

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO R.D.99/2011

**“Coste-efectividad de la suspensión del
tratamiento con colistina inhalada en los
pacientes con bronquiectasias del adulto no
debidas a fibrosis quística colonizadas por
pseudomona aeruginosa”**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Rubén Lera Álvarez

DIRIGIDA POR:

Dra. María Morales Suárez-Varela

Dr. Gustavo Juan Samper

Dra. Eva Martínez Moragón

Valencia 2018

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO R.D.99/2011

**“Coste-efectividad de la suspensión del
tratamiento con colistina inhalada en los
pacientes con bronquiectasias del adulto no
debidas a fibrosis quística colonizadas por
pseudomona aeruginosa”**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Rubén Lera Álvarez

DIRIGIDA POR:

Dra. María Morales Suárez-Varela

Dr. Gustavo Juan Samper

Dra. Eva Martínez Moragón

Valencia 2018

MARÍA MORALES SUÁREZ-VARELA, CATEDRÁTICA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

GUSTAVO JUAN SAMPER, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

EVA MARTÍNEZ MORAGÓN, JEFA DE SERVICIO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET DE VALENCIA

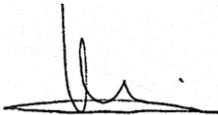
CERTIFICAMOS:

Que la presente Tesis Doctoral titulada: “**Coste-efectividad de la suspensión del tratamiento con colistina inhalada en los pacientes con bronquiectasias del adulto no debidas a fibrosis quística colonizadas por *pseudomona aeruginosa***”, que presenta Don Rubén Lera Álvarez para optar al Grado de Doctor por la *Universitat de València*, ha sido realizada bajo nuestra dirección y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 1 de marzo de 2018.

Fdo: Dra. María Morales Suárez –Varela
Catedrática de Medicina Preventiva y
Salud Pública

Fdo: Dr. Gustavo Juan Samper
Profesor titular del departamento de
medicina de la Universidad de Valencia



Fdo: Dra. Eva Martínez Moragón
Jefa servicio neumología H. Universitario
Doctor Peset de Valencia



UNIVERSITAT DE VALENCIA

Agradecimientos

A mi mujer Tania, por apoyarme en este proyecto desde el primer minuto, por guiarme a través de este arduo camino y darme siempre sabios consejos; por estar junto a mí cuando más la necesito; pero, sobre todo, por darme lo más bonito de esta vida sin ningún lugar a dudas, nuestros hijos.

A mis hijos Mar y Héctor por vuestro amor sin condiciones, por vuestra eterna sonrisa y por vuestras risas que resuenan en mi interior cada vez que pienso en vosotros.

A mis padres por creer siempre en mí y demostrarme que con esfuerzo, tesón y valentía podemos alcanzar nuestros sueños.

A mis directores de tesis María Morales, Gustavo Juan y Eva Martínez por vuestro trabajo y dedicación; por el tiempo empleado de forma gratuita en ayudarme a sacar este proyecto adelante; por aprender de vosotros cada día y hacerme así mejor médico y mejor persona.

A la sociedad valenciana de neumología por permitir mediante becas, que trabajos como el presente se hagan realidad y por luchar cada día en mejorar la salud de nuestros pacientes.

A mis compañeros del servicio de neumología, médicos, enfermeros, auxiliares, celadores...por acogerme desde el primer día en que llegué a Valencia; por hacerme sentir que el Peset es mi casa, nuestra casa...y luchar junto a vosotros por ser cada día mejores a pesar de las dificultades

A toda mi familia, sabéis lo importante que sois para mí, solo puedo tener palabras de agradecimiento, ojalá podamos seguir unidos y transmitir a las generaciones futuras el amor que nos habéis dado a nosotros.

A mis amigos porque demostráis cada día que lejos o cerca siempre puedo contar con vosotros, en los buenos o malos momentos estáis ahí y por eso hoy también me acuerdo de todos vosotros.

A una niña que se fue demasiado pronto, que la medicina por desgracia no supo curar a tiempo, pero que nunca dejó de sonreír, siempre estarás en mi corazón.

Por último, pero no menos importante, a los pacientes que de forma altruista me han permitido elaborar esta tesis, sois los verdaderos protagonistas y espero que con lo aprendido en trabajos como este y futuros podamos cuidar mejor de vosotros.

Rubén Lera Álvarez

Índice

ÍNDICE GENERAL

Introducción	31
1.0 Introducción	33
1.1 Definición de bronquiectasias.....	36
1.2 Diagnóstico de bronquiectasias	38
1.2.1 Diagnóstico clínico	38
1.2.2 Diagnóstico radiológico	39
1.2.3 Diagnóstico etiológico de las bronquiectasias no fibrosis quística	43
1.2.4 Diagnóstico de la agudización	46
1.3 Aspectos microbiológicos en las bronquiectasias.....	48
1.4 La <i>pseudomona aeruginosa</i>	51
1.5 Prevalencia de las bronquiectasias.....	55
1.6 Costes del manejo de las Bronquiectasias	56
1.7 Tratamiento de las bronquiectasias.....	58
1.7.1 Terapia nebulizada	58
1.7.2 Terapia antibiótica nebulizada en bronquiectasias no fibrosis quística	64
1.7.3 Antibióticos inhalados disponibles en España para el tratamiento de bronquiectasias no fibrosis quística	67
1.8 Factores Pronósticos y de gravedad de las bronquiectasias	72

1.9 Escalas pronósticas de gravedad en bronquiectasias	79
1.9.1 Escala FACED	79
1.9.2 Escala E-FACED	81
1.9.3 Escala BSI.....	81
1.10 Calidad de vida en pacientes con bronquiectasias	83
1.10.1 Cuestionarios de calidad de vida en pacientes con bronquiectasias	84
Hipótesis y Objetivos	87
2.0 Hipótesis y Objetivos.....	89
2.1 Hipótesis	89
2.2 Objetivos.....	90
Material y método.....	93
3.0 Material.....	95
3.1 Diseño del estudio.....	95
3.2 Tamaño de la muestra	96
3.3 Criterios de inclusión	97
3.4 Criterios de exclusión	99
3.5 Información recogida.....	100
3.6 Esquema de trabajo.....	103
3.7 Variables del estudio.....	105

3.7.1 Variables principales.....	105
3.7.2 Variables secundarias.....	106
4.0 Metodología.....	107
4.1 Análisis estadístico	107
4.2 Análisis de costes.....	108
4.3 Coste efectividad del estudio	109
Resultados	111
5.1 Participantes en el estudio	113
5.2 Características de la población en el momento de su inclusión.....	115
5.2.1 Descriptivo poblacional	115
5.2.2 Comorbilidades de nuestra población diana.....	117
5.2.3 Características morfológicas y escalas pronósticas de las bronquiectasias de nuestros pacientes al incluirlos en el estudio	118
5.2.4 Características clínica de nuestra población antes de su inclusión en el estudio	120
5.2.5 Características funcionales de nuestra población en el momento de su inclusión	121
5.2.6 Características gasométricas de nuestra población en el momento de su inclusión	122
5.2.7 Índices de calidad de vida y de disnea en los pacientes a su inclusión.....	122

5.3 Comparación de diferentes variables de los pacientes al inicio y a los 6 meses de la retirada del tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado	124
5.3.1 Comparación características morfológicas de las bronquiectasias según hallazgos de TCAR.....	124
5.3.2 Comparación características microbiológicas.....	125
5.3.3 Comparación características clínicas de nuestra población antes y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.....	126
5.3.4 Comparación pruebas funcionales al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio	127
5.3.5 Comparación valores gasométricos al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio.....	128
5.3.6 Comparación puntuación cuestionarios calidad de vida y disnea al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio.....	129
5.4 Relación de diferentes variables con la persistencia de negatividad de esputos frente a <i>pseudomona aeruginosa</i> a lo largo del tiempo del estudio.....	130
5.4.1. Relación del sexo con la persistencia de negatividad de esputos para <i>pseudomona aeruginosa</i>	131

5.4.2. Relación colonización por otra bacteria diferente a la <i>pseudomona aeruginosa</i> con persistencia negatividad esputos	132
5.4.3. Relación diferentes comorbilidades con persistencia negatividad esputos	133
5.4.4. Relación tipo de bronquiectasias con persistencia negatividad de esputos	138
5.4.5 Relación de la broncorrea con la persistencia negatividad de esputos	140
5.4.6 Relación de las visitas a urgencias con persistencia de esputos negativos.....	141
5.4.7 Relación entre los meses previos con esputos negativos para <i>pseudomona aeruginosa</i> y la posibilidad de positivizar esputos a lo largo del estudio	142
5.4.8 Relación entre los meses previos en tratamiento con colistimetato de sodio y la posibilidad de positivizar esputos a lo largo del estudio	143
5.4.9 Relación entre la necesidad de ingresar antes y después de la retirada del colistimetato de sodio y la positivización de esputos a lo largo del estudio	144
5.5 Relación entre la necesidad de ingresar a los 2, 4 y 6 meses de la retirada del colistimetato de sodio con las características del esputo en ese momento	149

5.6 Relación entre la necesidad de ingresar los 6 meses previos, y a los 2, 4 y 6 meses de la retirada del colistimetato de sodio con los cultivos de esputos obtenidos.....	156
5.7 Antibioticoterapia utilizada por nuestros pacientes a lo largo del estudio.....	160
5.8 Evaluación de los costes de la intervención	165
5.9 Análisis multivariante	167
5.10 Coste efectividad del estudio	181
Discusión.....	183
6.1 Características de nuestra población en el momento de su inclusión	185
6.2 Características de las bronquiectasias en nuestra población a su inclusión.....	193
6.3 Comparación características de la población entre el inicio y el final del estudio.....	195
6.4 Comparación características de las bronquiectasias entre el inicio y el final del estudio.....	198
6.5 Positivización de los esputos frente a <i>pseudomona aeruginosa</i> a lo largo del estudio.....	200
6.6 Variables relacionadas con la positivización o no de los esputos frente a <i>pseudomona aeruginosa</i> a lo largo del estudio.....	202
6.7 Coste efectividad del estudio	212

6.8 Limitaciones de nuestro estudio	214
Conclusiones	215
Anexos	219
7.1 Anexo 1: Consentimiento informado.....	221
7.2 Anexo 2: Cuestionario de la disnea MRC	226
7.3 Anexo 3: Cuestionario de Saint George de calidad de vida	227
7.4 Anexo 4: Escore Bhalla	233
Bibliografía	235

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 → Sospecha clínica de bronquiectasias	38
Figura 2 → Opacidad en forma lineal en radiografía de tórax que nos puede hacer sospechar la presencia de bronquiectasias	40
Figura 3 → Imagen de TCAR donde se aprecian en hemitórax derecho falta de afilamiento de bronquios terminales	41
Figura 4 → Presencia de múltiples bronquiectasias quísticas en imagen de TCAR	42
Figura 5 → Imagen en anillo de sello en TCAR	42
Figura 6 → Imagen de crecimiento de <i>pseudomona aeruginosa</i> al microscopio electrónico.....	51
Figura 7 → Vía inhalatoria como fuente de administración de medicamentos	59
Figura 8 → Nebulizador tipo jet.....	63
Figura 9 → Nebulizador tipo malla estática y vibratoria	64
Figura 10 → Colfinair ®	68
Figura 11 → Nebulizador i-neb ®.....	68
Figura 12 → TOBI podhaler ®	70
Figura 13 → Nebulizador e-flow ®.....	71
Figura 14 → Colobreathe®	71
Figura 15 → Escala FACED	79
Figura 16 → Esquema de trabajo	104
Figura 17 → Diagrama flujo de pacientes.....	114

Dendograma 5.9.1 → Relación de variables con positivización
esputos a los 2 meses (PA 2 meses) de retirada del colistimetato
de sodio.....168

Dendograma 5.9.2 → Relación de variables con positivización
esputos a los 2 meses (PA 2 meses) de retirada del colistimetato
de sodio tras la eliminación variables con mayor distancia (fase
1).....169

Dendograma 5.9.3 → Relación de variables con positivización
esputos a los 2 meses (PA 2 meses) de retirada del colistimetato
de sodio tras la eliminación variables con mayor distancia (fase
2).....170

Dendograma 5.9.4 → Relación de variables con positivización
esputos a los 4 meses (PA 4 meses) de retirada del colistimetato
de sodio.....172

Dendograma 5.9.5 → Relación de variables con positivización
esputos a los 4 meses (PA 4 meses) de retirada del colistimetato
de sodio tras la eliminación variables con mayor distancia (fase
1).....173

Dendograma 5.9.6 → Relación de variables con positivización
esputos a los 4 meses (PA 4 meses) de retirada del colistimetato
de sodio tras la eliminación variables con mayor distancia (fase
2).....174

Dendograma 5.9.7 → Relación de variables con positivización
esputos a los 6 meses (PA 6 meses) de retirada del colistimetato
de sodio.....176

Dendograma 5.9.8 → Relación de variables con positivización
esputos a los 6 meses (PA 6 meses) de retirada del colistimetato
de sodio tras la eliminación variables con mayor
distancia.....177

Dendograma 5.9.9→ Relación de variables con positivización de
esputos a lo largo de los 6 meses del estudio (Pseudo t) de retirada
del colistimetato de sodio tras eliminación de variables con mayor
distancia.....179

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5.2.1.1 → Descripción poblacional estudiada	115
Tabla 5.2.1.2 → Características d la población en relación con el sexo de los pacientes	115
Tabla 5.2.2.1 → Comorbilidades y hábito tabáquico en la población estudiada	117
Tabla 5.2.3.1 → Características de las bronquiectasias de nuestra población	118
Tabla 5.2.3.2 → Características de las bronquiectasias de nuestra población (II).....	119
Tabla 5.2.4.1 → Características de la expectoración de los pacientes al inicio	120
Tabla 5.2.5.1 → Valores espirométricos de inicio de nuestra población	121
Tabla 5.2.6.1 → Valores gasométricos de inicio de nuestra población	122
Tabla 5.2.7.1 → Puntuación cuestionario calidad de vida Saint George y escala de disnea MRC.....	122
Tabla 5.3.1.1 → Cambios en el TCAR según los criterios de Bhalla tras 6 meses de retirada de colistimetato de sodio	124
Tabla 5.3.2.1 → Evolución de los esputos frente a PA tras retirada de colistimetato de sodio	125
Tabla 5.3.3.1 → Comparación características expectoración al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado	126

