronquiectasias no agudizadas <sup>11</sup>.

Parece ya bien establecido que los GC ejercen su acción a través de su unión y activación posterior a un receptor específico situado en el citoplasma de múltiples estirpes celulares <sup>112,113</sup>. El GC atraviesa la membrana celular gracias a su carácter lipofílico. Tras la unión con el receptor, el complejo corticoide-receptor entra en el núcleo celular y actúa como factor de transcripción, fijándose al ADN en la región promotora de los genes sensibles a los GC <sup>114-117</sup>. Esta interacción con el ADN supone la activación o supresión del gen sensible y con ello un aumento o descenso en la producción del ARN mensajero de diversos productos, entre ellos diversas citocinas antiinflamatorias que consiguen disminuir la respuesta inflamatoria <sup>118</sup>. Otro mecanismo de acción importante de los GC es el bloqueo del receptor NF-kB nuclear cuya principal función es la amplificación de la respuesta inflamatoria al unirse a ciertas citocinas proinflamatorias <sup>119</sup>. Un tercer mecanismo de acción es la influencia sobre la

proteína I kappa  $\alpha$  (I $\kappa$ B  $\alpha$ ) que se asocia en el citoplasma al factor de transcripción nuclear NF-kB impidiendo su traslocación al núcleo <sup>120</sup>. En resumen, los GC mediante diferentes mecanismos de acción dificultan la transcripción de algunos genes inflamatorios y facilitan la transcripción de otros genes antiinflamatorios como la lipocortina-1, las endonucleasas y la endopeptidasa neutra <sup>121-123</sup>. Estos mecanismos de acción no son igual de eficaces en todas en todas las células diana, así parece funcionar mejor en las células más implicadas en procesos alérgicos mediados por eosinófilos, citocinas de perfil Th2 y linfocitos CD4+ <sup>124-126</sup> y peor en los procesos mediados por neutrófilos, macrófagos, linfocitos CD8 o citocinas de perfil Th1 <sup>127-130</sup>.

Como ya ha sido comentado, las bronquiectasias en fase de estabilidad clínica presentan una inflamación de carácter mononuclear CD4+ y neutrofílico <sup>11</sup> mientras que en fase aguda existe un incremento importante del número de neutrófilos y de la concentración de sus productos celulares proinflamatorios, con poca importancia relativa de otras células como los eosinófilos y los macrófagos <sup>8</sup>. Diversos autores han analizado cómo actúan los GC tanto “in vivo” como “in vitro” sobre las diversas células y citocinas predominantes en este tipo de inflamación. Las conclusiones de estos estudios podrían resumirse en los siguientes puntos:

-La efectividad de los GC sobre la proliferación y función de los neutrófilos permanece discutida. Algunos estudios demuestran un descenso en la concentración de quemoquinas quimioatrayentes de neutrófilos como la IL-8 o el

FNT- $\alpha$  (que amplifica la potencia de la IL-8)<sup>131,132</sup>, lo cual debería traducirse en un descenso en el número de neutrófilos en el lugar de inflamación, término este último que no siempre se confirma<sup>133</sup>. La explicación a este fenómeno podría estar, según algunos autores, en la disminución en la apoptosis o muerte programada celular neutrófilica producida por los GC y que, teóricamente, podría provocar una perpetuación de la inflamación neutrofílica como mecanismo paradójico<sup>129,130</sup>. Con todo ello, la idea más aceptada hoy en día, es que la inflamación de perfil neutrofílico es córtico-resistente en su mayor parte.

-Más acuerdo existe sobre el efecto de los GC sobre la estirpe linfocítica. Algunos autores concluyen que los GC producen una disminución en el número de linfocitos totales (CD3+) fundamentalmente a cargo de la disminución de los linfocitos CD4+ (célula clave en el perfil inflamatorio de las bronquiectasias en periodo de estabilidad clínica) sin modificación del número de linfocitos de la estirpe CD8+ supresores, lo cual supone un descenso del cociente CD4/CD8. Este efecto parece producirse gracias a la inhibición de algunos genes productores de quemokinas linfoatrayentes segregadas por diversas células de estirpe epitelial y otras células pulmonares estructurales o macrofágicas<sup>134-136</sup>.

-Otros efectos destacables de los GC serían una disminución en el número de macrófagos (CD68+), con dudosa acción sobre la concentración de metaloproteasas de los macrófagos sobre todo del tipo TIMP-1 y TIMP-9<sup>137,138</sup> o la promoción de sustancias con carácter antiinflamatorio como la IL-10 segregada por los linfocitos CD8+ o del antagonista del receptor de la IL-1 y la

IL-6<sup>136</sup>. Por último, se ha estudiado la existencia de algunos genes codificadores de proteínas sensibles in vitro a la acción de los corticoides, entre los que destacan, los genes de las metaloproteasas 1,3,4 sustancias quimioatrayentes de monocitos; el gen de la óxido nítrico sintetasa (iNOs), los genes de algunas moléculas de adhesión como la endotelina-1, la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) o la E-selectina y por último el gen de la IL-6, citokina antiinflamatoria<sup>120</sup>. A todos estos efectos habría que añadir otros de peso demostrado en la cuantificación del efecto global de los GC sobre diferentes patologías de la vía aérea como que, en particular, el propionato de fluticasona parece inhibir el daño de algunos microorganismos como la PA sobre el epitelio bronquial<sup>138</sup>, o que los GC inducen un incremento de la acción de los receptores agonistas adrenérgicos tipo 2<sup>139-141</sup> y por último a la disminución de la secreción bronquial como consecuencia de la inhibición de las glándulas mucosas<sup>142</sup>

Los CI fueron introducidos por primera vez en el arsenal terapéutico de la patología obstructiva de la vía aérea superior, particularmente del asma, hace unas décadas en un intento por evitar los graves efectos adversos de los corticoides orales pero sin pérdida de eficacia terapéutica<sup>143</sup>. Con el paso del tiempo, las indicaciones de los CI ha ido extendiéndose, con mayor o menor evidencia científica, a otras patologías de la vía aérea como la EPOC<sup>107-109</sup>, la FQ<sup>144-153</sup> o las bronquiectasias<sup>154-156</sup>. Existen en el mercado diferentes tipos de CI, siendo actualmente la beclometasona, la budesonida y el propionato de fluticasona (PF) los más utilizados<sup>157,158</sup>. El PF es un CI sintético aparecido

como alternativa terapéutica al dipropionato de beclometasona y a la budesonida, con el doble de potencia que los anteriores <sup>159</sup>. Según diversos estudios, el PF por vía inhalada, ha demostrado conseguir la inhibición de la quimiotaxis de neutrofilos <sup>160</sup> y la inhibición en la producción de algunas citocinas como la IL-1b; IL-6 y la IL-8 producidas por macrófagos y linfocitos en pacientes con EPOC <sup>161,162</sup>; la reducción en la síntesis de IL-6 y IL-8 por células epiteliales en la FQ <sup>138</sup> y una la disminución en los parámetros de inflamación sistémica en pacientes con EPOC <sup>163</sup>. Culpitt et al demostraron que el PF producía un incremento en las defensas pulmonares contra la elastasa neutrófila <sup>164</sup>. Sin embargo, como ya ha sido comentado, este poder antiinflamatorio podría verse compensado por el decremento en la apoptosis de neutrófilos también observado en la acción del PF <sup>127</sup>.

## **2.2. Evidencia disponible sobre el uso de corticoides inhalados en las bronquiectasias**

Existen muy pocos estudios que analicen al efecto de los CI sobre la inflamación bronquial por bronquiectasias no debidas a FQ y algunos otros que tratan el tema de forma incompleta <sup>93,98,99,155</sup>. A pesar de ello, es una práctica clínica habitual el uso de estos fármacos a diferentes dosis, no exentos de efectos adversos, de forma frecuente en pacientes con bronquiectasias sin una evidencia clara que lo justifique. Según los datos extraídos de diferentes

estudios realizados en pacientes con bronquiectasias, hasta el 50% de los mismos (y hasta el 44% de los pacientes con FQ) utilizaban de forma sistemática CI a diferentes dosis, habitualmente altas<sup>70,71</sup>

Hoy en día parece clara la falta de utilidad del tratamiento con GC orales a largo plazo. Wiggins et al demostraron que los GC orales conseguían disminuir algunos parámetros de inflamación en el esputo de pacientes con bronquiectasias<sup>165</sup>. Sin embargo, Auerbach et al en un estudio realizado sobre pacientes con bronquiectasias debidas a FQ demostraron que los corticoides orales a una dosis de 2 mg/kg de prednisona a días alternos mejoraban algunos parámetros como la función pulmonar y la morbilidad de los pacientes, pero producían un incremento paralelo del número y gravedad de los efectos adversos que llegaban a hacerse intolerables tales como cataratas, retraso en el crecimiento en niños, intolerancia a la glucosa y fracturas patológicas, por lo que estos autores concluyeron que no debían ser administrados en estos pacientes más allá de seis meses<sup>166</sup>

Dado que las bronquiectasias son una enfermedad crónica probablemente irreversible y en ocasiones progresiva que precisa de un tratamiento de base a largo plazo, algunos autores se han interesado por el efecto de los CI en pacientes con bronquiectasias debidas o no como a FQ<sup>144-156</sup>. En relación a la FQ, son nueve los ensayos clínicos con un nivel de evidencia científica suficiente con un total de 266 individuos analizados entre 7 y 45 años y que resume la colaboración Cochrane en su revisión periódica, no

pudiendo establecer conclusiones debido a la heterogeneidad de los mismos <sup>167</sup>. Se observaba, en cualquier caso, como un hecho común, una falta de mejoría en la función pulmonar con el uso de cualquier CI, a cualquier dosis y durante cualquier periodo de tiempo. En algunos estudios aparecían mejorías discretas de algunos parámetros clínicos como la tos, la disnea o la hiperreactividad bronquial, pero casi siempre acompañado de un incremento en el número de efectos adversos sobre todo en niños, situación esta última, que produjo incluso la conclusión precoz de uno de estos estudios por la aparición de un porcentaje elevado de nuevas colonizaciones por PA en el grupo tratado <sup>168</sup>.

Existen en la literatura todavía menos datos en relación al efecto sobre las bronquiectasias no debidas a FQ. Gaga et al observaron en un estudio realizado sobre un pequeño número de biopsias bronquiales de pacientes que padecían bronquiectasias no debidas a FQ que aquéllos (n=6) que tomaban CI (entre 400 y 1200 µg) presentaron un menor número de linfocitos totales CD3+ como consecuencia fundamentalmente de una disminución de hasta el 50% del número de linfocitos CD4+. Sin embargo, y a pesar de que también disminuyó hasta en un 50% el número de células con receptores para la IL-8, no fueron capaces de demostrar una disminución en el número de neutrófilos ni de macrófagos en las muestras histológicas estudiadas <sup>11</sup>. Otros estudios han analizado el efecto de la administración de CI en la concentración de radicales libres en aire exhalado, medida indirecta de inflamación, en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ <sup>93,98,99</sup>. Tsang et al observaron que los pacientes con colonización crónica por PA tenían una

concentración de ON inferior a los controles y que el tratamiento con 1000 µg de PF inhalado durante 52 semanas en 30 pacientes con bronquiectasias no hacía disminuir esta concentración <sup>17</sup>. Además la concentración de ON no se correlacionaba con los parámetros de extensión, clínicos ni funcionales. Sin embargo Kharitonov et al observaron que la concentración de ON estaba elevada en 20 pacientes con bronquiectasias en relación con 79 controles (285 ppb vs 89 ppb) pero que aquellos pacientes que tomaban CI no presentaban disminuida esta concentración. Los autores explicaban esta falta de efectividad a una inflamación subyacente resistente a corticoides y a una falta de efectividad de los corticoides sobre el ON producido por las propias bacterias <sup>93</sup>. En el mismo sentido, Loukides et al observaron que el tratamiento con PF no produjo descensos apreciables en la concentración de peróxido de hidrógeno, otros radical libre, en 30 pacientes con bronquiectasias en comparación con un grupo control del mismo tamaño <sup>98</sup>.

Otros autores han estudiado la posibilidad de el efecto de los CI sobre la inflamación bronquial en pacientes con bronquiectasias tenga una traducción positiva en los parámetros clínico-funcionales. En este sentido, existen sólo 3 estudios con suficiente validez, dos de ellos realizados por un mismo grupo de investigadores. Elborn et al en 1992 estudiaron los efectos clínicos de la administración de 1500 µg al día de beclometasona inhalada durante seis semanas en 15 pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ (casi todos diagnosticados por broncografía) en un estudio con placebo, aleatorizado, cruzado y doble ciego. Concluyeron que el tratamiento con este CI produjo una

disminución significativa del 18% (27,3 g vs 22,3 g;  $p=0,003$ ) de la cantidad de esputo producido al día, valorado según el peso del mismo mediante una balanza electrónica, una disminución de la tos, valorada de forma subjetiva por el paciente mediante una regla de 75 mm y por último una discreta mejoría funcional del flujo espiratorio máximo matutino (-12 l/min;  $p=0,03$ ) y del VEMS (-110 ml;  $p=0,03$ ) probablemente sin significado clínico. No hubieron cambios, sin embargo en la CVF, ni las sibilancias o disnea percibida por el paciente (también valoradas analógicamente en una escala de 75 mm). Tampoco se observaron diferencias en el número o gravedad de los efectos adversos en los pacientes siendo todos ellos reversibles al ser utilizada una cámara espaciadora. Este estudio, con resultados esperanzadores, ya que encontraba mejorías significativas en dos de los tres parámetros que más influencia tienen en la CV de estos pacientes (la broncorrea y la obstrucción al flujo aéreo) presentaba algunas limitaciones importantes referidas fundamentalmente al escaso tamaño muestral y al corto tiempo de seguimiento de los mismos <sup>154</sup>. Mejor diseñados fueron los dos estudios realizados por el grupo de Tsang et al. En el primero de ellos, publicado en 1997, fueron estudiados 24 pacientes con bronquiectasias estables en los que se aleatorizó 1000 µg de PF durante 4 semanas frente a placebo observando una reducción en el esputo de algunos parámetros inflamatorios como la densidad leucocitaria, sin observar cambios en otros como la concentración de IL-8, LTβ4 o IL-1β ni en la colonización crónica por PA, en los parámetros funcionales, aunque no se estudiaron las posibles repercusiones clínicas. Este hecho llevo a pensar a los autores sobre la presencia de una inflamación bronquial subyacente resistente, al menos en parte, a la acción de

los CI <sup>155</sup>. En el último de estos estudios del grupo de Tsang et al, publicado recientemente, se administró 1000 µg de PF durante 12 meses a 86 individuos con bronquiectasias estables en un estudio controlado con placebo y aleatorizado, comprobándose que existía una reducción significativa de la cantidad de esputo producido al día (OR 2.5; p=0.003), pero no en el número de exacerbaciones, en los parámetros funcionales o en la purulencia del esputo, si bien en el análisis de subgrupos, observaron que aquellos pacientes con un menor número de exacerbaciones (menos de 2 por año; p=0,04), con menos de 30 ml de esputo diario producido (p=0,04) pero más purulento (p=0,03) serían los más beneficiados de este tratamiento. También aquellos pacientes con colonización crónica por PA presentaban una mayor efectividad del tratamiento consiguiendo mayor descenso en la cantidad de esputo producido (OR:13,5; CI95%: 1,8-100,2; p=0,01) y del número de exacerbaciones (OR: 13,3; IC95%: 1,8-100,2, p=0,01) si bien el número de pacientes en este último subgrupo fue muy reducido (12 pacientes en el grupo tratado y 11 pacientes en el grupo placebo). En relación a la clínica existió un descenso en la tos en estos pacientes, sin cambios en la disnea, hemoptisis, dolor torácico o sibilancias percibidas <sup>156</sup>.

La colaboración Cochrane reunió los resultados de los estudios de Elborn et al y el primero de los realizados por Tsang et al, únicos estudios aleatorizados que cumplían los requisitos de elección en la fecha de la última revisión, concluyendo que en 54 pacientes y durante 4-6 semanas de tratamiento, no era posible establecer una indicación positiva de los CI en pacientes con

bronquiectasias estables no debidas a FQ, si bien existía cierta tendencia no significativa a la mejoría en algunos parámetros funcionales como el VEMS o el flujo espiratorio máximo y una mejoría clínica en la tos o la cantidad de esputo producido <sup>65</sup>. A estos resultados, el estudio de Tsang et al en 2005, añadió información sobre qué subgrupos parecían ser los mejores candidatos al tratamiento, presentó una evaluación a más largo plazo y corroboró el efecto positivo sobre la tos, el volumen de esputo producido y la falta de efectividad en la función pulmonar <sup>156</sup>. Sin embargo, según las conclusiones de la propia colaboración Cochrane y a pesar de añadir los datos aportados por el último estudio de Tsang, son necesarios nuevos estudios que respondan a preguntas acerca de la dosis óptima a utilizar para minimizar los efectos adversos sin perder efectividad, de la aparición de estos efectos adversos a corto y largo plazo, de la acción sobre parámetros clínicos como la disnea, o sobre la CVRS de los pacientes, de los efectos sobre la inflamación sistémica, sobre la mortalidad o la gravedad de las exacerbaciones, sobre los posibles cambios en el perfil de colonización crónica del esputo en estos pacientes o sobre el efecto de otros tratamientos como los antibióticos <sup>65</sup>.



## II. JUSTIFICACIÓN

Los CI han demostrado su eficacia tanto en el modelo de inflamación eosinófila-Th2 del asma como en menor medida y utilizando dosis más elevadas en el modelo de inflamación neutrófila-CD8 de un grupo seleccionado de EPOC. El modelo de inflamación de las bronquiectasias en fase estable se asemeja más al existente en el EPOC por el predominio de neutrófilos diferenciándose de él en cuanto al predominio de la subpoblación de linfocitos siendo los CD4 los predominantes en las bronquiectasias. En este tipo de inflamación no sabemos hasta la fecha si los CI son eficaces y a que dosis lo serían.

Los estudios clínicos realizados hasta el momento sobre el efecto de los CI en pacientes bronquiectásicos no analizan, o lo hacen de forma marginal, ciertos aspectos imprescindibles para establecer una visión más amplia del efecto de los mismos como los cambios en la disnea, en la inflamación sistémica, y sobre todo el efecto sobre la CVRS del paciente. Por otra parte, tampoco ha sido estudiada la dosis óptima de CI, ya que la dosis utilizada en estos estudios es de 1000 µg de PF o equivalente, no exenta de efectos adversos que también podrían influir de forma negativa en la CVRS de los pacientes.

Por todo ello, pretendemos analizar de forma global la respuesta al tratamiento con CI a diferentes dosis así como valorar la influencia de la aparición de posibles efectos adversos.

La dosis máxima de PF utilizada en el presente estudio es de 1000 µg al día de PF por ser la máxima dosis recomendada que ha demostrado cierto efecto en pacientes con EPOC, pacientes con un tipo de inflamación más semejante a las bronquiectasias que el asma.



# III. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis se basa en un posible efecto beneficioso del tratamiento con CI a diferentes dosis, especialmente a dosis altas, en particular el propionato de fluticasona administrado por vía inhalada a medio plazo, sobre alguno de los parámetros clínicos, funcionales, microbiológicos o evolutivos de los pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ, que supongan una mejoría en la CVRS de los pacientes y que por lo tanto apoyen su utilización. La hipótesis de la presente Tesis Doctoral descansa fundamentalmente en los efectos positivos encontrados por algunos autores en la utilización de los CI sobre alguno de los marcadores de inflamación neutrófila-linfocítica-CD4 y su repercusión clínico-funcional en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ



## **IV. OBJETIVO**

El objetivo principal es evaluar la eficacia del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalada durante seis meses sobre los parámetros clínicos, funcionales, microbiológicos y de evolución clínica y su impacto global sobre la CVRS de los pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ

Los objetivos secundarios son: 1) establecer la dosis de propionato de fluticasona más eficaz; 2) Analizar a partir de qué momento a lo largo del tratamiento empieza a ser eficaz y; 3) analizar la presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento con propionato de fluticasona



# V. MATERIAL y MÉTODOS

*“Corto y hábil es el sendero de la especulación, pero no conduce a ninguna parte; largo y penoso es el camino del experimento, pero nos lleva a conocer la verdad”*

*Galeno*

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo con asignación aleatoria de los pacientes a tres ramas de tratamiento durante seis meses: no recibir tratamiento corticoideo inhalado (grupo 0 PF), recibir 250 µg de PF con cámara espaciadora dos veces al día (grupo 500 PF) o recibir 500 µg de PF con cámara espaciadora dos veces al día (grupo 1000 PF). Se analizó el efecto de este tratamiento sobre diferentes variables clínicas, funcionales, microbiológicas, analíticas y evolutivas así como la repercusión de las variaciones producidas sobre aquellas variables como consecuencia del tratamiento administrado sobre la CVRS de los pacientes estudiados. El estudio fue aprobado por el Comité Ético correspondiente a nuestro centro y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para formar parte del estudio.

## 2. FASES DEL ESTUDIO

El estudio constó de cuatro periodos o fases:

*2.1. Periodo de preselección de pacientes.* El objetivo de esta fase fue la identificación y clasificación de todos los pacientes que habían sido diagnosticados de bronquiectasias en nuestro centro o que presentaron sospecha clínica de padecerlas.

*2.2. Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.* Los objetivos de esta fase del estudio fueron comprobar el diagnóstico de bronquiectasias, determinar su posible etiología así como el establecimiento y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión necesarios para que el paciente pudiera ser incluido finalmente en el estudio.

*2.3. Periodo de pretratamiento.* El objetivo de este periodo, aplicable tan sólo para aquellos pacientes que estuvieran siendo tratados previamente al comienzo del estudio con CI, fue la retirada progresiva hasta la supresión, siempre que fuera posible, de este tratamiento y el posterior periodo de lavado farmacológico previo a la aleatorización.

*2.4. Periodo de tratamiento.* Los objetivos de este periodo fueron la aleatorización del tratamiento a estudio, la realización de las pruebas basales y el seguimiento posterior de los pacientes hasta la finalización del estudio.

## **2.1. PERIODO DE PRESELECCIÓN DE PACIENTES**

Este periodo comprendió los seis meses previos al proceso de valoración de los criterios de inclusión y exclusión del estudio, durante los cuales fueron identificados todos los pacientes que habían sido diagnosticados o presentaron sospecha clínica fundada de bronquiectasias en nuestro centro a lo largo del

periodo 1993-2003 ambos inclusive. La información fue extraída de las siguientes fuentes de datos:

- Informes de alta hospitalaria.
- Informes de alta en el Servicio de Puertas de Urgencia de nuestro centro.
- Informes de consultas externas de neumología (informatizadas desde 1997).
- Base de datos del registro de historias clínicas.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes y se creó una consulta externa monográfica semanal para el manejo de sus bronquiectasias en la que fueron incluidos todos aquellos pacientes con los que finalmente pudo establecerse contacto, estuvieron dispuestos a acudir y participar en el estudio y estaban en condiciones de hacerlo.

## **2.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

Una vez realizado el proceso de preselección de los pacientes, aquellos seleccionados fueron citados durante los tres meses previos a la visita de aleatorización, dentro del esquema de trabajo semanal seguido en la consulta monográfica de bronquiectasias. Los objetivos de este periodo fueron los siguientes:

-Confirmación del diagnóstico de bronquiectasias en aquellos pacientes en los que no había sido realizado un estudio tomográfico de alta resolución (TACAR) y determinación de la etiología de las mismas siempre que fuera posible.

-Actualización de la gravedad y extensión de las bronquiectasias. Para ello se realizó un nuevo estudio mediante TACAR de tórax en aquellos pacientes cuyo último estudio tomográfico fuera más antiguo de 18 meses.

-Comprobación de los criterios de inclusión y exclusión iniciales necesarios para seguir participando en el estudio y que se detallan a continuación:

### **2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes en edad no pediátrica (> 14 años).
- Bronquiectasias cilíndricas extendidas en más de un lóbulo pulmonar (considerando lóbulo medio y llingula como independientes) o bronquiectasias quísticas independientemente de su extensión.
- Bronquiectasias clínicamente activas, es decir, aquellas que causen en el paciente al menos un síntoma relacionado con las mismas como tos, expectoración, disnea, hemoptisis, etc.

### 2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Sospecha de asma bronquial concomitante incluidas las formas que habitualmente cursan con bronquiectasias como la aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

-Diagnóstico de FQ. Para descartar la posible existencia de una FQ en los pacientes incluidos en el estudio fue realizado un test del sudor mediante iontoforesis con pilocarpina y un segundo test de confirmación en caso de positividad del primero en aquellos pacientes menores de 70 años que presentan al menos uno de los siguientes: antecedentes familiares de FQ, alteraciones digestivas o sistémicas sugestivas a juicio del especialista correspondiente, bronquiectasias quísticas o cilíndricas bilaterales o extendidas en más de dos lóbulos pulmonares de origen desconocido, aparición de bronquiectasias en los lóbulos superiores y aparición en esputo, incluso en un aislamiento único, de PA del tipo cepacea o *staphylococcus aureus*. Se consideró diagnóstico una concentración de ión cloruro en sudor igual o superior a 60 mEq/l en dos ocasiones diferentes, e indeterminada entre 40-60 mEq/l. En caso de positividad o valores dudosos del test del sudor se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético<sup>169</sup>.

-Bronquiectasias por tracción debidas a enfermedad pulmonar intersticial difusa en estadio avanzado.

-Bronquiectasias previamente tratadas mediante cirugía de exéresis.

-Enfermedades cardiopulmonares o sistémicas inestables, trastornos psicológicos o psiquiátricos, o cualquier otra enfermedad (traumática, degenerativa, etc) cuya gravedad o evolución a juicio del investigador pudiera dificultar gravemente que el paciente cumpliera con los procedimientos de estudio adecuadamente.

-Embarazo.

-Reacciones adversas graves conocidas a CI.

-Tratamiento crónico previo con corticoides sistémicos, inmunosupresores o antiinflamatorios no esteroideos por vía oral o parenteral (no incluido el paracetamol).

Tanto durante el periodo de preselección como durante el periodo de valoración de los criterios de inclusión y exclusión, los pacientes continuaron recibiendo cualquier tratamiento prescrito con anterioridad para el control de sus bronquiectasias o para cualquier otra enfermedad que padecieran.

No fueron excluidos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) si bien la aleatorización del tratamiento fue controlada por la

variable “tabaquismo” cuantificada en paquetes/año (ver consideraciones iniciales en el apartado de discusión).

#### **2.2.2.1. Exclusión de los pacientes con asma**

Dada la importancia de asegurar la no inclusión de pacientes con asma bronquial en el presente estudio debido a la excelente respuesta de esta patología al tratamiento con CI, lo cual podría modificar de forma importante nuestras conclusiones, tan solo fueron incluidos aquellos pacientes que tuvieran una baja probabilidad de padecerla, según las siguientes directrices:

-Se estableció como definición de asma aquella propuesta por el *Global Initiative for the diagnosis of asthma* recientemente publicadas <sup>170</sup>.

-Se consideró que existía una probabilidad significativa de padecer asma y por lo tanto fueron excluidos del estudio:

-Pacientes con clínica compatible, es decir sibilancias en forma de crisis de disnea que cedieran espontáneamente o con tratamiento tras la exposición a alergenios identificables mediante la medición en la concentración periférica de IgE específica (RAST) o la realización de pruebas cutáneas (ej: síntomas al contacto con el polvo doméstico y prueba cutánea positiva para dermatofagoides)

-Clínica compatible con asma de forma estacional fundamentalmente en relación a la polinización independientemente de la positividad o no de la prueba cutánea o RAST

-Aspergillosis broncopulmonar alérgica

-Clínica compatible con asma y cambios importantes en el flujo espiratorio máximo (FEM), (más de un 20%). A todo paciente con sospecha de asma no confirmada por otras pruebas complementarias se le proporcionó un medidor de flujo pico portátil. Se hicieron las mediciones a primera hora de la mañana y antes del descanso nocturno previamente a la toma del broncodilatador, si lo tomaba, y durante al menos 15 días consecutivos y se calculó el porcentaje de variación del mismo entre el día y la noche. Se consideró el diagnóstico de asma si, además de una clínica compatible, existió más de un 50% de los días con cambios significativos (mayores a un 20%) fuera de periodos de agudización

-Claros antecedentes familiares en pacientes con aparición de síntomas asmáticos desde la infancia

-Asociación de síntomas atópicos fundamentalmente rinitis, pólipos nasales, o conjuntivitis junto a eosinofilia periférica

Por otra parte se consideró que existía una probabilidad escasa de padecer asma y por lo tanto no fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que:

- No presentaron clínica compatible con asma a pesar de poseer unas pruebas cutáneas positivas, obstrucción al flujo aéreo significativa en la espirometría, un test broncodilatador positivo o hiperreactividad bronquial
- Pacientes con crisis de sibilancias que cedían espontáneamente o tras tratamiento sin otro dato que apoye la existencia de asma como (ritmo estacional, antecedentes familiares claros, signos/síntomas de atopia...)
- Otras patologías de la vía aérea como EPOC

### **2.2.3. Estudio etiológico**

Dentro de este periodo de estudio, también fueron realizadas todas aquellas pruebas complementarias encaminadas a esclarecer, siempre que fuera posible, la etiología de las bronquiectasias. Para el diagnóstico etiológico de las bronquiectasias se consideraron los siguientes supuestos:

*Etiología posttuberculosa:* Presencia pasada junto a las bronquiectasias de una clara evidencia de tuberculosis documentada y en una localización semejante. También se consideró esta etiología ante la presencia en la TACAR

de hallazgos indirectos de tuberculosis pasada (tractos fibrosos apicales, granulomas o adenopatías calcificadas) junto a una prueba de Mantoux positiva siempre que las bronquiectasias no pudieran ser explicadas por otro posible origen y la clínica comenzara posteriormente al proceso tuberculoso.

*Etiología postinfecciosa:* Evidencia documentada de uno o varios procesos neumónicos no tuberculosos en la localización actual de la bronquiectasias o presencia pasada de una neumonía de carácter necrotizante si la clínica comenzaba posteriormente al proceso infeccioso. También se consideró esta etiología en caso de inmunodeficiencias primarias siempre que las bronquiectasias no pudieran ser explicadas por otras causas.

*Aspergillosis broncopulmonar alérgica:* bronquiectasias predominantemente de posición central junto a la presencia de asma de difícil control y precipitinas, pruebas cutáneas, IgE específica o cultivo de esputo positivo para *Aspergillus fumigatus*<sup>171</sup>.

El resto de diagnósticos (colagenosis, enfermedades inflamatorias, enfermedades congénitas y otras) fueron considerados a juicio del clínico con las pruebas complementarias necesarias.

En caso de no llegar a un diagnóstico etiológico compatible después de la realización de todas las pruebas complementarias oportunas se clasificaron las bronquiectasias como idiopáticas.