Tabla 5.3.3.2 → Comparación pacientes que manifestaban broncorrea al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado	127
Tabla 5.3.4.1 → Comparación valores espirométricos al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado	127
Tabla 5.3.5.1 → Comparación valores gasométricos al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado	128
Tabla 5.3.6.1 → Comparación puntuación cuestionario calidad de vida Saint George y escala de disnea MRC al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.....	129
Tabla 5.4.1 → Evolución de los esputos frente a PA a los 2, 4 y 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.....	130
Tabla 5.4.1.1 → Relación del sexo con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	131
Tabla 5.4.2.1 → Relación de otra colonización con la persistencia de esputos negativos frente a PA el seguimiento	132
Tabla 5.4.3.1 → Relación entre la HTA con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	133
Tabla 5.4.3.2 → Relación de la DM con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	134
Tabla 5.4.3.3 → Relación de la dislipemia con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	135
Tabla 5.4.3.4 → Relación entre la cardiopatía con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	135
Tabla 5.4.3.5 → Relación entre EPOC con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	136

Tabla 5.4.3.6 → Relación entre el asma con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento	137
Tabla 5.4.4.1 → Relación entre la localización de bronquiectasias con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	138
Tabla 5.4.4.2 → Relación entre la presencia de más de 3 lóbulos con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	139
Tabla 5.4.4.3 → Relación entre la puntuación BSI con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	139
Tabla 5.4.5.1 → Relación ente la broncorrea con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	140
Tabla 5.4.6.1 → Relación entre las visitas a urgencias con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.....	141
Tabla 5.4.7.1 → Relación entre los meses previos con esputos negativos frente a PA y la posibilidad de positivizar algún esputo durante el seguimiento.....	142
Tabla 5.4.8.1 → Relación entre los meses previos en tratamiento con antibiótico inhalado y la posibilidad de positivizar algún esputo durante el seguimiento	143
Tabla 5.4.9.1 → Ingresos a los 6 meses previos a la retirada del antibiótico inhalado siendo todos los esputos negativos para PA.....	144

Tabla 5.4.9.2 → Ingreso a los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado	145
Tabla 5.4.9.3 → Relación entre la necesidad de ingreso a los 2 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positivización de esputos frente a PA	145
Tabla 5.4.9.4 → Ingreso entre los 2 y los 4 meses de la retirada del antibiótico inhalado	146
Tabla 5.4.9.5 → Relación entre la necesidad de ingreso entre los 2-4 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positivización de esputos frente a PA	147
Tabla 5.4.9.6 → Ingreso entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado	148
Tabla 5.4.9.7 → Relación entre la necesidad de ingreso entre los 4-6 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positivización de esputos frente a PA	148
Tabla 5.5.1 → Ingreso a los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea	149
Tabla 5.5.2 → Ingreso entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea	150
Tabla 5.5.3 → Ingreso entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea	151
Tabla 5.5.4 → Ingreso entre los 0-2 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con la coloración del esputo.....	152

Tabla 5.5.5 → Ingreso entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con la coloración del esputo.....	153
Tabla 5.5.6 → Ingreso entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con la coloración del esputo.....	154
Tabla 5.6.1 → Ingresos los 6 meses previos a la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos de dicho periodo	156
Tabla 5.6.2 → Ingresos entre los 0-2 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos de dicho periodo	157
Tabla 5.6.3 → Ingresos entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo	158
Tabla 5.6.4 → Ingresos entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo	159
Tabla 5.7.1 → Antibióticos utilizados entre los 0-2 meses de la retirada del antibiótico inhalado	160
Tabla 5.7.2 → Antibióticos utilizados entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado	162
Tabla 5.7.3 → Antibióticos utilizados entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado	163
Tabla 5.8.1 → Evaluación de costes económicos previo y tras la retirada del colistimetato de sodio	165

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

- A/P → Años paquete
ABPA → Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica
Atb → Antibiótico
Atbamb → Antibiótico ambulatorio
Atbiv → Antibiótico intravenoso
Atboral → Antibiótico oral
AUC → Área Bajo la Curva
BQ → Bronquiectasias
Broncorr → Broncorrea
BSI → Bronchiectasis Severity Index
Cardiopa → Cardiopatía
CI → Consentimiento informado
CRDQ → Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CVRS → Calidad de Vida relacionada con la salud
Dislipem → Dislipemia
DM → Diabetes mellitus
EPOC → Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FDA → Food and drug administration
FeNO → Fracción exhalada de óxido nítrico
FEV₁ → Fracción exhalada en el primer segundo
FQ → Fibrosis quística
Fr → Frecuencia
FVC → Capacidad Vital Forzada
GAB → Gasometría arterial Basal

- h→ Horas
HTA→ Hipertensión arterial
Iet→ Índice de exposición tabáquica
IgE → Inmunoglobulina E
IgGs→ Inmunoglobulinas
IL→ Interleuquina
IMC→ Índice de Masa Corporal
Ingres2 → Ingreso a los 2 meses
Ingres4 → Ingreso a los 4 meses
Ingres6 → Ingreso a los 6 meses
IV→ Intravenoso
LID→ Lóbulo inferior derecho
LII→ Lóbulo inferior izquierdo
LM→ Lóbulo medio
LSD→ Lóbulo superior derecho
Mas3lob→ Afectación más de 3 lóbulos en TCAR
Mesesto→ Meses en tratamiento
ml→ Mililitros
mmHg→ Milímetros de mercurio
MPP → Microorganismos Potencialmente Patógenos
MRC→ Medical Research Council
Mu→ Millones de unidades
N→ Número
OMS→ Organización Mundial de la Salud
Otracoloniza → Colonización por otro microorganismo diferente a la *pseudomona aeruginosa*

- PA → *pseudomona aeruginosa*
PA2meses → *pseudomona aeruginosa* a los 2 meses
PA4meses → *pseudomona aeruginosa* a los 4 meses
PA6meses → *pseudomona aeruginosa* a los 6 meses
PCR → Proteína C Reactiva
Ppb → Partículas por billón
Pseudo t → Positivización algún esputo frente a *pseudomona aeruginosa*
Ptos → Puntos
QOL-B → Escala de calidad de vida para pacientes con bronquiectasias.
RD → Real Decreto
Rx → Radiografía
Sd → Síndrome
SD → Desviación estándar
SEPAR → Sociedad Española de neumología y C. Torácica
SGRQ → Cuestionario de Saint George
SVN → Sociedad Valenciana de neumología
TC → Tomografía axial computarizada
TCAR → TAC de alta resolución
TNF → Factor de necrosis Tumoral
TNS → Solución de Tobramicina para inhalación
Tto → tratamiento
UltimaPA → último hallazgo de *pseudomona aeruginosa*
VIH → Virus Inmunodeficiencia Humano
VO → vía oral

Introducción

1.0 Introducción

Desde el año 2008 venimos sufriendo una crisis económica sin precedentes a nivel mundial en la que España ha sido uno de los países más afectados. Los efectos de esta, no solo se han sentido en el plano económico sino también en el político y lo social⁽¹⁾.

Las partidas económicas destinadas a mantener hospitales y centros de salud cayeron en torno al 16% entre los años 2009-2013 según datos oficiales del ministerio de Hacienda⁽²⁾.

Los tratamientos farmacológicos intra y extrahospitalarios consumen gran parte de dichos recursos. En este contexto los profesionales que desarrollamos nuestra labor asistencial en el sistema público hemos tenido que aguzar nuestro ingenio para seguir atendiendo a nuestros pacientes en muchas ocasiones con menos recursos de los deseados.

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística son, en frecuencia, la tercera enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, después del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y están en estrecha relación con ambas⁽³⁾. El número de casos diagnosticados va en aumento cada día, sobre todo debido a la longevidad creciente de la población y al uso generalizado de las técnicas de imagen que confirman su diagnóstico como la tomografía axial computarizada de alta

resolución ^(3,4). Las bronquiectasias son una causa clara de morbimortalidad y suponen una importante carga económica. Los pacientes afectados de bronquiectasias suelen tener exacerbaciones infecciosas que requieren tratamiento antibiótico y en muchas ocasiones ingreso hospitalario. Los casos más graves, como son aquellos producidos por infecciones crónicas por microorganismos como la *pseudomona aeruginosa* requieren más tandas de antibiótico, más visitas a urgencias, más ingresos hospitalarios e incluso tratamiento antibiótico inhalado de forma continua, lo que eleva todavía más los costes de su manejo⁽⁴⁾.

A pesar de todo ello, existen pocos estudios farmacoeconómicos publicados que hayan analizado los costes asociados al manejo de las bronquiectasias. Un estudio reciente⁽⁴⁾ realizado en 6 hospitales públicos españoles observó un gasto anual medio de 4.671,9 € por paciente, que aumentaba con la gravedad de la enfermedad.

El análisis de costes es parte central de la evaluación económica en salud y una preocupación de evaluadores y planificadores, a pesar de su complejidad⁽⁵⁾. La evaluación de los costes asociados con un tratamiento o un programa de salud consiste en identificar, cuantificar y valorar todos los recursos necesarios para producir, distribuir y dar el tratamiento, e identificar, cuantificar y valorar los cambios en la utilización de los recursos sanitarios que ocurren al dar el tratamiento⁽⁵⁾

Los estudios de coste efectividad nos permiten llevar a cabo de una forma sencilla una evaluación económica de las intervenciones sanitarias para así determinar qué medidas resultan prioritarias dada la necesidad de optimizar los recursos económicos⁽⁶⁾⁽⁵⁾. Este tipo de estudios permite resolver el problema de optimización que aparece cuando es necesario escoger entre diferentes opciones de tratamiento y programas de salud, determinando cómo se pueden maximizar las ganancias en términos de salud^(5,6).

1.1 Definición de bronquiectasias

Las bronquiectasias (BQ) según la normativa de la sociedad española de neumología y cirugía torácica se definen como dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar⁽⁷⁾⁽³⁾. Como veremos posteriormente surgen a consecuencia de diferentes enfermedades. Clásicamente se han diferenciado en dos grandes grupos, las bronquiectasias debidas a fibrosis quística (FQ) y las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística⁽⁷⁾.

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (RTFQ)⁽⁸⁾ Hoy en día puede ser considerada una de las enfermedades genéticas más graves en la raza humana⁽⁹⁾. Existe una gran variabilidad clínica y se pueden afectar diferentes órganos, siendo la enfermedad pulmonar la principal causa de morbilidad y mortalidad⁽⁸⁾. Su manejo en centros de referencia y unidades especializadas junto con el desarrollo de terapias específicas han conseguido que la media de supervivencia haya aumentado en los últimos años. Aun así las bronquiectasias asociadas a esta enfermedad solo representan un pequeño porcentaje del total⁽¹⁰⁾.

Las bronquiectasias no asociadas a la fibrosis quística son las más frecuentes. Afectan a una población muy heterogénea de pacientes y sus causas son muy variadas. Su prevalencia es muy difícil de establecer y varía según las series recogidas a lo largo del tiempo^(3,4,7,11).

1.2 Diagnóstico de las bronquiectasias

1.2.1 Diagnóstico clínico

Las bronquiectasias deben sospecharse en todo paciente con tos con expectoración habitual con infecciones respiratorias de repetición y con irregular respuesta a los tratamientos antibióticos habituales⁽⁷⁾⁽³⁾.



Figura 1 → Sospecha clínica de Bronquiectasias

Los pacientes pueden manifestar disnea, clínica de hiperreactividad bronquial, dolor pleurítico, expectoración crónica que ocasionalmente puede hacerse hemoptoica, pérdida de peso y astenia. Según la etiología de las mismas, como

veremos posteriormente, los cuadros de sinusitis de repetición son habituales. Todos estos síntomas y sobre todo en pacientes que nunca han sido fumadores nos deben hacer indagar sobre la presencia de bronquiectasias.

1.2.2 Diagnóstico radiológico

En los pacientes donde sospechemos su presencia para poder diagnosticarlas deberemos realizar una tomografía computarizada de alta resolución sin contraste, con cortes de 1mm a intervalos de 10mm, en inspiración máxima^(7,12). Esta prueba nos permitirá valorar la extensión y morfología de las BQ, pudiendo clasificarlas en cilíndricas, varicosas o quísticas. En las radiografías de tórax podemos encontrar signos indirectos⁽¹³⁾ que nos pueden orientar hacia la presencia de bronquiectasias como pueden ser opacidades en forma lineal a modo de vías de tren, estructuras tubulares o condensaciones persistentes. Sin embargo, la radiografía simple, es una prueba poco sensible para el diagnóstico recomendándose el TCAR en su lugar^(3,7,13).

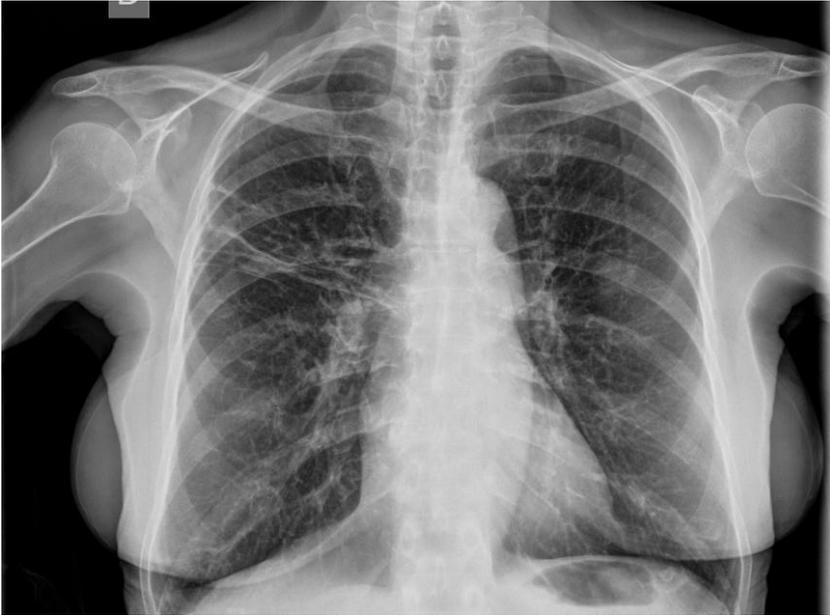


Figura 2 → Opacidad en forma lineal en radiografía de tórax que nos puede hacer sospechar la presencia de Bronquiectasias.