## **2.3. FASE DE PRETRATAMIENTO**

No es un hecho infrecuente que los pacientes estuvieran tomando CI como consecuencia de padecer bronquiectasias previamente a su inclusión en el estudio. Por ello el objetivo principal de esta fase de pretratamiento fue la reducción paulatina hasta la suspensión, siempre que fuera posible, del tratamiento con CI, si éste era utilizado por el paciente, así como la confirmación de la estabilidad clínica y el establecimiento del periodo de lavado farmacológico necesarios previa a la aleatorización del tratamiento en nuestros pacientes. Por lo tanto, formaron parte de este periodo tan solo aquellos pacientes que en el momento de ser vistos en la consulta estuvieran tomando CI como consecuencia de padecer bronquiectasias. Los pacientes que no estuvieron tomando previamente CI pasaron directamente desde el periodo de selección al periodo de tratamiento si superaron los criterios de inclusión y exclusión correspondientes

Esta fase a su vez constó de dos periodos:

### **2.3.1-PERIODO DE REDUCCIÓN y SUPRESIÓN.**

Durante este periodo se redujo paulatinamente a lo largo de un tiempo máximo de 4 meses la cantidad de CI tomados por el paciente con control clínico

del mismo. Para ello se redujo, en periodos sucesivos de un mes de duración, un 25% del tratamiento esteroideo hasta llegar a su supresión, si fue posible, al cabo de 4 semanas. En cada descenso, el paciente fue controlado mediante una visita médica, además del contacto directo telefónico que todos los pacientes tuvieron con el investigador a lo largo del estudio para informarle de cualquier eventualidad. Se permitio que el paciente tomara el tratamiento broncodilatador a demanda o pautado ya fuera de acción corta o prolongada u otros broncodilatadores que llevara hasta ese momento. En caso de aumento de los síntomas de más de 24 horas de duración o de alteración espirométrica significativa no relacionada con un proceso de agudización intercurrente de perfil infeccioso y por lo tanto susceptible, a criterio del investigador, de estar provocado por la reducción/supresión del tratamiento con CI, se volvió a instaurar el tratamiento esteroideo a las dosis iniciales y se retiró al paciente del estudio. En caso de que el perfil fuera infeccioso se esperó al menos cuatro semanas desde la finalización de los síntomas relacionados con la agudización, para reiniciar la retirada progresiva de los CI nuevamente con el mismo protocolo. La aparición de una nueva agudización a pesar de que el perfil fuera infeccioso acompañada de un nuevo deterioro clínico o espirométrico, supuso la retirada definitiva del paciente del estudio.

### **2.3.2.-PERIODO DE LAVADO FARMACOLÓGICO.**

Este es el periodo mínimo de tiempo que el paciente debió pasar sin tomar CI previo al proceso de aleatorización del tratamiento. Este periodo se estableció en tres meses.

## **2.4. FASE DE TRATAMIENTO**

Los objetivos de esta fase fueron los siguientes:

- Comprobar la estabilidad clínica del paciente, así como la no violación de los criterios de inclusión y exclusión necesarios.

- Realizar las mediciones basales o prealeatorización

- Realizar la aleatorización del tratamiento

- Realizar el seguimiento de los pacientes y las pruebas de control durante los seis meses siguientes a la aleatorización

### **2.4.1. Definición de agudización**

Tanto para ser incluido en la aleatorización del tratamiento como para la realización de cualquier prueba complementaria del presente estudio, se exigió

que el paciente estuviera libre de una agudización es decir en fase de estabilidad clínica al menos durante las cuatro semanas previas. Todos los pacientes fueron entrenados para ponerse en contacto con el investigador del estudio en caso de que tuvieran una sospecha de agudización. En el caso de que fuera confirmada la agudización por parte del investigador siguiendo los criterios expuestos, el paciente fue temporalmente excluido del estudio, para volver a ser incluido en el punto en el que lo dejó un mínimo de cuatro semanas tras haber terminado con el tratamiento prescrito para dicha agudización y tras ser comprobada la estabilidad clínica y funcional mediante una visita extraordinaria programada del paciente y la realización de una espirometría forzada.

Se consideró que el paciente presenta una agudización de sus bronquiectasias en caso de aparecer alguno de los siguientes hechos:

-Cambios subjetivos de la cantidad de tos, cantidad o purulencia de esputo, disnea o sensación de sibilancias de más de 24 horas de evolución independientemente de la aparición de fiebre o condensaciones pulmonares.

-Nueva condensación pulmonar en la zona donde previamente había sido diagnosticado de bronquiectasias.

-Deterioro significativo y agudo de los valores de la espirometría forzada.

-Necesidad de tomar una o más tando de antibiótico oral, corticoides orales o aumento de tratamiento broncodilatador de rescate.

#### **2.4.2. REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS BASALES**

Una vez comprobados todos los criterios de inclusión y exclusión, la estabilidad clínica del paciente y habiéndose cumplido los tres meses mínimos de lavado farmacológico en aquellos pacientes que estaban tomando CI con anterioridad, se realizaron en todos los pacientes las siguientes pruebas basales o prealeatorización:

- Medición de la cantidad de esputo diario producido, (ver punto 4.6).
- Medición de la disnea basal, (ver punto 4.8)
- Cálculo de los días libres de tos y sibilancias en los 30 días antes a la aleatorización, (ver punto 4.9: diario de síntomas)
- Uso de  $\beta_2$  agonistas a demanda, (ver punto 4.9: diario de síntomas)
- Medición de la CVRS (ver punto 4.7)
- Espirometría forzada con prueba broncodilatadora (TBD) (ver puntos 4.2 y 4.3)
- Determinación de volúmenes y capacidades pulmonares (ver punto 4.4)
- Prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (ver punto 4.5)
- Muestras de sangre periférica que incluye:
  - Hematimetría

- Reactantes de fase aguda (concentración de fibrinógeno en mg/dl, proteína C reactiva en mg/l, y velocidad de sedimentación globular en mm en la 1<sup>º</sup> hora)
- Niveles séricos de IL-8 y de FNT- $\alpha$  en pg/ml (ver punto 4.11)
- Tinción y cultivo de esputo espontáneo (ver punto 4.10)
- Número de agudizaciones, hospitalizaciones y visitas a urgencias en los seis meses previos a la aleatorización.
- Número de tandas de antibióticos y corticoides orales en los seis meses previos a la aleatorización.

### **2.4.3. ASIGNACIÓN ALEATORIA**

Se realizó una aleatorización balanceada según el hábito tabáquico cuantificado en paquetes-año mediante un programa informático con asignación del tratamiento a los siguientes tres grupos de pacientes:

**1. Grupo 0 PF-** No le fue administrado CI.

**2. Grupo 500 PF-** Recibió 500  $\mu$ g al día de propionato de fluticasona, con el dispositivo MDI más cámara espaciadora tipo Volumatic, administrado por vía inhalatoria. La pauta fue de una inhalación con 250  $\mu$ g dos veces al día, por la mañana al levantarse y por la noche al acostarse.

**3.Grupo 1000 PF-** Recibió 1000 µg al día de propionato de fluticasona, con el dispositivo MDI más cámara espaciadora tipo Volumatic, administrado por vía inhalatoria. La pauta fué de dos inhalaciones de 250 µg, dos veces al día, por la mañana al levantarse y por la noche al acostarse.

Todos los pacientes fueron adiestrados en el uso de los inhaladores y las cámaras espaciadoras por personal cualificado. Se permitió que los pacientes siguieran llevando los broncodilatadores de acción corta o larga que hasta entonces estaban utilizando y cualquier otro tipo de medicación que no violara los criterios de inclusión y exclusión ya descritos

#### **2.4.4. SEGUIMIENTO**

Los pacientes fueron controlados al mes, a los tres meses y a los seis meses de la aleatorización para la realización de las pruebas complementarias correspondientes al seguimiento de los mismos. Se establecieron visitas extraordinarias cuando fue necesario en caso de agudizaciones u otros motivos.

En cada visita se comprobó que seguían sin violarse los criterios de inclusión y exclusión del paciente.

Las pruebas que fueron realizadas a lo largo del estudio se relacionan a continuación apareciendo entre paréntesis, el/los momento/s en que fueron

realizadas a lo largo del seguimiento (1, 3 y 6 m = prueba realizada al mes, tres y/o seis meses tras la aleatorización)

- Medición de la cantidad de esputo diario producido (1, 3 y 6 m).
- Medición de la disnea (1,3 y 6 m).
- Cálculo de los días libres de tos y sibilancias (1,3 y 6 m).
- Uso de  $\beta$ 2 agonistas a demanda (1,3 y 6 m).
- Medición de la CVRS (3 y 6 m).
- Espirometría forzada con prueba broncodilatadora (1,3 y 6 m).
- Determinación de volúmenes y capacidades pulmonares (6 m).
- Prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (6m).
- Muestras de sangre periférica que incluye (1, 3 y 6 m).
  - Hematimetría.
  - Reactantes de fase aguda (concentración de fibrinógeno en mg/dl, proteína C reactiva en mg/l, velocidad de sedimentación globular en mm en la 1<sup>o</sup> hora).
  - Niveles séricos de IL-8 y de FNT-  $\alpha$  en pg/ml (1 y 6 m).
- Tinción y cultivo de esputo espontáneo (1, 3 y 6 m).
- Aparición de efectos adversos (1, 3 y 6 m).
- Número de agudizaciones, hospitalizaciones y visitas a urgencias (1,3 y 6 m)
- Número de tandas de antibióticos y corticoides orales (1,3 y 6 m)

#### **2.4.5. RETIRADA DEL ESTUDIO**

En cada visita de seguimiento fue comprobado que se seguían cumpliendo todos los criterios de inclusión y exclusión necesarios para seguir formando parte del estudio y que el paciente se encontraba en fase de estabilidad clínica. Además de ello, también fue causa de exclusión la aparición en cualquier momento del estudio de alguna de las siguientes circunstancias:

-Voluntad expresa del paciente de no seguir formando parte del estudio.

-Nuevo diagnóstico de alguna patología incompatible con los propósitos del estudio como: enfermedades cardiovasculares o sistémicas inestables, asma bronquial de reciente comienzo, tuberculosis pulmonar activa o cualquier otra enfermedad o intervención quirúrgica que a juicio del investigador imposibilitara el seguimiento del paciente.

-Necesidad de toma de corticoides orales, antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores de forma crónica.

-Imposibilidad de seguimiento adecuado del paciente por imposibilidad de contacto, cambio de domicilio, enfermedad grave o fallecimiento

-Aparición de efectos adversos graves o no controlables atribuibles al PF inhalado como reacciones anafilácticas, intolerancia evidente o infección fúngica no controlable.

-Pacientes que a pesar de las indicaciones del investigador tomaron a lo largo de su seguimiento otro CI que no fuera el de estudio independientemente de su dosis.

-Pacientes que no acudieron a la consulta prealeatorización en la que se realizaron las mediciones basales o no acudieron a la consulta realizada a los seis meses tras la aleatorización del tratamiento, ambas imprescindibles para la correcta valoración de los resultados en este estudio. También fueron excluidos aquellos pacientes que no acudieron ni a la vista programada tras un mes de la aleatorización ni a los tres meses de la misma, permitiéndose que siguieran en el estudio aquellos pacientes que tan solo faltaron a una de ellas.

### **3. VARIABLES A ESTUDIO**

#### **3.1. VARIABLE PRINCIPAL**

No ha sido definida hasta el momento qué variable o variables son las más importantes a estudiar, bien de forma absoluta o relativa, en los pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ en el análisis del efecto de algún tratamiento sobre las mismas.

En la presente Tesis Doctoral, se ha decidido que la variable utilizada como principal sea el cambio con respecto a los valores basales en la puntuación total del cuestionario de CVRS de *St George*. Es indudable que la medición de la percepción que tiene el paciente de mejoría o empeoramiento en sus síntomas, en sus relaciones sociales y en general en los cambios en su CVRS como consecuencia de la enfermedad padecida o del tratamiento administrado es de vital importancia y en nuestra opinión es una variable crucial para valorar la efectividad de cualquier tratamiento en pacientes con bronquiectasias estables no debidas a FQ.

## 3.2. VARIABLES SECUNDARIAS

Se consideraron como variables secundarias los cambios con respecto a los valores basales a lo largo de la fase de seguimiento del estudio en las siguientes variables:

### *3.2.1. Variables funcionales*

- Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEMS) en ml y según % del valor de referencia
- Capacidad vital forzada (CVF) en ml y según % de referencia
- Magnitud de broncorreversibilidad en % de cambio del VEMS
- Capacidad pulmonar total (CPT) según % de referencia
- Volumen residual (VR) según % de referencia
- Cociente CPT/VR según % de referencia
- Capacidad pulmonar de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) corregido para el volumen alveolar (KCO) y la concentración de hemoglobina según % de referencia

### *3.2.2. Variables clínicas*

- Medición de la disnea según la escala de Mahler (Índice de transición de disnea; TDI)

- Cantidad de esputo producido al día en mililitros
- Porcentaje de pacientes con tos habitual (más del 50% de los días, según hoja de registro de síntomas)
- Porcentaje de pacientes con sibilancias percibidas habituales (más del 50% de los días según hoja de registro de síntomas)
- Número de inhalaciones de salbutamol de rescate utilizados semanalmente

### *3.2.3. Variables analíticas (en sangre periférica)*

- Número de leucocitos en células por mm<sup>3</sup>
- Número y porcentaje de neutrófilos en células por mm<sup>3</sup>
- Número de plaquetas por mm<sup>3</sup>
- Concentración de fibrinógeno en mg/dl
- Velocidad de sedimentación globular en mm 1<sup>o</sup> hora
- Concentración de proteína C reactiva en UI/ml
- Concentración plasmática de IL-8 en ng/ml
- Concentración plasmática de FNT-  $\alpha$  en ng/ml

### *3.2.4. Variables microbiológicas*

- Porcentaje de pacientes con aislamiento en esputo de PA

- Porcentaje de pacientes con aislamiento en esputo de HI
- Porcentaje de pacientes con colonización crónica por PA
- Porcentaje de pacientes con colonización crónica por HI
- Porcentaje de pacientes con aislamiento de microorganismos potencialmente patógenos (MPP)

### *3.2.5. Número y gravedad de las agudizaciones*

- Tasa de agudizaciones
- Tasa de hospitalizaciones
- Número de visitas a puertas de urgencia como consecuencia de una agudización
- Número de tandas de antibióticos utilizadas
- Número de tandas de corticoides sistémicos utilizadas

### *3.2.6. Efectos adversos*

- Número de efectos adversos acaecidos

## **4. PRUEBA COMPLEMENTARIAS. JUSTIFICACIÓN Y PROCEDIMIENTO**

### **4.1. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN DE TÓRAX (TAC-AR):**

#### ***4.1.1. Justificación:***

Dado que se considera a la radiografía de tórax como un método diagnóstico inapropiado de las bronquiectasias debido fundamentalmente a su baja especificidad <sup>172-174</sup>, y a la broncografía (antiguo patrón oro) como un método obsoleto e invasivo, hoy en día se considera a la TACAR de tórax como el patrón oro en el diagnóstico de las bronquiectasias por lo que debe de ser realizada en todos los pacientes para el diagnóstico de la mismas <sup>175</sup>. Estudios realizados en comparación con la broncografía otorgan a la TACAR de tórax una sensibilidad entre del 97-98% y una especificidad de 93-99% con un índice muy alto de acuerdo entre observadores <sup>76,176-178</sup>. Para ello habitualmente se realizan cortes de 1-1,5 mm cada 10 mm en cortes transversales del tórax con un tiempo de adquisición de un segundo con reconstrucción de planos mediante un algoritmo computerizado de alta frecuencia espacial sin utilización de contraste vascular. Las imágenes son fotografiadas utilizando una pantalla apropiada (nivel -700 HU; intervalo 950-1500 HU). Para el diagnóstico de la presencia de

bronquiectasias mediante TACAR se valoran diversos hallazgos descritos por Naidich <sup>76</sup>.

-Signos directos:

-Dilatación bronquial. Se considera como el signo diagnóstico más seguro de bronquiectasias. Aunque existe controversia sobre cual es el diámetro a partir del cual un bronquio es considerado como ectásico, el diámetro más aceptado es aquel cuyo valor es mayor al diámetro del vaso arterial acompañante

-Pérdida del patrón normal de disminución del calibre del árbol bronquial conforme se acerca a la periferia. La aparición de bronquios más dilatados que sus ramas proximales a menos de dos centímetros de la pleural visceral es un signo de alto valor diagnóstico cuando no se visualiza el vaso acompañante del bronquio que se pretende estudiar.

-Signos indirectos:

-Engrosamiento de la pared bronquial

-Irregularidad de la pared bronquial

-Presencia de impactaciones mucosas intrabronquiales

-Signos secundarios:

- Traqueomegalia
- Atrapamiento aéreo focal
- Enfisema localizado

Una vez diagnosticada la presencia de bronquiectasias, se utiliza una puntuación que fue inicialmente publicada por Bhalla et al en el estudio de las imágenes topográficas observables en la FQ para analizar la extensión, tipo y gravedad. Esta puntuación, muy completa pero de difícil manejo, utiliza hasta nueve características topográficas diferentes (gravedad, engrosamiento pared bronquial, extensión, presencia de tapones mucosos, saculaciones o abscesos, generaciones bronquiales afectas, presencia de bulla o enfisema y presencia de colapso o generación) <sup>77</sup>. Algunos autores modifican esta puntuación simplificándola y acoplándola a los objetivos de su estudio <sup>179,180</sup>. En esta puntuación simplificada cada lóbulo pulmonar suele ser analizado de forma independiente (considerando a la llingula como un lóbulo pulmonar más) valorando las siguientes características topográficas:

**1. Dilatación bronquial** de 0 a 3 puntos (un total de 9 puntos por pulmón)

como sigue:

- 0 = Bronquio normal
- 1 = Menos de dos veces el diámetro de la arteria adyacente
- 2 = De 2 a 3 veces el diámetro de la arteria adyacente
- 3 = Más de 3 veces el diámetro de la arteria adyacente

2. **Grosor de la pared bronquial** de 0 a 3 puntos (un total de 9 puntos por pulmón) de la siguiente forma.

0 = Pared bronquial de grosor normal

1= Como máximo la mitad del diámetro de la arteria adyacente

2 = Del 50 al 100% diámetro de la arteria adyacente

3 = Más de una vez el diámetro de la arteria adyacente

3. **Extensión** de las bronquiectasias de 0 a 3 puntos (un total de 9 puntos por pulmón) en cada lóbulo de la siguiente forma:

0= No bronquiectasias

1= Un segmento lobular con bronquiectasias

2=Al menos dos segmentos lobulares afectados de bronquiectasias

3 = Presencia de bronquiectasias quísticas

La puntuación de cada lóbulo se obtiene por la suma (o media aritmética en caso de más de un observador) de las puntuaciones parciales obtenidas en la valoración de la dilatación bronquial, el grosor de la pared bronquial y la extensión de las mismas (9 puntos máximo por lóbulo). La puntuación total lobular es la suma de las puntuaciones lobulares (24 puntos máximo). La puntuación total pulmonar se obtiene mediante la suma de las puntuaciones obtenidas de cada uno de los seis lóbulos pulmonares considerados. En otras ocasiones las formas modificadas de la puntuación de Bhalla suelen tener en cuenta tan solo la extensión de las mismas con 3 puntos por lóbulo y 9 puntos

por pulmón, utilizando los criterios de dilatación bronquial y de grosor de la pared para el diagnóstico de bronquiectasias junto a los criterios de Naidich <sup>76</sup>

En el estudio tomográfico de las bronquiectasias también pueden analizarse otras variables como el tipo de bronquiectasias predominante de acuerdo con la clasificación de Reid en cilíndricas, varicosas o quísticas <sup>4</sup>; la localización predominante de las bronquiectasias tanto por lóbulos como en la distinción entre centrales (proximales a una línea imaginaria paralela a la columna vertebral y equidistante entre ésta y la pared torácica lateral) y no centrales o mixtas (en casos no claros o que participe de ambos compartimentos) y la presencia de bronquiectasias como diseminadas (aparecen en más de un lóbulo pulmonar) o localizadas (confinadas a un lóbulo pulmonar)

#### **4.1.2. Procedimiento**

En el presente estudio se realizaron cortes de 1-1,5 mm cada 10 mm en cortes transversales del tórax con un tiempo de adquisición de un segundo y con reconstrucción de los planos mediante un algoritmo computerizado de alta frecuencia espacial sin utilización de contraste vascular. Las imágenes fueron fotografiadas utilizando una pantalla apropiada (nivel -700 HU; intervalo 950-1500 HU).

En nuestro estudio consideramos el diagnóstico de bronquiectasias atendiendo a los criterios de Naidich <sup>76</sup> referentes a la presencia de una dilatación bronquial anómala mayor que el diámetro del vaso acompañante o por la aparición de bronquios anormalmente dilatados a menos de 2 mm de la pleura parietal en el caso de no ser identificable el vaso arterial acompañante al bronquio. La extensión de las bronquiectasias se determinó utilizando la puntuación modificada de Bhalla et al <sup>77</sup> según la existencia de uno, más de un segmento o la presencia de bronquiectasias quísticas (9 puntos máximo por pulmón). En cualquier caso una vez realizado el diagnóstico de bronquiectasias y establecida su extensión fueron recogidas para su valoración gran parte de las otras características tomográficas que recoge la puntuación original de Bhalla, como la localización, presencia de bullas/enfisema, tapones mucosos, consolidaciones o el tipo de bronquiectasias.

## **4.2. ESPIROMETRIA FORZADA**

### ***4.2.1. Justificación***

El patrón espirométrico más frecuente encontrado en pacientes con bronquiectasias difusas no debidas a FQ es el obstructivo. Nicotra et al encontraron en un grupo de 123 pacientes con bronquiectasias que el 70% presentan una obstrucción al flujo aéreo con un VEMS medio del 49% <sup>54</sup>. La gravedad de la obstrucción parece correlacionar con el número de lóbulos

afectados <sup>181</sup> y con otros parámetros como la infección por PA<sup>182</sup>. La causa de la presencia habitual de un patrón obstructivo en los pacientes con bronquiectasias a pesar de presentar dilataciones bronquiales parece multifactorial. Entre las causas fundamentales cabría destacar la impactación mucosa, la presencia de bronquiolitis acompañante, la presencia de enfermedades obstructivas concomitantes como asma o EPOC, el colapso de las vías respiratorias en la espiración, la presencia habitual de enfisema y por último la aparición de hiperreactividad bronquial, bastante común entre los pacientes bronquiectásicos <sup>29</sup>. Si bien los resultados de algunos estudios realizados en los últimos años inducen a pensar en una falta de efecto de los CI sobre la función pulmonar <sup>155,156</sup>, otros autores como Elborn et al observan una mejoría estadísticamente significativa del VEMS y del FEM, aunque probablemente sin significación clínica <sup>154</sup>.

Esta disyuntiva en los resultados de la literatura hace que en el presente estudio se analicen diferentes parámetros de la espirometría forzada en relación a un posible efecto de los CI en la obstrucción a flujo aéreo observable habitualmente en los pacientes bronquiectásicos

#### **4.2.2. Procedimiento**

Todas las pruebas pulmonares funcionales fueron realizadas por el mismo equipo de técnicos experimentados, entre las 8:30 y las 10:00 horas de la mañana y con el mismo dispositivo de medida, siguiendo las normativas

establecidas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) <sup>183</sup>. El paciente evitó la toma de broncodilatadores inhalados desde la noche anterior, así como la de otros fármacos que pudieran modificar los resultados de la prueba como antileucotrienos, teofilinas o antihistamínicos. Fueron realizadas un mínimo de 3 curvas y un máximo de 8 y se tomó como válida la mejor de aquéllas, siempre que difiriera de la inmediatamente anterior menos de un 5% en la medida del VEMS. Fueron recogidas las siguientes variables:

Se consideró que existía un patrón ventilatorio obstructivo cuando el cociente VEMS/CVF fue inferior al 70%. La gravedad de la obstrucción se valoró según el porcentaje respecto al teórico del valor del VEMS de la siguiente forma:

- VEMS mayor del 80%: Obstrucción leve
- VEMS entre 79% y 49%: Obstrucción moderada
- VEMS menor del 48%: Obstrucción grave

Correspondió al investigador principal considerar una prueba como no válida en caso de que la variabilidad entre ellas fuera inaceptable o que la morfología de la curva hiciera sospechar una falta de colaboración del paciente. El equipo de técnicos que realizaron las espirometrías informaron al investigador principal puntualmente de estos acontecimientos cuando fue necesario.

Los valores teóricos utilizados como referencia para el cálculo de los porcentajes de normalidad de las variables espirométricas analizadas correspondiente según peso, talla, sexo y raza del paciente fueron calculados automáticamente por el software del espirómetro según normas publicadas por ERS (European Respiratory Society) <sup>184</sup>

### **4.3. PRUEBA BRONCODILATADORA**

#### **4.3.1. Justificación**

El 40% de los pacientes con bronquiectasias difusas aumentan en más de un 15% el valor del VEMS basal tras la administración de un  $\beta$ 2 adrenérgico y, según algunos autores, en un porcentaje semejante de pacientes podría existir hiperreactividad bronquial <sup>13,32-34</sup>. Si bien es verdad que el test broncodilatador habitualmente no tiene valor diagnóstico en la diferenciación entre bronquiectasias y asma, ya que su positividad puede aparecer en ambas entidades, la normalización de la espirometría tras el mismo es más frecuente en el asma. En las bronquiectasias, una disminución del porcentaje de mejora del VEMS podría interpretarse como una disminución de la inflamación bronquial y por lo tanto una menor reactividad bronquial como consecuencia de un efecto positivo de los CI o la presencia de un VEMS prebroncodilatador previo mayor. Si bien es cierto que una prueba de broncoprovocación sería más conveniente para evaluar esta fenómeno, esta prueba no se contempla en el presente

estudio, y sí el test broncodilatador habitual. Este parámetro no ha sido medido con anterioridad en este sentido.

#### **4.3.2. Procedimiento**

Tras la realización completa de la espirometría forzada se administraron al paciente 200 µg (dos inhalaciones) de salbutamol mediante cámara espaciadora tipo Volumatic donde el paciente realizó 10 maniobras de inspiración profunda para conseguir la máxima inhalación del producto. Tras 20 minutos de descanso se procedió a la realización de un nuevo conjunto de espirometrías forzadas siguiendo las mismas normas y calculando los mismos parámetros que los analizados antes de la toma del broncodilatador. Se consideró una prueba broncodilatadora positiva si la mejoría del VEMS después de administrar el broncodilatador fue superior al 12%, tomando como referencia el valor teórico, y si esta mejoría fue además mayor de 200 ml en valores absolutos <sup>183</sup>.

### **4.4. MEDICION DE VOLUMENES Y CAPACIDADES PULMONARES**

#### **4.4.1. Justificación**

La aparición de un patrón restrictivo en pacientes con bronquiectasias es un hecho menos común que la presencia de un patrón obstructivo <sup>35</sup> si bien es

posible que la aparición de un VEMS disminuido podría estar escondiendo una posible restricción pulmonar subyacente no identificable con la espirometría simple, lo que obliga a la medición de volúmenes pulmonares para confirmarlo.

Un patrón restrictivo puede aparecer en pacientes con bronquiectasias por diversas causas, entre las que destacan:

- Impactos mucosos múltiples con atelectasia subyacente.
- Presencia de condensaciones parenquimatosas.
- Estadio final de la enfermedad con fibrosis intersticial y peribronquial extensa
- Presencia de patología subyacente (fibrosis pulmonar, colagenosis...)

En los estudios realizados hasta la fecha, tan sólo Tsang et al analizaron los cambios en la capacidad pulmonar total y volumen residual tras el tratamiento durante cuatro semanas con 1000 µg de PF sin encontrar cambios significativos <sup>155</sup>.

Por otra parte, también fue valorada la presencia de hiperinsuflación pulmonar ante la aparición de un cociente entre la CPT y VR superior al 120%. Este parámetro, cuando aparece durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica) se ha correlacionado con la disnea en pacientes con EPOC sin modificación del VEMS <sup>185</sup>. Además el tratamiento con broncodilatadores en esta patología parece que consigue mejorar la sintomatología mediante una disminución de la hiperinsuflación dinámica <sup>186</sup>. En pacientes con bronquiectasias, un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo observó que la disnea en estos

pacientes se relacionaba de forma estrecha, además de con los valores gasométricos, con la presencia de hiperinsuflación estática, ya que no fueron realizadas prueba de esfuerzo en aquel estudio <sup>188</sup>. En la presente Tesis Doctoral ante estos hallazgos, fue evaluada la presencia de hiperinsuflación estática y la influencia del tratamiento con CI sobre la misma.

#### **4.4.3. Procedimiento**

Al igual que la espirometría forzada todas las pruebas fueron realizadas por personal experimentado en un lugar adecuado y siguiendo la normativa de la SEPAR <sup>183</sup>. La medición de los volúmenes pulmonares fue realizado mediante el método de lavado de nitrógeno siempre previamente a la realización de la prueba broncodilatadora ya que ésta podría influir en sus resultados.

Se consideró que existía un patrón ventilatorio restrictivo si la CPT fue menor del 80%. La gravedad de la restricción se valoró de la siguiente forma:

- CPT entre 79-60%: Restricción leve
- CPT entre 59-40%: Restricción moderada
- CPT menor de 39%: Restricción grave

Se consideró que existía atrapamiento aéreo o hiperinsuflación estática si CPT/VR fue mayor o igual al 120% de su valor teórico.

## 4.5. PRUEBA DE DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO

### 4.5.1. Justificación

La prueba de difusión del monóxido de carbono se utiliza habitualmente para valorar el estado del intersticio pulmonar, lugar donde se produce el intercambio gaseoso. Destrucciones (enfisema pulmonar), fibrosis intersticial que provoquen un aumento del diámetro de la membrana alveolo-capilar (fibrosis pulmonar) o alteraciones en general de la difusión de gases tienden a disminuir este valor. El valor obtenido suele corregirse en función de la hemoglobina del paciente y al volumen alveolar <sup>185</sup>.

En estadios terminales de pacientes con bronquiectasias, puede aparecer un patrón espirométrico restrictivo como consecuencia de la fibrosis peribronquiolar secundaria a la inflamación crónica. Ello tiende a disminuir los valores de la prueba de difusión de monóxido de carbono y ayuda a valorar hasta qué punto está afectado el parénquima pulmonar. Cherniak et al observaron hace décadas que en pacientes bronquiectásicos existe un deterioro gasométrico, un aumento de la capacidad funcional residual y un decremento en la difusión de monóxido de carbono <sup>189</sup>, si bien estos resultados no siempre han sido confirmados <sup>33</sup>. Tsang et al no encuentran tampoco que la toma de CI mejoren la difusión de esta molécula <sup>155</sup>

#### **4.5.2. Procedimiento**

La prueba de difusión de monóxido de carbono fue realizada en el mismo acto que la medida de los volúmenes pulmonares y con el mismo dispositivo mediante la técnica de la respiración única (*single breath technique*) como porcentaje respecto al valor teórico y corrigiendo los resultados para el volumen alveolar y la hemoglobina del paciente (operación realizada por el software del aparato de medida).

### **4.6. VOLUMEN DE ESPUTO DIARIO**

#### **4.6.1. Justificación**

Uno de los aspectos clínicos que mayor deterioro de la CVRS produce en los pacientes afectados de bronquiectasias es el aumento de la tos y el volumen de esputo, muchas veces de aspecto viscoso o purulento que producen a lo largo del día <sup>36,37</sup>. Este hecho aparece en la mayoría de pacientes bronquiectásicos, siendo la broncorrea el signo de sospecha clínica más frecuente, por lo que su medición suele ser clave a la hora de valorar el efecto terapéutico de cualquier tratamiento sobre los pacientes afectados de bronquiectasias. Algunos autores han demostrado un descenso significativo de la cantidad de esputo tras la utilización de CI en pacientes con bronquiectasias

#### **4.6.2. Procedimiento**

El volumen de esputo diario fue calculado como la media aritmética simple del esputo obtenido durante tres días consecutivos desde las 9:00 horas de la mañana hasta las 9:00 horas de la noche. El esputo fué recogido por el paciente en su domicilio en un recipiente estéril de 60 ml. Se instruyó al paciente para que realizara la maniobra de depósito del esputo en el interior del recipiente y que el porcentaje de saliva fuera el menor posible. Al finalizar cada día se solicitó al paciente que marcara el nivel al que ha llegado el esputo y posteriormente desechara el mismo, conservando el recipiente. Los tres recipientes fueron llevados a la siguiente visita médica de control para ser valorados. Para la validez de esta medición el paciente debió estar libre de agudización al menos cuatro semanas antes.

### **4.7. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (ST GEORGE RESPIRATORY QUESTIONNAIRE)**

#### **4.7.1. Justificación**

El cuestionario de calidad de vida *St George Respiratory Questionnaire* es una herramienta genérica para la valoración de la CVRS de pacientes afectados de enfermedades respiratorias crónicas<sup>190</sup>. Ha sido ampliamente utilizado en la

EPOC con excelentes resultados<sup>191-193</sup>. Este cuestionario presenta una serie de ventajas:

- Es un cuestionario diseñado específicamente para el estudio de patología pulmonar crónica

- Su versión española ha sido validada recientemente para su utilización en pacientes con bronquiectasias estables no debidas a FQ<sup>37</sup>.

- Es autoadministrable y fácil cumplimentación.

- Existen datos publicados sobre cuál es la mínima variación de la puntuación total del cuestionario que se considera clínicamente significativa. Este valor es de 4 puntos<sup>194</sup>

El cuestionario consta de 50 ítems. La escala de síntomas hace referencia a la frecuencia y severidad de la tos, sibilancias, expectoración o agudizaciones del paciente. Consta de 8 ítems correspondientes a 8 preguntas de múltiple respuesta salvo la pregunta 8 que es de respuesta dicotómica. La escala de actividad hace referencia a las limitaciones de la actividad del paciente debidas a la disnea. Consta de 16 ítems de respuesta dicotómica repartidos en dos preguntas (pregunta 11 y 15). La escala de impacto resume las alteraciones de la esfera psíquica, laboral y social como consecuencia de la forma en la que el paciente percibe su enfermedad. Consta de 26 ítems repartidos en 8 preguntas, siendo de múltiple respuesta tres de ellas. Se permite no responder a las preguntas 6, 8, 10 y 14 (7 ítems) dependiendo de la respuesta dada a la pregunta anterior a la considerada o a las propias circunstancias del paciente. 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)<sup>195</sup>.

No existen estudios hasta el momento que valoren los posibles cambios en la CVRS provocados por ninguna actitud terapéutica en pacientes afectados de bronquiectasias no debidas a FQ

#### **4.7.3. Procedimiento**

El cuestionario se administró previamente a las consultas el mismo día de las mismas. El cuestionario está concebido para ser cumplimentado por el paciente. En cualquier caso si era necesario, los pacientes serán ayudados para su cumplimentación por el investigador principal dejando a libre voluntad del paciente la elección de la respuesta a la pregunta más adecuada intentando ser en la explicación lo más objetivo posible. Este hecho se ha demostrado que parecer no influir en el resultado del mismo <sup>196</sup>.

## **4.8. DISNEA**

### ***4.8.1. Justificación***

La disnea, a pesar de ser un parámetro clínico fundamental y condicionar de forma muy importante la CVRS de los pacientes con bronquiectasias<sup>36</sup>, no ha sido analizada con anterioridad en relación al efecto de los CI en estos pacientes. Tan solo Tsang et al hacen una mención tangencial al respecto en un estudio reciente, concluyendo que no se modificaba el grado de disnea con el tratamiento con CI, pero sin especificar cómo fue valorado este extremo<sup>156</sup>. Elborn et al por su parte tampoco muestran cambios significativos en la disnea si bien utilizaron para su medición una escala analógica de 75 mm<sup>154</sup>. Por todo ello, se decidió en el presente estudio la medición de este parámetro fundamental mediante una escala validada y sensible al cambio como la propuesta por Mahler et al, tanto para la valoración de la disnea prealeatorización o basal (Basal Dyspnea Index [BDI]), como para la valoración de los cambios producidos por el tratamiento con CI (Transition Dyspnea Index [TDI])<sup>197</sup>.

### ***4.8.2. Procedimiento***

#### *Escala de Mahler (ANEXO 1)*

Se trata de una escala multidimensional que valora tres subescalas de medida:

-Aspecto funcional: Valoración de la incapacidad para realizar algunas actividades como el trabajo diario como consecuencia de la disnea que sufre el paciente

-Esfuerzo: Valoración del esfuerzo físico máximo que su disnea le permite

-Tarea: valoración de las actividades cotidianas que la disnea que sufre el paciente le permite hacer.

Se valora cada subescala de 0 (disnea intensa) a 4 (disnea nula) y la suma total da una puntuación que oscila entre 0 y 12 puntos; cuanto más baja es la puntuación mayor es la intensidad de la disnea. Permite también la posibilidad de recoger respuestas no cuantificables ya sea por información incierta, desconocida o presencia de enfermedades basales. Esta escala permite además valorar los cambios de disnea producidos por alguna intervención (como un tratamiento) a lo largo del tiempo. Cada cambio se cuantifica de -3 (máximo empeoramiento) a +3 (máxima mejoría) en cada una de las subescalas y después se suman los parciales pudiendo dar un valor entre -9 (máximo empeoramiento global) a +9 (máxima mejoría global). Cambios de un punto o mayores pueden considerarse como clínicamente significativos <sup>198-199</sup>

## 4.9. DIARIO DE SINTOMAS

### 4.9.1. Justificación

Para completar el estudio clínico fueron analizados otros parámetros además de la disnea como la presencia de tos, sibilancias percibidas por el paciente y el uso de  $\beta_2$  a demanda. En relación a los dos primeros, tanto Tsang et al <sup>156</sup> como Elborn et al <sup>154</sup>, este último utilizando una escala analógica de 75 mm, concluyeron que existía una disminución en la cantidad de tos pero no de la cantidad de sibilancias percibidas por el paciente afectado de bronquiectasias al ser tratado con CI. Por otra parte, el impacto sobre el uso de  $\beta_2$  agonistas a demanda no había sido analizado con anterioridad en relación al tratamiento con CI.

### 4.9.2. Procedimiento

En el presente estudio, para este fin, se facilitó al paciente un sencillo cuestionario de síntomas en el que debía apuntar a diario y durante el mes previo a la aleatorización y posteriormente a lo largo del estudio, los días con tos, sensación de sibilancias y número de inhalaciones de  $\beta_2$  utilizados. El modelo de cuestionario se muestra en el anexo 3. Se consideró que existía una tos habitual o sibilancias habituales si aparecían más del 50% de los días, recigiéndose el porcentaje de pacientes en los que aparecía este fenómeno. El

uso de  $\beta_2$  a demanda fue valorado por el número de inhalaciones semanales utilizadas

## 4.10. MICROBIOLOGÍA DEL ESPUTO

### 4.10.1. Justificación

La vía aérea baja de los individuos sanos no fumadores son estériles<sup>200,201</sup>, sin embargo en los pacientes con EPOC o bronquiectasias no es así<sup>202</sup>. Uno de los fenómenos primarios tanto en la génesis como en el desarrollo y evolución de las bronquiectasias es la colonización e infección por microorganismos potencialmente patógenos generalmente bacterias<sup>5</sup>. En algunas ocasiones una infección en forma de neumonía es la desencadenante de la lesión pulmonar sobre la que se van a ir formando las bronquiectasias y en donde posiblemente colonicen uno o varios microorganismos diferentes habitualmente a los que generaron la neumonía<sup>55</sup>. Otras veces los mecanismos genéticos preexistentes (como ocurre por ejemplo en las disquinesias ciliares) favorecen esta colonización e infecciones frecuentes causantes en última instancia de las bronquiectasias<sup>95</sup>. Por todo ello se considera que las bronquiectasias no son sino el estadio final de una serie de patologías que tienen en común la lesión y posterior colonización-infección de las vías aéreas de los individuos que las padecen<sup>26</sup>

Se han identificado una gran variedad de microorganismos que colonizan de forma crónica las bronquiectasias clínicamente estables. Destacan por su frecuencia: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y el hongo *Aspergillus fumigatus*. Así por ejemplo algunos estudios han identificado *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenzae* en el 60-90% de los pacientes con bronquiectasias estables mediante técnicas fibrobronoscópicas cuantitativas<sup>203-204</sup>. Angrill et al aislaron *H. influenzae* en el 64% de sus pacientes y *P. aeruginosa* en el 26%<sup>205</sup>. Dado que las técnicas broncoscópicas son invasivas, el cultivo de esputos válidos (procedentes de la vía aérea inferior) es una buena alternativa para el análisis del patrón microbiológico de estos pacientes tanto en fase estable como aguda siguiendo los criterios de validez del esputo marcados por Murria et al<sup>206</sup>. En este sentido, Angrill et al encontraron que el 75% de los esputos en los que se aislaron microorganismos potencialmente patógenos coincidían con los encontrados en el método cuantitativo (UFC/ml) utilizado mediante lavado broncoalveolar. Ello suponía un valor diagnóstico del esputo espontáneo con una sensibilidad del 84%; especificidad del 100%; valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 67% con un índice kappa de acuerdo de 0,55 ( $p=0,026$ )<sup>205</sup>. En cualquier caso hay que considerar la presencia de bastantes falsos negativos en el esputo, es decir que el porcentaje de esputos colonizados siempre será a la baja respecto al BAL. En ocasiones la falta de expectoración abundante en pacientes con bronquiectasias crónicas o una mala técnica por parte del paciente para la obtención de un esputo hacen que el cultivo del mismo sea

negativo a pesar de que existan claras evidencias de colonización crónica. Estos mismos autores demuestran que el diagnóstico de las bronquiectasias a una edad temprana (OR: 3,92), la presencia de un VEMS menor del 80% del teórico (OR:3,91) y la presencia de bronquiectasias varicosas o quísticas (OR: 4,80) son factores de riesgo para una mayor probabilidad de aislamiento de microorganismos patógenos en las muestras de la vía aérea inferior de estos pacientes <sup>206</sup>.

Aunque no existe un acuerdo unánime al respecto, la mayoría de autores coinciden en afirmar que el aislamiento en cultivo de esputo de *PA* u otras cepas mucosas se asocian a un mayor número de agudizaciones, a un declive mayor del VEMS anual, a la presencia de bronquiectasias quísticas, a un mayor grado de obstrucción bronquial, a una mayor diseminación en la TACAR de tórax y a una peor CVRS <sup>80-83</sup>. Este microorganismo en ocasiones es multirresistente por lo que precisa de antibioterapia a largo plazo con ciprofloxacino a dosis altas u otros antibióticos inhalados como tobramicina <sup>85</sup>. Si bien la idea general es que el tratamiento con CI no debería suponer un incremento en la colonización del esputo de los pacientes bronquiectásicos por microorganismos patógenos, a pesar del conocido carácter inmunosupresor de los corticoides, la duda permanece desde que un ensayo clínico que valoró la eficacia de este tratamiento en pacientes con FQ, tuvo que ser suspendido prematuramente por la aparición de un exceso de colonizaciones por *PA* <sup>168</sup>

#### **4.10.2. Procedimiento**

Se instruyó a los pacientes para conseguir tras fisioterapia matutina al menos tres esputos válidos de forma espontánea que recogieron en tres recipientes estériles separados un mes entre ellos y fueron llevados lo antes posible al Servicio de Microbiología del Hospital de Requena para su almacenado en frigorífico y posterior procesamiento.

Se consideró un esputo como válido si tenía altas probabilidades de proceder de vías respiratorias bajas. Por ello tan sólo fueron procesados aquéllos que observados con una lente x 100 presenten menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo según criterios publicados <sup>206</sup>. Aquéllos que presentaron menos de esta cantidad de células se consideraron procedentes de vías aéreas superiores y fueron desechados.

Una vez procesado el esputo se realizó en todas las muestras la visión en fresco, tinción de gram y Ziehl-Neelsen así como tinciones especiales si fue necesario y se valoró la cantidad y tipo de leucocitos presentes en la muestra. Según la evaluación de estas tinciones la muestra fue clasificada como:

-Flora mixta orofaríngea si los microorganismos observados fueron los habituales saprófitos de la zona orofaríngea y no hubo ninguna cepa que predominara con claridad (microorganismos potencialmente no patógenos). En un gran porcentaje de los casos estos microorganismos corresponden a uno o

varios de los siguientes: *Streptococcus viridans* o  $\alpha$ -hemolítico, *Neisseria spp*, *bacterioides* o *difteroides*, *Corynebacterium spp*, *Candida spp*, *Enterococcus spp* y *Staphylococcus coagulasa negativo*

-Espudo con microorganismos potencialmente patógenos: cuando al menos uno de los microorganismos observados no perteneció a la flora habitual o si perteneció, su proporción fue anormalmente elevada (más de un 50% de los microorganismos observados). En este último caso se procedió al cultivo en el medio correspondiente (habitualmente agar chocolate, agar sangre o medios especiales como Lowenstein Jensen o Sabouraud) para la identificación correcta de/los microorganismos en cuestión y la obtención del antibiograma correspondiente.

-Se consideró colonización crónica la aparición del microorganismo potencialmente patógeno al menos en dos de los tres esputos analizados válidos con un cultivo positivo y predominante

Se consideró que el cultivo de esputo fue negativo si no existió crecimiento alguno tras al menos 5 días de cultivo para bacterias, 4 semanas para hongos y 6 semanas para micobacterias.

Fueron valorados en el estudio las siguientes variables:

-Porcentaje de esputos válidos infectados por MPP y tipificación de los mismos antes de comenzar la aleatorización del tratamiento

-Cambios en el patrón microbiológico cuantitativo o cualitativo de los esputos tras la aleatorización. Para ello se valoraron cambios significativos en los porcentajes de esputos en los que el cultivo fue positivo para los microorganismos potencialmente patógenos más comúnmente encontrados en pacientes con bronquiectasias

#### **4.11.CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE INTERLEUKINAS**

##### ***4.11.1.Justificación***

Las interleukinas son productos celulares secretados por distintas estirpes celulares (sobre todo los linfocitos) bajo diferentes ambientes de inflamación. Dependiendo de la célula principalmente implicada en la inflamación se producirán en mayor cantidad distintos tipos de interleukinas<sup>89,206-208</sup>. En el caso de la inflamación neutrofílica (propia de las bronquiectasias) destacan la IL-8 denominada quemokina por su capacidad quimioatrayente de neutrofilos y el FNT- $\alpha$ <sup>11,131</sup>. Algunos autores han encontrado niveles elevados de alguna de estas interleukinas o de algunos reactantes de fase aguda circulantes como signo de inflamación sistémica en pacientes con bronquiectasias, sin embargo la

sensibilidad de la prueba utilizada, la utilización o no de un grupo de controles sanos, o el escaso número de pacientes analizados ha supuesto diferentes problemas de interpretación<sup>9,100</sup>.

Si bien la medición ideal de interleukinas en pacientes con bronquiectasias como marcador de inflamación sería en esputo espontáneo o inducido, esta técnica es costosa y difícil de realizar, por lo que en este estudio nos hemos decantado más por estudiar la afectación sistémica que provoca la inflamación bronquial producida por las bronquiectasias y si el tratamiento con CI consigue modificarla, fenómeno este último no analizado hasta el momento.

#### **4.11.2 .Procedimiento**

Las concentraciones de los reactantes de fase aguda analizados, a saber: concentración de fibrinógeno, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, fueron analizados en sangre periférica según la metodología habitual en nuestro centro.

Se consideraron como normales los valores medios de las mismas determinaciones extraídas de 19 controles sanos con semejante edad y sexo. Se consideró como control sano un sujeto nunca fumador, sin clínica respiratoria ni antecedentes de interés y con una espirometría, una saturación de oxígeno y una radiografía de tórax normales.

Por su parte, las concentraciones plasmáticas de FNT- $\alpha$  e IL-8 fueron analizadas por duplicado utilizando una técnica de ELISA de alta sensibilidad (Biosource, Durviz, SL) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, tanto los estándares como las muestras plasmáticas de los pacientes y de los controles sanos fueron diluidas, incubadas y dispuestas en los pocillos del plato impregnados con un anticuerpo monoclonal específico (Primer anticuerpo). En el ensayo del FNT- $\alpha$  los platos fueron incubados durante 2 horas a 20-25°C, y posteriormente se lavó exhaustivamente el exceso de citokina no capturada. Más tarde se añadió a todos los pocillos un anticuerpo anti-FNT- $\alpha$  (Segundo anticuerpo) que fue incubado durante 2 horas a 20-25°C. En el ensayo con IL-8, los estándares, las muestras y los anticuerpos monoclonales anti-IL-8 fueron colocados conjuntamente en los pocillos que habían sido impregnados con el primer anticuerpo monoclonal (captura), e incubado durante dos horas a 20-25°C. Posteriormente en ambos ensayos (IL-8 y FNT- $\alpha$ ), los platos fueron lavados de forma exhaustiva para eliminar los reactivos sobrantes. Una solución cromogénica (TMB+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) fue añadida a los pocillos e incubada durante 30 minutos en la oscuridad. Finalmente una solución de 1.8N SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> fue utilizada para detener la reacción enzimática y estabilizarla. Los valores de absorbancia fueron medidos a dos longitudes de onda (450-620 nm) en un plato lector (Tecan-Sunrise) y evaluados por un programa (Magellan Software). Para el cálculo de los resultados, el valor medio de la densidad óptica del estándar "cero" fue sustraído de la densidad óptica de la media observada en las medidas de los pacientes y controles. Tras la construcción de una curva estándar, un software específico ajustó los parámetros medidos a la misma y calculó en pg/ml

las concentraciones de FNT- $\alpha$  e IL-8. La sensibilidad de los ensayos fue  $<3$  pg/ml para el FNT- $\alpha$  y de 0,7 pg/ml para la IL-8.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.1. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral fue calculado atendiendo a las siguientes consideraciones:

-La variable principal, y por lo tanto la que sirvió de base para el cálculo de tamaño muestral, fue los cambios clínicamente significativos (al menos de 4 puntos) en la puntuación global del cuestionario de calidad de vida de *St George*.

-Se aceptó un error  $\alpha$  (tipo I) de 0,05, un error  $\beta$  (tipo II) de 0,10 (potencia estadística del 90%) y una pérdida máxima de pacientes del 20%.

Con estas premisas el mínimo número de pacientes necesario por grupo de tratamiento, incluyendo las pérdidas esperables fue de 25, por lo que el tamaño muestral total fue de 75 pacientes.

## 5.2. MÉTODO DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos se analizaron mediante un paquete comercial de software estadístico (SPSS 10.0). Todos los datos fueron tabulados utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y el valor absoluto con el porcentaje respecto al total para las variables cualitativas. Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la representación mediante un histograma de las mismas. En aquellas variables que no siguieron una distribución normal, se utilizó una transformación logarítmica para su normalización.

Para la comparación de los valores basales entre los tres grupos de tratamiento (comparaciones intergrupos) se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con la corrección de Bonferroni para determinar las diferencias por pares de grupos, en caso de variables cuantitativas. En el caso de variables cualitativas se utilizó el test de Kruskal-Wallis

Para la comparación a lo largo del tiempo de las distintas variables conjuntamente en medidas intragrupo e intergrupo se utilizó un ANOVA de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos, confirmando previamente que se cumplían todos los requisitos estadísticos necesarios para su correcta aplicación, es decir: independiencia de las observaciones así como la normalidad y esfericidad de varianzas-covarianzas (mediante el test de Mauchy).

Por otra parte, para aquellas variables en las que existieron diferencias estadísticamente significativas debidas al tratamiento esteroideo se calculó el número mínimo de pacientes a tratar para obtener un éxito (NPT), según las directrices publicadas al respecto <sup>209</sup>.

En cualquier caso se consideró como significativa una  $p < 0,05$ .

Si bien los cálculos estadísticos fueron realizados tan solo sobre aquellos pacientes que completaron el estudio. En aquellos pacientes que por diversas circunstancias no llegaron a completar el estudio pero que llegaron a ser distribuidos aleatoriamente respecto al tratamiento del estudio y se disponía de datos al finalizar el mismo, fue realizado un análisis por intención de tratar también fue realizado un análisis por intención de tratar

Por último, también fueron analizados y expuestos los resultados obtenidos sobre la variable principal (calidad de vida) una vez excluidos a los pacientes con un hábito tabáquico superior a 10 paquetes/año, si bien como ya ha sido comentado, este número de pacientes quedó por debajo del número mínimo necesario indicado por el tamaño muestral.

## VI. RESULTADOS

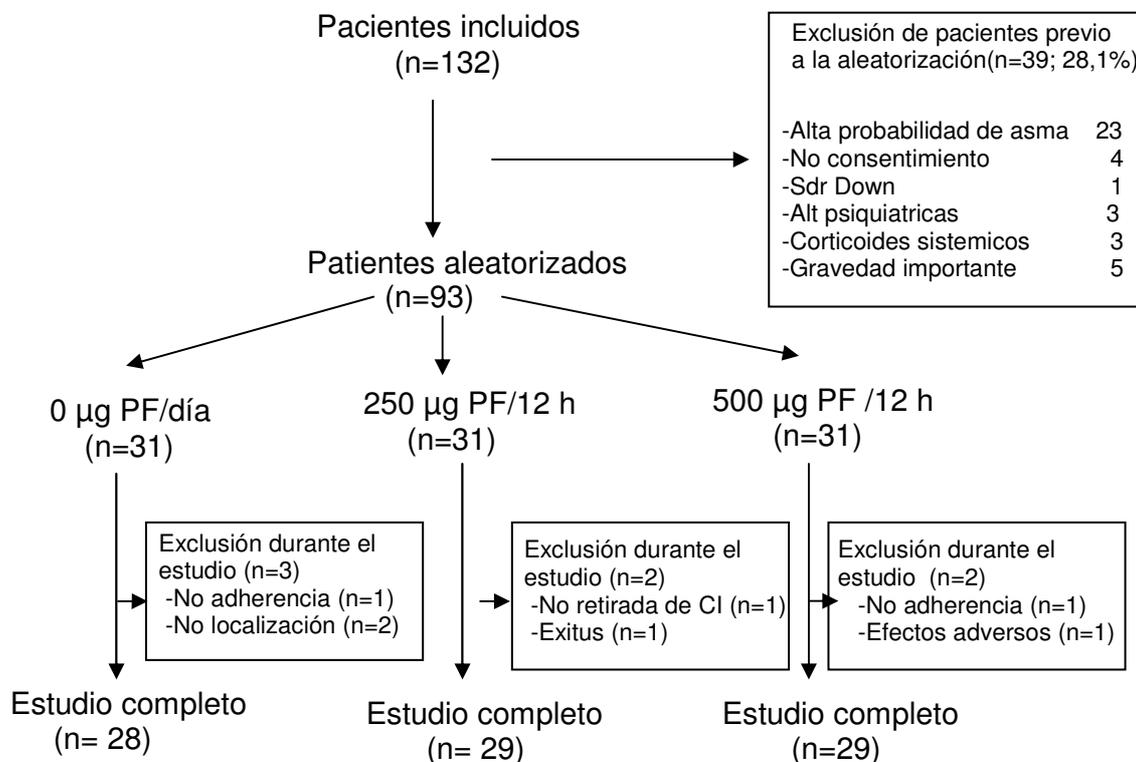
*“En las enfermedades agudas hay que observar atentamente esto: en primer lugar el rostro del paciente, si es parecido al de las personas sanas, pero sobre todo si se parece a si mismo”*

Hipócrates de Cos.

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

De los 164 pacientes que entraron a formar parte del periodo de preselección por sospecha de bronquiectasias, 132 cumplieron con los criterios de inclusión necesarios, es decir, presentaron bronquiectasias diagnosticadas mediante TACAR, clínicamente activas y extendidas en más de un lóbulo pulmonar. De estos fueron excluidos 39 pacientes antes de la aleatorización del tratamiento. La causa más frecuente de exclusión fue la presencia de una alta probabilidad clínica de padecer asma bronquial (n=23). Finalmente fueron aleatorizados 93 pacientes. A lo largo del estudio fueron excluidos siete pacientes más (figura 1). Dos pacientes por no continuar con el tratamiento con CI a lo largo de todo el estudio (uno del grupo 0 PF y otro del grupo 1000 PF), dos pacientes que no pudieron ser localizados (ambos del grupo 0 PF), un exitus de causa no respiratoria (grupo 500 PF), un paciente en el que no pudo retirarse de forma completa los CI que tomaba anteriormente (grupo 500 PF) y un paciente que presentó un edema facial tras varias dosis del CI que desapareció tras suspender este tratamiento, por lo que se pensó que podría estar relacionado con él, aunque este hecho no pudo confirmarse (grupo 1000 PF). Por lo tanto acabaron el estudio 86 pacientes (28 en el grupo 0 PF; 29 en el grupo con 500 PF y 29 en el grupo 1000 PF). Se recogieron datos en cualquier caso hasta el final del estudio de 4 de los 7 pacientes retirados (menos el exitus y los no localizables) para un posterior análisis por intención de tratar

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes participantes en el estudio



## 2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

De los 86 pacientes que acabaron el estudio, el 65% fueron varones y el 35% fueron mujeres. La edad media (desviación estándar) fue de 69,5 (8,9) años con un rango entre 38 y 84 años. En los siguientes apartados (del 2.1 al 2.7) se detallan las características basales de los pacientes así como las etiologías presumibles de las bronquiectasias (punto 2.9)

## 2.1. ANTECEDENTES RESPIRATORIOS

Tan solo un 5,8% de los pacientes presentaron un hábito tabáquico activo, si bien el 41,9% habían sido fumadores con anterioridad. El 44,2% de los pacientes había fumado menos de 10 paquetes/año, mientras que más del 50% no había fumado nunca. Se sospechó un posible EPOC concomitante en el 25,6% de los pacientes en virtud de la clínica, el hábito tabáquico y el tiempo desde el comienzo de los síntomas. Por último, el 15,1% de los pacientes presentaron insuficiencia respiratoria crónica.

**Tabla 1.** Hábito tabáquico y antecedentes respiratorios de interés en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
Hábito tabáquico	
-Nunca	45 (52,3%)
-Exfumadores	36 (41,9%)
-Fumadores activos	5 (5,8%)
-Paquetes-año*	36,4 (30,8)
->10 paquetes/año	38 (44,2%)
Posible EPOC concomitante	22 (25,6%)
Insuficiencia respiratoria	13 (15,1%)

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

## 2.2 CLINICA RESPIRATORIA

Los pacientes presentaron por término medio una disnea basal moderada (según la escala BDI). Un 50% de los pacientes presentaron expectoración con algún componente purulento crónico. Se observó por término medio un aumento moderado de la cantidad de esputo producido al día medida en mililitros. Casi un 20% de los pacientes había presentado en alguna ocasión algún episodio hemoptoico de consideración.

**Tabla 2.** Características clínicas relacionadas con las bronquiectasias en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
Disnea (BDI)*	6,48 (2,9)
Tos (>50% de los días)	35 (40,7%)
Sibilancias (>50% de los días)	27 (31,4%)
Expectoración	
-No expectoración	15 (17,4%)
-Mucosa	28 (32,6%)
-Muco-purulenta	14 (16,3%)
-Purulenta	29 (33,7%)
Hemoptisis	17 (19,8%)
Cantidad de esputo diario (ml)*	21,7 (21)

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 2.3 HALLAZGOS EN LA TACAR

La forma y localización más frecuente de las bronquiectasias fue la forma cilíndrica en ambas bases pulmonares, si bien, existió un porcentaje considerable de pacientes con formas quísticas.

**Tabla 3.** Hallazgos tomográficos (TACAR) más frecuentes en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
Extensión (puntuación TACAR)*	4,4 (2,3)
Localización	
-Lóbulos inferiores	52 (60,5%)
-Lóbulos superiores	7 (8,1%)
-Ambos	27 (31,4%)
Bronquiectasias cilíndricas	75 (87,1%)
Bronquiectasias quísticas	23 (26,7%)
Bilaterales	47 (54,7%)
Signos de enfisema pulmonar	18 (20,9%)
Impactaciones mucosas	12 (13,9%)
Atelectasias lobulares	7 (8,1%)
Adenopatías mediastínicas (>10 mm)	11( 12,8%)
Patrón en vidrio deslustrado (bronquiolitis)	15 (17,4%)

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

## 2.4 FUNCIÓN PULMONAR

La alteración funcional pulmonar más frecuente fue la de una obstrucción crónica al flujo aereo (65,1%) de grado moderado con escasa respuesta al tratamiento broncodilatador. Los parámetros volumétricos se mantuvieron normales en la mayoría de los pacientes salvo por un incremento ligero en el volumen residual y en el parámetro de hiperinsuflación pulmonar.

**Tabla 4.** Variables funcionales basales en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
VEMS (% teórico)	60 (19,4)
VEMS en ml	1403 (557)
CVF (% teórico)	77,6 (17,5)
CVF en ml	2313 (740)
VEMS/CVF<70%	56 (65,1%)
TBD (% medio de mejoría)	+ 6,7 (4,4)
TBD positivo (%)*	16 (18,6)
FEM (l/min)	360 (187)
CPT (% teórico)	87,8 (15,8)
KCO (% teórico)	78 (13,7)
VR (% teórico)	108,3 (14,9)
VR/CPT (% teórico)	121 (27,2)

Valores tabulados como media (desviación estándar). \* Tabulado como valor absoluto (porcentaje)

## 2.5. TRATAMIENTO HABITUAL

Prácticamente todos los pacientes que formaron parte del estudio utilizaron con mayor o menor frecuencia  $\beta$ 2 adrenérgicos como tratamiento de rescate (salbutamol) con una media de 5,5 inhalaciones por semana. El broncodilatador de acción prolongada más utilizado fue el formoterol (54%) mientras que 18 pacientes (21%) utilizaban CI antes del inicio del estudio de los que el más utilizado fue el PF.

**Tabla 5.** Tratamiento respiratorio de base en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
$\beta$ 2 de corta duración (a demanda)	81 (94,2%)
Nº inhalaciones/semana*	5,5 (4,4)
$\beta$ 2 de acción prolongada	62 (72,1%)
-Salmeterol	21 (24,4%)
-Formoterol	41 (47,7%)
Anticolinérgicos	23 (26,7%)
Teofilinas orales	7 (8,1%)
Corticoides inhalados	18 (20,9%)
-Fluticasona	14 (77,8%)
-Budesonida	3 (16,7%)
-Otros	1 (5,6%)

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

## 2.6. DATOS ANALÍTICOS

Los valores de algunos reactantes de fase aguda (PCR y VSG) y concentración plasmática de FNT- $\alpha$  en pacientes con bronquiectasias se encontraban elevados en relación a los valores de normalidad medidos en 19 controles sanos. No hubo diferencias en la concentración de IL-8 si bien no pudo detectarse niveles plasmáticos en muchos pacientes

**Tabla 6.** Variables analíticas basales en el total de pacientes en relación a los valores normales de 19 sujetos sanos

Variable	Población (n=86)	Controles sanos (n=19)
Leucocitos totales	7415 (1889)	6990 (2240)
Neutrófilos (%)	59,1 (9,9)	54,9 (8,7)
Eosinófilos (%)	3,4 (1,9)	3,1 (1,7)
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	240870	231.230
Proteína-C reactiva (UI/ml)	0,9 (1,1)*	0,16 (0,3)*
Fibrinógeno (mg/dl)	336 (67)	325,1 (64,3)
VSG (mm1 <sup>o</sup> hora)	18,6 (12,1)*	6,9 (3,6)*
IL-8 (pg/ml)**	4,6 (3,7)	4,3 (2,4)
FNT- $\alpha$ (pg/ml)**	8,31 (2,12)*	5,67 (1,25)*

Valores tabulados como media (desviación estándar)

\* p<0,05

\*\*Los niveles plasmáticos de IL-8 fueron indetectables en 45 pacientes.