En el TCAR, los signos que podemos encontrar se clasifican en^(3,7,12):

a) signos directos:

- dilatación bronquial con una relación broncoarterial mayor de 1-1,5 (signo anillo de sello)
- falta de afilamiento de los bronquios
- visualización de bronquios a 1 cm de la pleura

b) signos indirectos:

- engrosamiento de la pared bronquial
- pérdida de volumen lobular
- patrón en mosaico
- nódulos en árbol en brote y tapones de moco

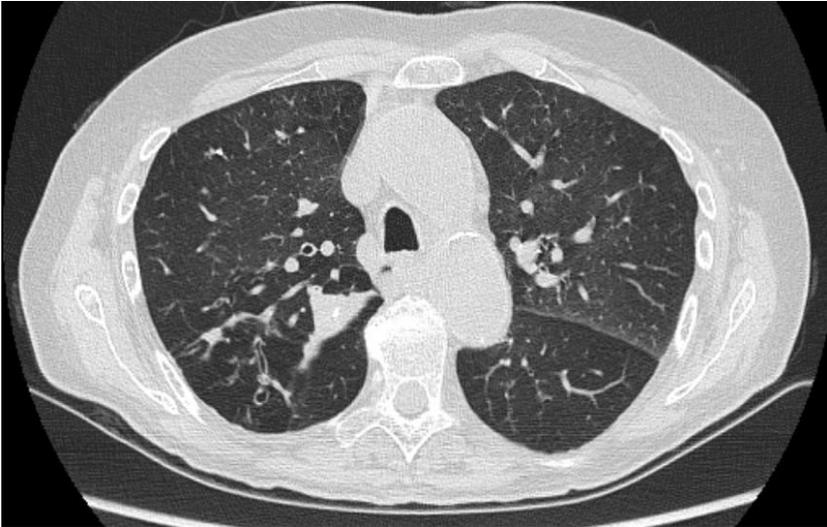


Figura 3 → Imagen de TCAR donde se aprecian en hemitórax derecho falta de afillamiento de bronquios terminales.

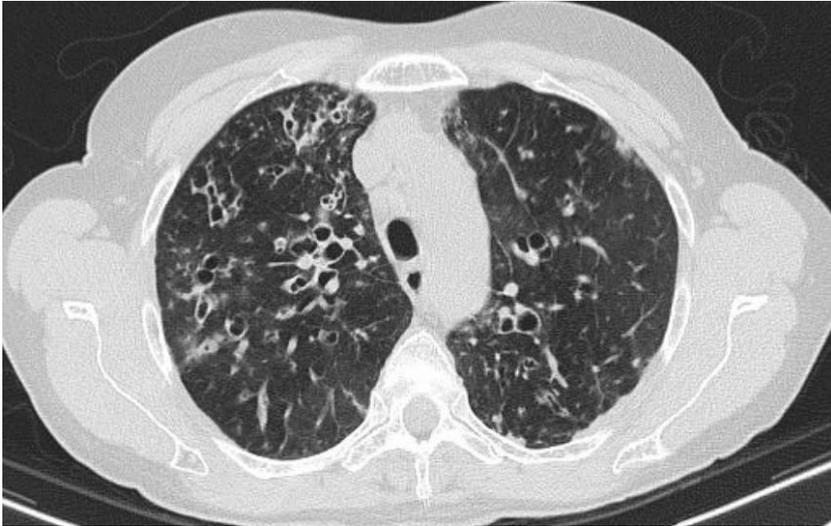


Figura 4 → Presencia de múltiples bronquiectasias quísticas en imagen de TCAR.



Figura 5 → Imagen de anillo de sello en TCAR

1.2.3 Diagnóstico etiológico de las bronquiectasias no FQ

La generalización de las campañas de vacunación y el desarrollo de nuevos antibióticos han modificado la epidemiología y etiología de las BQ en las últimas décadas^(3,4). Cada día nuevas enfermedades se relacionan con dicha enfermedad y amplían el espectro etiológico.

Una historia clínica detallada nos puede ayudar a conocer la etiología de las bronquiectasias. A pesar de la importancia de establecer un diagnóstico etiológico sigue siendo poco frecuente llegar a él^(3,4). Desconocemos la causa de las bronquiectasias en un porcentaje nada desdeñable que según las series varían del 26 al 75% de los casos⁽⁴⁾, siendo el grupo idiopático el grupo etiológico más importante.

Entre las causas que clásicamente se han relacionado con el desarrollo de bronquiectasias encontramos^(3,7,14):

1. Postinfecciosas
 1. Bacterias
 2. Micobacterias como la tuberculosis
 3. Virus (adenovirus, tosferina y sarampión)
 4. Hongos
2. Obstrucción bronquial

1. Intrínseca
2. Extrínseca
3. Inmunodeficiencias → primarias y secundarias
4. Neumonitis inflamatorias → tóxicos, reflujo...
5. Alteración escalera mucociliar → Discinesia ciliar primaria y sd. young
6. Anormalidad árbol traqueobronquial
7. Asociadas a otras enfermedades → artritis reumatoide, lupus sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, déficit alfa 1 antitripsina
8. No conocidas (25-50%)

Dentro de las causas conocidas, la etiología post-infecciosa es la más prevalente^(3,4) (10-32%) aunque en muchas ocasiones es difícil establecer una relación de causa-efecto entre la infección y el daño estructural pulmonar posterior debido al tiempo transcurrido desde la infección y el diagnóstico de las bronquiectasias, por ello se observa una tendencia en los últimos estudios a disminuir el porcentaje atribuido a dicha causa⁽⁴⁾.

El estudio publicado recientemente por Lonni y su grupo⁽¹⁵⁾ realizado sobre más de 1.200 pacientes con BQ consiguió un 60% de diagnósticos etiológicos, de los cuales el 20% eran BQ postinfecciosas, destacando un 15% de BQ asociadas a EPOC, un 10% asociadas a conectivopatías, un 6% secundarias a inmunodeficiencias y un 3% asociadas a asma⁽¹⁵⁾.

Recientes estudios apuntan a la posible relación de la EPOC y el asma con las bronquiectasias⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Al ser enfermedades muy prevalentes es más que probable que coexistan con la presencia de bronquiectasias, lo que provocaría un peor pronóstico con más síntomas y exacerbaciones, así como un progresivo deterioro funcional

Entre las causas que siempre debemos descartar ante unas BQ de etiología no conocida se encuentran las siguientes enfermedades^(3,7,14):

- Inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos,
- Reflujo gastroesofágico (RGE),
- ABPA,
- Infección por micobacterias,
- FQ,
- Discinesia ciliar primaria
- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Conectivopatías

Ante el diagnóstico de bronquiectasias de etiología no aclarada habría que solicitar como mínimo algunas pruebas básicas para intentar aclarar la causa^(3,7). Si sospechamos una inmunodeficiencia habría que solicitar una analítica completa que

incluyese proteinograma, inmunoglobulinas e IgGs con subclases⁽¹⁹⁾, así como excluir VIH. Descartar conectivopatías asociadas parece imprescindible en todos los pacientes. Si la anamnesis nos orienta hacia fibrosis quística habría que solicitar test del sudor, así como estudio genético en los casos sospechosos. La manometría y acidimetría si sospechamos RGE sería una prueba obligada. En pacientes asmáticos con BQ de predominio central deben solicitarse precipitinas frente aspergillus e IgE total. Si coexiste el EPOC habría que descartar un déficit de alfa 1 antritripsina asociado.

A pesar de todo ello en un gran número de casos no podremos establecer la causa de dichas bronquiectasias y serán consideradas idiopáticas⁽¹⁴⁾.

1.2.4 Diagnóstico de agudización

La agudización la definimos como la presentación de forma aguda y mantenida de cambios en las características del esputo (incremento del volumen, la consistencia, la purulencia o hemoptisis), y/o aumento de la disnea no debidos a otras causas⁽⁷⁾.

La clínica acompañante suele ser incremento de la tos, fiebre, astenia, mal estado general, anorexia, pérdida de peso, dolor torácico de tipo pleurítico, cambios en la exploración respiratoria, alteraciones en la radiografía de tórax indicativas de infección,

deterioro de la función respiratoria o incremento de los marcadores sistémicos de inflamación. Puede asociarse también a cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o a la adquisición de un microorganismo nuevo.^(3,7)

1.3 Aspectos microbiológicos en las bronquiectasias

El aislamiento de microorganismos patógenos en las secreciones respiratorias de pacientes con bronquiectasias es frecuente, ya que la vía aérea constituye un nicho ecológico idóneo para la colonización patógena^(3,20). Esto provoca un círculo vicioso que altera el aclaramiento mucociliar, lo que provoca una respuesta inflamatoria aumentada que favorece la infección bronquial causando daño pulmonar^(3,21).

Podemos definir “*colonización*” como la presencia de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) en la vía respiratoria inferior de los pacientes estables y se refiere a su crecimiento en la superficie de la mucosa respiratoria, sin necesidad de invasión del tejido pulmonar, efectos lesivos derivados de su establecimiento ni repercusión clínica aparente^(3,7). Esta colonización es el motor de una respuesta inmunitaria exacerbada y mal controlada, que no consigue erradicar la infección, pero que aumenta el grado de destrucción de la pared bronquial⁽²⁰⁾.

Los neutrófilos son las células inmunitarias más importantes en este proceso, migrando al bronquio dañado, siguiendo un gradiente de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-8 y leucotrieno B4) y liberando proteasas y otras sustancias tóxicas para erradicar la infección. La elastasa, las metaloproteinasas de

matriz y otras proteasas aumentan de manera directa el grado de alteración de la pared bronquial, pero también contribuyen de forma indirecta al desarrollo de BQ liberando mayor cantidad de mediadores proinflamatorios, estimulando una hipersecreción de moco, alterando el movimiento ciliar y disminuyendo la capacidad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, lo que impide además el aclaramiento de la infección^(15,20)

Existen evidencias de la relación entre su presencia en la vía aérea con la inflamación bronquial y la mala evolución clínica por lo que el término de “*infección bronquial crónica*” sería más apropiado que el de colonización para referirse a la presencia significativa de MPP en la vía respiratoria inferior^(3,7). La infección bronquial crónica se define como el aislamiento de un mismo MPP en tres o más cultivos consecutivos de esputo separados entre sí por al menos un mes en un periodo de seis meses⁽²⁰⁾.

Los MPP aislados con más frecuencia en las bronquiectasias no FQ en fase estable son *h. Influenzae* (29-42% de los casos), *pseudomona aeruginosa* (13-31%) y *s. pneumoniae* (6-13%)⁽²²⁾. Estos microorganismos también son frecuentes en EPOC junto con *m. catarrhalis*. La mayoría de los trabajos se han centrado en *pseudomona aeruginosa*, ya que es bien conocida su asociación con el aumento de la producción de esputo, mayor extensión de

las BQ, más hospitalizaciones y reducción de la calidad de vida^(23,24).

Las bacterias del microbioma pulmonar se relacionan entre sí y con otros microorganismos, como hongos, virus y micobacterias, modulando la respuesta inmunitaria del hospedador⁽²⁰⁾.

Tradicionalmente se ha considerado al pulmón como un órgano estéril, pero hoy en día se conoce que también posee una microbiota funcional y estable^(20,25)

El microbioma respiratorio suele presentar taxones dominantes, principalmente proteobacterias (*p. aeruginosa* y *h. influenzae*) y firmicutes (*streptococcus*). Asimismo, se constata la presencia, en ocasiones abundante, de bacterias anaerobias, aunque su papel en la patogénesis de la enfermedad es aún incierto⁽²⁰⁾. Su significado clínico es aún incierto, no se han visto cambios según la edad, sexo o función pulmonar pero en pacientes colonizados por *pseudomona aeruginosa*, *haemophilus influenzae* o que toman frecuentemente antibióticos está biodiversidad decrece y cambia^(20,25)

1.4 La *pseudomona aeruginosa* (PA)

La *pseudomona aeruginosa* (PA) es el principal patógeno de la familia Pseudomonadaceae y se identifica por ser un bacilo gramnegativo ligeramente curvado que crece mejor en aerobiosis, es muy versátil nutritivamente y no fermenta hidratos de carbono pero produce ácido a partir de azúcares como la glucosa, fructosa y lactosa o sacarosa⁽²⁶⁾. Las cepas de esta especie presentan un característico color verde brillante, debido a la producción de los pigmentos piocianina, de color azul, y pioverdina, de color amarillo fluorescente, los cuales juntos le dan dicha coloración. La mayoría de las cepas presentan también un olor característico similar a la uva o a una fruta madura.



Figura 6 → Imagen de crecimiento de PA al microscopio electrónico.

Posee una compleja membrana externa típica de las bacterias gram negativas que contiene una gran selección de proteínas de membrana externa con funciones esenciales para el crecimiento y metabolismo celular. Esta estructura limita enormemente el paso de nutrientes y de otros componentes como los antimicrobianos y le confiere una gran capacidad para defenderse. Produce un flagelo polar único aunque en algunas ocasiones se han aislado con dos o tres flagelos y muchas fimbrias o pili en la superficie celular y prácticamente todas las cepas presentan genes para la producción de un polisacárido extracelular^(26,27)

Puede encontrarse con facilidad en superficies húmedas, agua, suelos y plantas. En los hospitales puede aparecer en respiradores, humidificadores, vertederos, duchas, piscinas de hidroterapia y ocasionalmente en las manos de los trabajadores de la salud⁽²⁷⁾ La PA fue aislada en cultivo puro de heridas cutáneas por primera vez en 1882 por Gessard⁽²⁷⁾.

Es un patógeno oportunista, responsable de una amplia gama de infecciones, principalmente nosocomiales, por ello el determinante primario del potencial patogénico de los factores de virulencia de la PA es el propio estado de salud del huésped humano. Existe una pequeña proporción de individuos que albergan la PA desde la comunidad y pueden servir de fuente de infección grave⁽²⁶⁾. Hasta un 7% de individuos sanos pueden ser

portadores de PA en la garganta, mucosa nasal, piel y hasta un 24% en las heces⁽²⁶⁾.

Aunque puede ocasionar infecciones a cualquier nivel en el cuerpo humano las más frecuentes son a nivel respiratorio, urinario y en la piel.

La PA presenta un alto nivel de resistencia, por un lado, resistencia intrínseca o natural a los antibióticos y por otro lado una extraordinaria capacidad para adquirir mecanismos de resistencia, generalmente mediante mutaciones. La resistencia intrínseca está provocada en gran medida por su membrana externa, con la presencia de bombas de expulsión, sobre todo MexAB-OprM, con capacidad para expulsar antibióticos betalactámicos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y trimetoprim.

Habitualmente no suele haber diferencias en cuanto a la gravedad entre las enfermedades causadas por cepas sensibles o resistentes. La resistencia no suele ser un problema de patogénesis sino de limitación de opciones terapéuticas.

En los pacientes adultos con bronquiectasias la PA es uno de los patógenos más frecuentemente aislados con efectos negativos en cuanto a la morbimortalidad y a la calidad de vida de los pacientes⁽³⁾. La presencia de PA está asociada con una mayor

producción de esputo, mayor extensión de la bronquiectasias y mayor frecuencia de hospitalizaciones^(3,24,27) así mismo produce un descenso más pronunciado de la función pulmonar que la colonización por otros patógenos⁽²⁴⁾. En la fibrosis quística (FQ) infecta hasta un 90% de pacientes adultos, elevando la mortalidad y el deterioro pulmonar⁽⁹⁾

Un estudio realizado en el hospital del mar de Barcelona ha analizado los costes derivados del ingreso de pacientes con PA multirresistente⁽²⁸⁾. La media total de coste económico por admisión de un paciente con una cepa de PA multirresistente aumenta más de 3 veces los gastos hospitalarios en comparación con las cepas no resistentes (15.265€ vs 4.933€). Este aumento del coste económico se observó en farmacia, costes fijos y variables. La mayor diferencia en gastos fue la encontrada en farmacia que era más de seis veces en los pacientes con cultivos positivos para PA multirresistente en comparación con los ingresos con cepas no resistentes (2.781€ frente a 473€)

1.5 Prevalencia de las Bronquiectasias

Actualmente se está produciendo un aumento en el número de casos diagnosticados en los países del primer mundo debido fundamentalmente a la implantación del TCAR, la cronicidad de ciertas enfermedades, la longevidad de la población y la reaparición de la tuberculosis⁽³⁾. La concienciación de la enfermedad por parte de los médicos también está ayudando a que cada día se diagnostiquen más casos y que poco a poco se esté convirtiendo en una de las enfermedades más importantes y prevalentes dentro del aparato respiratorio junto con el asma y la EPOC.

A pesar de todo, la prevalencia real de esta patología se desconoce, ya que los datos disponibles son escasos y es posible que se infraestimen⁽⁴⁾. En el estudio realizado por Bilton y Jones⁽¹⁴⁾ en los países del norte de Europa en 2011 en población general estimaban una prevalencia de 1.5/100.000 habitantes mientras que el estudio de Seitz et al⁽²⁹⁾ en USA también en población general daba unos datos muy superiores estimando la prevalencia en 52/10.000 habitantes. La mayoría de los estudios señalan que las bronquiectasias son más frecuentes en mujeres (63-68%) y en población de mayor edad⁽⁴⁾. Según los últimos estudios es posible que la prevalencia de las BQ en nuestro país se sitúe entre los 42 y los 560 casos por cada 100.000 habitantes^(3,4).

1.6 Costes del manejo de las bronquiectasias

Existen pocas publicaciones^(3,4,29-32) que estudien los costes farmacoeconómicos asociados al manejo de las bronquiectasias. En su mayor parte son estudios retrospectivos basados en la revisión de grandes bases de datos y sus resultados son difícilmente extrapolables. La mayoría de las publicaciones acerca del impacto económico de las enfermedades respiratorias crónicas se han centrado en pacientes con EPOC, y en las mismas habitualmente se excluye a pacientes con BQ.

Los gastos directos del manejo de estos pacientes se derivan de la suma de los costes de las exacerbaciones (fármacos, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios), tratamiento farmacológico de mantenimiento, tratamiento no farmacológico (fisioterapia respiratoria, oxigenoterapia, equipos de nebulización) y exploraciones complementarias⁽⁴⁾

En la última década se han comenzado a realizar diferentes estudios que tienen como intención valorar el coste del manejo de las bronquiectasias. Weycker et al⁽³⁰⁾, estimaron un sobrecoste de 5.681 \$ por paciente y año respecto a los controles sin BQ. Seitz et al.⁽²⁹⁾ calcularon que el coste medio del ingreso hospitalario por exacerbación de las BQ era de 7.827 \$ por paciente. En el año 2016 se realizó un estudio⁽⁴⁾ en 6 hospitales públicos españoles analizándose el coste anual medio en pacientes con

bronquiectasias situándolo en 4671.9 euros, aumentando según la gravedad de las mismas siendo de 2993.3 € en las leves, 4731.7€ en las moderadas y 9998.9€ en las graves. Según estimaciones el gasto anual total debido al tratamiento de las BQ para la población actual de España (aproximadamente 46.770.000 habitantes) oscilaría entre los 113.622.476,76 € y los 594.332.955,36 €. ⁽⁴⁾

1.7 Tratamiento de las bronquiectasias

En cuanto al tratamiento los objetivos básicos son reducir los síntomas del paciente, mejorar su calidad de vida y disminuir el número y gravedad de las exacerbaciones⁽³³⁾.

A la hora de establecer el tratamiento. Hay que usar antibióticos con alto grado de penetración en las secreciones respiratorias, a dosis elevadas, y administrarlos hasta que el esputo deje de ser purulento, con un mínimo de 15 días. En casos de infección por PA, el tratamiento deberá prolongarse hasta los 15-21 días. En casos de agudizaciones moderadas-graves por PA se recomienda utilizar 2 antibióticos por vía intravenosa^(7,33,34).

1.7.1 Terapia nebulizada

La vía inhalatoria se ha utilizado desde hace siglos para administrar diferentes sustancias y fármacos directamente en las vías respiratorias. Esta vía constituye la base del tratamiento de algunas enfermedades, como la EPOC y el asma, con un interés creciente por emplearla en otras patologías cuyo órgano diana es el pulmón, como en las infecciones broncopulmonares crónicas⁽³⁵⁾. El empleo de antibióticos por instilación directa en el árbol traqueobronquial o mediante la nebulización de éstos para el tratamiento de las infecciones bronquiales crónicas data de principios del siglo XX⁽³⁵⁾. La necesidad de un tratamiento antibiótico prolongado en algunos pacientes evitando los efectos

adversos de la vía sistémica hizo que en la década de los cincuenta del siglo pasado se utilizaran por primera vez preparados de antibióticos inhalados en forma de penicilina y estreptomicina para el tratamiento de las infecciones bronquiales⁽³⁴⁾. Estos primeros intentos dieron paso a la utilización de una mayor gama de antibióticos inhalados, acondicionados desde su preparación intravenosa, y aprovechando el desarrollo de nuevos nebulizadores más eficientes para su uso en pacientes con fibrosis quística. Es en esta enfermedad donde su uso está más generalizado y donde mayor experiencia se tiene hoy en día.⁽³⁴⁻³⁶⁾

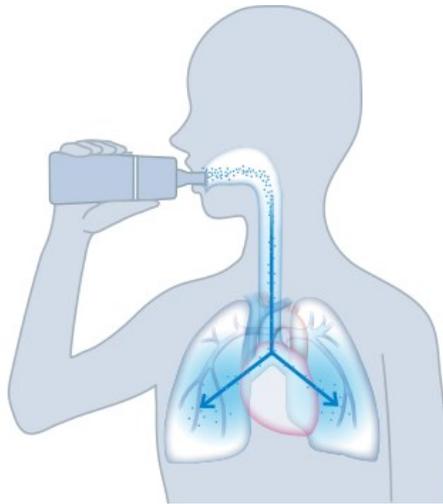


Figura 7 → Vía inhalatoria como fuente de administración de medicamentos

La aerosolterapia es una modalidad de tratamiento que se basa en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria. Los inhaladores son aparatos utilizados para generar aerosoles de partículas sólidas susceptibles de ser inhaladas y los

nebulizadores son los dispositivos encargados de generar aerosoles de partículas líquidas de un tamaño adecuado para que puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio inferior.

La administración de fármacos por vía inhalada^(7,34-37) ofrece ventajas, ya que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una concentración elevada en la zona de infección, un menor tiempo de latencia entre la toma y el efecto terapéutico y una menor cantidad e intensidad de efectos adversos sistémicos, si bien para su utilización es necesario que la fórmula mantenga las cualidades fisicoquímicas adecuadas para ser inhalada y se precisa de algún sistema de inhalación adecuado que debe ser aprendido tanto por el paciente como por el personal sanitario. Aunque esta forma de tratamiento no está exenta de efectos adversos, habitualmente leves y locales, no cabe duda de que, en la mayoría de las ocasiones, las ventajas superan a los inconvenientes. Su rendimiento, en términos de depósito pulmonar, es escaso, ya que aproximadamente sólo un 10-20% de la medicación se deposita en el pulmón, incluso con los mejores nebulizadores disponibles⁽³⁵⁾

La elección de la posología de las formulaciones endovenosas empleadas por vía inhalada ha sido totalmente empírica. Habitualmente las dosis empleadas han sido las mismas que las utilizadas por vía parenteral, sin estudios previos que avalaran su

seguridad y determinaran la cantidad de fármaco que se depositaba en las vías aéreas inferiores.⁽³⁷⁾

Hay 3 tipos de sistemas de nebulización⁽³⁵⁾:

- Nebulizadores ultrasónicos → utilizan como fuente de energía la vibración a alta frecuencia de un cristal piezoeléctrico. Las vibraciones del cristal producen oscilaciones en el líquido, dando lugar a su nebulización. A mayor vibración más pequeñas serán las partículas generadas. Tienen capacidad para nebulizar grandes volúmenes de líquidos, pero no son apropiados para la nebulización de antibióticos ni de otros fármacos en suspensión ya que parte de las ondas de alta frecuencia que producen se disipa en forma de calor pudiendo afectar a la estabilidad de la suspensión⁽³⁵⁾.
- Nebulizadores tipo jet (también denominados neumáticos o de chorro de aire) → se componen de una cámara de nebulización, donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol, y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador. En los nebulizadores jet, el aerosol se genera al chocar el chorro de gas (aire u oxígeno) en la cámara del nebulizador. Al aumentar la velocidad del fluido disminuye su presión (efecto Venturi), con lo que se crea una presión negativa por

encima del orificio superior del tubo capilar, lo que hace que el líquido ascienda (efecto Bernoulli) y choque contra un sistema de percusión, fragmentándose el fluido en múltiples y pequeñas gotitas. Una pantalla hace que por impacto las gotas mayores vuelvan al reservorio, mientras las más pequeñas pueden ser inhaladas. Como fuente de energía pueden utilizar un compresor mecánico de aire o un gas comprimido (oxígeno). Cuanto mayor es el flujo dinámico, las partículas generadas serán más pequeñas y, por tanto, el depósito pulmonar será mayor y el tiempo de nebulización menor. Para conseguir partículas de tamaño respirable deben utilizarse flujos elevados, de entre 6 y 9 l/min.

Hay de varios tipos: con débito constante, con efecto venturi durante la inspiración o dosimétricos que administran el aerosol sólo durante la inspiración o durante una fracción de ésta. Son los más efectivos de los 3. Si se opta por utilizar un sistema jet, y sobre todo si se nebulizan antibióticos, se recomienda emplear un compresor con alto flujo dinámico y un nebulizador que genere más del 70% de las partículas respirables en el menor tiempo posible (10-15 min)⁽³⁵⁾.



Figura 8 → Nebulizador tipo jet

- Nebulizadores de malla (también denominados electrónicos) → El aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los jet. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay 2 tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a la de los jet, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos que los jet, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente⁽³⁵⁾.



Figura 9 → nebulizador tipo malla estática y vibratoria.

1.7.2 Terapia antibiótica nebulizada en bronquiectasias no FQ

La indicación formal para su empleo es solo en el tratamiento supresor de las infecciones pulmonares crónicas debidas a PA en pacientes con FQ a partir de los seis años de edad. Por ello, el uso de estas preparaciones con otras indicaciones terapéuticas debe hacerse bajo las condiciones legales que rigen el uso de medicamentos ya autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica (Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)⁽³⁷⁾.

En términos generales, el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ se reserva para las

situaciones de colonización inicial, intermitente o crónica, así como para la infección bronquial crónica por PA^(7,33,34,36,37). Según la última normativa SEPAR⁽³³⁾ sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto, publicado recientemente, podría utilizarse también la terapia con antibiótico inhalados en los pacientes con infecciones bronquiales crónicas por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) que tengan: 2 agudizaciones el año previo ó 1 hospitalización, un importante deterioro de la función pulmonar así como un deterioro de la calidad de vida.

La utilización de antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística forma ya parte de la práctica clínica habitual a pesar de considerarse medicación de uso compasivo y de los altos costes económicos derivados de su uso.

Su administración ha demostrado claros beneficios^(11,33):

- reduciendo el número de colonias,
- disminuyendo la cantidad y purulencia del esputo,
- reduciendo el número de exacerbaciones
- y mejorando la calidad de vida del paciente.

Actualmente no existe un consenso claro sobre cuando retirar este tipo de medicación^(7,11,33,34,36,37). Es una medicación con un alto

coste económico⁽⁴⁾ y aunque los efectos secundarios son en su mayoría leves se desconocen si pueden aparecer otros a más largo plazo.

1.7.3 Antibióticos inhalados disponibles en España para el tratamiento de bronquiectasias no FQ

- Colistimetato de sodio

Es un antibiótico del grupo de las polimixinas empleado desde hace décadas en Europa de modo continuo (sin periodos de descanso) para la erradicación de la infección pulmonar crónica por PA. Ha demostrado reducir las exacerbaciones infecciosas, reducir el número de colonias de PA y mejorar la caída del FEV₁ y FVC así como diferentes parámetros de calidad de vida^(34,36,37)

En nuestro país existen tres preparados comerciales de colistimetato de sodio diferentes, Colistimetato de Sodio GES® (G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio), Promixin® (Zambon) y Colfinair® (Praxis pharmaceutical®).

La posología habitual, con nebulizadores convencionales, es de dos millones de UI dos veces al día en adultos y de un millón de UI dos veces al día en niños.



Figura 10 → Colfinair ®

Promixin ® se emplea con un nebulizador de malla vibradora con tecnología de liberación adaptada de aerosol (I-neb®, Respironics®). Con i-neb® la dosis nominal se reduce a la mitad, ya que la medicación solo se dispensa durante la inspiración del paciente y no de forma continua⁽³⁷⁾



Figura 11 → Nebulizador i-neb ®

- Solución de Tobramicina para inhalación (TNS)

Aprobado por la FDA desde 1998. Varios estudios han demostrado que TNS mejora la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes y reduce el recuento de PA en esputo, el número de hospitalizaciones y las exacerbaciones⁽³⁷⁾. Se encuentra disponible en dos formulaciones 300mg/5ml y 300mg/4ml (Bramitob®, Chiesi) que reduce el tiempo de nebulización.