\*\*Los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  fueron indetectables en 11 pacientes

## 2.7. DATOS MICROBIOLÓGICOS

Se obtuvo esputo válido para tinción y cultivo en 72 pacientes (83,7%) de la muestra total. El 19,6% de la población presentó colonización crónica por *PA* mientras que en el 23,2% presentó colonización crónica por *HI*. Ambos microorganismos fueron aislados en esputo en alguna ocasión en un mayor número de pacientes

**Tabla 7.** Colonización crónica y aislamientos de microorganismos potencialmente patógenos más frecuentes en el total de pacientes

Microorganismo	Población (n=86)
<i>H. influenzae</i> (Col crónica)	20 (23,2%)
<i>H. influenzae</i> (Aislamiento)	33 (38,4%)
<i>P. aeruginosa</i> (Col crónica)	17 (19,8%)
<i>P. aeruginosa</i> (Aislamiento)	7 (8,1%)
<i>S. pneumoniae</i> (Col crónica)	7 (8,1%)
<i>M. catarrhalis</i> (Col. Crónica)	3 (3,5%)
<i>S. marcescens</i> (Col crónica)	2 (2,3%)
Flora Mixta orofaringea	21 (24,4%)
Esputo no válido	14 (16,3%)

-Otras colonizaciones crónicas: *Haemophilus parainfluenzae* (2 paciente); *Stenotrophomonas maltophilia* (2 pacientes). Fueron aislados de forma ocasional también: *K. pneumoniae*, *P. multócida*, *Micobacterium fortuitum* y *abscessus*, *N. asteroides* y *A. fumigatus*

-Datos tabulados como valor absoluto (porcentaje)

## 2.8. DATOS EVOLUTIVOS

En los seis meses previos a la aleatorización del tratamiento, los pacientes presentaron una media de 1,2 agudizaciones, con escasas hospitalizaciones. La mayor parte de estas agudizaciones fueron tratadas con antibióticos de los que los más utilizados fueron las quinolonas (especialmente el ciprofloxacino), seguido de los  $\beta$  lactámicos fundamentalmente amoxicilina-clavulánico. Tan solo fueron utilizadas tandas de corticoides orales en una de cada cuatro agudizaciones.

**Tabla 8.** Número y gravedad de las agudizaciones referidas a los seis meses previos a la aleatorización del tratamiento en el total de pacientes

Variable	Población (n=86)
Nº agudizaciones*	1,2 (1,4)
Nº Visitas urgentes*	0,7 (0,4)
Nº Hospitalizaciones*	0,1 (0,2)
Nº tandas de antibiótico*	0,9 (0,7)
-Quinolonas	51%
- $\beta$ lactámicos	35%
-Otros	14%
Nº tandas de corticoides orales*	0,3 (0,6)

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

## 2.9. ESTUDIO ETIOLÓGICO

La etiología conocida más frecuentemente encontrada fue la postinfecciosa (31,4%), habitualmente tras uno o más procesos necrotizantes. Cabe destacar en que en 7 individuos se observó algún déficit de subclases de inmunoglobulina G (3 con déficit de IgG2; 2 con déficit de IgG3 y 2 con déficit combinado IgG2 + IgG3). En el 43% de los pacientes no pudo conocerse la etiología de las bronquiectasias, si bien en 15 de estos casos idiopáticos se asoció un posible EPOC. En tres pacientes se descubrió un origen poco común de sus bronquiectasias.

**Tabla 9.** Etiología más probable de las bronquiectasias en el total de pacientes

Etiología	Población (n=86)
Idiopáticas	37 (43%)
Postinfecciosas	27 (31,4%)
-Déficit de subclases IgG	7 (8,4%)
Posttuberculosas	16 (18,6%)
Artritis reumatoidea	3 (3,5%)
Sdr del cilio inmóvil	1 (1,2%)
Sdr de Mounier-Kuhn	1 (1,2%)
Colagenosis	1 (1,2%)

Valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3. ANALISIS COMPARATIVO DE LOS DATOS BASALES EN LOS GRUPOS A ESTUDIO

#### 3.1. DATOS GENERALES

No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento formados en cuanto a los datos generales y antecedentes patológicos más relevantes de los mismos, así como con respecto al hábito tabáquico. La aleatorización del tratamiento fue estratificada según hábito tabáquico en paquetes-año

**Tabla 10.** Valores comparativos entre los grupos de las características generales, antecedentes respiratorios y hábito tabáquico

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF (n=29)	P
Edad*	70,9 (6,1)	66,4 (12,6)	70,9 (6)	NS
Sexo (% V)	17 (60,7%)	18 (62,1%)	21 (72,4%)	NS
Posible EPOC	7 (25%)	6 (20,7%)	9 (31%)	NS
Ins respiratoria	4 (14,3%)	6 (20,7%)	3 (10,3%)	NS
Paquetes-año*	37,3 (32)	35,1 (30,2)	36,8 (29,1)	NS
Fumador activo	2 (7,1%)	2 (7)	1 (3,4%)	NS
>10 paquetes-año*	13 (46,4%)	13 (44,8%)	12 (41,4%)	NS

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.2. HALLAZGOS EN LA TACAR

No existieron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la extensión, tipo o localización de las bronquiectasias, así como en la frecuencia de signos radiológicos de enfisema o bronquiolitis. Como aproximación, cuatro puntos en la puntuación de extensión utilizada supone el valor correspondiente a la presencia de bronquiectasias cilíndricas en ambas bases pulmonares extendidas en un segmento pulmonar en cada base

**Tabla 11.** Valores comparativos entregrupos de los hallazgos de la TACAR referentes a la localización y extensión de las bronquiectasias

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF (n=29)	P
Score extensión*	4,1 (2,3)	4,3 (2,2)	4,8 (2,5)	NS
Lóbulos inferiores	15 (53,6%)	18 (62,1%)	19 (65,5%)	NS
Lóbulos superiores	3 (10,7%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	NS
Quísticas	8 (28,6%)	7 (24,1%)	8 (27,6%)	NS
Bilaterales	17 (60,7%)	15 (51,7%)	15 (51,7%)	NS
Signos de enfisema	5 (17,9%)	7(24,2%)	6 (20,7%)	NS
Bronquiolitis	6 (21,4%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	NS

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.3. DATOS CLÍNICOS

No existieron diferencias significativas en los valores basales referidos a la cantidad de disnea según la escala BDI de Mahler, porcentaje de días con tos o sibilancias percibidas por el paciente, presencia de esputo purulento, cantidad de esputo producido diariamente o aparición en alguna ocasión de hemoptisis

**Tabla 12.** Valores comparativos entre grupos en la clínica relacionada con las bronquiectasias

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF(n=29)	P
Disnea basal (BDI)*	6,4 (2,6)	6,5 (2,6)	6,5 (3,1)	NS
Tos habitual	13 (46,4%)	10 (34,5%)	13 (44,8%)	NS
Sibilancias habituales	9 (32,1%)	9 (31%)	8 (27,6%)	NS
Características esputo				
Mucoso	9 (32,1%)	11 (37,9%)	8 (27,6%)	NS
Muco-purulento	3 (10,7%)	4 (13,8%)	7 (24,1%)	NS
Purulento	9 (32,1%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)	NS
Ctad esputo (ml/d)*	21,9 (23,1)	21,1 (24,8)	22,1 (14,7)	NS
Hemoptisis	7 (25%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)	NS

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.4 FUNCIÓN PULMONAR

No existieron diferencias significativas en ninguna de las variables funcionales evaluadas referidas a la espirometría forzada, presencia de obstrucción al flujo aéreo, volúmenes pulmonares, presencia de hiperinsuflación pulmonar ni valor de la transferencia pulmonar de monóxido de carbono

**Tabla 13.** Comparación de los valores basales de las variables de función pulmonar analizadas entre los grupos de tratamiento

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF (n=29)	P
VEMS (%)	62,3 (17,7)	61,7 (20,3)	59,8 (23,5)	NS
VEMS (ml)	1405 (546)	1421 (567)	1384 (577)	NS
CVF (%)	74,8 (17,9)	78,8 (17,6)	79,3 (16,6)	NS
CVF (ml)	2227 (719)	2357 (766)	2478 (727)	NS
VEMS (ml) postBD	1483 (569)	1490 (582)	1478 (583)	NS
TBD positivo (%)	6 (21,4%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)	NS
FEM (l/min)	362 (172)	367 (159)	350 (134)	NS
TLC (%)	86,2 (7,1)	91 (14,7)	89,3 (20,6)	NS
VR (%)	105 (26,2)	110 (35)	109 (29,2)	NS
KCO (%)	86,2 (10,7)	91 (12,1)	89,3 (17,3)	NS
VR/TLC (%)	130 (29,3)	121 (31,1)	125 (24,9)	NS

\*Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.5. TRATAMIENTO

No existieron diferencias significativas entre los grupos con respecto al tratamiento basal con agonistas  $\beta_2$  de corta o larga duración, anticolinérgicos, teofilinas ni oxigenoterapia domiciliaria. Tampoco existieron diferencias intergrupos en el número de pacientes que tomaban CI antes del inicio del estudio, ni en la duración del tratamiento ni tipo de CI utilizado

**Tabla 14.** Valores comparativos entre grupos referentes al tratamiento de base

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF(n=29)	P
Nº inhalación/semana*	5,5 (4,1)	5,9 (4,5)	5 (4,7%)	NS
$\beta_2$ acción prolongada	19 (67,8%)	22 (75,9%)	21 (72,4%)	NS
-Salmeterol	7 (25%)	6 (20,7%)	8 (27,6%)	NS
-Formoterol	12 (42,9%)	16 (55,2%)	13 (44,8%)	NS
Anticolinérgicos	6 (21,4%)	8 (27,6%)	9 (31%)	NS
Teofilinas	3 (10,7%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	NS
Corticoides inhalados				
Tiempo (años)*	5,2 (2,1)	6,9 (3,2)	6,1 (2,2)	NS
Fluticasona	5 (17,9%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	NS
Budesonida	0	1 (3,4%)	2 (6,9%)	NS
Otros	1 (3,6%)	0	0	NS
Oxigenoterapia	4 (14,31%)	6 (20,7%)	3 (10,34%)	NS

Valores tabulados como media (desviación estándar). Resto de valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.6. DATOS ANALÍTICOS

No existieron diferencias significativas en el número de leucocitos, porcentaje de neutrófilos ni eosinófilos o número de plaquetas en sangre periférica. Tampoco existieron diferencias significativas en las concentraciones basales de reactantes de fase aguda circulantes (PCR, fibrinógeno y VSG) así como de citocinas plásmáticas proinflamatorias (IL-8 y FNT- $\alpha$ )

**Tabla 15.** Valores comparativos entre los grupos de tratamiento de los valores basales de las variables analíticas analizadas

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF(n=29)	P
Leucos tot (cel/mm <sup>3</sup> )	6971 (1504)	7309 (2189)	7782 (2165)	NS
Neutrófilos (%)	59,9 (8,5)	59,8 (10,9)	56,3 (10,2)	NS
Eosinófilos (%)	3,04 (1,6)	3,57 (1,39)	3,55 (2,86)	NS
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	228536	248625	246383	NS
VSG (mm 1 <sup>o</sup> hora)	20,7 (12,9)	15,9 (11,9)	18,7 (13,5)	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	329,7 (47,1)	332,9 (55,9)	339 (71,5)	NS
PCR (mg/dl)	0,95 (1)	1 (1,55)	0,75 (0,7)	NS
IL-8 (ng/dl)	4,5 (3,3)	4,8 (3,6)	4,2 (3,9)	NS
FNT- $\alpha$ (ng/dl)	8,19 (2,4)	8,22 (1,8)	8,39 (2,2)	NS

\*Valores tabulados como media (desviación estándar).

### 3.7. DATOS MICROBIOLÓGICOS

El grupo 500 PF presentó por azar un menor número de pacientes con colonización crónica por *HI* con respecto al grupo 0 PF (10,3% vs 35,7%; p:0,018). El resto de aislamientos y colonizaciones crónicas del esputo por microorganismos potencialmente patógenos, incluido PA, no resultó diferente entre los grupos en sus valores previos a la aleatorización

**Tabla 16.** Valores comparativos entre los grupos de tratamiento de los hallazgos microbiológicos del esputo

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF(n=29)	P
<i>H influenzae</i> (Col crónica)	10 (35,7%)	3 (10,3%)	7 (24,1%)	0,018
<i>H influenzae</i> (aislamiento)	9 (32,1%)	12 (41,4%)	12 (41,4%)	NS
<i>P aeruginosa</i> (Col crónica)	6 (21,4%)	5 (17,2%)	6 (20,7%)	NS
<i>P aeruginosa</i> (aislamiento)	2 (7,1%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	NS
Otras col crónicas	6 (21,4%)	6 (20,7%)	4 (13,8%)	NS
Flora mixta orofaríngea	8 (28,6%)	6 (20,7%)	7 (24,1%)	NS
Esputo no válido	6 (21,4%)	4 (13,8%)	4 (13,8%)	NS

\*Valores tabulados como valor absoluto (porcentaje)

### 3.8 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

No existieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento con respecto a los valores de las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida de *St George* en relación a su valor global ni a ninguno de los tres dominios (síntomas, actividad e impacto) que componen el cuestionario

**Tabla 17.** Valores comparativos entre los grupos de tratamiento de las puntuaciones de la calidad de vida del cuestionario de *St George* correspondientes a la puntuación total y a la puntuación de cada uno de los dominios

Variable	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF (n=29)	P
Síntomas	45,1 (19,1)	45,6 (18,4)	45,3 (19,5)	NS
Actividad	53,1 (23,5)	54 (23,7)	53,2 (24,1)	NS
Impacto	38,4 (22,7)	40 (17)	40,8 (20,1)	NS
Total	45,5 (18,8)	45,3 (17,5)	45,8 (16,9)	NS

Valores expresadas como media (desviación estándar)

### 3.9. EXACERBACIONES

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento respecto al número de agudizaciones presentadas en los seis meses previos a la aleatorización ni en relación a las variables analizadas que marcaron la gravedad de estas agudizaciones (toma de corticoides orales y antibióticos, hospitalizaciones ni visitas a urgencias)

**Tabla 18.** Valores comparativos entre los grupos de tratamiento en relación al número de agudizaciones y parámetros que marcan la gravedad de estos episodios

Variable	0 PF (n=28)	500 PF(n=29)	1000 PF (n=29)	P
<b>Agudizaciones</b>	1,17 (1,36)	1,29 (1,65)	1,14 (1,12)	NS
<b>Visitas a urgencias</b>	0,5 (0,5)	0,8 (0,6)	0,65 (0,4)	NS
<b>Hospitalizaciones</b>	0,07 (0,26)	0,07 (0,26)	0,03 (0,18)	NS
<b>Tandasde antibióticos</b>	1,07 (1,16)	1,29 (1,65)	1,10 (0,97)	NS
<b>Tandas cort orales</b>	0,28 (0,65)	0,32 (0,72)	0,24 (0,58)	NS

\*Valores expresadas como media (desviación estándar) o valor absoluto (porcentaje)

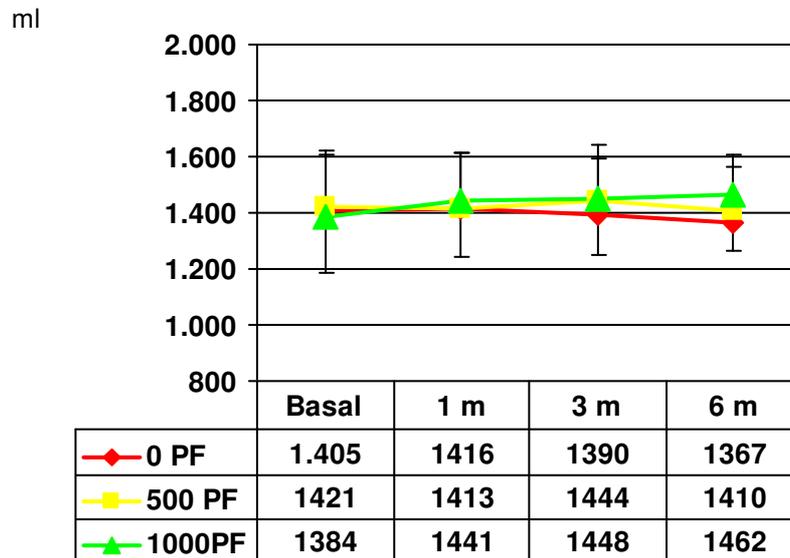
## **4. ANÁLISIS DEL EFECTO DEL CORTICOIDE INHALADO**

### **4.1 EFECTO SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR**

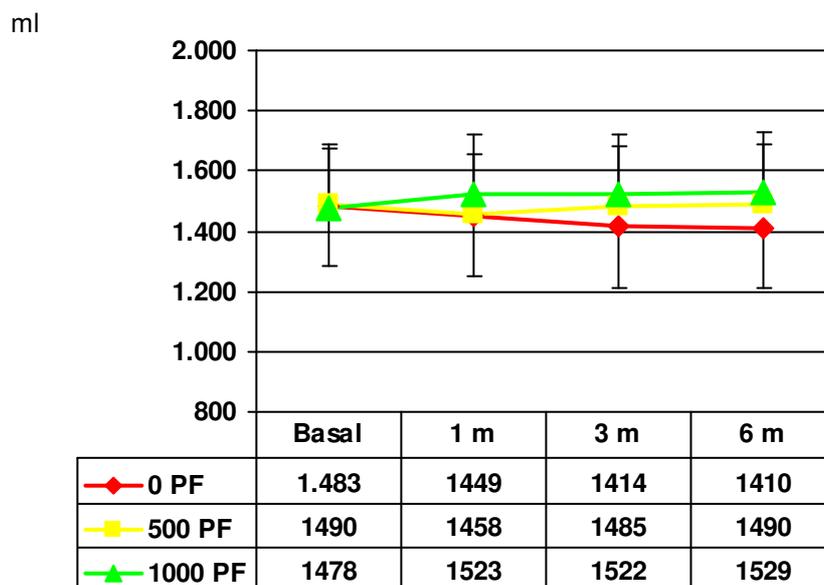
#### **4.1.1 Espirometría forzada**

No existieron cambios significativos con respecto a las mediciones basales (intragrupos) en ninguno de los tres grupos de tratamiento y en ninguna de las variables funcionales analizadas mediante espirometría forzada (VEMS, CVF) tanto en sus valores pre- como postbroncodilatador, en valor absoluto o en porcentaje respecto a los valores teóricos, a lo largo de los seis meses de duración del estudio (se muestran los valores tras broncodilatación). Cabe reseñar, no obstante, que en el grupo 1000 PF existió una mejoría no significativa del VEMS más pronunciada durante el primer mes de tratamiento (+57 ml) que se mantuvo a los seis meses (+64 ml) respecto al valor basal. Esta mejoría no fue apreciada en los dos grupos restantes que perdieron -11ml y -38 ml del valor absoluto del VEMS para los grupos 500 PF y 0 PF respectivamente a lo largo de los seis meses de tratamiento. Por último, no existieron asimismo, diferencias intergrupos a lo largo del estudio.

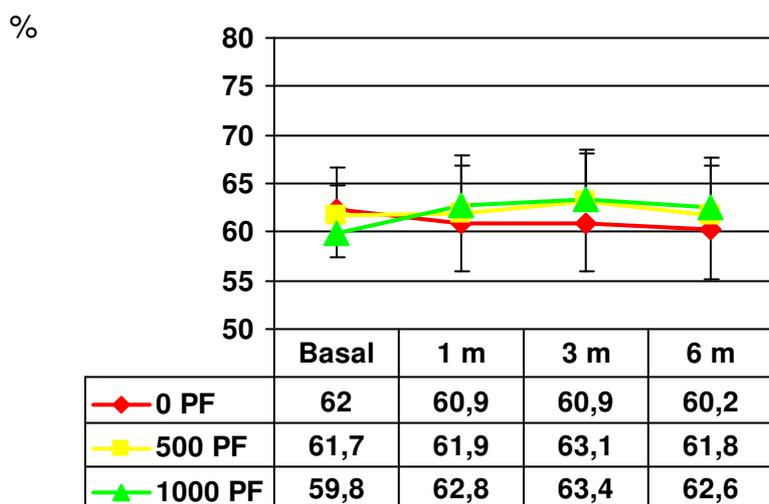
**Figura 2.** Cambios en el valor absoluto del VEMS previo a la broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



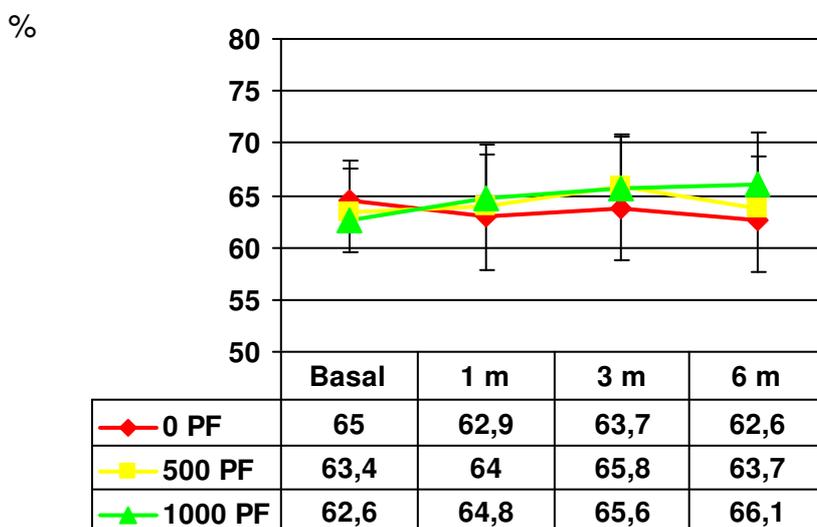
**Figura 3.** Cambios en el porcentaje respecto al teórico del VEMS tras broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



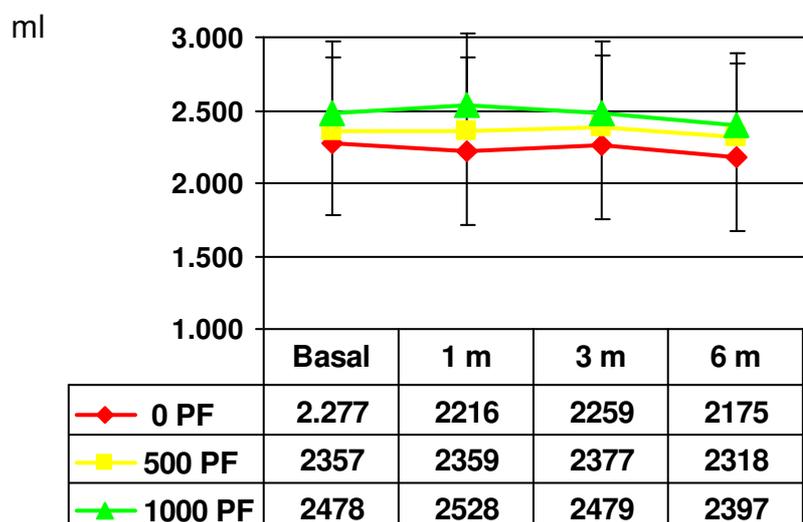
**Figura 4.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico del VEMS previo a la broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



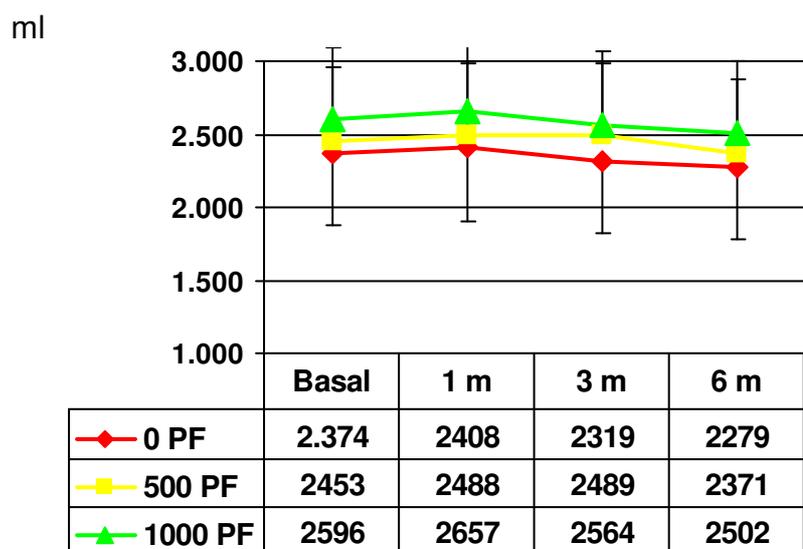
**Figura 5.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico del VEMS tras broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



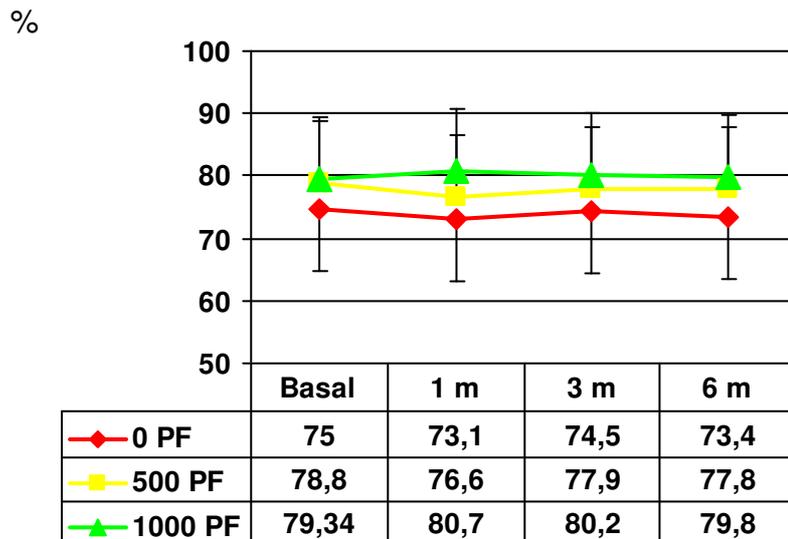
**Figura 6.** Cambios en el valor absoluto de la CVF previo a la broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



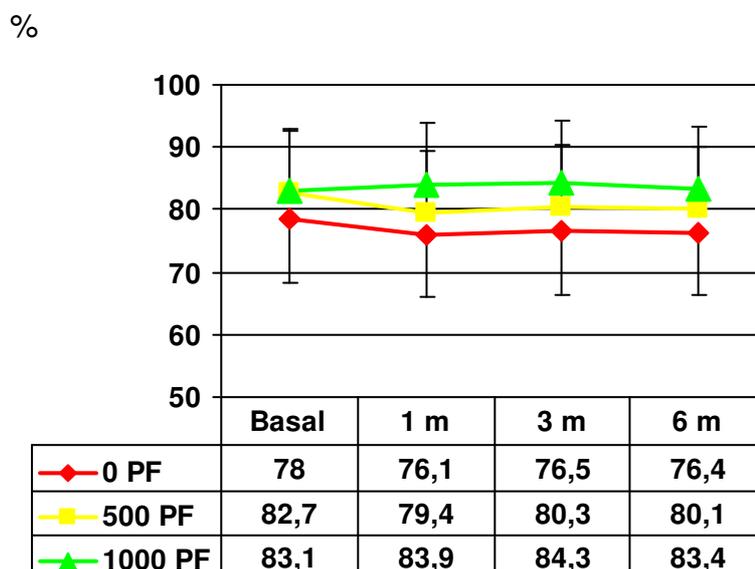
**Figura 7.** Cambios en el valor absoluto de la CVF tras a la broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



**Figura 8.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico del CVF previo a la broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio

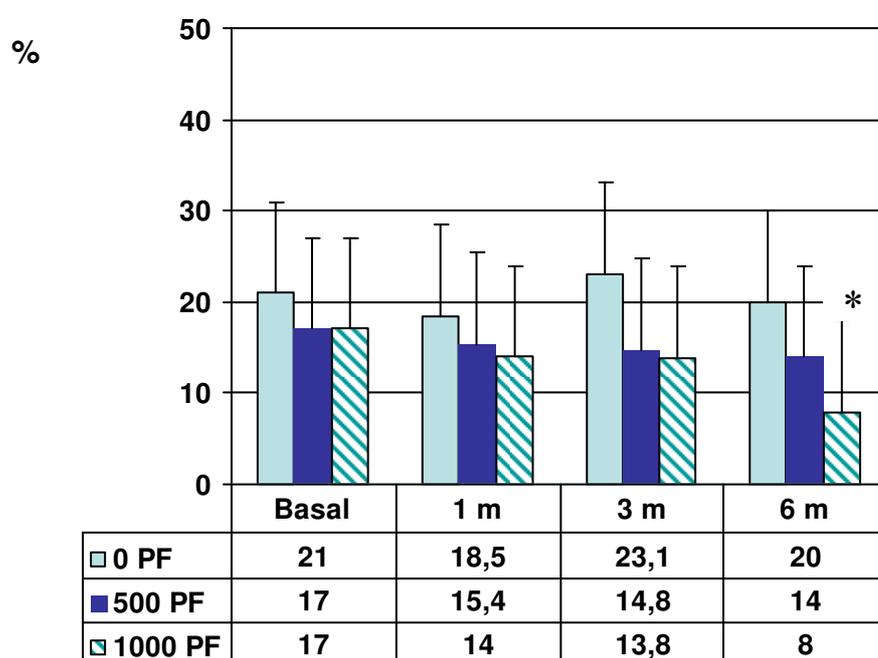


**Figura 9.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico del CVF tras broncodilatación en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los seis meses de estudio



Por otra parte, tampoco existieron diferencias entre grupos en el incremento del VEMS tras broncodilatación (prueba broncodilatadora; TBD) si bien existió una tendencia a disminuir el porcentaje de pacientes con positividad del TBD tanto en el grupo 1000 PF (del 17% basal al 8% a los seis meses) como en el grupo 500 PF (del 18% basal al 13% a los seis meses). Al finalizar el estudio, el porcentaje de pacientes con un TBD positivo en el grupo 1000 PF fue significativamente menor que en el grupo 0 PF (8% vs 20%;  $p$  intergrupos=0.02)

**Figura 10.** Cambios en el porcentaje de pacientes con test broncodilatador positivo (mejorías superiores a 200 ml y mayores de un 12% sobre el valor teórico del VEMS) en los tres grupos de tratamiento