Las dos formulaciones se administran dos veces al día, separadas por un intervalo de tiempo de al menos seis horas, con un nebulizador jet. Se prescriben en pautas de 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso (pauta on-off), para evitar la inducción de resistencias

- Tobramicina en polvo seco

Esta nueva formulación (TIP™, TOBI® Podhaler®, Novartis Pharmaceuticals), con la tecnología de PulmoSphere™ por medio del inhalador T-326. Presenta una eficacia y tolerabilidad similares a TNS, pero con una mayor incidencia de tos seca. El tiempo empleado en la inhalación y limpieza del aparato es considerablemente menor. La dosis recomendada es de 112 mg de tobramicina (cuatro cápsulas de 28 mg de tobramicina dos

veces al día), en periodos de 28 días de tratamiento y 28 días de descanso⁽³⁷⁾.



Figura 12 → TOBI® Podhaler®

- Aztreonam

Aztreonam lisina para inhalación (AZLI, Cayston® , Gilead) es el primer beta- lactámico inhalado para el tratamiento de pacientes con FQ e infección bronquial crónica por PA. La dosis recomendada es de 75 mg tres veces al día, separadas por un intervalo de tiempo de al menos cuatro horas, en periodos de 28 días de tratamiento y 28 días de descanso. Se administra con el nebulizador de malla vibradora e-Flow®.⁽³⁷⁾



Figura 13 → nebulizador tipo e-flow®

- Colistimetato de sodio en polvo seco

Esta nueva formulación (Colobreathe®, Forest Laboratories) (una cápsula de 125 mg, dos veces al día) se ha incorporado recientemente al arsenal terapéutico para el tratamiento de la infección bronquial crónica por PA en pacientes con FQ. Demostró ser un fármaco seguro y no inferior a TNS a las 24 semanas de tratamiento⁽³⁷⁾



Figura 14 → Colobreathe ®

1.8 Factores pronósticos y de gravedad de las bronquiectasias

Las bronquiectasias son una patología multidimensional, ello implica, que una única variable no nos puede ayudar para evaluar la gravedad, conocer el pronóstico o cuantificar el impacto que puede tener sobre el individuo^(3,11,38).

Entre los factores que clásicamente se han relacionado con un peor pronóstico de las bronquiectasias encontramos los siguientes:

- Colonización por patógenos potencialmente patógenos
- Alteración funcional respiratoria
- Extensión radiológica y localización de las bronquiectasias
- Inflamación sistémica
- Disnea
- Características del esputo
- Exacerbaciones
- Desnutrición
- Edad
- EPOC asociado
- Asma asociada

a) Colonización por patógenos potencialmente patógenos

Como hemos visto anteriormente la presencia de ciertos microorganismos y especialmente de la PA^(3,22,23,26,27) se relaciona con una pérdida acelerada de la función pulmonar que puede llegar a ser de hasta 123ml/año⁽³⁸⁾. También se relaciona con una peor calidad de vida de los pacientes. Por todo ello, la colonización por PA está considerado uno de los factores predictivos de peor pronóstico en los índices de gravedad disponibles hasta el momento⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

El significado pronóstico del aislamiento de otros microorganismos potencialmente patógenos (MPP)⁽³⁾, entre los que se encuentran el *h. influenzae*, *s. pneumoniae*, *moraxella catharralis*, *s. aureus* no es tan claro. La colonización por cualquier MPP está asociada a inflamación bronquial, con un aumento de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), elastasa y mieloperoxidasa por los neutrófilos y, por ello, a un mayor daño estructural. Estos microorganismos también están asociados, en exacerbaciones, a más síntomas y mayor purulencia del esputo⁽³⁸⁾. Por todo ello actualmente se recomienda tratar casos seleccionados con antibioticoterapia inhalada⁽³³⁾.

b) Alteración funcional respiratoria

El parámetro funcional más importante es el FEV₁, aunque el resto de parámetros de obstrucción bronquial son también fundamentales^(3,7). El empeoramiento de la capacidad pulmonar se asocia a una mayor mortalidad, un mayor riesgo de exacerbación y por todo ello a una peor calidad de vida⁽³⁸⁾.

Existen una serie de factores que se asocian a una pérdida de esta capacidad pulmonar como son^(3,24,38): la colonización por PA, las exacerbaciones graves y la inflamación sistémica.

c) Extensión radiológica y localización de las bronquiectasias

La extensión radiológica de forma del número de lóbulos afectados y la localización de las bronquiectasias está presente en los dos scores de gravedad más utilizados como son el BSI y el FACED^(3,39,40). En el BSI se relaciona la mayor afectación radiológica con un mayor número de exacerbaciones y una peor calidad de vida, pero no con un aumento de la mortalidad.

Por todo ello, adía de hoy no hay una clara evidencia que relacione la gravedad de las bronquiectasias con la afectación radiológica⁽³⁸⁾.

d) Inflamación sistémica

Existe un incremento de los mediadores inflamatorios (elastasa, mieloperoxidasa, interleucina (IL)-6, IL-8, TNF- α) en la vía aérea de enfermos con bronquiectasias, en particular en aquellos colonizados con microorganismos⁽³⁸⁾. A su vez, esta inflamación local se traduce en un aumento de los marcadores inflamatorios sistémicos (velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, fibrinógeno, TNF- α) y todo ello se relaciona con una mayor gravedad de la enfermedad^(3,38).

e) Disnea

La percepción de falta de aire por el paciente es uno de los síntomas más importantes en todas las enfermedades respiratorias, incluyendo las bronquiectasias. Se relaciona directamente con la calidad de vida percibida por el paciente.

El grado de disnea medido por la escala de disnea del Medical Research Council (MRC) se relaciona de forma directa con las exacerbaciones graves y con la mortalidad⁽³⁹⁻⁴¹⁾ (anexo 2).

f) Características del esputo

La tos con expectoración es uno de los síntomas cardinales entre los pacientes con bronquiectasias⁽⁷⁾. A mayor producción de esputo peor calidad de vida tienen los enfermos⁽⁴²⁾. Aunque sea un factor impactante en la vida del paciente, la cantidad y las características del esputo no han demostrado valor pronóstico en esta patología⁽³⁸⁾. Los cambios en su coloración mediante la escala de Murray puede ayudarnos a identificar infecciones⁽³⁾.

g) Exacerbaciones

La agudización la definimos como la presentación de forma aguda y mantenida de cambios en las características del esputo (incremento del volumen, la consistencia, la purulencia o hemoptisis), y/o aumento de la disnea no debidos a otras causas⁽⁷⁾. El número de exacerbaciones previas se relaciona de forma inversa con la calidad de vida y los síntomas de ansiedad en los pacientes con bronquiectasias pero no con la caída del FEV₁⁽³⁸⁾. Tener 3 o más exacerbaciones en el año previo se relaciona con una mayor mortalidad en el BSI⁽³⁹⁾.

h) Desnutrición

El bajo peso, entendido como un índice de masa corporal menor a 18.5 kg/m², se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad en

los pacientes con bronquiectasias, al igual que en otras enfermedades como la EPOC⁽³⁸⁾. Con lo que no se ha podido relacionar este bajo peso es con la pérdida de capacidad pulmonar⁽²⁴⁾.

i) Edad

Es uno de los factores pronósticos más importantes. Se relaciona de forma directa con la mortalidad, y con los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes. Está relación es más fuerte a partir de los 70 años⁽³⁸⁾

j) Asociación con la EPOC

La asociación entre la EPOC y las bronquiectasias parece cada día más clara^(3,16,17,43). La prevalencia de bronquiectasias en los enfermos con EPOC varía entre un 25,6% y un 69%, siendo más frecuente en la EPOC moderada y grave⁽³⁸⁾. La manifestación conjunta de estas dos enfermedades se asocia a un mayor grado de obstrucción bronquial, una mayor producción de esputo diario, un mayor grado de inflamación sistémica, mayor probabilidad de aislamiento de MPP (en particular de PA) y un mayor número de exacerbaciones^(3,17,38,43). Por otra parte la presencia de bronquiectasias en pacientes EPOC aumenta la mortalidad de forma significativa⁽¹⁷⁾.

k) Asociación con el asma

Varios autores han descrito la presencia de BQ en subgrupos de pacientes asmáticos, con prevalencias que oscilan entre el 49% y el 80% en asma persistente grave⁽³⁾. Se trata de pacientes con una mayor dependencia de corticoides, pruebas funcionales respiratorias más alteradas y peor control del asma⁽⁴⁾. Un estudio en más de 1.600 asmáticos evidenció la presencia de BQ en el 3% de los mismos, el 50% de los cuales presentaba asma grave⁽¹⁸⁾.

La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico es una prueba simple, rápida y fácilmente reproducible y nos ayuda a conocer la inflamación de la vía aérea. Sus resultados guardan relación con otras características de la enfermedad como la hiperreactividad bronquial inespecífica, la intensidad de los síntomas o el número de eosinófilos en muestras procedentes de la vía aérea.⁽⁴⁴⁾

1.9 Escalas pronósticas de gravedad en bronquiectasias

Con la finalidad de facilitar una herramienta de fácil uso clínico en la práctica diaria, diversos grupos de investigación han desarrollado scores formados por variables objetivas y subjetivas que nos permiten conocer de una forma sencilla el pronóstico y la gravedad de las bronquiectasias que atañen a nuestros pacientes⁽³⁾.

1.9.1 Escala FACED

Realizada por el grupo español de bronquiectasias. Se trata de una escala de fácil uso, compuesta por cinco variables dicotómicas y diez ítems. Es un score de siete puntos en el que, a mayor puntuación, mayor gravedad de las bronquiectasias. Su nombre (FACED)⁽⁴⁰⁾ es un acrónimo compuesto por las primeras letras en inglés de las variables que lo componen:

Figura 15 → Escala FACED

F	FEV ₁ ; porcentaje del FEV ₁ del predicho, con un punto de corte del 50%
----------	--

A	Edad; con un punto de corte en los setenta años
C	Presencia o no de colonización/infección bronquial crónica por PA
E	Extensión radiológica; número de lóbulos pulmonares afectados en el TCAR dicotomizados a dos o menos lóbulos versus más de dos lóbulos
D	Disnea; medida por la escala modificada de disnea del Medical Research Council, dicotomizada de 0-2 versus 3-4)

Presenta una excelente capacidad predictiva de mortalidad por cualquier causa a los cinco años del diagnóstico (área bajo la curva ROC o AUC-ROC: 0,87 [0,82-0,91]) y por causas respiratorias (AUC- ROC: 0,85 [0,82-0,89]), así como para agudizaciones (AUC-ROC: 0,81 [0,77-0,87]).

De forma arbitraria, se clasifica a las bronquiectasias en leves, moderadas y graves atendiendo a la división en terciles de la puntuación final del score (tercil 1: 0-2 puntos; tercil 2: 3-4 puntos; y tercil 3: 5-7 puntos)

1.9.2 Escala E- FACED

También realizada por el grupo español de bronquiectasias. Es una modificación de la escala FACED, añade una nueva variable como son las exacerbaciones⁽⁴¹⁾. En caso de tener al menos una exacerbación grave el año previo nos dará una puntuación de 2 puntos, en caso contrario la puntuación será de 0 puntos. En este caso el score varía de 0 a 9 puntos, y a mayor puntuación implica una mayor gravedad y un peor pronóstico. Se clasifica a las bronquiectasias en leves, moderadas y graves atendiendo a la división en terciles de la puntuación final del score (tercil 1: 0-3 puntos; tercil 2: 4-6 puntos; y tercil 3: 7-9 puntos).

Con respecto a su predecesor la escala FACED nos ayuda a mejorar la predicción del riesgo de exacerbaciones futuras manteniendo intactas las capacidades para predecir el riesgo de mortalidad.

1.9.3 Escala BSI (Bronchiectasis Severity Index)

Se trata de un score creado por un grupo de coalición europeo del Reino Unido, Bélgica e Italia. Este score⁽³⁹⁾ está formado por nueve variables con veintiséis ítems, por lo que por su complejidad precisa de una calculadora online. Las variables utilizadas incluyen todas aquellas

utilizadas en el FACED, a las que se añaden además el IMC, las hospitalizaciones, las agudizaciones y la colonización bronquial por otros microorganismos diferentes a PA. La gravedad de las bronquiectasias se divide en tres grupos: leves (0-4 puntos), moderadas (5-8 puntos) y graves (9 o más puntos), sobre un total de 26 puntos. Presenta una buena capacidad pronóstica de mortalidad por todas las causas a los cuatro años del diagnóstico (AUC: 0,80 [0,74-0,86]), así como para futuras hospitalizaciones (AUC: 0,88 [0,84-0,91]). Se ha validado externamente y tiene una buena capacidad pronóstica a largo plazo.

1.10 Calidad de vida en pacientes con Bronquiectasias

En 1994, la Organización Mundial de la Salud definió la calidad de vida como “la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses”⁽³⁸⁾

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere a los sentimientos que el paciente presenta acerca de las limitaciones que la enfermedad le produce y a cómo las afronta, y puede modificarse con el tiempo⁽³⁸⁾. Es un concepto unipersonal y multidimensional, en el que se engloban la esfera física y los síntomas, el estado psicológico y emocional y las relaciones sociales. Este concepto no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el médico, ni con los resultados de las pruebas y análisis realizados.

La CVRS se mide mediante cuestionarios. Están diseñados para proporcionar mediciones normalizadas del deterioro de la salud y evalúan la distancia entre la calidad de vida actual ligada a la enfermedad y el estilo de vida deseado.

Los pacientes con bronquiectasias tienen peor calidad de vida que la población general^(38,42). Varios son los factores que se han relacionado con ello como^(3,7,38,42):

- la edad,
- la colonización crónica por PA
- el grado de disnea
- el número de agudizaciones
- una peor función pulmonar
- la hiperreactividad bronquial
- un mayor daño estructural
- la broncorrea diaria
- la presencia de insuficiencia respiratoria
- los síntomas de depresión y ansiedad

1.10.1 Cuestionarios de calidad de vida en pacientes con bronquiectasias

Los más utilizados son^(3,38,45):

- Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) → fue el primer cuestionario de calidad de vida que evaluó la limitación crónica al flujo aéreo.

- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) → Validado en español e inglés. Es un cuestionario autoadministrado (supervisado) que consta de cincuenta ítems, repartidos en tres dimensiones (síntomas, actividad e impacto), y una puntuación total, indicando las puntuaciones más altas una peor calidad de vida. La puntuación (de 0 a 100) se obtiene aplicando un algoritmo de cálculo. La mínima diferencia clínicamente importante se ha establecido en cuatro unidades. Es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la CVRS en pacientes respiratorios en estudios descriptivos y de evaluación terapéutica⁽⁴⁵⁾.
- El cuestionario de tos de Leicester → diseñado para medir el impacto de la tos crónica en la calidad de vida, también está validado en inglés y español para pacientes con bronquiectasias, aunque no es específico y no analiza otros aspectos de la enfermedad. Se correlaciona bien con el SGRQ⁽³⁸⁾.
- Escala de calidad de vida para pacientes con bronquiectasias (QOL-B) → Es autoadministrado y consta de treinta y siete preguntas. Las puntuaciones están estandarizadas de 0 a 100, indicando las más altas una mejor calidad de vida. La mínima diferencia clínicamente

importante se ha establecido entre 7 y 10, dependiendo de la escala⁽³⁸⁾.

Hipótesis
Y
Objetivos

2.0 Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Nuestra hipótesis es que los pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística colonizados por PA y en tratamiento con Colistimetato de sodio 1mu/12h mediante el dispositivo i-neb® con esputos seriados negativos durante más de 6 meses pueden beneficiarse de la retirada de la medicación sin que esto suponga un perjuicio clínico para el paciente.

Consideramos que la aplicación de nuestro nuevo protocolo puede ser una medida coste eficaz permitiendo reducir los altos costes derivados del tratamiento actual sin mermar la calidad de vida del paciente.

2.2 Objetivos

Principal

Valorar la coste-efectividad de la aplicación de nuestro protocolo de suspensión de tratamiento con colistimetato de sodio inhalado para el manejo de pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística colonizados por PA en fase estable.

Secundarios

Valorar si la aplicación de nuestro protocolo de suspensión de tratamiento con colistimetato de sodio inhalado nos permite:

1. Mantener negatividad de esputos para PA.
2. No aumentar el número de exacerbaciones infecciosas.
3. No aumentar el número de ingresos hospitalarios.
4. No aumentar el número de visitas a urgencias.
5. Mantener estable la sensación disneica mediante el test de la Medical Research Council (MRC) (anexo 2).
6. No empeorar la puntuación en el cuestionario de calidad de vida de Saint George (anexo 3).
7. Valorar si existen cambios en el tac de alta resolución realizado a los 6 meses sobre la extensión de las bronquiectasias respecto al previo, siguiendo el score de Bhalla. (anexo 4).

8. Comparar si existen cambios espirométricos de relevancia en cuanto a la capacidad vital forzada (FVC) y la fracción exhalada en el primer segundo (FEV₁) entre el inicio y tras aplicar nuestro protocolo durante 6 meses.
9. Valorar si existen cambios gasométricos de importancia (pH, pO₂ y pCO₂) entre el inicio y tras aplicar nuestro protocolo durante 6 meses.
10. Observar si los efectos se mantienen en el tiempo y si esto pudiese relacionarse de algún modo con el perfil del paciente.

Material

Y

Método

3.0 Material

El estudio se realizó en el servicio de neumología del hospital universitario doctor Peset de Valencia que atiende actualmente a un área poblacional de alrededor de 270.000 habitantes. Fue aprobado por el comité ético de dicho hospital el 22 de diciembre de 2015.

El proyecto fue becado por la sociedad valenciana de neumología con 9000 euros como proyecto investigador joven (tema libre) en abril de 2016.

3.1 Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo en pacientes diagnosticados de bronquiectasias no fibrosis quística mediante TCAR que cumplan criterios de colonización para PA y en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado a dosis de 1mu/12h mediante el dispositivo i-neb® durante al menos los últimos 6 meses.

3.2 Tamaño de la muestra

Hemos incluido en el estudio a la totalidad de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos, aceptaban participar en el mismo y firmaban el consentimiento informado entregado (ver anexo 1).

Nuestra población eran los pacientes vistos en una consulta monográfica de bronquiectasias en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia durante 19 meses consecutivos enero 2016 – agosto 2017 con revisiones periódicas de los mismos como se detalla posteriormente.

3.3 Criterios de inclusión:

1. Bronquiectasias diagnosticadas mediante TCAR

Se valorará la presencia, tipo y extensión de las bronquiectasias siguiendo una puntuación validada por Bhalla et al^(3,12,16). Los TCAR serán valorados de forma independiente por dos radiólogos con amplia experiencia en bronquiectasias con valoración posterior del índice Kappa de concordancia entre ellos. Se realizará TAC de alta resolución de tórax mediante secciones de 1 mm cada 10 mm de corte en inspiración completa reconstruyendo la imagen mediante un algoritmo informático con una ventana de imagen apropiada. Dado que es conocido que un porcentaje importante de personas sanas pueden tener dilataciones bronquiales en forma de bronquiectasias aisladas en algún segmento pulmonar, se considerarán como patológicas tan solo puntuaciones radiológicas superiores a 2 puntos. (anexo 4)

2. Criterios clínicos de colonización para PA en tratamiento con Colistimetato de sodio Inhalado a dosis de 1mu/12h mediante el dispositivo i-neb®

3. Al menos 3 esputos válidos consecutivos (separados por 2 meses) negativos para PA tras el inicio del tratamiento con colistimetato de sodio inhalado.

4. Firma de consentimiento informado (ver anexo)

3.4 Criterios de exclusión:

1. Rechazar participar en el estudio al inicio o en cualquier momento posterior a su inclusión.
2. Padecer alteraciones físicas o psíquicas importantes que le impidan al paciente seguir el protocolo normal del estudio, por ejemplo, la realización de una TC de alta resolución
3. No cumplir alguno de los criterios de inclusión

3.5 Información recogida

Una vez firmado el consentimiento (anexo 1) y en la primera visita se realizaba una anamnesis completa recogiendo todos los antecedentes médicos, sociales y personales de importancia.

A continuación, se solicitaban las siguientes pruebas diagnósticas:

- TCAR
- Pruebas funcionales respiratorias básicas (FVC, FEV₁ y FEV₁/FVC)
- FeNO
- Gasometría arterial basal

En la primera visita interrogábamos al paciente y anotábamos los siguientes aspectos ocurridos durante los 6 meses previos en los que se encontraba en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado:

- Cantidad en mililitros y coloración de la expectoración habitual.
- Número de tandas de antibiótico oral que ha tomado por infecciones respiratorias.
- Número de ingresos hospitalarios

- Medición de la disnea mediante Medical Research Council (MRC) (anexo 2)
- Cuestionario FACED
- Cuestionario BSI
- Medición de la calidad de vida relacionada con la salud (Cuestionario Saint George) (anexo 3)

Una vez realizadas todas las pruebas complementarias solicitadas, el paciente abandonaba el tratamiento con colistimetato de sodio inhalado.

Se citaba al paciente a los 2, 4 y 6 meses una vez interrumpido dicho tratamiento. Para dichas visitas solicitábamos esputos seriados y durante el interrogatorio recogíamos.

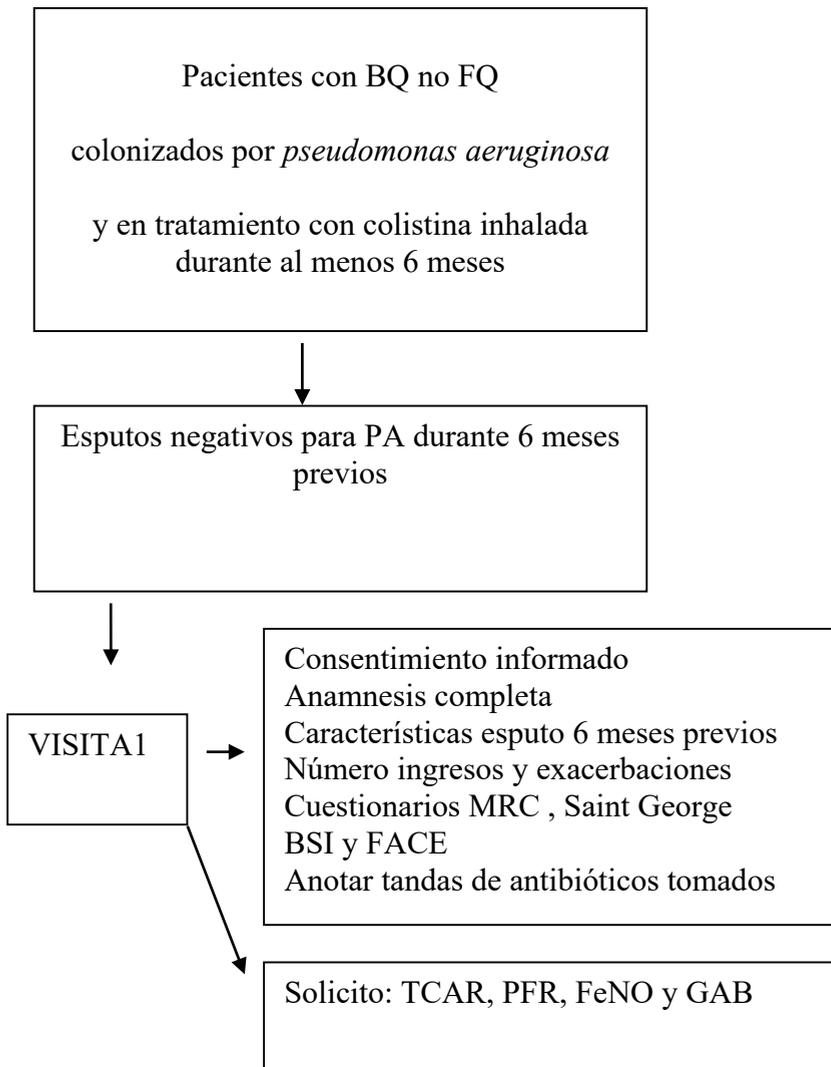
- Cantidad en mililitros y coloración de la expectoración habitual.
- Número de tandas de antibiótico oral que ha tomado por infecciones respiratorias.
- Número de ingresos hospitalarios
- Número de visitas a urgencias

A los 6 meses de retirada de la colistimetato de sodio inhalado volvíamos a solicitar las pruebas complementarias de la visita 1 (TCAR, espirometría basal, FeNO y gasometría arterial) y

rellenábamos los test de la Medical Research Council (MRC), y el Saint George.

Para tal fin se diseñó una ficha de recogida de datos en base a los datos relevantes en la literatura científica sobre este tema y que fue desarrollada add hoc para este estudio.

3.6 Esquema de trabajo



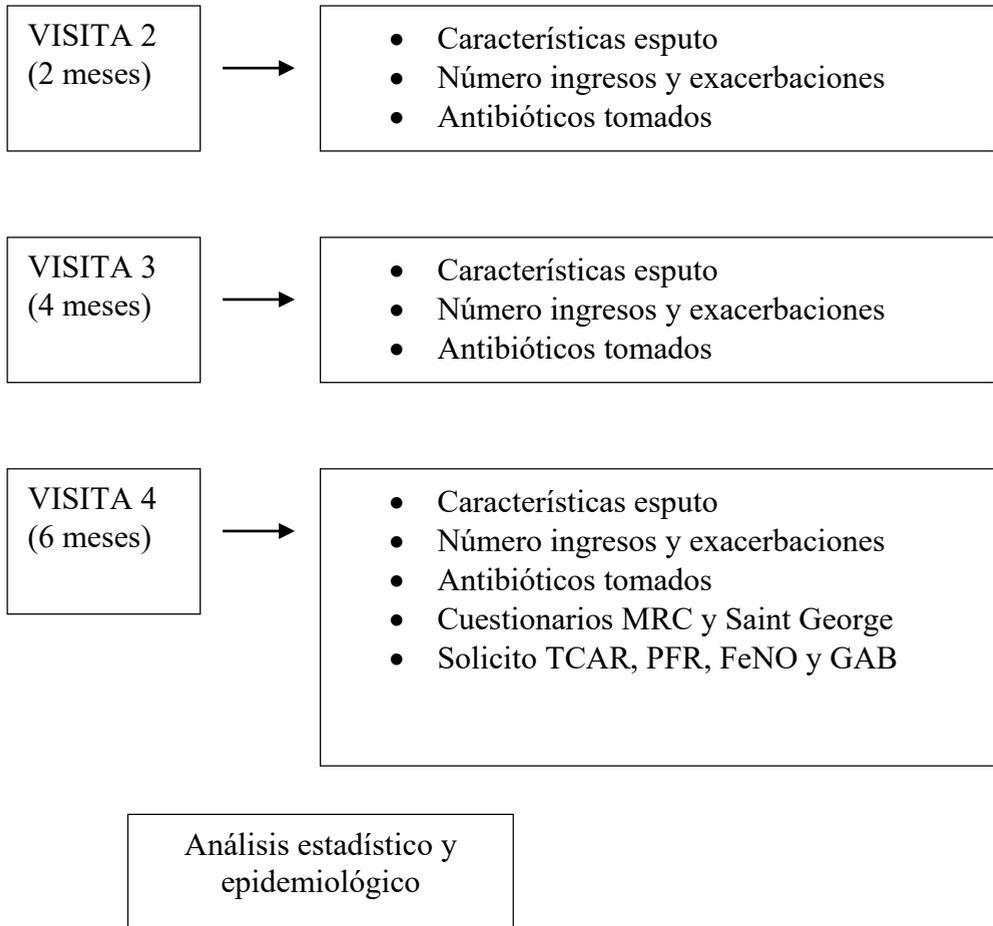


Figura 16 → Esquema de trabajo

3.7 Variables del estudio

3.7.1 Variables principales

La reducción del gasto sociosanitario en términos de costes directos e indirectos vendrán determinados con la reducción en las variables principales a los 6 meses de la intervención.

- Recogimos de forma abierta los costes farmacológicos de consumos de colistimetato de sodio para inhalación, diferenciando los seis meses precedentes al estudio y los seis meses de seguimiento. En este apartado se incluyen los costes de terapia antibiótica (distinta a la colistimetato de sodio, inhalatoria o sistémica -oral o parenteral-) que se pueda haber instaurado como rescate tras la retirada de la colistimetato de sodio.
- Número de ingresos hospitalarios (entendido como estancia hospitalaria de >12 horas)
- visitas no programadas
- número de visitas a urgencias y motivo
- exacerbaciones en los 6 meses previos y posteriores a la retirada del tratamiento.
- días con tratamiento antibiótico por infecciones respiratorias y coste de este.