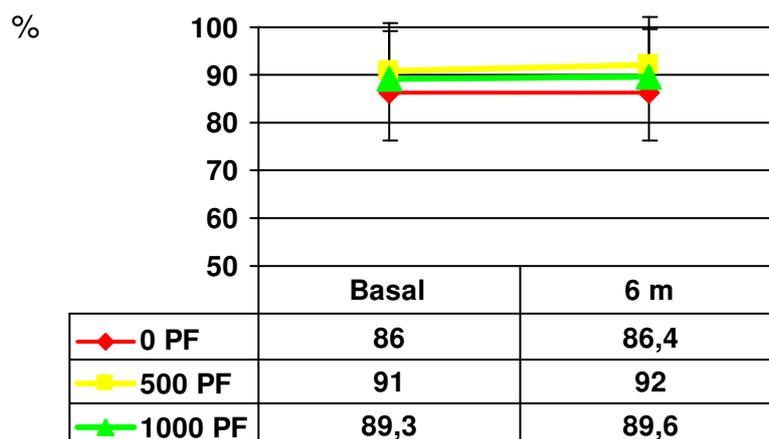


\*  $p$  (intergrupos 1000 PF vs 0 PF): 0.02

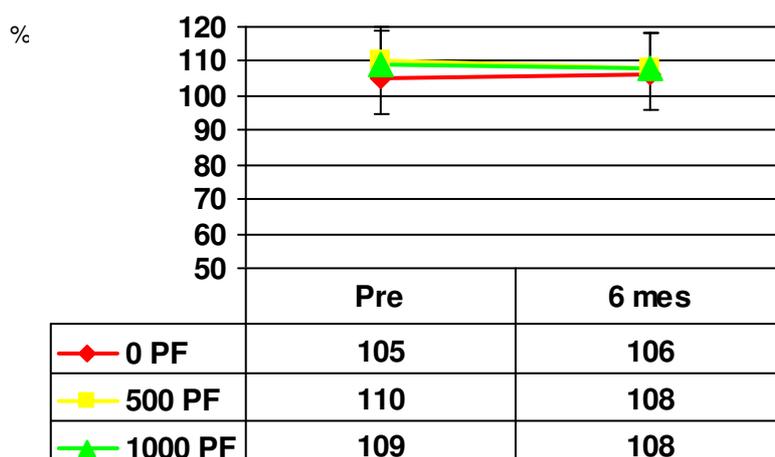
### 4.1.2. Volúmenes pulmonares

No existieron diferencias significativas ni intergrupos ni intragrupos a lo largo del estudio en el porcentaje con respecto al valor teórico de las medidas de CPT, VR ni en la medida de hiperinsuflación pulmonar (VR/CPT)

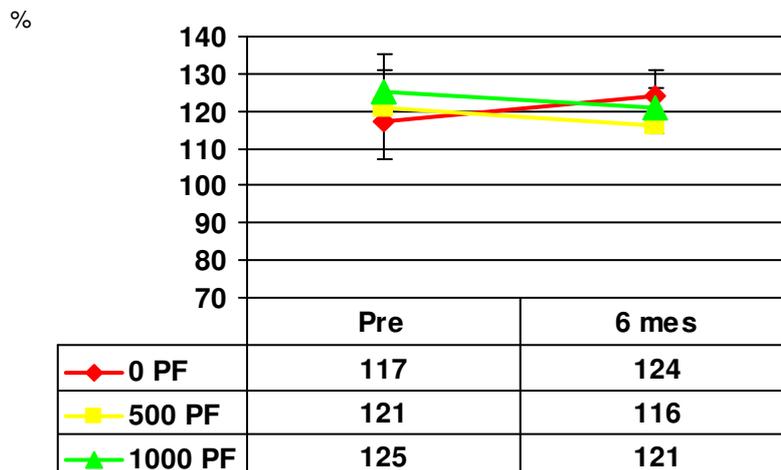
**Figura 11.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico de la CPT en los tres grupos de tratamiento a los los seis meses de estudio respecto a los valores basales



**Figura 12.** Cambios en el porcentaje respecto al valor teórico del VR en los tres grupos de tratamiento a los los seis meses de estudio respecto a los valores basales



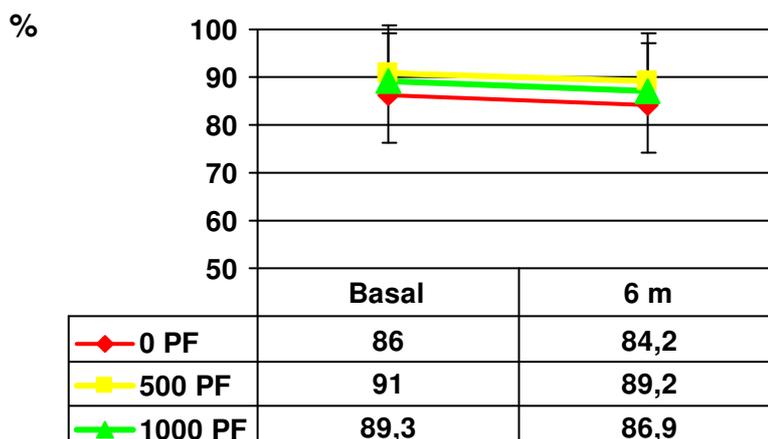
**Figura 13.** Cambios en el cociente VR/TLC como medida de hiperinsuflación pulmonar tras en los tres grupos de tratamiento a los los seis meses de estudio respecto a los valores basales



### 5.1.3 Tránsito de monóxido de carbono

No existieron diferencias significativas en los tres grupos de tratamiento en el valor de la difusión de difusión de monóxido de carbono corregido (KCO) a los seis meses de tratamiento respecto a los valores basales

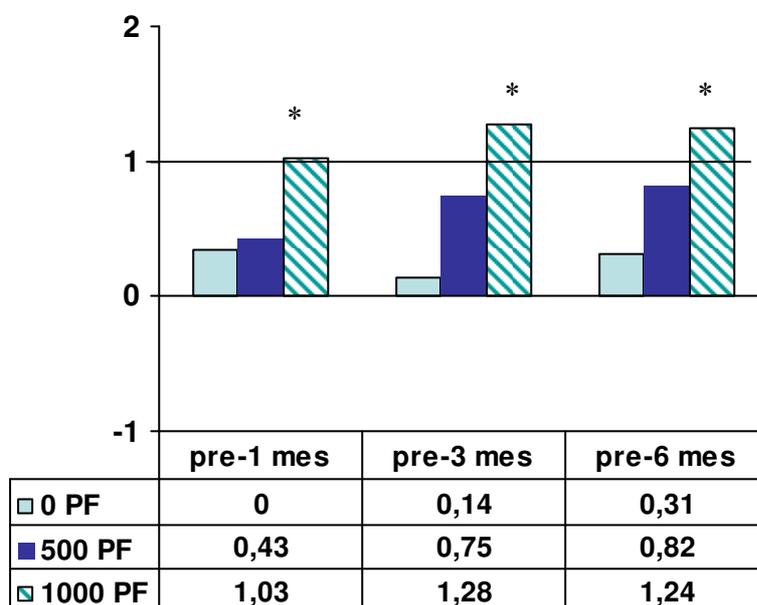
**Figura 14.** Cambios en la KCO en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



## 4.2. EFECTO SOBRE LA DISNEA

En los tres grupos de tratamiento se produjo una mejoría de la disnea (TDI), pero que tan solo resultó clínicamente significativa en el grupo 1000 PF al mes de tratamiento (+1,03 puntos), manteniéndose esta mejoría tanto a los 3 meses (+1,28 puntos) como a los seis meses (+1,24 puntos). El porcentaje de pacientes que mejoró en más de 1 punto a los seis meses de tratamiento fue estadísticamente superior en el grupo 1000 PF con respecto al grupo 0 PF (65,5% vs 34,5%,  $p=0,02$ ) pero no con respecto al grupo 500 PF (65,5% vs 46,4%;  $p=0,19$ ). El NNT con 1000  $\mu\text{g}$  de PF fue de 4 pacientes (IC95%: 2-31) para obtener un aumento de 1 punto en la medición de la disnea al cabo de seis meses de tratamiento con respecto al grupo no tratado.

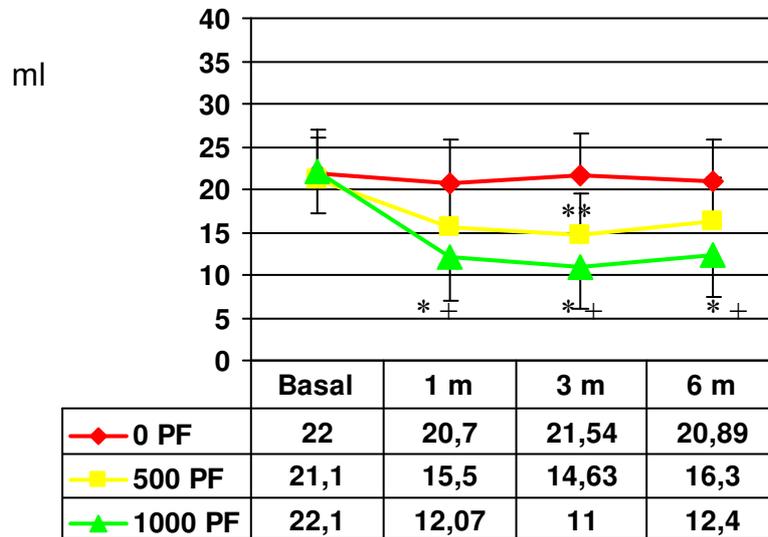
**Figura 15.** Valores del TDI a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento. \*La línea discontinua corresponde al umbral a partir del cual se considera que existe una mejoría clínicamente significativa de la disnea



### 4.3. EFECTO SOBRE LA CANTIDAD DE ESPUTO PRODUCIDO

Al mes de tratamiento se produjo una reducción significativa del volumen de esputo con respecto al valor basal en el grupo 1000 PF (-9,7 ml,  $p=0,001$ ) que se mantuvo con pocas variaciones durante los seis meses de estudio. También existió una reducción significativa en el grupo 500 PF respecto a su valor basal a los tres meses de tratamiento (-6,47 ml;  $p=0,02$ ) que no se mantuvo a los seis meses (-4,4 ml,  $p=0,21$ ). No existieron diferencias en el grupo 0 PF a lo largo del estudio (-1,8;  $p=0,45$  a los seis meses de tratamiento). En la comparación entre grupos tan solo se observaron diferencias significativas en la cantidad de esputo producido entre el grupo 1000 PF y 0 PF ya al mes de tratamiento (20,7 ml vs 12,4 ml;  $p=0,01$ ) y que se mantuvieron durante todo el estudio. De entre los pacientes con una producción diaria de al menos 10 ml de esputo (83,7%), 14 pacientes tratados con 1000 P PFF (51,9%) redujeron en más del 50% la cantidad de esputo a los seis meses, comparado con el 11,4% en el grupo no tratado ( $p=0,009$ ) ya al mes de tratamiento, diferencia que se mantuvo durante todo el estudio. Por su también existió una diferencia significativa del grupo 500 PF con el grupo 0 PF a partir del tercer mes de tratamiento ( $p=0,01$ ). El NNT fue de 2 pacientes (IC95%: 2-5) para conseguir una reducción del 50% de la cantidad de esputo al día a los seis meses de tratamiento con 1000  $\mu$ g de PF respecto al grupo no tratado.

**Figura 16.** Variación en la cantidad de esputo producido al día en ml en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio

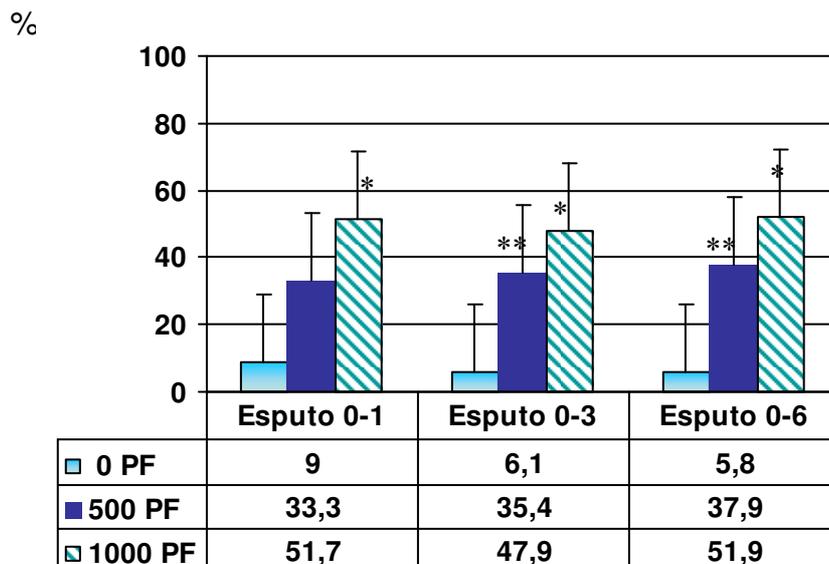


\*p intragrupo (1000 PF; 1,3 y 6 m vs basal): 0,001;

\*\*p intragrupo (500 PF; 3 m vs basal): 0,03

\*p intergrupo 1000 PF vs 0 PF: 0,01

**Figura 17.** Porcentaje de pacientes que reducen en al menos un 50% la cantidad de esputo con respecto a sus valores basales según grupos de tratamiento



\*p intergrupo (1000 PF vs 0 PF): 0,009

\*\* p intergrupo (500 PF vs 0 PF): 0,01

#### 4.4. EFECTO SOBRE LOS DIAS LIBRES DE TOS Y SIBILANCIAS

El 45, 41 y 45% de los pacientes presentaron tos habitual (más del 50% de los días) en los grupos 0 PF, 500 PF y 1000 PF respectivamente. Existió una disminución significativa del número de pacientes con tos habitual en el grupo 1000 PF al mes de tratamiento (-17%,  $p=0,02$ ) que se mantuvo al sexto mes (-23%,  $p=0,01$ ). Asimismo existieron diferencias entre el grupo 1000 PF y 0 PF a lo largo del estudio desde el primer mes de tratamiento. El grupo 500 PF no fue estadísticamente diferente respecto a los otros dos grupos. Por otra parte, el 31, 32 y 31% de los pacientes presentaron sibilancias habituales en los grupos 0 PF, 500 PF y 1000 PF respectivamente. No se observaron diferencias significativas ni intragrupo ni entregrupos en la cantidad de días con sibilancias percibidas por el paciente ni antes de la aleatorización ni durante el estudio

**Tabla 19.** Cambios en el porcentaje de pacientes con tos o sibilancias habituales (>50% de los días) a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento

Meses	0 PF (n=28)			500 PF (n=29)			1000 PF (n=29)		
	1	3	6	1	3	6	1	3	6
<b>Tos</b>	1%	-2%	-4%	-4%	-8%	-11%	-17% <sup>**</sup>	-21% <sup>**</sup>	-23% <sup>**</sup>
<b>Sibilancias</b>	-1%	-5%	1%	-3%	-6%	-7%	-3%	-3%	-9%

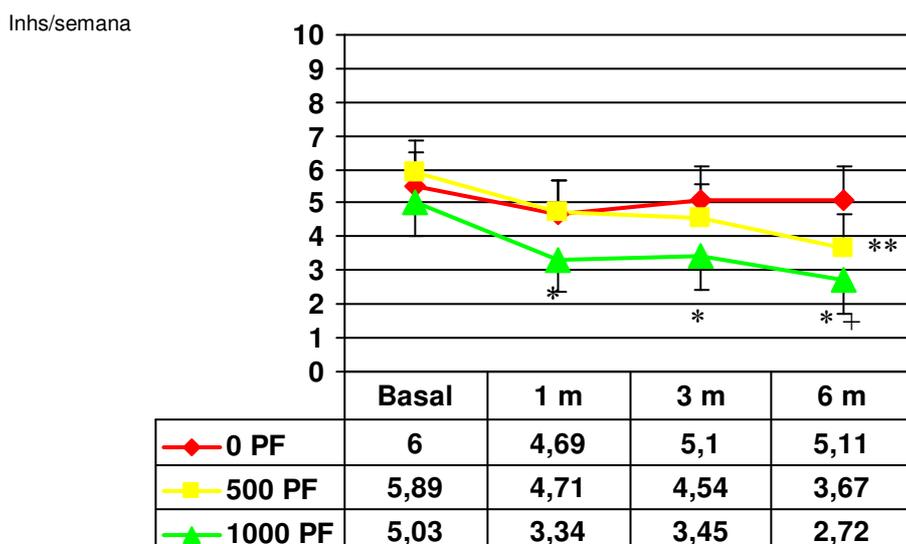
+p intragrupo (1000 PF, 6m vs basal): 0.02

\*p intergrupo (1000 PF vs 0 PF): 0,01

#### 4.5. EFECTO SOBRE LOS REQUERIMIENTO DE SALBUTAMOL A DEMANDA

Los tres grupos de tratamiento descendieron su necesidad de  $\beta_2$  semanal pero este descenso tan solo resultó significativo en el grupo 1000 PF a partir del mes de tratamiento (5,03 vs 3,34;  $p$  intragrupo=0,01) diferencia mantenida durante todo el estudio, y en el grupo 500 PF con respecto a su valor basal al sexto mes de tratamiento (5,89 vs 3,67;  $p$  intragrupo=0,03). A los seis meses de tratamiento se observaron diferencias significativas entre el grupo 1000 PF y 0 PF (5,11 vs 2,72;  $p$  intergrupo=0,01)

**Figura 18.** Cambios en la necesidad de medicación de rescate (salbutamol) a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento



\* $p$  intragrupo (1000 PF: 1,3 y 6 m vs basal): 0.01

\*\* $p$  intragrupo (500 PF; 6 m vs basal): 0.03

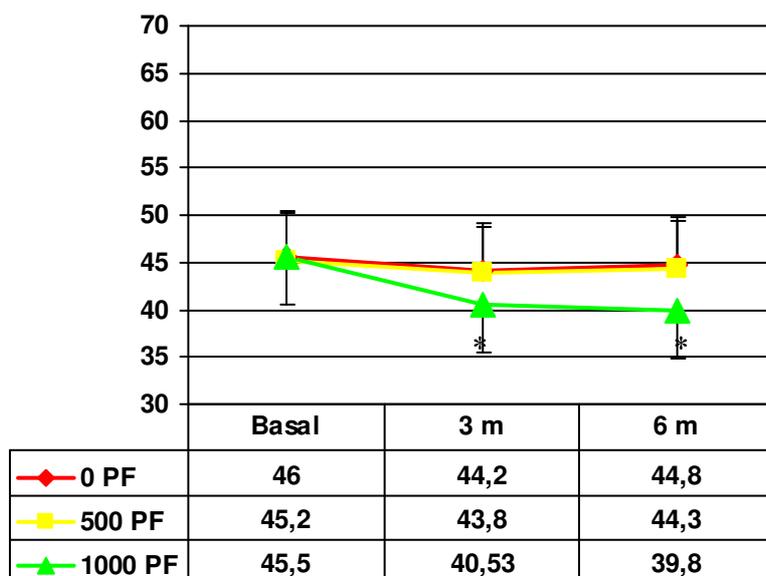
\* $p$  intergrupo (1000 PF vs 0 PF): 0.01

## 4.6. EFECTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

### 4.6.1. PUNTUACIÓN TOTAL

Existió una mejoría tanto clínicamente como estadísticamente significativa (4 puntos) en la puntuación total del SGRQ respecto al valor basal en el grupo 1000 PF a los tres meses de tratamiento (45,5 vs 40,5,  $p$  intragrupo=0,01) que se mantuvo a los seis meses. Esta mejoría no se observó en los restantes dos grupos de tratamiento. El NNT fue de 2 pacientes (IC95%: 2-4) para obtener una mejoría clínicamente significativa con el tratamiento con 1000 PF durante seis meses respecto al grupo no tratado

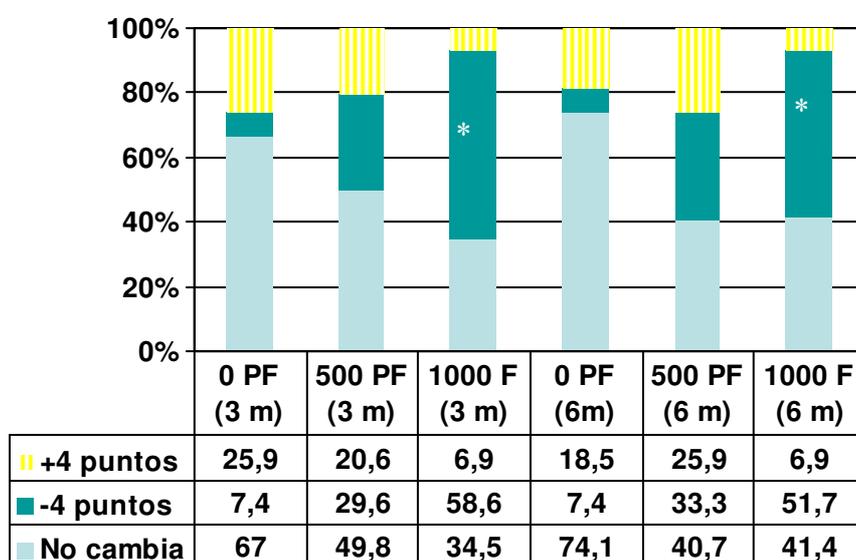
**Figura 19.** Cambios en la calidad de vida (cuestionario SGRQ) a lo largo del estudio en la puntuación total en los tres grupos de tratamiento.



\*  $p$  intragrupo (100 PF; 3 y 6 m vs basal): 0,01

Por otra parte, el porcentaje de pacientes que mejoraron su CVRS de forma clínicamente significativa ( $\geq 4$  puntos) fue estadísticamente superior en el grupo 1000 PF tanto a los tres (58,6%, 29,6% y 7,4% para los grupos 0 PF, 500 PF y 1000 PF respectivamente, p intergrupos 1000 PF vs 0 PF=0,003 y 1000 PF vs 500 PF=0,02) como a los seis meses (51,7%; 33,3% y 7,4% respectivamente; p intergrupos 1000 PF vs 0 PF=0,009 y 1000 PF vs 500 PF =0,02)

**Figura 20.** Porcentaje de pacientes que cambias de forma clínicamente significativa la puntuación total del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento



\*p intergrupos (1000 PF vs 500 PF a los 3 m): 0,02

\* p intergrupos (1000 PF vs 0 PF a los 3m): 0,003

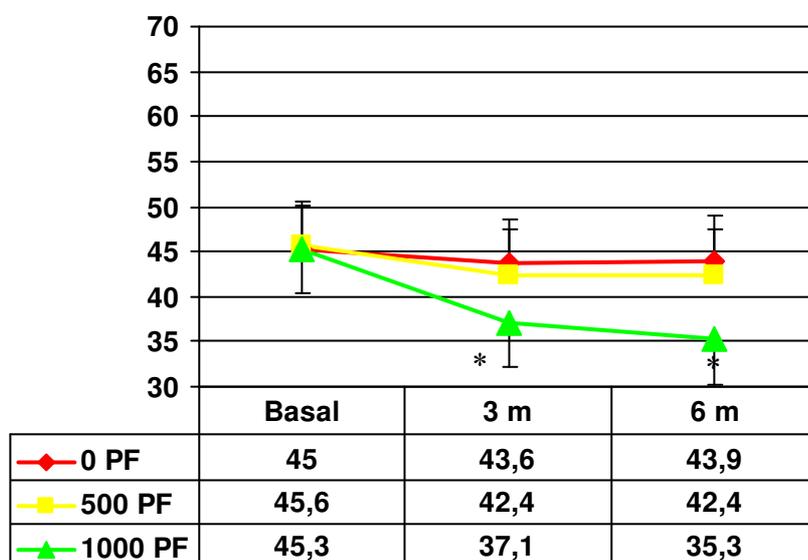
\* p intergrupos (1000 PF vs 500 PF a los 6m): 0,02

\* p intergrupos (1000 PF vs 0 PF a los 6 m): 0,009

#### 4.6.2. ESCALA DE SÍNTOMAS

Existió una mejoría estadísticamente significativa en el grupo 1000 PF a los tres y seis meses de tratamiento en el valor de la escala de síntomas (45,3 vs 37,1 y 45,3 vs 35,3 respectivamente,  $p$  intragrupo a los 3 meses=0,009 y a los seis meses=0,003). No se observaron cambios significativos en los otros dos grupos de tratamiento a lo largo del estudio

**Figura 21.** Cambios en la escala de síntomas del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento



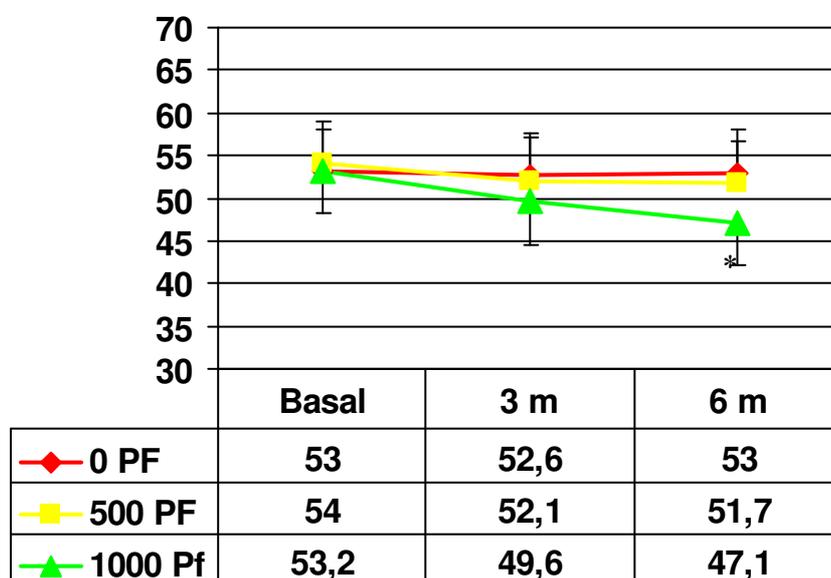
\* $p$  intragrupo (1000 PF; 3m vs basal): 0,009

\* $p$  intragrupo (1000 PF; 6m vs basal): 0,003

### 4.6.3. ESCALA DE ACTIVIDAD

Existió una mejoría estadísticamente significativa en el grupo 1000 PF a los seis meses de tratamiento con respecto a los valores basales (53,2 vs 47,1;  $p$  intragrupo=0,02), sin observarse cambios en ninguno de los otros dos grupos de tratamiento a lo largo del estudio

**Figura 22.** Cambios en la escala de actividad del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento

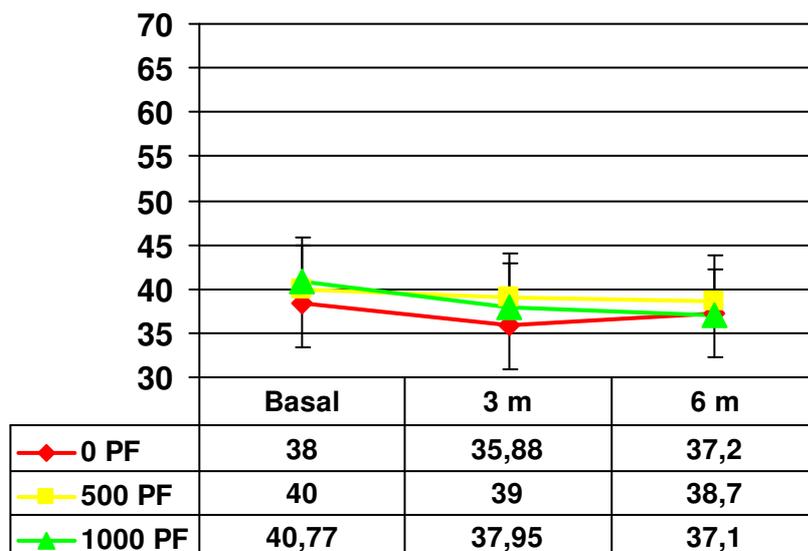


\*  $p$  intragrupo (1000 PF; 6 m vs basal): 0,02

#### 4.6.4. ESCALA DE IMPACTO

No existieron diferencias significativas en los grupos de tratamiento en la escala de impacto a lo largo del estudio

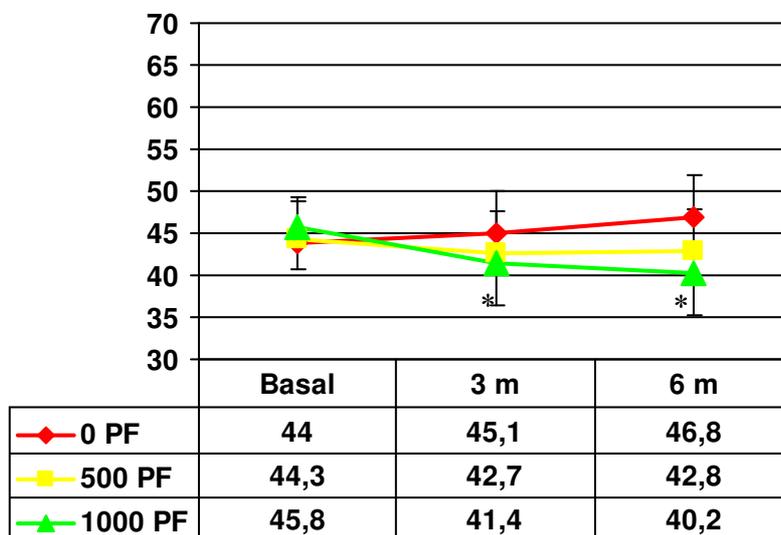
**Figura 23.** Cambios en la escala de impacto del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento



#### 4.6.5 Efecto sobre la CVRS en fumadores (<10 paquetes/año)

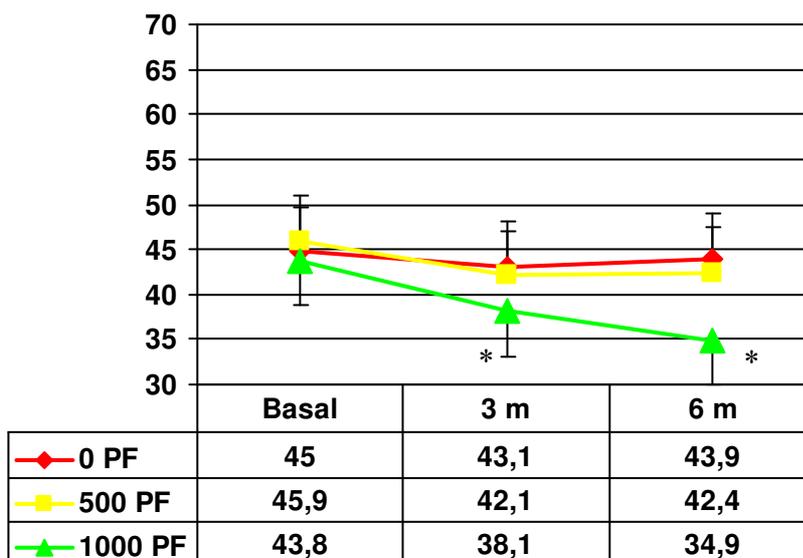
A pesar de que el número de pacientes por grupo de tratamiento al excluir a los fumadores de mas de 10 paquetes-año, queda por debajo del número mínimo según el tamaño muestral calculado (13 pacientes en el grupo = PF; 13 pacientes en el grupo 500 PF y 12 pacientes en el grupo 1000 PF) los resultados obtenidos no variaron de forma substancial. Se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en el dominio de síntomas del grupo 1000 PF a los 3 y 6 meses de tratamiento con respecto a sus valores basales ( $p=0,01$  y  $0,003$  respectivamente) con descensos de 9 puntos a los seis meses de tratamiento. Por otra parte, tambien se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en el dominio de actividad en el grupo 1000 PF a los seis meses de tratamiento. Con todo ello, tambien se mantuvo la diferencia tanto clínicamente como estadísticamente significativa entre en la puntuación total del cuestionario en el grupo 1000 PF tanto a los tres meses (4,4 puntos;  $p=0,04$ ) como a los seis meses de tratamiento (5,6 puntos) con respecto a sus valores basales. Ello nos indica que la variable “tabaquismo” cuantificada en paquetes-año no es una variable de confusión en el presente estudio.