3.7.2 Variables secundarias:

- cambios en la coloración del esputo y la cantidad en mililitros (ml) producida
- valores espirométricos (FVC, FEV₁ y FEV₁/FVC) al inicio del estudio y a los 6 meses de retirada de la medicación mediante la realización de una espirometría basal.
- valores de la fracción exhalada de óxido nítrico al inicio del estudio y a los 6 meses de retirada de la medicación.
- valores gasométricos (pH, pO₂, PCO₂ y saturación) al inicio del estudio y a los 6 meses de retirada de la medicación.
- medición de la disnea mediante test de la Medical Research Council (MRC) al inicio del estudio y a los 6 meses de retirada de la medicación. (anexo 2)
- medición de la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario de Saint George) al inicio del estudio y a los 6 meses de retirada de la medicación (anexo 3).
- cambios en TCAR a los 6 meses sobre la extensión de las bronquiectasias según score de Bhalla (anexo 4)

4.0 Metodología

4.1 Análisis estadístico

El análisis estadístico lo hemos realizado utilizando la versión 18.0 del programa PASW Statics (SPSS).

La descripción de las variables cuantitativas se realizó en primer lugar con una valoración de su normalidad (test de normalidad de Kolmorov-Smirnov). Las variables presentadas con una distribución normal se describieron mediante media, desviación estándar e intervalo de confianza (IC 95%); las que se identificaron como no normales fueron descritas con su mediana y rango (valor máximo y mínimo). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencia absoluta y frecuencia relativa (proporción).

La prueba de chi cuadrado se utilizó para comparar las diferencias en los porcentajes en las variables dicotómicas en el caso de muestras grandes y el Test de McNemar para muestras repetidas. Se empleó el test t-test para comparar las diferencias en las variables continuas entre dos grupos independientes.

Usamos el análisis de varianza (ANOVA) para comparar varios grupos en una variable cuantitativa.

El test de McNemar lo utilizamos para la comparación de proporciones entre dos muestras relacionadas.

Para realizar el análisis multivariante hemos utilizado el método jerárquico de análisis de clusters por el método aglomerativo basado en la estrategia de similitud máxima o distancia mínima⁽⁴⁶⁾.

4.2 Análisis de costes

Para el cálculo de los costes económicos derivados de la supresión del tratamiento con colistimetato de sodio hemos tenido en cuenta:

- Costes de antibióticos inhalados, orales, intravenosos o parenterales según consta en el vademécum de 2017.
- Costes derivados de las visitas a urgencias y/o ingreso hospitalario según la información proporcionada por el servicio de dirección económica del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, a saber:
 - Coste por visita a urgencias → 127 euros
 - Coste por día ingreso en neumología → 360 euros
 - Coste por día ingreso en uci → 1149 euros
 - Coste por día de ingreso con hospitalización domiciliaria → 44 euros

Todo lo cual se ha computado individualmente en cada uno de los pacientes participantes en el estudio.

4.3 Coste efectividad del estudio

El análisis coste-efectividad permite resolver el problema de optimización que aparece cuando es necesario escoger entre diferentes opciones de tratamiento y programas de salud, determinando cómo se pueden maximizar las ganancias de salud. En nuestro caso para valorar la ganancia de salud utilizamos la puntuación obtenida en el cuestionario de Saint George y la puntuación en la escala de disnea de la MRC realizados en el momento de la inclusión de los pacientes y a los 6 meses. También tuvimos en cuenta los valores gasométricos de los pacientes al inicio y tras la finalización del estudio y la necesidad de ingresar a lo largo del estudio.

Resultados

5.1 Participantes en el estudio

34 pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión previamente descritos, de ellos, 1 rechazó participar en el estudio.

Los 33 pacientes restantes firmaron el consentimiento (anexo 1) informado e iniciaron la visita 1.

Durante los 6 meses de seguimiento, 1 de los pacientes revocó su autorización a seguir participando a los 2 meses de su inclusión y volvió al tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado. Otro paciente cambió de domicilio y su hospital de referencia por lo que dejó de acudir a seguimiento a partir de la visita 2. Otros 2 pacientes fueron perdidos a los 4 y los 6 meses respectivamente por no acudir a las visitas de forma sistemática alegando diversos problemas.

Por todo ello, el número de pacientes que finalizaron los 6 meses y completaron todas las visitas fue de 29.

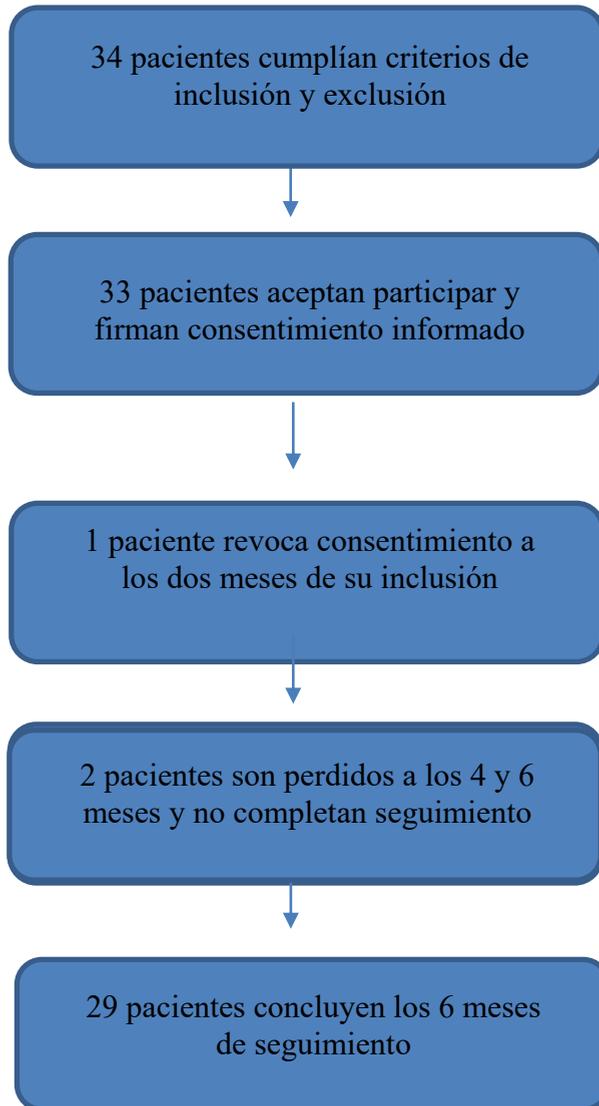


Figura 17 → Diagrama de flujo de pacientes

5.2 Características de la población en el momento de su inclusión

5.2.1 Descriptivo poblacional

Tabla 5.2.1.1 Descripción poblacional estudiada.

	Media	Desviación standard n (%)	Mínimo	Máximo
Edad	71.61	9.87	49	88
Mujeres	16	55.17		
Hombres	13	44.83		
IMC	26.03	4.72	18.18	37
Último Aislamiento PA (meses)	16.91	12.83	6	56
Meses en tto con Colistimetato de sodio	34.31	23.30	6	104

*IMC: Índice Masa Corporal; PA: Pseudomona Aeruginosa; Tto: tratamiento

Tabla 5.2.1.2 Características de la población en relación con el sexo de los pacientes.

Sexo	Varón			Mujer			Total			P-valor*
	N	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	
Edad	13	73.54	11.370	20	70.35	8.845	33	71.61	9.871	0.373
IMC	13	27.23	4.257	19	25.20	4.951	32	26.03	4.720	0.238
Ultimo esputo con PA	13	20.23	14.458	19	14.63	11.437	32	16.91	12.832	0.231
Meses con Colistimetato de sodio	13	31.00	27.517	19	36.58	20.411	32	34.31	23.297	0.515

*Test ANOVA

*IMC: Índice Masa Corporal; PA: Pseudomona Aeruginosa; Tto: tratamiento

Nos encontramos ante una población de edad avanzada, con más de 70 años de media y de predominio femenino (55%).

Según la clasificación de la OMS por su índice de masa corporal podríamos decir que nuestros pacientes tenían sobrepeso.

El último aislamiento de PA en esputos seriados previo a su inclusión en el estudio fue de media hace casi 1 año y medio (16.91 meses). Como mínimo llevaban libres de PA 6 meses y teníamos un paciente libre de dicha bacteria más de 4 años.

Los meses en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado fueron de media 34.31 meses. El paciente que menor tiempo llevaba con dicho antibiótico inhalado fue de 6 meses y el máximo superaba los 8 años de forma ininterrumpida.

No encontramos diferencias al analizar las características de la población por sexos en cuanto a la edad, índice de masa corporal, último aislamiento de PA o meses en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado.

5.2.2 Comorbilidades de nuestra población diana.

Tabla 5.2.2.1 Comorbilidades y hábito tabáquico en la población estudiada.

Variable		Sí		No		P-value
		Fr	%	Fr	%	
Comorbilidades	HTA	16	50	16	50	1.000
	DM	5	15.62	27	84.37	0.001
	DISLIPEMIA	11	34.37	21	65.62	0.012
	CARDIOPATIA	11	34.37	21	65.62	0.012
	EPOC	10	31.25	22	68.75	0.002
	ASMA	11	34.37	21	65.62	0.012
	Test de Chi-cuadrado p-valor	0.266				
Hábito tabáquico	NUNCA FUMADOR	19	59.37	13	40.62	0.133
	EXFUMADOR	13	39.39	19	59.37	0.133
	EXFUMADOR +20 A/P	10	30.30	3	9.09	0.130
	Test de Chi-cuadrado p-valor	0.086				

*HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus;

A/P: Años/Paquete

En cuanto a las comorbilidades nuestra población era hipertensa en un 50% de los casos. Tenían dislipemia más de un 30% de los pacientes y un 15% eran diabéticos. Casi un 35% tenían enfermedades cardíacas asociadas. Un 31%

estaban diagnosticados de EPOC y un 34% eran asmáticos.

En cuanto al hábito tabáquico, llama la atención que ninguno de nuestros pacientes fuma actualmente. Cerca del 60% nunca han sido fumadores, y dentro de los exfumadores un 30% tienen una exposición tabáquica alta de +20a/p.

5.2.3 Características morfológicas y escalas pronósticas de las bronquiectasias de nuestros pacientes al incluirlos en el estudio.

Tabla 5.2.3.1 Características de las Bronquiectasias de nuestra población.

		N	%	P-value
Bronquiectasias	Difusas	25	75.76	0.495
	3 lóbulos	23	69.70	
Clasificación BSI	Leve	1	3.13	0.446
	Moderada	14	43.75	
	Grave	17	53.13	
Clasificación FACED	Leve	6	18.18	0.100
	Moderado	13	39.39	
	Grave	13	39.39	
Etiología	Postinfecciosas	13	40.63	0.001
	Causa desconocida	14	43.75	
	Inmunodeficiencias	3	9.38	
	Otras causas	2	6.25	

Tabla 5.2.3.2 Características de las Bronquiectasias de nuestra población(II)

	Media	Desviación standard n (%)	Mínimo	Máximo
Puntuación BSI	8.88	2.38	4	17
Puntuación FACED	4.13	1.43	1	7

*Test de ANOVA $p=0.001$

Las bronquiectasias que afectaban a nuestros pacientes eran predominantemente difusas (75.76%) afectando a más de 3 lóbulos en casi el 70%.

Según la etiología de estas se podían clasificar mayoritariamente como de causa desconocida en el 43% seguida de las de causa postinfecciosa en el 40%.

Las escalas pronósticas utilizadas tenían una puntuación media de 8 y 4 en el BSI y FACED respectivamente, por ello podemos clasificar las bronquiectasias como predominantemente moderadas y graves según ambas escalas.

5.2.4 Características clínicas de nuestra población antes de su inclusión en el estudio.

Tabla 5.2.4.1 Características de la expectoración de los pacientes al inicio

		Si		No		P-value
		Fr	%	Fr	%	
Broncorrea		28	87.50	4	12.50	0.001
Expectoración	Blanquecina	7	21.87	25	78.13	0.001
	amarillenta	6	18.75	26	81.25	0.001
	Verde claro	9	28.12	23	71.88	0.001
	Verde oscuro	4	12.5	28	87.50	0.001
	herrumbrosa	3	9.37	29	90.63	0.001
	+ 15 ml	13	40.62	15	59.38	0.108
	10-15 ml	2	6.25	26	93.75	0.001
	5-10 ml	3	9.37	25	90.63	0.001
	-5 ml	10	31.25	18	68.75	0.007

*Test de Chi-cuadrado p=0.001

Casi el 90% de nuestros pacientes tenían broncorrea diaria habitual siendo de coloración verde clara y blanquecina las más frecuentes. El 40% de nuestros pacientes expectoraban diariamente más de 15ml de media.

5.2.5 Características funcionales de nuestra población en el momento de su inclusión.

Tabla 5.2.5.1 Valores espirométricas de inicio de nuestra población

Rango	N	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo
FVC	33	96.17	25.93	57.00	105.00
FEV ₁	33	73.00	28.67	34.00	100.00
FEV ₁ /FVC	33	59.31	12.37	34.00	80.00
FeNO	33	21.26	18.10	5.00	77.00

*FVC: Capacidad Vital Forzada; FEV₁: Volumen Espiratorio forzado el primer segundo; FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

La espirometría basal de los pacientes mostraba una obstrucción ($FEV_1/FVC < 70$) en grado moderado (FEV_1 73% de media). Se les realizó un análisis de la fracción exhalada de óxido nítrico que fue normal con un valor medio de 21,26ppb.

5.2.6 Características gasométricas de nuestra población en el momento de su inclusión.

Tabla 5.2.6.1 Valores gasométricos basales de inicio de nuestra población

Rango	N	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo
pH	33	7.43	0.04	7.38	7.54
pO ₂	33	73,17	14.46	45	95
pCO ₂	33	41.26	9.43	25	72
Sat O ₂	33	94.63	2.80	87	99

* Sat O₂: saturación de oxígeno

La gasometría basal realizada muestra un pH normal con tendencia a la hipoxemia con una pO₂ media de 73mmHg.

La pCO₂ era normal con una media de 41.26 mmHg.

5.2.7 Índices de calidad de vida y de disnea en los pacientes a su inclusión.

Tabla 5.2.7.1 Puntuación Cuestionario calidad de vida Saint George y escala disnea MRC

Rango		N	Media	Desviación standard	Mínimo	Máximo
Saint George	Total	33	39.50	21.99	0	86.00
	Síntomas	33	51.00	24.10	0	98.00
	Actividad	33	47.76	28.45	0	100.00
	Impacto	33	31.57	20.70	0	76.60
Escala disnea	MRC	33	2.31	1.15	1.00	4.00

Los pacientes en el momento de su inicio en el estudio tenían una puntuación total en el cuestionario de Saint George con una media de casi 40 puntos y una disnea según la escala de la MRC de grado 2.