**Figura 24.** Cambios en la puntuación total del cuestionario en los tres grupos de tratamiento en pacientes fumadores de menos de 10 paquetes/año



\* p intragrupo (1000 PF; 3 y 6 m vs basal): 0,04

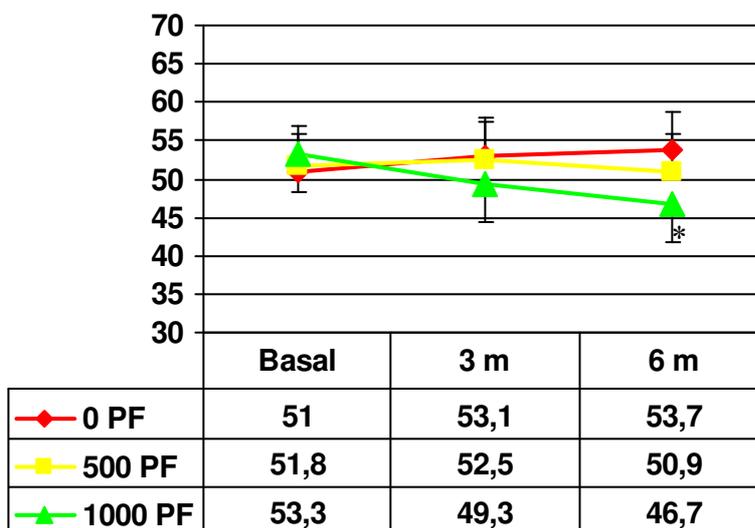
**Figura 25.** Cambios en la escala de síntomas del cuestionario de calidad de vida según grupos de tratamiento en fumadores de menos de 10 paquetes/año



\*p intragrupo (1000 PF; 3m vs basal): 0,01

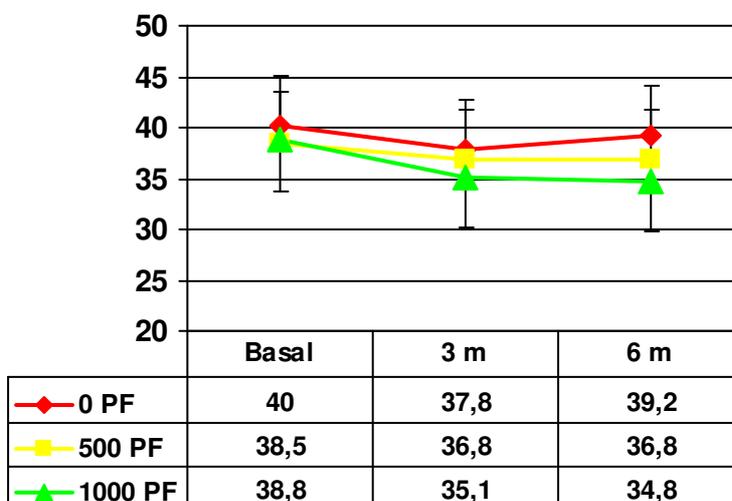
\*p intragrupo (1000 PF; 6m vs basal): 0,007

**Figura 26.** Cambios en la escala de actividad del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento en los fumadores de menos de 10 paquetes al año



\* p intragrupo (1000 PF; 6 m vs basal): 0,04

**Figura 27.** Cambios en la escala de impacto del cuestionario de calidad de vida a lo largo del estudio en los tres grupos de tratamiento en los fumadores de menos de 10 paquetes/año.



#### 4.7. EFECTO SOBRE LAS EXACERBACIONES

No existieron diferencias significativas en el número de agudizaciones al comparar las calculadas seis meses antes y seis meses después de la aleatorización del tratamiento. Tampoco existieron diferencias en las variables encargada de mensurar la gravedad de estas agudizaciones como la toma de tandas de antibióticos, toma de tandas de corticoides orales, visitas a Puertas de Urgencias ni número de hospitalizaciones a causa de alguna agudización de algún proceso respiratorio en ninguno de los tres grupos de tratamiento y durante los mismos periodos de tiempo

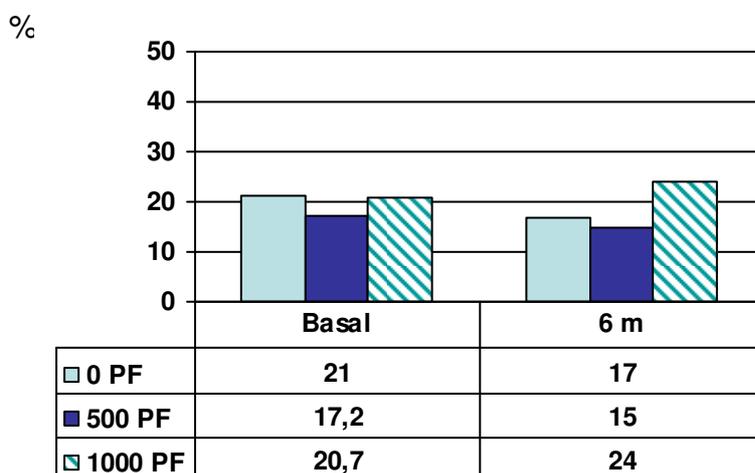
**Tabla 20.** Número y gravedad de las agudizaciones en los seis meses previos a la aleatorización y a lo largo del estudio e los tres grupos de tratamiento

	0 PF (n=28)		500 PF (n=29)		1000 PF (n=29)	
	-6 m	+6 m	-6 m	+6 m	-6 m	+ 6 m
<b>Agudizaciones</b>	1,1(1,3)	1,22(1,4)	1,29(1,7)	1,17(1,3)	1,14 (1,1)	1,07 (1,2)
<b>Antibióticos</b>	1,07(1,1)	1,24 (1,4)	1,29 (1,6)	1 (1,1)	1,10 (1)	0,97 (0,9)
<b>Corticoides</b>	0,28 (0,7)	0,29 (0,8)	0,32 (0,7)	0,23 (0,6)	0,24 (0,6)	0,38 (0,8)
<b>Urgencias</b>	0,24 (0,5)	0,21 (0,4)	0,26 (0,6)	0,19 (0,4)	0,18 (0,4)	0,11 (0,3)
<b>Hospitalización</b>	0,07 (0,3)	0,05 (0,3)	0,07 (0,3)	0,08 (0,4)	0,03 (0,2)	0,06 (0,4)

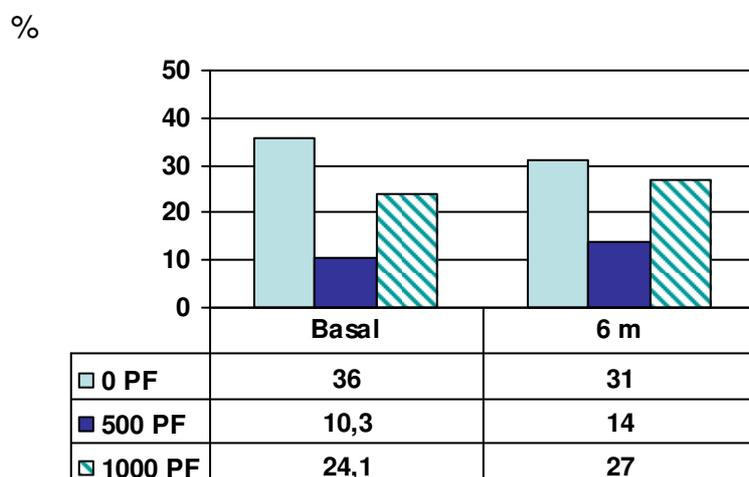
#### 4.8. EFECTO SOBRE LA MICROBIOLOGÍA DEL ESPUTO

No se observaron cambios significativos en el porcentaje de colonizaciones crónicas por *HI* ni por *PA* en los tres grupos a lo largo del estudio respecto a los porcentajes previos a la aleatorización del tratamiento

**Figura 28.** Porcentaje de pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*



**Figura 29.** Porcentaje de pacientes con colonización crónica por *Haemophilus influenzae*

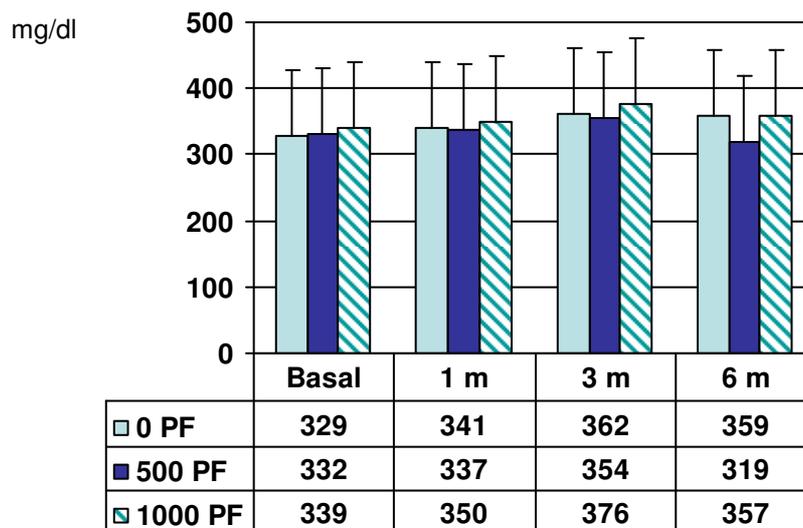


## 4.9 EFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN SISTEMICA

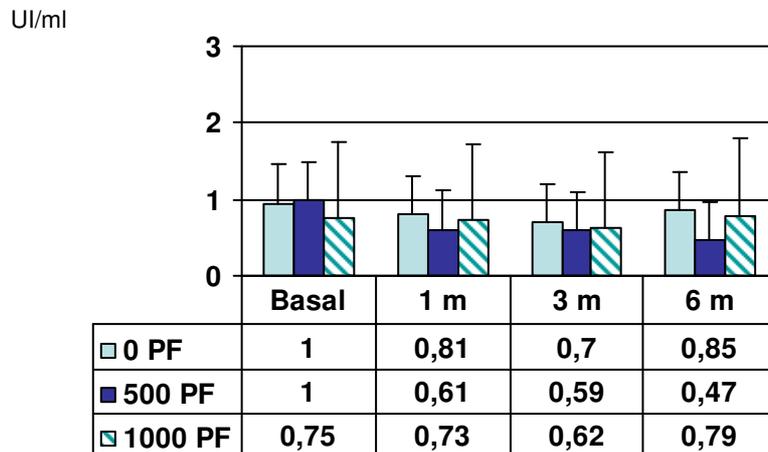
### 4.9.1 Reactantes de fase aguda

No se observaron diferencias significativas ni intragrupo ni intergrupos en los tres grupos de tratamiento y a lo largo del estudio con respecto a las concentraciones en sangre periférica de los reactantes de fase aguda analizados (concentración de fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular en mm 1º hora y proteína C reactiva en UI/ml)

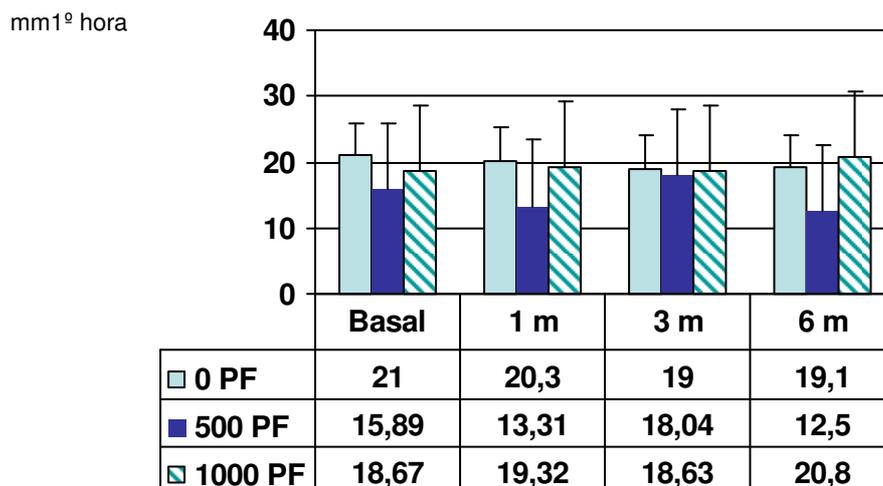
**Figura 30.** Concentración periférica de fibrinógeno (mg/dl) en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



**Figura 31.** Concentración periférica de proteína C reactiva (UI/ml) en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



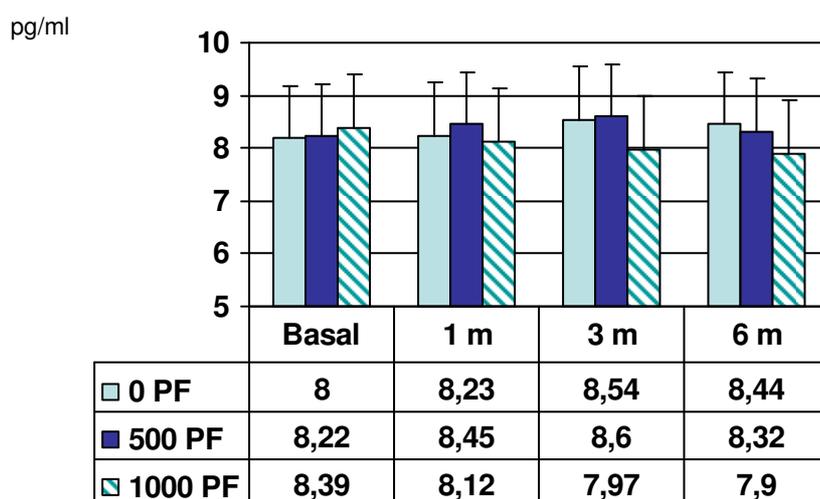
**Figura 32.** Valor de la velocidad de sedimentación globular en mm 1º hora en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



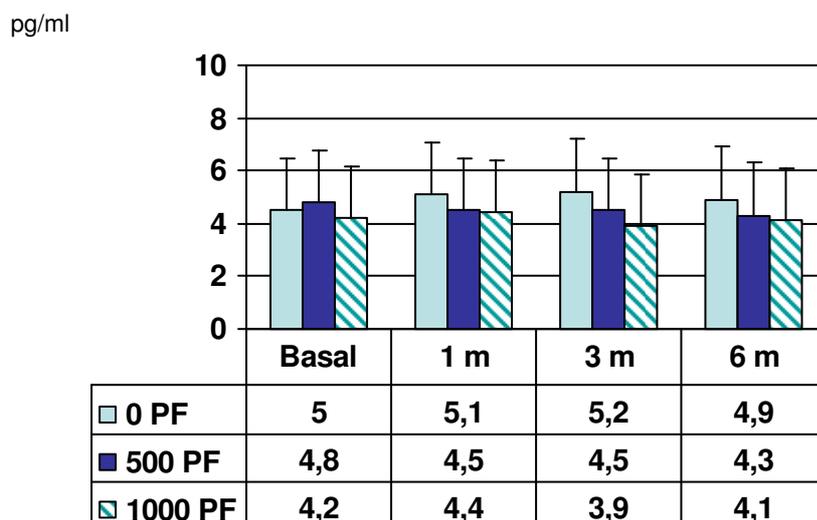
#### 4.9.2. Citocinas proinflamatorias

No existieron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de FNT- $\alpha$  (pg/ml) ni IL-8 (pg/ml) a lo largo del estudio en ninguno de los tres grupos de tratamiento

**Figura 33.** Concentración plasmática de FNT- $\alpha$  en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



**Figura 34.** Concentración plasmática de IL-8 en los tres grupos de tratamiento a lo largo del estudio



#### 4.10. EFECTOS ADVERSOS

Analizados en su conjunto, los efectos adversos fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo 1000 PF siendo el más habitual la sequedad e irritación buco-faríngea y la disfonía transitoria. Todos ellos fueron de carácter leve y no obligaron a la suspensión del tratamiento salvo en un paciente del grupo 1000 PF que fue retirado del estudio debido a un edema facial tras la toma del esteroide inhalado. No se observó candidiasis oral en ningún paciente. Se produjo un fallecimiento en el grupo 500 PF por insuficiencia respiratoria no relacionada con la toma de CI en el transcurso de una agudización infecciosa.

**Tabla 21.** Efectos adversos atribuibles al tratamiento con inhaladores en los tres grupos de tratamiento

	0 PF (n=28)	500 PF (n=29)	1000 PF (n=29)
<b>Efectos adversos</b>	5	11	19 *
<b>Irritación faríngea</b>	1	3	3
<b>Sequedad faríngea</b>	3	3	6
<b>Disfonía</b>	0	2	4
<b>Aftas</b>	0	0	2
<b>Estornudos</b>	0	0	1
<b>Edema facial</b>	0	0	1
<b>Mal sabor de boca</b>	0	3	2
<b>Molestias torácicas</b>	1	0	0

*Los efectos aparecidos fueron preguntados al paciente en general en relación a la toma de inhaladores, por lo que se incluyen los aparecidos en el grupo 0PF*

*\*p intergrupos (0 PF vs 1000 PF)=0,04*

#### **4.11. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR**

En el presente estudio, el número de pérdidas una vez realizada la aleatorización del tratamiento fue muy escasa ya que tan solo 7 pacientes fueron retirados del estudio. Estos sujetos se repartieron de forma equilibrada en los tres grupos de tratamiento. De ellos conseguimos obtener información válida al finalizar el estudio de cuatro pacientes (un paciente en el grupo 0 PF que contendría por lo tanto 29 pacientes en un análisis por intención de tratar; un paciente en el grupo 500 PF que pasaría a tener 30 pacientes; y dos pacientes en el grupo 1000 PF que pasaría a tener 31 pacientes). Lógicamente con tan escaso número de pérdidas, los resultados de la influencia del tratamiento con CI sobre todas las variables analizadas al incluir los datos de aquellos pacientes que no finalizaron el estudio por diversas razones, no cambiaron. No reproducimos en la presenta Tesis Doctoral los detalles pormenorizados del análisis por intención de tratar dado que, como ya se ha comentado, no aportan ninguna información relevante a la concluída mediante el análisis realizado.



## VII. DISCUSSION

Según nuestros resultados, el tratamiento con 1000 µg de PF al día por vía inhalada en pacientes afectados de bronquiectasias no debidas a FQ y clínicamente estables, consiguió disminuir significativamente, ya al mes de tratamiento y de forma mantenida durante al menos seis meses, la cantidad de esputo producido al día, el grado de disnea, los días libres de tos y el número de dosis de  $\beta_2$  agonistas a demanda precisados semanalmente, sin modificar sin embargo, el perfil de colonización microbiológica del esputo, los parámetros de función pulmonar, los parámetros de inflamación sistémica ni el número o gravedad de las agudizaciones infecciosas. Todo ello condicionó una mejoría significativa en la CVRS de nuestros pacientes que se mantuvo a lo largo de los seis meses de tratamiento. Por otra parte, si bien el número de efectos adversos fue mayor en el grupo 1000 PF en su conjunto, estos fueron locales y reversibles en la mayoría de las ocasiones.

## **1. CONSIDERACIONES INICIALES**

Antes de comenzar con la discusión de los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral es necesario hacer una serie de consideraciones iniciales que permitan valorar de una forma más precisa las conclusiones de la misma. La más relevante de estas puntualizaciones es la que hace referencia a la inclusión de los pacientes con sospecha de EPOC. Es un hecho conocido que los CI a dosis altas, semejantes a las utilizadas en este estudio, o bien en combinación con broncodilatadores de acción prolongada, pueden presentar

cierta eficacia en las formas más graves de EPOC <sup>108,210,211</sup>. También es conocida la influencia tanto aguda (tabaquismo activo) como crónica (número de paquetes/año acumulados) del tabaco sobre los parámetros clínicos, funcionales e inflamatorios de los fumadores independientemente de la presencia de EPOC o de bronquiectasias <sup>212,213</sup>. Estas variables, susceptibles de variar como consecuencia tanto de la presencia o no de tabaquismo como de EPOC, son en parte las mismas cuyos cambios como resultado del tratamiento con CI pretendemos cuantificar en el presente estudio en pacientes con bronquiectasias. Aún siendo conscientes de ello, se decidió no excluir a los pacientes del estudio en virtud de su hábito tabáquico por varias razones. Por una parte, la identificación de los pacientes con otras patologías crónicas como la EPOC dentro del grupo de pacientes con bronquiectasias es una tarea muy complicada, incluso a veces imposible, ya que en muchas ocasiones estas enfermedades comparten síntomas, signos, evolución y alteraciones de la función pulmonar comunes <sup>47</sup>. Además, la hipotética exclusión de todos aquellos fumadores y exfumadores del estudio haría poco representativa la población de pacientes bronquiectásicos vistos habitualmente en nuestras consultas médicas ya que no se puede olvidar que actualmente hasta un 35% de la población en nuestro país es fumadora y que esta cifra se dobla si consideramos también a los exfumadores <sup>214,215</sup>. En tercer lugar, la eficacia de los CI en pacientes con EPOC si bien parece existir, tan solo es significativa en un subgrupo de los mismos, que corresponde a aquellos con mayor obstrucción al flujo aéreo o con un mayor número de exacerbaciones <sup>108</sup>. Por último, la exclusión de los pacientes que han fumado reduciría el número de pacientes incluidos en el

estudio de forma muy importante, por debajo en cualquier caso del tamaño muestral calculado para establecer una diferencia mínima clínicamente significativa en los cambios observables en la variable principal, en este caso, la puntuación total del cuestionario de CVRS y ello haría perder suficiente potencia estadística lo que haría de nuestras conclusiones poco fiables. Por todo ello pensamos que una solución adecuada fue balancear la aleatorización según el hábito tabáquico para asegurar que no existieran diferencias en los tres grupos de tratamiento en relación a esta variable. Ello nos llevó a analizar la variable “tabaquismo” de forma cuantitativa continua expresada numéricamente como la cantidad de paquetes/año fumados. Un paquete/año se define como un año fumando un paquete de cigarrillos al día o el cambio del número de cigarrillos fumados al cambiar de forma inversamente proporcional el tiempo medido. Su equivalencia sería:  $(\text{paquetes-año} = \text{n}^{\circ} \text{ cigarrillos-día} \times \text{años de consumo}/20)$ . Por ejemplo: 20 paquetes/año se puede definir como 20 años fumando un paquete de cigarrillos al día, pero también como 10 años fumando dos paquetes de cigarrillos al día o 40 años fumando medio paquete de cigarrillos al día y así sucesivamente. En cualquier caso, en la presente Tesis Doctoral y a pesar de la limitación importante referente a la reducción en el número de pacientes incluidos ya comentada, también se presentaron resultados obtenidos en el cambio en las puntuaciones total y por dominios en el test de calidad de vida de aquellos pacientes fumadores de menos de 10 paquetes al año. Como ya se presentó en el apartado de resultados, no hubo variación en este subgrupo de pacientes con respecto al análisis del grupo completo de pacientes. Ello, si bien no lo confirma, dado el menor número de pacientes estudiado, apoya el hecho

de una falta de confusión de la variable tabaquismo en los resultados concernientes al efecto de los CI en la CVRS de nuestros pacientes

Otra consideración importante es la que hace referencia a la exclusión de los pacientes con posible asma bronquial concomitante. Si bien las consideraciones podrían ser semejantes a las aplicables para pacientes con sospecha de EPOC en cuanto a la dificultad para el diagnóstico diferencial, el escenario teórico es radicalmente diferente. La falta de un patrón oro para el diagnóstico de asma (hecho que no ocurre con el diagnóstico de bronquiectasias) hace que en algunos pacientes tan solo podamos establecer un diagnóstico de probabilidad basándonos fundamentalmente en una historia clínica detallada. Sin embargo, en el estudio que pretendemos llevar a cabo la diferenciación de estos pacientes es crucial, ya que el asma es una enfermedad que responde de forma excelente a los CI<sup>101</sup>, y ello lógicamente podría modificar nuestros resultados de una forma clara sobre todo si por azar el número de asmáticos o la gravedad de los mismos en los grupos estudiados es significativamente diferente. Por ello fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaron asma probable, o dicho de otro modo, fueron incluidos en el estudio tan solo aquellos pacientes con bronquiectasias con una baja probabilidad de padecer asma sincrónica. Dado que los pacientes con bronquiectasias pues pueden compartir con el asma tanto el patrón obstructivo en la espirometría, como una prueba broncodilatadora positiva, una prueba de provocación bronquial positiva como indicador de hiperreactividad bronquial, una elevación de la IgE total o crisis de disnea sibilante<sup>32-34,36,54,82</sup>, para el

diagnostico de probabilidad de asma, se tuvo que seguir un protocolo que definiera una alta o una baja probabilidad de padecerla basado fundamentalmente en una clínica compatible y en la combinación de algunas pruebas complementarias que apoyaran el diagnóstico como aparece detallado en el correspondiente apartado de material y métodos

Otra consideración que merece ser comentada es la justificación de la variable primaria o principal utilizada en el presente estudio, es decir, los cambios producidos en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida como consecuencia del tratamiento esteroideo. En la mayoría de las ocasiones la enfermedad, a pesar de aparecer estructuralmente limitada a un determinado órgano o sistema, afecta de forma global al individuo que la padece. Por ello la evaluación del diagnóstico, gravedad, evolución o respuesta a un determinado tratamiento de la misma mediante un único parámetro es habitualmente insuficiente. Por otra parte, no existe un único parámetro que determine la gravedad o respuesta terapéutica en las bronquiectasias, siendo utilizado habitualmente parámetros funcionales <sup>32-34,36,54,82,216</sup>, microbiológicos como la aparición de PA en el esputo <sup>80-83</sup>, de extensión <sup>188</sup> o clínicos como la cantidad de esputo producido al día <sup>36-38,40</sup>. Sin embargo, según los resultados de un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo, estas variables tomadas individualmente tan solo consiguen explicar una parte reducida de la varianza de la muestra total de las características de los pacientes cuando se agrupan factorialmente, lo que viene a indicar que para un análisis más completo sería necesaria una evaluación multidimensional de la enfermedad o bien el análisis

de una variable capaz de aglutinar el peso relativo del grupo más representativo de estos parámetros<sup>216</sup>. En este sentido la medición de la CVRS parece la más adecuada, medida fundamental a la hora de valorar la gravedad de la enfermedad o la efectividad de cualquier tratamiento. Así, según algunos autores, muchos de los parámetros que se utilizan para valorar la gravedad de las bronquiectasias modifican la CVRS de los pacientes que las padecen, en especial el grado de disnea, las variables funcionales y la cantidad de esputo producido al día<sup>36</sup>. Por otra parte, existen otras razones que nos indujeron a utilizar esta variable como principal en nuestro estudio como son que disponemos de un cuestionario validado en español para su uso en pacientes con bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ<sup>37</sup>; que la CVRS nunca antes había sido cuantificada en estos pacientes como respuesta a ningún tratamiento por lo que los resultados de la presente Tesis Doctoral al respecto suponen nueva información y por último que es conocido el mínimo cambio clínicamente significativo que en el caso del cuestionario de *St George* utilizado es de 4 puntos<sup>194</sup>.

Por último, también es necesario comentar previamente a la discusión de los resultados, las causas de la elección de las diferentes dosis de corticoides inhalado utilizadas y el número de grupos escogido. En relación a la dosis efectiva del corticoide, la elección de un grupo de pacientes tratados con 1000 µg de PF respondió al hecho de que es esta la dosis que ha resultado ser, al menos parcialmente, efectiva tanto en pacientes con EPOC<sup>108</sup>, con los que las bronquiectasias comparten el modelo inflamatorio neutrofílico<sup>9,11,217,218</sup>, como en

pacientes con bronquiectasias en las que los escasos estudios que analizan este hecho parecen indicar que estas dosis elevadas (1000 µg de F o 1600 µg de budesonida) presentan cierta efectividad sobre algunos parámetros clínicos en estos pacientes <sup>154-156</sup>. Por otra parte se decidió añadir un grupo con una dosis media de 500 µg por dos razones fundamentales. Por una parte para valorar si la reducción a la mitad de la dosis del CI era capaz de mantener los efectos beneficiosos del mismo con una menor cantidad de efectos adversos y el impacto que tanto los efectos positivos como adversos de ambas dosis podrían tener en la CVRS de nuestros pacientes. La otra razón parte de una propia limitación del presente estudio que es la falta de un grupo placebo, ya que nos resultó imposible conseguirlo en nuestro centro. Este hecho, que será explicado en mayor profundidad en el apartado correspondiente a las limitaciones del estudio, obligó a la elección de un tercer grupo, además del de 1000 µg de F y el grupo sin tratamiento corticoideo, que atenuara en cierta medida esta deficiencia.

## **2. EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR**

Los pacientes afectados por bronquiectasias habitualmente presentan una obstrucción crónica al flujo aéreo, con poca respuesta broncodilatadora y con un grado variable de hiperreactividad bronquial <sup>32-34,36,54,82</sup>. Nicotra et al observaron que hasta el 60% de los sujetos estudiados presentaban una obstrucción al flujo

aereo <sup>54</sup>. En este sentido, nuestros resultados apoyan este hecho ya que el 65,1% de los pacientes presentaron con VEMS/CVF menor del 70% y el VEMS medio fue del 60%. La repercusión en los parámetros funcionales del efecto de los CI en los pacientes con bronquiectasias ha sido una constante en los estudios al respecto <sup>154-156</sup>. Algunos autores coinciden en indicar que, al igual de lo que ocurre con otras patologías obstructivas de la vía aérea como la EPOC, no existe un efecto significativo sobre estos parámetros, si bien alguno de estos estudios, de pequeño tamaño, observa una tendencia no significativa a la mejoría del VEMS <sup>154</sup>, en ningún caso lo suficientemente importante como para considerarlas como clínicamente significativa. El mayor de estos estudios, realizado sobre 83 pacientes tras un año de seguimiento no observó efecto alguno sobre el valor del VEMS y su evolución con el tratamiento con 1000 µg de PF <sup>156</sup>.

Siguiendo en la línea de estos estudios, y al igual que lo observado en otras patologías como la EPOC, el tratamiento con altas dosis de CI no condicionó una mejoría significativa de los parámetros funcionales en nuestro estudio. Sin embargo cabe destacar que, tras un mes de tratamiento con 1000 µg de PF existió un ascenso del VEMS de 64 ml con respecto al valor basal que se mantuvo a los seis meses, sin experimentar la caída de 38 ml que se observó en el grupo sin tratamiento corticoideo. Este hecho, si bien no resultó estadísticamente significativo, podría estar reflejando un enlentecimiento en el declive a largo plazo en el VEMS en los pacientes tratados según nuestros resultados, apoyado por el hecho de que se ha postulado que los pacientes con

bronquiectasias presentan una pérdida media anual de 50 ml en el VEMS <sup>219</sup>, aunque este fenómeno debería ser refrendado por otros estudios. Cabe destacar que no existen estudios sobre el efecto de los broncodilatadores de acción corta o larga, bien sólo o en combinación con CI o con otro tipo de broncodilatadores sobre la función pulmonar en estos pacientes.

Por último hay que destacar que el grupo que utilizó 1000 µg de PF presentó un descenso significativo en el porcentaje de pacientes con un test broncodilatador positivo con respecto al grupo no tratado con CI a los seis meses de tratamiento. No hemos encontrado una clara explicación que justifique este resultado ni conocemos qué implicaciones pronósticas pueda tener este hecho. En cualquier caso el escaso número de pacientes con una prueba broncodilatadora positiva en el presente estudio no nos hubiera permitido extraer conclusiones convincentes al respecto.

Por último, el resto de parámetros funcionales estudiados que hacen referencia a los volúmenes y capacidades pulmonares, al grado de hiperinsuflación pulmonar, así como a la transferencia pulmonar de monóxido de carbono y en consonancia con los resultados de otros estudios <sup>155</sup>, tampoco mostraron cambios significativos, a pesar de que nuestros pacientes presentaron un VR y un cociente VR/TLC superior al normal según los valores de referencia.

### 3. EFECTOS SOBRE LA CLÍNICA RESPIRATORIA

#### 3.1 Efecto sobre la producción de esputo diario

Uno de los parámetros en los que parece que los CI podrían ser más efectivos, según la evidencia existente, es sobre los parámetros clínicos. Así, algunos estudios muestran que en pacientes con bronquiectasias, la toma de CI produce una disminución de algunos parámetros de inflamación local que podría derivarse en una disminución en la producción de esputo <sup>155</sup>. En este sentido, Elborn et al observaron que el tratamiento durante 6 semanas con dosis altas de beclometasona inhalada producía una disminución significativa del volumen de esputo <sup>154</sup>, mientras que Tsang et al en un estudio publicado en 2005 observaron resultados similares con dosis altas de PF inhalada <sup>156</sup>. Nuestros resultados parecen confirmar este hecho y añaden que, incluso con una dosis de 500 µg de PF diaria, se consigue reducir de forma significativa a los tres meses de tratamiento en más de un 25% la cantidad de esputo producida, si bien dosis de 1000 µg de PF conseguía efectos mayores (descensos de hasta un 50%) y más precoces (ya al mes de tratamiento). Es importante señalar nuevamente que este parámetro es fundamental en el deterioro de la CVRS observada en pacientes con bronquiectasias ya que altera, ya no sólo su percepción sintomatológica de la enfermedad, sino la visión social y personal de la misma, como puede apreciarse en el deterioro en la puntuación de todas las escalas del cuestionario de *St George* <sup>36</sup>. Los mecanismos por el que los CI consiguen

reducir de forma considerable la producción de esputo en estos pacientes son múltiples, si bien probablemente el más importante sea la reducción en los parámetros de inflamación local. Tsang et al demostraron que 1000 µg de PF conseguían disminuir la densidad leucocitaria así como diversas citocinas inflamatorias del esputo (IL-8, LTB<sub>4</sub>, IL-1β) con poco efecto, sin embargo, en la densidad bacteriana del esputo de los pacientes con bronquiectasias<sup>155</sup>. En cualquier caso, el corto seguimiento de los pacientes no les permitieron establecer una mejoría clínica o funcional, que posteriormente en un estudio reciente sí demostraron<sup>156</sup>. Otros efectos de los CI posiblemente implicados en la reducción del volumen de esputo sean la protección de los daños en la mucosa bronquial producidos por microorganismos como la PA y la reparación del sistema de aclaración mucociliar que parecen presentar este tratamiento<sup>138</sup>

### **3.2. Efecto sobre la disnea**

La medición de la disnea, de forma semejante a lo que ocurre con el grado de expectoración diario, es otro de los síntomas clínicos fundamentales capaces de producir un profundo deterioro en la CVRS de los pacientes con bronquiectasias, y en general con cualquier patología respiratoria<sup>36</sup>. A pesar de ello, apenas ha sido estudiado en la literatura. Un estudio previo utilizó medidas analógicas (regla de 75 mm) para medir los cambios en la disnea en los pacientes bronquiectásicos tratados con CI, sin mostrar cambios en la misma<sup>154</sup>. Tsang et al, por su parte, también valoraron el grado de disnea tras el

tratamiento con CI en pacientes con bronquiectasias sin observar asimismo cambios, aunque no apuntaron en su artículo la metodología utilizada para este propósito <sup>156</sup>. En el presente estudio utilizamos una escala validada para medir cambios clínicamente significativos en el grado de disnea como es la escala de transición de Mahler <sup>197-199</sup>, observando un efecto clínicamente significativo, aunque discreto, sobre el grado de disnea en aquellos pacientes que tomaban la dosis más alta de CI, partiendo de un grado de disnea basal moderado. Este efecto, al igual de lo ocurrido con la reducción de esputo, apareció precozmente ya desde el primer mes del tratamiento y se mantuvo durante los seis meses de estudio tan solo en el grupo tratado con una dosis de 1000 µg de PF. Es de destacar igualmente que hasta un 65% de los pacientes que tomaron 1000 µg PF mejoraron en más de un punto (diferencia mínima clínicamente significativa) su disnea en relación a tan solo el 34% del grupo sin tratamiento corticoideo, siendo la diferencia también estadísticamente significativa. Por su parte, si bien en el grupo tratado con 500 µg de PF no pudo demostrarse diferencias apreciables sí cabe destacar que existió una tendencia lineal a lo largo del estudio hacia la mejoría de la disnea, quedando muy cerca de la significación clínica a los seis meses del tratamiento. Este hecho, semejante al encontrado con otros parámetros analizados, parece indicar que esta dosis intermedia, presenta efectos menores que la dosis mayor de corticoides, pero que estos efectos mejoran progresivamente a lo largo del tiempo.

### 3.3. Efecto sobre otros parámetros clínicos

Otros parámetros clínicos habitualmente analizados en los estudios que estudian el efecto de los CI en pacientes con bronquiectasias estables son el efecto sobre la cantidad de tos y sibilancias percibidas por el paciente. Tanto en el estudio de Elborn et al <sup>154</sup> como en el de Tsang et al <sup>156</sup> se apreció una disminución estadísticamente significativa de la cantidad de tos en los pacientes estudiados. De forma semejante a como ocurría con la disnea, en el primero de los estudios la cantidad de tos fue cuantificada mediante una escala analítica de 75 mm en la que el paciente marcaba la cantidad de tos que creía tener <sup>154</sup>. En el estudio de Tsang estudiaron el porcentaje de pacientes con tos aunque no señalan cómo fue cuantificada la misma <sup>156</sup>. Nuestros resultados están en consonancia con los descritos ya que encontramos un aumento en el porcentaje de pacientes libres de tos más del 50% de los días analizados en el grupo 1000 PF con respecto al valor basal. Esta cuantificación se realizó mediante un registro de síntomas respiratorios que el paciente fue entrenado para rellenar durante el mes anterior a la aleatorización siempre en periodo de estabilidad clínica. Esta disminución en la tos, parámetro probablemente relacionado con la producción de esputo diario, puede ser reflejo de una disminución de la irritación de la mucosa bronquial como consecuencia de una disminución en la inflamación local con el tratamiento esteroideo. No ocurrió lo mismo, sin embargo, con el porcentaje de pacientes que presentaron una disminución de los días libres de sibilancias percibidas por el paciente con el tratamiento, variable también recogidas en el diario o registro de síntomas, que no cambio,

también de forma concordante a como ocurre en los estudios hasta el momento publicados <sup>154,156</sup>. La falta de cambios significativos observado podría estar en relación a la subjetividad que este síntoma implica a la hora de ser percibido por el paciente.

### **3.4. Efecto sobre los requerimientos del tratamiento broncodilatador de rescate**

El efecto del tratamiento con CI sobre el número de dosis de  $\beta$ 2 adrenérgicos a demanda utilizados no ha sido estudiado con anterioridad. Se podría hipotetizar que, gracias a un mejor control clínico de los pacientes tratados con CI, podría existir una disminución del tratamiento de rescate broncodilatador sintomático, como ocurre con otras patologías de la vía aérea como el EPOC <sup>220</sup> o el asma <sup>221</sup>. Efectivamente, y como era de esperar, el tratamiento con 1000  $\mu$ g de PF produjo ya al mes de tratamiento una disminución de los requerimientos de  $\beta$ 2 adrenérgicos a demanda por parte de los pacientes, que se redujeron prácticamente al 50% a los seis meses de tratamiento. La mayor parte del efecto del CI, como ocurre con los parámetros clínicos, se produjo ya en el primer mes de tratamiento. Por su parte, el tratamiento con 500  $\mu$ g de F al día, y en consonancia con los efectos intermedios y más tardíos observados sobre la clínica, consiguió una reducción estadísticamente significativa del tratamiento broncodilatador a demanda tan solo a los seis meses del tratamiento con respecto a los valores basales.

En resumen, parece pues que el tratamiento con dosis elevadas de CI produce una mejoría importante del control sintomático de estos pacientes a tenor de la menor disnea, menor tos y menor cantidad de esputo producido lo que se traduce en una disminución del tratamiento de rescate. Además este efecto parece tener un impacto real importante atendiendo a que el número mínimo de pacientes a tratar para obtener un éxito es escaso. Según Laupacis, Sackett et al el número mínimo de pacientes a tratar con un determinada terapia para obtener un resultado positivo y considerarlo como efectivo, al margen de otras consideraciones económicas o específicas de la medicación en cuestión y a falta de un tratamiento patrón con el que establecer comparaciones, estaría entre 2-4 pacientes <sup>222</sup>. Ello confirma la efectividad de 1000 µg de PF para producir tras seis meses de tratamiento un descenso clínicamente significativo de la disnea (NNT de 4 pacientes), una reducción mayor del 50% del esputo (NNT de 2 pacientes) y un descenso mayor del 50% de los requerimientos de β2 agonistas a demanda (NNT de 4 pacientes)

#### **4. EFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA**

Varios autores han afirmado que los pacientes con bronquiectasias, incluso en fase de estabilidad clínica, presentan parámetros de inflamación sistémica a tenor del aumento de reactantes de fase aguda, algunas citocinas proinflamatorias, la elevada concentración de inmunoglobulinas o incremento en

el número de neutrófilos observados en sangre periférica <sup>9,100</sup>. Una hipótesis plausible, ya comentada por algunos autores, sería considerar que la elevación de estos marcadores circulantes podría aparecer en las formas más graves de la enfermedad o que mayor inflamación pulmonar presentarán por un desbordamiento de marcadores inflamatorios desde el pulmón <sup>9,223</sup>. En el presente estudio observamos un aumento en la concentración de algunos reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, la VSG, o la PCR, un incremento en el número de neutrófilos en sangre periférica y el aumento en la concentración plasmática de algunas citocinas como el FNT- $\alpha$  o la IL-8. Es un hecho destacable, que según un estudio llevado a cabo por nuestro grupo, la concentración plasmática de FNT- $\alpha$  en pacientes con bronquiectasias estables se comporte como un buen marcador de gravedad de esta enfermedad ya que se correlaciona de forma significativa con la presencia de obstrucción al flujo aéreo, la presencia de insuficiencia respiratoria, una mayor extensión de la enfermedad y un mayor porcentaje de bronquiectasias quísticas <sup>223</sup>. El efecto de los CI sobre los parámetros de inflamación sistémica no había sido estudiado hasta la fecha en pacientes con bronquiectasias. Según nuestros resultados los CI, independientemente de las dosis utilizadas, no son capaces de modificar los niveles de ningún marcador de inflamación sistémica estudiado. Si bien se podría pensar que la cantidad de PF inhalada que llega al torrente circulatorio es escasa o inefectiva, ha sido publicado que este CI llega al torrente sanguíneo periférico a las dos horas de ser inhalado a una dosis de 1000  $\mu\text{g}$  <sup>224</sup>. Por otra parte, Sinn et al demostraron que esta misma dosis del CI era capaz de producir un descenso en la concentración periférica de PCR como marcador de

inflamación sistémica en EPOC <sup>163</sup>, fenómeno que, según nuestros resultados, no aparece en nuestros pacientes con bronquiectasias.

## 5. EFECTO SOBRE LAS EXACERBACIONES

Uno de los parámetros fundamentales a la hora de valorar la efectividad de un determinado tratamiento es el efecto sobre el número y gravedad de las agudizaciones producidas. En el caso de las bronquiectasias existe controversia sobre cual es el papel que juegan estas agudizaciones en su evolución o gravedad, a diferencia de otras patologías como la EPOC, en las que sí han demostrado empeorar su pronóstico <sup>225</sup>. Combinando ambas entidades, un estudio reciente demostró que la presencia de bronquiectasias en los pacientes con EPOC grave, hacía que las agudizaciones que estos pacientes padecían fueran más prolongadas y que existiera una mayor concentración de parámetros de inflamación en la mucosa bronquial, así como un mayor porcentaje de colonizaciones crónicas por microorganismos potencialmente patógenos, lo cual abre un campo de investigación muy atrayente sobre el papel que podría jugar la presencia de bronquiectasias en la historia natural de la EPOC <sup>45</sup>. Por otra parte, la presencia de agudizaciones también deteriora la CVRS de los pacientes con bronquiectasias. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo observamos que eran las agudizaciones presumiblemente más graves o que más sintomatología respiratoria producían (aquéllas en las que se prescribía tratamiento con una tanda de corticoides orales) las que afectaban en mayor

grado la CVRS de estos pacientes <sup>36</sup>. Tan solo Tsang et al en un estudio reciente analiza el efecto de 1000 µg de PF sobre el número de exacerbaciones encontrando que no existen cambios sobre el número de las mismas <sup>156</sup>. Nuestros resultados son semejantes a los encontrados por Tsang et al si bien añadimos a esta información el efecto sobre algunos parámetros de gravedad de estas exacerbaciones como el número de tandas de corticoides orales utilizados, el número de tandas de antibióticos, el número de hospitalizaciones y el número de visitas urgentes. Ninguno de estos parámetros cambió significativamente con el tratamiento con CI con respecto al grupo no tratado ni con respecto a los valores basales de los pacientes. Es posible que la explicación de este fenómeno estribe en la imposibilidad de los CI, a pesar de ser utilizados a dosis elevadas, de erradicar los microorganismos potencialmente patógenos como PA o HI que invaden la mucosa de los pacientes con bronquiectasias y de evitar que quede una inflamación bronquial remanente refractara al tratamiento. Es precisamente en estos pacientes, los que presentan colonización bacteriana crónica de la mucosa bronquial, en los que se dan el mayor número de exacerbaciones y la mayor gravedad de las mismas <sup>80-83</sup>, si bien es cierto que algunos autores promulgan que la PF es capaz de evitar en parte el daño de la mucosa bronquial producido por PA <sup>138</sup>. Es posible que tan solo un subgrupo de pacientes se beneficie más de la terapia con CI en relación a la disminución en el número de exacerbaciones. Tsang et al afirman que en los pacientes con colonización crónica por PA existe una disminución significativa en el número de agudizaciones al ser tratados con 1000 µg de PF <sup>156</sup>. Sin embargo hay que tener “precaución estadística” al analizar este hecho ya que supone la utilización de

comparaciones múltiples en los que el nivel de significación a un 0,05 puede ser demasiado permisivo <sup>226</sup> y por otra parte, además de un número excesivamente escaso de pacientes a analizar, puede aparecer un fenómeno de regresión a la media, ya que los pacientes con colonización crónica por PA son aquellos que presentan un mayor número de exacerbaciones y por lo tanto una mayor probabilidad de mejorar con o sin tratamiento <sup>227</sup>.

## **6. EFECTO SOBRE LA COLONIZACIÓN DEL ESPUTO**

Existe suficiente acuerdo sobre que la colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos en especial la PA supone una mayor gravedad de la enfermedad, en términos de mayor cantidad de parámetros de inflamación, mayor obstrucción bronquial, mayor clínica y mayor número de agudizaciones <sup>80-83</sup>. Cabría hipotetizar que dado el carácter inmunosupresor de los corticoides, podríamos encontrar una mayor facilidad de los microorganismos patógenos para invadir y colonizar la vía aérea y por lo tanto podría aumentar el número de aislamientos de los mismos durante estos seis meses de tratamiento. Este efecto ya había sido observado por Schmidt J et al en pacientes con FQ tratados con 1000 µg de PF al día, en los que se observó un incremento en el número de aislamientos de PA en el esputo, que si bien no llegó a la significación estadística, obligó a la suspensión del ensayo clínico <sup>168</sup>. Por el contrario, también podría pensarse que el efecto antiinflamatorio y reparador de los CI sobre la mucosa bronquial podría producir un incremento

funcional del sistema de aclaración mucociliar y con ello una disminución de la carga bacteriana de la mucosa bronquial. Según nuestros resultados, los CI no produjeron ningún efecto, ni positivo ni negativo, e independientemente de la dosis utilizada, sobre el número de pacientes con colonización crónica de la mucosa bronquial por PA o HI. Esta falta de erradicación de los microorganismos podría ser el causante de la falta de efectos sobre el número de agudizaciones que se ha comentado con anterioridad. Es necesario en cualquier caso reconocer en este punto una serie de limitaciones metodológicas del presente estudio al respecto. Por una parte, no se obtuvieron muestras de la vía aérea inferior, si bien Angrill et al afirman que el estudio de esputo es suficientemente válido para este tipo de análisis <sup>202</sup>. Por otra parte, hasta en un 16% de los pacientes no pudimos obtener esputo válido para ser procesado, lo cual podría estar interfiriendo en las conclusiones presentadas.

## **7. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO**

Un punto ineludible a considerar sobre el efecto de cualquier tratamiento es la aparición de efectos adversos al mismo, sobre todo cuando se utilizan dosis altas como ocurre en este estudio. Los CI han demostrado una seguridad innegable al ser utilizados en otras patologías de la vía aérea, sin embargo parece que existe suficiente acuerdo que a dosis altas la aparición de efectos adversos, sobre todo locales, es frecuente <sup>101,228</sup>. Este hecho podría incluso atenuar un posible efecto positivo del fármaco sobre la CVRS del paciente como

consecuencia de la disminución de la misma por el papel de los propios efectos adversos del fármaco. Este hecho no es excepcional, así en un estudio clásico sobre el efecto del salmeterol sobre la CVRS en pacientes con EPOC se observó que este tratamiento a dosis elevadas producía un descenso en la medida de la CVRS respecto a dosis media que se atribuyó a un aumento de los efectos adversos <sup>192</sup>. Tan solo Elborn et hacen referencia a la posible aparición de efectos adversos de los CI al ser utilizados en pacientes con bronquiectasias. Estos autores observaron que los efectos encontrados fueron locales y reversibles al utilizar una cámara espaciadora <sup>154</sup>. Nuestros resultados, como era esperable, son semejantes a los del estudio de Elborn et al. Así y a pesar de la utilización de una cámara espaciadora, que en nuestro estudio fue utilizada por todos los pacientes desde el inicio, el número de efectos adversos fue significativamente mayor en los pacientes que utilizaron dosis altas de PF en relación a dosis medias, sin embargo prácticamente todos fueron reversibles y no obligaron a la suspensión del tratamiento. Cabe destacar la aparición en un paciente de un edema facial tras la tercera toma de CI que desapareció 48 horas después de dejar el tratamiento y que fue excluido del estudio. No se pudo demostrar una relación de causalidad, ya que no se volvió a reintroducir el tratamiento, aunque existía sospecha cronológica de que la causa del edema fuera la utilización del CI

## 8. EFECTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Todos los efectos de los CI comentados hasta el momento en nuestros pacientes con bronquiectasias tienen su reflejo en mayor o menor medida en los cambios en la CVRS producidos. En este sentido en las últimas décadas se han ido desarrollando algunos instrumentos para la cuantificación de este parámetro esencial en la interpretación de la efectividad de cualquier medida terapéutica. Jones et al en 1992 desarrollaron un cuestionario de CVRS específico para su utilización en patología obstructiva de la vía aérea, siendo utilizado fundamentalmente en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo donde ha alcanzado una amplia popularidad y un alto grado de confianza: se trata del *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) <sup>190,193,194</sup>. De este cuestionario ya existe una versión española validada publicada por Ferrer et al mediante el método de traducción-retrotraducción para su utilización en EPOC <sup>229</sup>. Wilson et al <sup>40</sup> y Chan et al <sup>38</sup> observaron que las versiones inglesa y china del cuestionario respectivamente presentaban asimismo unas características psicométricas apropiadas para ser utilizado en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. Recientemente, nuestro grupo ha estudiado la validez de constructo y la consistencia interna del SGRQ en su versión española, confirmando que también ésta es adecuada para su utilización en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, siendo actualmente el único cuestionario específico respiratorio validado en español para estos pacientes <sup>37</sup>. Utilizando esta herramienta, algunos autores han estudiado cuales son los parámetros que más profundamente alteran la CVRS de los pacientes con bronquiectasias, ya que, al

menos en teoría, corresponderían a los parámetros sobre los que se debería actuar más enérgicamente para su corrección con una terapia adecuada<sup>36-40,42</sup>. Algunos autores han encontrado que la puntuación total o de alguna de las escalas del SGRQ correlacionaba de forma significativa (correlación lineal simple) con ciertos parámetros clínicos (disnea, producción diaria de esputo y sibilancias), funcionales (saturación de oxígeno, VEMS, CVF y prueba de los seis minutos), de extensión de las bronquiectasias, del número de exacerbaciones y de medidas del grado de ansiedad o depresión, en mayor o menor medida<sup>36-40,42</sup>. Pero únicamente en el estudio de Wilson et al fue realizado un estudio multivariado concluyendo que el número de exacerbaciones en el año previo era la variable independiente que más influía en la puntuación total de la CVRS de estos pacientes. Sin embargo el modelo construido, que además incluía la pO<sub>2</sub> y la presencia de bacterias en el esputo, conseguía explicar menos del 30% de la varianza total, probablemente por la falta en el análisis de algunas variables importantes como el grado de disnea o la cantidad de esputo producido. En este mismo estudio, las variables funcionales, la extensión de las bronquiectasias y el número de hospitalizaciones por agudización aparecían débilmente relacionadas con la CVRS. Entre estos parámetros, uno de los más estudiados ha sido la colonización crónica del esputo por PA. Este microorganismo, probablemente a través de una mayor obstrucción al flujo aéreo, un mayor número de agudizaciones y una mayor gravedad de los síntomas, es capaz de alterar más profundamente la CVRS de los pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ<sup>42</sup>. Nuestro grupo ha llevado a cabo recientemente un estudio en el que demuestra, tras analizar un gran

número de parámetros en un modelo multivariado, que las variables que más alteran la CVRS de los pacientes son por orden de importancia, la disnea, la obstrucción al flujo aéreo representada por el valor del VEMS y la cantidad de esputo producido al día <sup>36</sup>.

Por otro lado, ningún estudio hasta la fecha ha valorado los cambios en la CVRS producidos por el efecto de algún tratamiento en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. Según nuestro estudio, a pesar de una falta de mejoría funcional y del número de agudizaciones, la importante mejoría y estabilidad clínica presentada en el grupo tratado con 1000 µg de PF inhalado al día, supuso una mejoría clínicamente significativa de su CVRS de forma precoz y mantenida a lo largo del estudio. Es de destacar que, según nuestros resultados, dos de los tres parámetros que más influencia tiene en la CVRS de estos pacientes, a saber, el grado de disnea y la cantidad de esputo producido, mejoran tras el tratamiento con CI a altas dosis, por lo que no es de extrañar que la puntuación del cuestionario de CVRS mejorara también de forma paralela. En consonancia con la mejoría clínica encontrada, la escala del cuestionario que más mejoró y que condicionó de forma determinante la mejoría de la puntuación global, fue la escala de síntomas del cuestionario de *St George's*, con mejorías de hasta 10 puntos en el grupo 1000 PF a los seis meses de tratamiento con respecto al valor basal tanto de este grupo como con respecto al grupo sin tratamiento esteroideo y con modificaciones menores de 4 puntos en el resto de grupos a estudio. Con respecto a la escalas de actividad e impacto del cuestionario, más determinadas clásicamente por parámetros como la disnea,

las variables funcionales o los aspectos psicológicos del paciente, tan solo en la primera se consiguió una mejoría tardía estadísticamente significativa en el grupo tratado con 1000 µg de PF, si bien la significación clínica de esta mejoría es difícil de evaluar al no estar descritos valores de referencia para cambios mínimos relevantes en esta escala. De forma semejante a los parámetros clínicos, de cada dos pacientes con bronquiectasias tratados con 1000 µg de PF se consiguió una mejoría de la CVRS en uno de ellos según el análisis de número de pacientes mínimo a tratar <sup>222</sup>, lo que viene a indicar la efectividad del tratamiento con CI en este sentido.

## 9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio adolece de una serie de limitaciones que debemos especificar. La primera de ellas es la falta de un grupo placebo del que no se pudo finalmente disponer en nuestro centro. Para suplir en parte esta deficiencia se estableció un grupo sin tratamiento y otro con una dosis intermedia que sirvieran de grupos control a la hora de valorar la eficacia a lo largo del tiempo de la dosis más alta de 1000 µg de F al día, así como un diseño de medidas repetidas que utilizara como grupo control al propio grupo de estudio con medidas intragrupo e intergrupos.

Otra limitación destacable es que no se introdujeron medidas directas o indirectas de inflamación bronquial en nuestros pacientes que nos indicaran si la mejoría de los parámetros clínicos fué reflejo de una mejoría en los parámetros

de la inflamación bronquial previamente, si bien todo parece indicar que sea así. Gaga et al <sup>11</sup> observaron una disminución en la infiltración por células T y células productoras de IL-8 en biopsias de pacientes con bronquiectasias tratados con CI mientras que Escotte et al <sup>138</sup> demostraron también una disminución de IL-8 e IL-6 en el epitelio de biopsias de pacientes con FQ tratados así mismos con CI. Por otra parte, como se ha indicado anteriormente, Tsang et al observaron una disminución de los parámetros de inflamación en el esputo a las 4 semanas de tratamiento con 1000 µg de PF al día, con mejoría clínica significativa en un estudio realizado posteriormente, lo que viene a indicar probablemente que los cambios en los índices de inflamación en el esputo fueran precoces <sup>155,156</sup>.

## 10. CONSIDERACIONES FINALES

Por lo tanto, según nuestros resultados, la mayoría de los efectos positivos de los CI sobre los pacientes afectados de bronquiectásicos estables fueron conseguidos con dosis elevadas del mismo (1000 µg de PF) mientras que los efectos conseguidos con 500 µg de PF fueron parciales y tardíos, cuando los hubieron (encontrándose entre los observados para 1000 µg de F y la falta de efectividad observada en aquellos pacientes que no tomaron CI). La mayor parte de la mejoría observada en los pacientes que recibieron 1000 µg de PF al día se produjo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos, manteniéndose estable o en algunos casos mejorando algo más, a lo largo de

los seis meses de tratamiento. Estos efectos, fueron especialmente importantes sobre los parámetros clínicos que más influencia tienen sobre la CVRS de nuestros pacientes con bronquiectasias como fueron la disnea y sobre todo la producción de esputo diaria. Todo ello llevó tanto a una reducción significativa en el uso de  $\beta 2$  adrenérgicos a demanda como a una mejoría de la puntuación del cuestionario de CVRS a expensas sobre todo del dominio de síntomas y en menor medida sobre el dominio de actividad. No hubo efecto alguno sobre los parámetros funcionales aunque fue destacable un posible enlentecimiento en la caída del VEMS que debería ser corroborado por otros estudios a más largo plazo. Asimismo no hubieron modificaciones en el patrón microbiológico del esputo ni en el número o gravedad de las exacerbaciones. Es destacable que algunos parámetros de inflamación sistémica como algunos reactantes de fase aguda o moléculas proinflamatorias estuvieran elevadas basalmente en estos pacientes denotando la existencia de una inflamación sistémica que no se vió afectada por el uso de CI. En cualquier caso, el uso de CI a dosis elevadas llevó consigo un incremento en la cantidad de efectos adversos, en su mayor parte reversibles. El estudio de subgrupos, a saber, el efecto de los CI sobre los CVRS tras excluir a los pacientes fumadores de más de 10 paquetes/año, no varió nuestras conclusiones, lo que nos hizo pensar en una falta de influencia del hábito tabáquico en la CVRS de nuestros pacientes. Por último, el análisis por intención de tratar realizado que incluyó a aquellos pacientes que no siguieron tomando el tratamiento corticoideo y de los que se tenían datos al cerrar el estudio, no mostró resultados diferentes a los obtenidos por aquellos pacientes que siguieron con el tratamiento hasta el final del estudio, si bien esta falta de

diferencia era esperable, habida cuenta del escaso número de pacientes (tan solo 7) que abandonaron el estudio precozmente.

Los CI son uno de los tratamientos más utilizados en patología respiratoria, no están exentos de efectos adversos, suponen un gasto sanitario importante y su efectividad no siempre ha sido contrastada en algunas patologías. Quedan muchos aspectos por estudiar en relación a la eficacia de los CI en las bronquiectasias no debidas a FQ clínicamente estables, como el efecto sobre la hiperreactividad bronquial, las correspondencias entre la mejoría en los parámetros de inflamación pulmonar o sistémica y la mejoría clínica, el efecto a largo plazo sobre los parámetros funcionales, la efectividad de la terapia combinada de los CI con  $\beta_2$  de acción prolongada, qué subgrupos de pacientes son los que más podrían beneficiarse de este tratamiento y por último, y ya que los CI son utilizados de forma masiva en pacientes con bronquiectasias, los efectos producidos en estos pacientes como consecuencia de la retirada de este fármaco. Por otra parte, y dado que la prevalencia de bronquiectasias difusas no es tan elevada como la de otras patologías de la vía aérea y existe la necesidad de estudiar subgrupos de estos pacientes tras excluir variables confusoras como el asma o el tabaquismo, es muy probable que hagan falta estudios multicéntricos que aseguren un tamaño muestral suficiente.



## VIII. CONCLUSIONES

*“La vida es breve; el arte, largo; la ocasión fugaz; la experiencia, engañosa y el juicio, difícil”*

*Hipócrates de Cos*

1. El propionato de fluticasona inhalado a dosis de 1000 µg al día produjo una mejoría significativa del grado de disnea, de la cantidad de esputo producida al día, de los días libres de tos y de la necesidad de tratamiento broncodilatador de rescate en los pacientes afectados por bronquiectasias clínicamente estables no debidas a FQ sin modificar, sin embargo, los parámetros de función pulmonar, el número o gravedad de las agudizaciones así como tampoco demostró efectividad sobre los parámetros de inflamación sistémica o el patrón microbiológico del esputo, todo lo cual produjo una mejoría significativa de la CVRS de los pacientes afectados de bronquiectasias no debidas a FQ.

2. La dosis de 500 µg de propionato de fluticasona inhalado consiguió disminuir de forma significativa la cantidad de esputo producido al día y la dosis de β2 a demanda utilizados sin mostrar efecto sobre el grado de disnea, la cantidad de tos, las variables funcionales, la inflamación sistémica, el número o gravedad de las agudizaciones ni los parámetros de CVRS.

3. La dosis de 1000 µg de propionato de fluticasona ejerció su acción de forma precoz (habitualmente en el primer mes de tratamiento) y más intensa que la dosis de 500 µg que fue más tardía (habitualmente entre el tercer y sexto mes de tratamiento)

4. La dosis de 1000 µg de propionato de fluticasona provocó de forma significativa un mayor número de efectos adversos, en cualquier caso reversibles.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Laennec 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. Heidenhain L. Verhandl, dtsh. Ges Chir 1901; 30: 636
3. Sicard JA, Forestier J. Iodized oil as contrast medium radiology. Bull Mem Méd Hop Paris 1922; 46: 463.
4. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. Thorax 1950; 5: 233-247.
5. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl 1986;147: 6-15.
6. Cole P, Roberts D, Higgs E et al. "Colonizing microbial load". A cardinal concept in the pathogenesis and treatment of progressive bronchiectasis due to « vicious circle » host mediated damage. Thorax 1985; 40: 227
7. Cole P. A new looks at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: A "vicious circle" hypothesis and its logical therapeutics connotations. En: Davis RJ, editor. Strategies for the management of chronic bronchial sepsis. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1984; 1-16

8. 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.
9. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1628-1632.
10. Mikami M, Llewellyn-Jones CG, Bayley D, Hill SL, Stockley RA. The chemotactic activity of sputum from patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 723-728
11. 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
12. Lapa e Silva JR, Jones JAH, Cole PJ, Poulter LW. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax* 1989; 44: 668-673
13. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atory, immunological changes and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39: 179-184

14. Owen CA, Campbell EJ, Hill SL, et al. Increased adherence of monocytes to fibronectin in bronchiectasis. Regulatory effects of bacterial lipopolysaccharide and role of CD11/CD 18 integrins. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 626-631
  
15. Richmann-Eisenstat JBY, Jorens PG, Hebert CA, Ueki I, Nadel JA. Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airways disease. *Am J Physiol* 1993; 264: 413-418
  
16. Sepper R, Konttinen YT, Bio L, et al. Potentiative effects of neutral proteinases in an inflamed lung: relationship of neutrophil procollagenase (pro MMP-8) to plasmin, cathepsin G and tryptase in bronchiectasis in vivo. *Eur Respir J* 1997; 10: 2788-2793
  
17. Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL, Tipoe GL, Ooi GC, Lam WK. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Correlation with clinical parameters. *Chest* 2000; 121: 88-94
  
18. Ho JC, Tipoe G, Zheng L, Leung TM, Tsang WT, Shum DKY, Lau CS, et al. In vitro study of regulation of IL-6 production in bronchiectasis. *Respir Med* 2004; 98: 334-341
  
19. Eller J, Lapa da Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann N.Y. Acad Sci* 1994; 725: 331-345

- 20.** Stockley RA, Shaw J, Hill SL, Burnett D. Neutrophil chemotaxis in bronchiectasis: a study of peripheral cells and lung secretions. *Clin Sci* 1988; 74: 645-650
- 21.** Osika E, Cavaillon JM, Chadelat K, et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 339-346
- 22.** Viglio S, Ladarola P, Lupi A et al. MEKC of desmosine and isodesmosine in urine of chronic destructive lung disease patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 1039-1045
- 23.** Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Ho JC, Shum I, Ooi GC, Leung R, Tsang KW. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000;16:146-149.
- 24.** Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest* 1999; 116: 1063-1074
- 25.** Keistinen T, Säynäjäkangäs O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2784-2787
- 26.** Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346; 1383-1393.

- 27.** Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969-978.
- 28.** Kelly MG, Murphy S, Elborn JS. Bronchiectasis in secondary care: a comprehensive profile of a neglected disease. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 488-492
- 29.** Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-128
- 30.** Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 407-409
- 31.** Capelastegui A, Ramos-González J. Bronquiectasias: etiopatogenia y métodos diagnósticos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 153-162
- 32.** Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis:a controlled study. *Thorax* 1989; 44: 948-951
- 33.** Bahous J, Cartier A, Pineau L, et al. Pulmonary function test and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 375-380

- 34.** Varpela E, Iitinen LA, Keskinen H, et al. Asthma, allergy and bronchial hyperreactivity to histamine in patients with bronchiectasis. *Clin Allergy* 1978; 8: 273-280
- 35.** Pande JN, Jain BP, Gupta RG et al: Pulmonary ventilation and gas exchange in bronchiectasis. *Thorax* 1971; 26: 727-733
- 36.** Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Quality of life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739- 745
- 37.** 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
- 38.** Chan SL, Moira M, Ooi GC, Lam CL, Cheung TF, Law Wk, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the *St George's Respiratory Questionnaire* in patients with bronchiectasis. *Chest* 2002; 122: 2030-20.
- 39.** O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Relationship between psychological well-being and lung status in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2002; 96: 686-692

40. 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
41. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1754-1760
42. Hernández C, Abreu J, Jiménez A, Fernández R, Martín C. 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: 130-134
43. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the east. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 691-702
44. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al: Uncomplicated asthma in adults: Comparison of CT appearance of the lungs in asthmatics and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188: 829-833
45. 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.

- 46.** Mclean AN, Sproule MW, Cowan D, Thomson NC. High resolution computed tomography in asthma. *Thorax* 1998; 53: 308-314
- 47.** 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
- 48.** 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 (in press)
- 49.** Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz ABush A, Jaffe A. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management?. *Eur Respir J* 2005; 26: 8-14
- 50.** De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML, Rodrigo MJ. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 332-337
- 51.** Martínez-García MA, Hernández MD, Nauffal D, Muñoz MP, Compte L, Macian V, Perpiñá M. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med* 2001; 95: 191-195

- 52.** De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miratvilles M, Cruz MJ, Codina R, Bofill JM. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-655
- 53.** Van Kessel DA, Van Velzen-Blad H, Van der Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 482-489
- 54.** Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995; 108: 955-961
- 55.** 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.
- 56.** Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53: 463-468
- 57.** Vendrell M, De Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A, Garcia M, Miratvilles M. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest* 2005; 127: 197-204

- 58.** Perry KMA, Kings DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc* 1940; 41: 531-548.
- 59.** Konietzko NFJ, Carton RW, Leroy EP. Causes of death in patients with bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 852-858
- 60.** Säynäjäkangäs O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis in Finland : trends in hospital treatment. *Respir Med* 1997; 91: 395-398.
- 61.** Hospital Episode Statistics 2002-2003. Department of Health. NHLBI. UK; 2003-2004.
- 62.** Franco F, Scheikh A, Greenstone M. Agonistas  $\beta_2$  de acción corta par alas bronquiectasias. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software
- 63.** Sheik A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting  $\beta_2$ -agonists for bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 64.** Lasserson TJ, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd

- 65.** Kolbe J, Wells A, Ram FSF. Inhaled steroids for bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 66.** Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 67.** Sheik A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting  $\beta$ 2-agonists for bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 68.** Steele K, Lasserson JA, Greenstone M. Oral metyl-xanthines for bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 69.** Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
- 70.** 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

- 71.** 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
- 72.** Fuchs H, Borowitz D, Christiansen D, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbation of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642
- 73.** O. Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest* 1998; 113: 1329-1334
- 74.** Brewer GJ. The orphan drug/orphan disease problem: has it been resolved? *Pharm Int Dec* 1984; 5: 297-300
- 75.** Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imag* 1993; 8: 213-229.
- 76.** Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik PP, Siegalman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 437-444
- 77.** Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenking M, Leitman B, Mc Cauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-788

- 78.** Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-988
- 79.** Tsang KW, Chan K, Ho PL, Zheng L, Ooi GC, Ho JCM, Lam W. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 420-426
- 80.** 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
- 81.** 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
- 82.** 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
- 83.** 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

- 84.** Shah PL, Mawdsley S, Nash K, Cullinan P, Cole PJ, Wilson R. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. Eur Respir J 1999; 14: 1340-1344
- 85.** Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, Máiz L. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2002; 38: 376-385
- 86.** Whitwell F. A study of the pathology and patogenesis of bronchiectasis. Thorax 1952; 7: 213
- 87.** Reid L. measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. Thorax 1960; 15: 132-141
- 88.** Fahy JV, Schuster A, Ueki I, et al. Mucous hypersecretion in bronchiectasis. The role of neutrophil proteases. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1430-3.
- 89.** Kelley J. Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 765-788
- 90.** Sibille Y, Reynolds H. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 471-501
- 91.** Norman D, Elborn JS, Cordon SM, Rayner RJ, Wiseman MS, Hiller EJ, Shale DJ. Plasma tumour factor alpha in cystic fibrosis. Thorax 1991; 49: 74-77

- 92.** Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Leung RY, Ho JC, Shum IH, Ooi GC, Tsang KW. Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000; 16: 691-696
- 93.** Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell D, Logan-Sinclair RB, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1889-1893
- 94.** Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL, Tipoe GL, Ooi G, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Correlation with clinical parameters. *Chest* 2002; 121: 88-94.
- 95.** Karadag B, Gultekin E, Wilson N, Bush A. Exhaled nitric oxide (NO) in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: suppl 25, 339s
- 96.** Balfour-Lynn IM, Lavery A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 319-322.
- 97.** Lundberg JON, Weitzberg E, Nordwall SL, Kulenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 323-326

- 98.** Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 991-994.
- 99.** Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 867-870.
- 100.** Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, Wilson R. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12: 820-824
- 101.** Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 51-53
- 102.** Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopy study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-899
- 103.** Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-674

- 104.** Laitinen LA, Iitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a  $\beta$ 2-agonists, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42
- 105.** Pauwels R, Sonia Biust A, Carveley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276
- 106.** Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953
- 107.** Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823
- 108.** Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303

- 109.** The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343; 1902-1909
- 110.** Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-817
- 111.** Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC, Joos GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 839-843.
- 112.** Munck A, Mendel DB, Smith LU, Oorti E. Glucocorticoid receptor and actions. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S2-S10
- 113.** Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 159-168
- 114.** Yammamoto KR. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Annu Rev Genet* 1985; 19: 209-252
- 115.** Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanism of action of steroids/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-486

- 116.** Saccani S, Pantano S, Natoli G. Two waves of nuclear factor kB recruitment to target promoters. *J Exp Med* 2000; 193: 1351-1359
- 117.** Akerblom IE, Slater EP, Beato M, Baxter JD, Mellon PL. Negative regulation by glucocorticoids through interference with cAMP responsive enhancer. *Science* 1988; 241: 350-353
- 118.** Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 207-214
- 119.** Karin M. New twist in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-490
- 120.** Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids. Effects on gene transcription. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 247-254
- 121.** Nissen RM, Yamamoto KR. The glucocorticoid receptor inhibits NFkB by interfering with serine-2-phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Genes Dev* 2000; 14: 2314-2329
- 122.** Reichardt HM, Kaestner KH, Tuckermann J, Kretz O, Wessely O, Bock R, et al. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell* 1998; 93: 531-541

- 123.** Reichardt HM, Tuckermann JP, Göttlicher M, Vujic M, Weih F, Angel P, et al. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 2001; 20: 7168-7173
- 124.** Birrell MA, Battram CH, Woodman P, Mc Cluskie K, Belvisi MG. Dissociation by steroids of eosinophils inflammation from airway hyperresponsiveness in murine airways. *Respir Res* 2003; 4: 3
- 125.** Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 213-340
- 126.** Simon HU, Blaser K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia?. *Immunol Today* 1995; 16: 53-55
- 127.** Anderson GO. Resolution of chronic inflammation by therapeutic induction of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 438-442
- 128.** Schleimer RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammation cells relevant to their therapeutic applications in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: s59-s69
- 129.** Cox G, Austin RC. Dexamethasone-induced suppression of apoptosis in human neutrophils requires continuous stimulation of new protein synthesis. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 224-230

- 130.** Di Baldassarre A, Secchiero P, Grilli A, Celeghini C, Falcieri E, Zauli G. Morphological features of apoptosis in hematopoietic cells belonging to the T-lymphoid and myeloid lineages. *Cell Moll Biol (Noisy-le-grand)* 2000; 46: 153-161
- 131.** Pang L, Knox AJ. Synergistic inhibition by the  $\beta$ 2-agonists and corticosteroids on Tumor Necrosis Factor-alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Moll Biol* 2000; 23: 79-85
- 132.** Nightingale JA, Rogers DF, Chung KF, Barnes PJ. No effect of inhaled budesonide on the response to inhaled ozone in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 479-486
- 133.** Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996; 156; 4422-4428.
- 134.** Syed F, Bingham B, Johnson M, Markham AF, Morrison JF. The CD4+ T lymphocyte is a site of steroid resistant in asthma. *QJM* 1998; 91: 567-572
- 135.** Corrigan CJ, Haczku A, Gemou- engesaeth V, Doi S, Kikuchi Y, Takatsu K et al. CD4 T-lymphocyte activation in asthma is accompanied by increased serum concentrations of interleukin-5: effect of glucoorticoid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 540-547

- 136.** Georas SN. Inhaled Glucocorticoids, Lymphocytes, and Dendritic cells in asthma and obstructive lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 215-221
- 137.** Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, Donnelly C, Smith M, Wiggins, J et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Moll Biol* 2002; 26: 602-609
- 138.** Escotte S, Tabary O, Dusser D, Majer-Teboui C, Puchelle E, Jacquot J. Fluticasone reduces IL-6 and IL-8 production of cystic fibrosis bronchial epithelial cells via IKK- $\beta$  kinase pathway. *Eur Respir J* 2003; 21: 574-581
- 139.** Johnson M. Interactions between corticosteroids and  $\beta$ 2-agonists in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2001; 1: 200-206
- 140.** Spoelstra FM, Postma DS, Hovenga H, Noordhoek JA, Kauffman HF. Budesonide and formoterol inhibit ICAM-1 and VCAM-1 expression on human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 2000; 15: 68-74
- 141.** Miller-Larsson A, Persdotter S, Lexmuller K, Lindahl M, Brattsand R. Synergistic inhibition of oxidative burst in human eosinophils by combination treatment with formoterol and budesonide. *Eur Respir J* 2001; 18: 48s

- 142.** Lundgren JD, Shelhamer JH. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 85: 399-417.
- 143.** Morrow-Brown H, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *BMJ* 1972; 1: 585-590
- 144.** Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, Skov M, Laursen EM, Kronborg G, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1190-1196
- 145.** Van Haren EH, Lammers JW, festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209-214
- 146.** Nikolaizik WH, Schoni MH. Effect of inhaled corticosteroids on lung function of cystic fibrosis patients-a prospective study. *Eur Respir J* 1994; 430S
- 147.** Nieman R, Williams S, Maden C, Knight R, Hodson M. A double-blind placebo-controlled study comparing the effects of the inhaled corticosteroid fluticasone propionate 500 µg BID with placebo in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A72

- 148.** Armstrong DS, Greenwood K, Carzino JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly-diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995; 310: 1570-1572
- 149.** Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high doses inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 45-52
- 150.** Khan TZ, Wagner JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. En infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1975-1982
- 151.** Konstan MW, Hilliard KA, Norvell EM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 448-454
- 152.** Weir DC, Burge PS. Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate 750 µg and 1500 µg twice daily and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48: 309-316
- 153.** Balfour-Lynn IIM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-130

- 154.** Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121-124.
- 155.** 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.
- 156.** 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
- 157.** Phillips GH. Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84 (suppl A): 19-24
- 158.** Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994; 47: 318-331
- 159.** Shaw RJ. Pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1994; 88 (Suppl A): 5-8
- 160.** Llewellyn-Jones CG, Harris TA, Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 616-621

- 161.** Ek A, Palmberg L, Larsson K. Influence of fluticasone and salmeterol on airway effects of inhaled dust; an *in vivo* and *ex vivo* study. Clin Exp Immunol 2000; 121: 11-16
- 162.** Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy 1997; 52: 29-32
- 163.** Sin DD, Lacy P, York E, Man P. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760-765
- 164.** Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 163-1639
- 165.** Wiggins J, Elliot JA, Stevenson CD, Stockley RA. Effects of corticosteroids on sputum sol-phase protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1982; 37: 652-656
- 166.** Auerbach HS, William M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisolone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985; 2: 686-688

- 167.** Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Corticosteroides inhalados para al fibrosis quística. En: *La Cochrane Library plus* en español. Oxford: Update Software.
- 168.** Schmidt J, Davidson AGF, Seear M, Wong LTK, Peacock D, Gravelle A, et al. Is the acquisition of pseudomonas in cystic fibrosis patients increased by use of inhaled corticosteroids? Unexpected results from a double blind placebo controlled study. Proceedings of the 11 th Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 1997.
- 169.** Maiz L, Antelo C, Baquero F, Cobos N, Morales P, Pérez-Frías J, et al. Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 339-344
- 170.** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002. <http://www.ginasthma.com>
- 171.** Patterson R, Greenberger PA, Halwing JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 916
- 172.** Currie DC, Cooke JC, Morgan AD, et al. Interpretation of bronchograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. *Thorax* 1987; 42: 278-284

- 173.** Gudbjerg CE. Roentgenologic diagnosis of bronchiectasis. An analysis of 112 cases. *Acta Radiol* 1992; 45: 260-266
- 174.** Hansell DM, Strickland B. High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br J Radiol* 1989; 62: 1-5
- 175.** Silverman PM, Godwin JD. CT/bronchographic correlations in bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 52-56
- 176.** Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section T and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995; 195; 649-654
- 177.** Kim JS, Müller NL, Park CS, et al. Cylindrical bronchiectasis: Diagnostic findings on thin-section CT. *AJR* 1996; 168: 751-755
- 178.** Mc Guinness G, Naidich DP, Leitman BS, McCauley DI. Bronchiectasis: CT evaluation. *AJR* 1993; 160: 253-259
- 179.** Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, Ali N, Shneerson JM, Flower CDR. Chronic sputum production: correlation between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax* 1996; 51: 914-918

- 180.** Diederich S, Jurriaans E, Flower CDR. Interobserver variation in the diagnosis of bronchiectasis on high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 1996; 6: 801-808
- 181.** Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR* 1999; 173: 53-58
- 182.** Kerem E, Corey N, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonisation with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990; 116: 714-719
- 183.** Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa para espirometría forzada. Barcelona: Ed. Doyma, 1985
- 184.** Roca J, Sanchos J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R et al. Spirometric referente values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
- 185.** Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest* 2003; 123: 1082-1089

- 186.** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, et al. The body-mass index, airflow obstructive, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1008
- 187.** Tanducci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emily J. Effects of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 805-810
- 188.** Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Dissociation between lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. *Respir Med* 2007 (*in press*)
- 189.** Cherniack N, Vosti KL, Saxton GA, et al. Pulmonary function test in fifty patients with bronchiectasis. *J Lab Clin Med* 1959; 53: 693
- 190.** 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: 1321-1327.
- 191.** Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: suppl 41: 36s-45s
- 192.** Jones PW, Bosch TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289

- 193.** Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures, and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1538-1543
- 194.** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The *St George's respiratory Questionnaire*. *Respir Med* 1991; 85 (Suppl B): 25-31
- 195.** Grupo de Trabajo "calidad de vida y EPOC" del área de insuficiencia respiratoria y trastornos del sueño. SEPAR. En: Calidad de vida relacionada con la salud en la EPOC. Instrumentos de medida en España. Cuestionario respiratorio *St George*. Versión española 3.0 (Abril 22, 1993). Editorial MCR. Págs 107-114
- 196.** Badia X, Salamero M, Alonso J editores. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Edimac Barcelona, 1999.
- 197.** Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758
- 198.** Witek TJ, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 248-255

- 199.** Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J* 2003; 21: 267-272
- 200.** Laurenzi G, Potter T, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *Lancet* 1961; 265: 1273-1278
- 201.** Lees A, McNaught W. Bacteriology of lower respiratory tract secretions, sputum and upper respiratory tract secretions in "normals" and chronic bronchitis. *Lancet* 1959; 244: 1112-5.
- 202.** Roberts DE, Cole PJ. Use of selective media in bacteriological investigation of patients with chronic suppurative respiratory infection. *Lancet* 1980; i: 796-7
- 203.** Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-1144
- 204.** Pang JA, Cheng A, Chan D, et al. The bacteriology of bronchiectasis in Hong-Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1988; 139: 14-17
- 202.** Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rañó A, González T, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15-19

- 205.** Murray TJ, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-344
- 206.** Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343; 37-49
- 207.** Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343; 108-117
- 208.** Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunitu. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344
- 209.** Smith GD, Egger M. Who benefits from medical uinterventions? *BMJ* 1992; 308: 72-74
- 210.** Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nhabedian S et al. Eficacia y seguridad de budesonida/formoterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Eur Respir J (ed. esp)*. 2003; 4: 224-32
- 211.** Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9

- 212.** Saetta M, Ghetto H, Kim WD, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 894-900.
- 213.** Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-48
- 214.** Encuesta Nacional de Salud 2001. Disponible en <http://www.msc.es/proteccionSalud>.
- 215.** Estudio de los estilos de vida de la población adulta española. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, 1992.
- 216.** Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007 (in press)
- 217.** Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280
- 218.** Martin TR, Raghu G, Maunder RJ, Springmeyer SC. The effects of chronic bronchitis and chronic air-flow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am rev Respir Dis* 1985; 132: 254-260

- 219.** Cotes JE. Lung function: assessment and application in medicine (4<sup>o</sup> ed). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979
- 220.** Calverley P, Pawels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled. *Lancet* 2003; 361: 449-456
- 221.** Salmeron S, gueron JC, Godard P, et al. High doses of inhaled corticosteroids in unstable chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 167-71
- 222.** Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-1733
- 223.** Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inflamación sistémica en las bronquiectasias. Papel del factor de necrosis tumoral alfa como marcador de gravedad. *Arch Bronconeumol* 2007 (in press)
- 224.** Harrison TW, Tattersfield AE. Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation from dry power inhalers by health and asthmatic subjects. *Thorax* 2003; 58: 258-260

- 225.** Soler JJ, Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-931
- 226.** Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 170
- 227.** Guallar E, Javier Jiménez F, García-Alonso F, Bakke OM. La regresión a la media en la investigación y práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 23-26
- 228.** Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 171-175
- 229.** Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R 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: 1160-1166

# **IX. ABREVIATURAS**

A continuación se exponen en orden alfabético las abreviaturas utilizadas en el texto, tablas y figuras a lo largo de esta Tesis Doctoral.

ANOVA:	Análisis de la varianza
BDI:	Basal Dyspnea Index
CI:	Corticoides inhalados
CPT:	Capacidad pulmonar total
CVF:	Capacidad vital forzada
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEM:	Flujo espiratorio máximo
FNT- $\alpha$ :	Factor de necrosis tumoral alfa
FQ:	Fibrosis Quística
HI:	<i>Haemophilus Influenzae</i>
IgG:	Inmunoglobulina G
IL:	Interleukina
KCO:	Difusión de monóxido de carbono
LT:	Leucotrieno
MPP:	Microorganismos potencialmente patógenos
NNT:	Número de pacientes a tratar
OR:	Odds ratio
PA:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PF:	Propionato de fluticasona
SGRQ:	St George's respiratory questionnaire

SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TACAR:	Tomografía axial computerizada de alta resolución
TBD:	Prueba broncodilatadora
TDI:	Transition Dyspnea Index
VEMS:	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo
VR:	Volumen residual
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

## **ANEXO 1**

### **ESCALA DE MAHLER**

#### **Indice de disnea basal**

##### **1. Deterioro funcional**

**Grado 4.** Sin deterioro. Capaz de realizar las tareas y actividades habituales sin disnea

**Grado 3.** Deterioro ligero. Dificultad para realizar al menos una de las actividades diarias pero sin necesidad de abandonarla. Reducción de actividades usuales de forma ligera que puedan tener relación aunque ésta no quede claro con un aumento de la disnea

**Grado 2.** Deterioro moderado. Abandono del trabajo habitual o de al menos una actividad diaria como consecuencia de la disnea

**Grado 1.** Deterioro grave. Incapaz de realizar el trabajo habitual. Abandono de muchas de las actividades cotidianas como consecuencia de la disnea

**Grado 0.** Deterioro muy grave. Incapaz de trabajar o realizar las actividades cotidianas.

**Grado W.** Deterioro no cuantificado. Deterioro debido a disnea que no puede ser cuantificado debido a la escasez de detalles que aporta el paciente

**Grado X.** Deterioro desconocido. No existe información

**Grado Y.** Deterioro debido a otras razones diferentes a la disnea (ej. enfermedades degenerativas)

## **2. Magnitud de tarea**

**Grado 4.** Extraordinaria. Tan solo aparece disnea al realizar actividades extraordinarias como llevar cargas muy pesadas, correr o subir cuestas de gran pendiente. No aparece disnea al realizar tareas habituales

**Grado 3.** Buena. Tan solo aparece disnea en actividades pesadas como subir una cuesta, subir más de tres pisos de escalera, o llevar un peso moderado

**Grado 2.** Moderada. Aparece disnea con tareas como subir una cuesta ligera, subir menos de 3 pisos de escalera o llevar un peso ligero

**Grado 1.** Ligera. Aparece disnea con actividades ligeras como andar en llano, lavarse, levantarse...

**Grado 0.** Disnea en reposo, acostado o sentado

**Grado W, X, Y** misma significación

## **3. Magnitud de esfuerzo**

**Grado 4.** Extraordinario. Aparece disnea solo con los mayores esfuerzos imaginables. Sin disnea con esfuerzo ordinario

**Grado 3.** Buena. Disnea con esfuerzos submáximos. Tan solo las actividades más pesadas requieren una pausa para el descanso

**Grado 2.** Moderado. Disnea con esfuerzos moderados. Las actividades de este tipo requieren algunas pausas para descansar y precisan para su ejecución mayor tiempo que para las personas de la misma edad que el paciente

**Grado 1.** Ligero. Disnea con esfuerzos ligeros. Tareas ligeras precisan de un 50-100% más del tiempo como consecuencia de tener que parar a descansar.

**Grado 0.** Disnea en reposo, tumbado o sentado.

**Grado W,X,Y** con mismo significado

## ANEXO 2

---

**CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST GEORGE**  
**VERSION ESPAÑOLA 3.0**  
**(ABRIL 22, 1993)**

---

Nº IDENTIFICACIÓN.....

Fecha.....

**Instrucciones:** Este cuestionario está hecho para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y cómo le afectan a su vida. Usamos el cuestionario, no tanto para conocer los problemas que los médicos y las enfermeras piensan que tiene usted, sino para saber qué aspectos de su enfermedad son los que le causan más problemas.

Por favor, lea atentamente las instrucciones y pregunte lo que no entienda. No gaste demasiado tiempo para decidir las respuestas.

Conteste cada pregunta señalando con una cruz el cuadro correspondiente a la respuesta elegida, (así X)

Por favor, no escribas nada en las zonas sombreadas

A continuación algunas preguntas para saber cuantos problemas respiratorios ha tenido durante los últimos meses/semanas. Por favor, marque una sola respuesta en cada pregunta.

1. Durante el/los último/s meses/semanas, ¿ha tenido tos?
  - a. Casi todos los días de la semana
  - b. Varios días de la semana
  - c. Unos pocos días al mes
  - d. Sólo cuando tuve infección en los pulmones
  - e. Nada en absoluto
  
2. Durante el/los último/s meses/semanas, ¿ha arrancado? (sacar esputos)
  - a. Casi todos los días de la semana
  - b. Varios días de la semana
  - c. Unos pocos días al mes
  - d. Sólo cuando tuve infección en los pulmones
  - e. Nada en absoluto
  
3. Durante el/los último/s meses/semanas, ¿ha tenido ataques de falta de respiración?
  - a. Casi todos los días de la semana
  - b. Varios días de la semana
  - c. Unos pocos días al mes
  - d. Sólo cuando tuve infección en los pulmones
  - e. Nada en absoluto
  
4. Durante el/los último/s meses/semanas, ¿ha tenido ataques de pitos o silbidos en los pulmones?

- a. Casi todos los días de la semana
  - b. Varios días de la semana
  - c. Unos pocos días al mes
  - d. Sólo cuando tuve infección en los pulmones
  - e. Nada en absoluto
5. Durante el/los último/s meses/semanas ¿cuántos ataques tuvo por problemas respiratorios que fueran graves o muy desagradables?
- a. más de 3 ataques
  - b. 3 ataques
  - c. 2 ataques
  - d. 1 ataque
  - e. ningún ataque
6. Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios (SI NO TUVO NINGUN ATAQUE SERIO VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N° 7)
- a. una semana o más
  - b. de 3 a 6 días
  - c. 1 ó 2 días
  - d. menos de 1 día
7. Durante el/los último/s meses/semanas. ¿cuántos días buenos (con pocos problemas respiratorios) pasaba en una semana habitual?
- a. Ninguno
  - b. 1 ó 2 días
  - c. 3 ó 4 días
  - d. casi todos los días
  - e. todos los días

8. Si tiene pitos o silbidos en los pulmones ¿son peor por la mañana? (SI NO TIENE PITOS O SILBIDOS EN LOS PULMONES VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N°9)
- a. no
  - b. si
9. ¿Cómo diría usted que está de los pulmones? Por favor, marque una sola de las siguientes respuestas
- a. Es el problema más importante que tengo
  - b. Me causa bastantes problemas
  - c. Me causa algún problema
  - d. No me causa ningún problema
10. Si ha tenido algún trabajo, por favor marque una sola de las siguientes frases: (si no ha tenido ningún trabajo vaya directamente a la pregunta N°11)
- a. Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar
  - b. Mis problemas respiratorios me dificultan en mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo
  - c. Mis problemas respiratorios no me afectan ( o no me afectaron) en mi trabajo.
11. A continuación algunas preguntas sobre las actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted en el último mes.
- a. Me falta la respiración estando sentado incluso estirado
  - b. Me falta la respiración cuando me lavo o me visto
  - c. Me falta la respiración al caminar por dentro de casa
  - d. Me falta la respiración al caminar por fuera de casa en terreno llano

- e. Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras
- f. Me falta la respiración al subir una cuesta
- g. Me falta la respiración al hacer un deporte o jugar

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la respiración. Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted en el último mes

- a. Tengo dolor cuando toso
- b. Me canso cuando toso
- c. Me falta la respiración cuando hablo
- d. Me falta la respiración cuando me agacho
- e. La tos o la respiración me molestan cuando duermo
- f. Enseguida me agoto

13. A continuación algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. Por favor marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted en el/los último/s meses/semanas.

- a. La tos o la respiración que tengo me dan vergüenza en público
- b. Los problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos
- c. Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar
- d. Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios
- e. Creo que mis problemas respiratorios no van a mejorar
- f. Por culpa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona débil e inválida
- g. Hacer ejercicio es peligroso para mi
- h. Cualquier cosa me parece que es un esfuerzo excesivo

14. A continuación algunas preguntas sobre su medicación (SI NO ESTA TOMANDO NINGUNA MEDICACIÓN VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N° 15)

- a. Creo que la medicación me sirve de poco
- b. Me da vergüenza tomar la medicación en público
- c. La medicación me produce efectos desagradables
- d. La medicación me altera mucho la vida

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar a sus actividades

- a. Tardo mucho para lavarme o vestirme
- b. Me resulta imposible ducharme o bañarme o tardo mucho rato
- c. Camino más despacio que los demás o tengo que pararme para descansar
- d. Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas o tengo que parar para descansar
- e. Para subir un tramo de escaleras tengo que ir despacio o parar
- f. Si he de correr o caminar rápido, tengo que parar o ir más despacio
- g. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas como subir una cuesta, llevar cosas por las escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar o jugar a los bolos
- h. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, hacer "jogging", nadar, jugar al tenis, cavar en el jardín o quitar la nieve con una pala
- i. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competición.

16. Nos gustaría saber ahora cómo sus problemas respiratorios le afectan normalmente en su vida diaria. Por favor marque todas las respuestas que usted crea que son adecuadas a causa de sus problemas respiratorios

- a. Puedo hacer deportes o jugar
- b. Puedo salir a distraerme o divertirme
- c. Puedo salir de casa para ir a comprar
- d. Puedo hacer el trabajo de casa
- e. Puedo alejarme mucho de la cama o de la silla

A continuación hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer. No tiene que marcarlas, solo es para recordarle la manera como sus problemas respiratorios pueden afectarle.

- Ir de paseo o sacar a pasear al perro
- Hacer cosas en la casa o el jardín
- Hacer el amor
- Ir a la Iglesia, al bar, al club o a su lugar de distracción
- salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo
- Visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños

POR FAVOR, ESCRIBA AQUÍ CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER

A continuación ¿Podría marcar la frase (sólo una) que usted crea que describe mejor cómo le afectan sus problemas respiratorios?

- a. No me impiden hacer nada de lo que quisiera hacer
- b. Me impiden hacer algunas cosas de las que me gustaría hacer
- c. Me impiden hacer la mayoría de las cosas que me gustaría hacer
- d. Me impiden hacer todo lo que quisiera hacer

### ANEXO 3

#### CUESTIONARIO DE SINTOMAS

Rellene las casillas correspondientes a los días según cómo se encuentre.

	1º día	2º día	3º día	4º día	5º día	6º día	7º día	8º día	9º día	10º día	11º día	12º día	13º día	14º día
¿Ha tenido tos?	Si Un poco No													
¿Ha tenido Pitos?	Si Algunos No													
¿Cuántas veces a utilizado el ventolin?														
	15º día	16º día	17º día	18º día	19º día	20º día	21º día	22º día	23º día	24º día	25º día	26º día	27º día	28º día
¿Ha tenido tos?	Si Un poco No													
¿Ha tenido pitos?	Si Algunos No													
¿Cuántas veces ha utilizado el Ventolin?														

**-RECUERDE TOMARSE LA MEDICACION TODOS LOS DÍAS TAL Y COMO LE HA INDICADO SU MEDICO.**

**-UTILICE EL VENTOLIN (INHALADOR AZUL) LAS VECES QUE SEA NECESARIO SI TIENE FATIGA, PITOS O TOS**