5.3 Comparación de diferentes variables de los pacientes al inicio y a los 6 meses de la retirada del tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado.

5.3.1 Comparación características morfológicas de las BQ según hallazgos de TCAR.

Tabla 5.3.1.1. Cambios en el TCAR según los criterios de Bhalla tras 6 meses de retirada de Colistimetato de sodio.

Criterios Bartha	Frecuencia (n)	Porcentaje
Sin cambios	21	72.42
Mejoría	1	3.44
Empeoramiento	7	24.14

Test de Chi cuadrado p=NS

Siguiendo los criterios de Bhalla los radiólogos compararon los hallazgos en el TCAR pulmonar al inicio del estudio con el realizado tras 6 meses sin tratamiento con antibiótico inhalado. Observaron que en más del 70% de los casos no había cambios significativos, mientras que en algo más del 20% había un empeoramiento radiológico debido sobre todo a la presencia de mayor número de tapones de moco.

5.3.2 Comparación características microbiológicas

Tabla 5.3.2.1. Evolución de los esputos frente a PA tras retirada de colistimetato de sodio

Cultivos de esputo frente a PA a lo largo del estudio	N	%
Cultivos de Esputos Siempre (-) para PA	10	34.48
Cultivos de esputos con algún (+) para PA	19	65.52
Total	29	100

*Chi-cuadrado p-value=0.012

* Siempre (-): siempre negativos; Siempre (+): siempre positivos

Tras analizar los cultivos de esputos tras la retirada del antibiótico inhalado a los 2, 4 y 6 meses observamos que 19 pacientes (65%) vuelven a tener al menos algún esputo positivo para dicha bacteria mientras que 10 pacientes (34%) mantienen los esputos negativos durante todo el estudio.

5.3.3 Comparación características clínicas de nuestra población antes y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.

Tabla 5.3.3.1 Comparación características expectoración al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado

Expectoración		Sí		No		P-value*
		Fr	%	Fr	%	
blanquecina	Previo	7	21.87	25	78.13	0.910
	6 meses	6	20.68	23	79.32	
amarillenta	Previo	6	18.75	26	81.25	0.860
	6 meses	4	13.79	25	86.21	
verde claro	Previo	9	28.12	23	71.88	0.723
	6 meses	7	24.13	22	75.87	
verde oscuro	Previo	4	12.5	28	87.50	0.761
	6 meses	2	6.89	27	93.11	
herrumbrosa	Previo	3	9.37	29	90.63	0.377
	6 meses	6	20.68	23	79.32	

Test de Chi cuadrado $p=0.001$

La coloración de la expectoración no sufrió grandes cambios tras los 6 meses sin el tratamiento con el antibiótico inhalado, únicamente destaca el aumento de la expectoración de coloración herrumbrosa que paso del 9% al 20% sin observar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5.3.3.2 Comparación pacientes que manifestaban broncorrea al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado

Broncorrea	Si		No		P-value*
	Fr	%	Fr	%	
Previo	28	87.50	4	12.50	0.077
6 meses	20	68.96	9	31.03	

*Test de ANOVA

Nuestra población refería broncorrea habitual en más de 85% de los casos al inicio del estudio pasando a ser del 68% tras los 6 meses sin antibiótico inhalado. ($p=NS$)

5.3.4 Comparación pruebas funcionales al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio.

Tabla 5.3.4.1 Comparación valores espirométricos al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado

Rango		Media	Desviación standard n (%)	Mínimo	Máximo	P-value*
FVC	Previo	96.17	25.93	57.00	105.00	0.491
	6 meses	91.50	25.40	43.00	134.00	
FEV ₁	Previo	73.00	28.67	34.00	100.00	0.530
	6 meses	68.41	26.77	34.00	119.00	
FeNO	Previo	21.26	18.10	5.00	77.00	0.228
	6 meses	15.84	7.00	5.40	40.00	

*Test de ANOVA

* FVC: Capacidad Vital Forzada; FEV₁; Volumen espiratorio forzado primer segundo; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico

No encontramos diferencias significativas en los valores espirométricos entre el inicio del estudio con la toma de colistimetato de sodio inhalado y a los 6 meses de haberla retirada. El FEV₁ empeora de media 5mmHg, mientras que el FeNO, aun manteniéndose normal en ambas mediciones, disminuye en la segunda de ellas 6ppb de media.

5.3.5 Comparación valores gasométricos al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio.

Tabla 5.3.5.1 Comparación valores gasométricos basales al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado

Rango		Media	Desviación standard n (%)	Mínimo	Máximo	P- value*
pH	Previo	7.43	0.04	7.38	7.54	0.285
	6 meses	7.42	0.03	7.37	7.49	
pO ₂	Previo	73.00	28.67	45.00	95.00	0.893
	6 meses	75.02	22.14	40.90	98.00	
pCo ₂	Previo	41.26	9.43	25.00	72.00	0.245
	6 meses	45.60	14.01	29.00	77.80	

*Test de ANOVA

No encontramos diferencias significativas en los valores de la gasometría arterial basal efectuada antes y después de la retirada del colistimetato de sodio.

5.3.6 Comparación puntuación cuestionarios calidad de vida y disnea al inicio y a los 6 meses de retirada del colistimetato de sodio.

Tabla 5.3.6.1 Comparación puntuación cuestionario calidad de vida Saint George y escala disnea MRC al inicio y a los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado

Rango		Media	Desviación standard n (%)	Mínimo	Máximo	P-value*
Ptos S. George	Previo	39.50	21.99	0	86.00	0.569
	6 meses	36.24	21.43	0	83.00	
MRC	Previo	2.34	1.21	1.00	4.00	0.784
	6 meses	2.24	1.55	0	4.00	

*Test de ANOVA

* Ptos S. George: Puntuación cuestionario Saint George; MRC: Escala disnea

La puntuación en el cuestionario de Saint George se reduce en 3.24 puntos sin llegar a ser estadísticamente significativo, ni clínicamente relevante (<4 puntos). La escala de disnea de la MRC se mantiene sin cambios tras los 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.

5.4 Relación de diferentes variables con la persistencia de negatividad de esputos frente a PA a lo largo del tiempo de estudio.

Tabla 5.4.1. Evolución de los esputos frente a PA a los 2, 4 y 6 meses de retirada del antibiótico inhalado.

Cultivo de esputo frente a PA	Esputos 2 meses	%	Esputos 4 meses	%	Esputos 6 meses	%
Negativo	19	61.30	22	73.33	22	75.86
Positivo	12	38.70	8	26.67	7	24.14
Total	31	100	30	100	29	100
Chi-cuadrado p-value=0.416						

A los 2 meses de retirada del colistimetato de sodio 12 pacientes (38.70%) positizaron los esputos frente a PA. A los 4 meses 8 pacientes (26.67%) tenían esputos positivos para dicha bacteria y a los 6 meses, 7 pacientes (24.14%) tenían esputos positivos para PA.

10 pacientes (34.48%) mantuvieron siempre los esputos negativos frente a PA una vez retirado el tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado, tras realizarse cultivos seriados a los 2, 4 y 6 meses. 19 pacientes (65.52%) tuvieron durante su seguimiento al menos algún esputo positivo frente a PA.

5.4.1 Relación del sexo con la persistencia de negatividad de esputos para PA.

Tabla 5.4.1.1. Relación del sexo con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

SEXO	PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
VARON	6	46.2%	7	53.8%	13	0.694
MUJER	4	51.12%	12	48.8%	16	0.923
TOTAL	10	34.5%	19	65.5%	29	0.018

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Como hemos visto anteriormente, a lo largo del seguimiento de los pacientes mediante esputos seriados a los 2, 4 y 6 meses, 10 pacientes mantuvieron siempre los cultivos negativos para PA frente a 19 pacientes que en algún momento tuvieron algún cultivo positivo para dicha bacteria.

Analizando si existía alguna diferencia por sexos vemos que el sexo del paciente no influía a la hora de tener una mayor probabilidad de positivizar esputos frente a PA.

5.4.2 Relación colonización por otra bacteria diferente a la PA con persistencia negatividad esputos

Tabla 5.4.2.1 Relación de otra colonización con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

PRESENCIA DE OTRA COLONIZACIÓN DIFERENTE A LA PA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	9	37.5%	15	62.5%	24	0.083
SI	1	20.0%	4	80.0%	5	0.205
Total						0.968

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

5 de nuestros pacientes (17.24%) estaban colonizados además de por la PA por otro microorganismo potencialmente patógeno (MPP). Observamos que aquellos pacientes que estaban doblemente colonizados positivizan los esputos frente a PA en el 80% de los casos frente al 62.5% de aquellos pacientes que únicamente estaban colonizados por PA. P= 0.968

5.4.3 Relación diferentes comorbilidades con persistencia negatividad esputos

a) HTA

Tabla 5.4.3.1. Relación entre la HTA con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

HTA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	3	20.0%	12	80.0%	15	0.001
SI	7	50.0%	7	50.0%	14	1.000
Total						0.191

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

HTA: Hipertensión arterial

Los pacientes que no tenían HTA positivizaron algún esputo frente a PA en hasta el 80% de los casos durante su seguimiento ($p < 0.05$), frente al 50% en el grupo que sufría HTA.

b) Diabetes Mellitus

Tabla 5.4.3.2. Relación de la DM con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

DM	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	5	20.8%	19	79.2%	24	0.001
SI	5	100%	0	0.0%	5	0.011
Total						0.004

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* DM: diabetes mellitus

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Del total de pacientes diabéticos 5 (17.24%) ninguno de ellos positivizó los esputos frente a PA durante el seguimiento ($p < 0.05$). Entre los que no eran diabéticos, casi el 80% tuvieron algún esputo positivo frente a PA ($p < 0.05$).

c) Dislipemia

Tabla 5.4.3.3. Relación entre la dislipidemia con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

DISLIPIDEMIA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	8	40.4%	12	60.0%	20	0.205
SI	2	22.2%	7	77.8%	9	0.059
Total						0.610

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Entre los pacientes con dislipemia un 77.8% positivizan algún esputo frente a PA durante su seguimiento, frente al 60% en el grupo sin dislipemia (p=NS)

d)Cardiopatía

Tabla 5.4.3.4. Relación entre la cardiopatía con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

CARDIOPATIA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	10	55.6%	8	44.4%	18	0.504
SI	0	0.0%	11	100.0%	11	0.001
Total						0.008

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

El 100% de los pacientes con cardiopatía asociada tuvieron algún esputo positivo frente a PA durante su seguimiento ($p < 0.05$), frente al 44% en los pacientes sin dicha comorbilidad.

e) EPOC

Tabla 5.4.3.5. Relación entre EPOC con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

EPOC	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	6	30.0%	14	70.0%	20	0.011
SI	4	44.4%	5	55.6%	9	1.000
Total						0.737

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Los pacientes sin diagnóstico de EPOC positivizan los esputos frente a PA a lo largo del estudio en hasta el 70% de los casos frente al 55% en los pacientes con diagnóstico de EPOC. No existen diferencias significativas entre ambos grupos, aunque parece haber un mayor riesgo de positivización de esputos entre los pacientes sin EPOC asociado ($p = NS$)

f) Asma

Tabla 5.4.3.6. Relación entre el asma con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

ASMA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	9	45.0%	11	55.0%	20	0.430
SI	1	11.1%	8	88.9%	9	0.004
Total						0.175

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Entre los pacientes no asmáticos durante su seguimiento no encontramos diferencias a la hora de tener algún esputo positivo frente a PA tras la retirada del antibiótico inhalado ($p=0.430$).

Por el contrario, los pacientes asmáticos en casi el 90% de los casos positivizan en algún momento un esputo para PA ($p<0.05$).

5.4.4 Relación tipo de BQ con persistencia negatividad esputos

Tabla 5.4.4.1. Relación entre la localización de BQ con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

LOCALIZACIÓN BQ	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P- Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
DIFUSA	3	27.3%	16	72.7%	22	0.002
LINGULA	0	0.0%	1	100.0%	1	
LII	2	66.7%	1	33.3%	3	1.000
LSD	0	0.0%	1	100.0%	1	
LM	1	100.0%	0	0.0%	1	
LID	1	100.0%	0	0.0%	1	
Total						0.107
Un solo lóbulo						

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* BQ: Bronquiectasias; LII: Lóbulo inferior izquierdo; LSD: Lóbulo superior derecho; LM: Lóbulo medio; LID; Lóbulo inferior derecho

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

En nuestra población la mayor parte de los pacientes tienen bronquiectasias difusas en el TCAR, de ellos el 72.7% positivizan algún esputo frente a PA durante el seguimiento sin el tratamiento estándar con colistimetato de sodio frente al 27.3% que mantienen los esputos siempre negativos para PA ($p < 0.05$).

Tabla 5.4.4.2. Relación entre la presencia de más de 3 lóbulos con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

MÁS DE 3 LÓBULOS AFECTOS	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P- Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	5	55.6%	4	44.4%	9	1.000
SI	5	25.0%	15	75.0%	20	0.001
Total						0.238

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Si las BQ afectan a más de 3 lóbulos positivizan los esputos a PA hasta el 75% de los pacientes a lo largo del seguimiento ($p < 0.05$). Cuando no afectan a más de tres lóbulos no encontramos diferencias entre los pacientes que positivizan o no los esputos.

Tabla 5.4.4.3. Relación entre la puntuación BSI con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

PUNTUACIÓN BSI	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
LEVE	1	100.0%	0	0.0%	1	-
MODERADOS	5	38.5%	8	61.5%	13	0.239
GRAVE	4	26.7%	11	73.3%	15	0.010
Total						0.794

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Observamos como aquellos pacientes con una puntuación BSI más alta que categoriza a las bronquiectasias como graves, una vez retirado el tratamiento con colistimetato

de sodio, durante su seguimiento durante 6 meses tienen una mayor tendencia a positivizar los esputos frente a PA 73.3% vs 26.7% ($p < 0.05$).

En el caso de los pacientes categorizados mediante su puntuación en el BSI como moderados, aunque tienen mayor riesgo de positivizar los esputos frente a PA (61.5% vs 38.5%) esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa.

5.4.5 Relación de la broncorrea con la persistencia negatividad esputos

Tabla 5.4.5.1. Relación entre la broncorrea con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

BRONCORREA	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	2	66.7%	1	33.3%	3	1.000
SI	8	30.8%	18	69.2%	26	0.005
Total						0.550

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Los pacientes estudiados suelen tener broncorrea habitualmente (89.65%). En ellos observamos, que casi el 70% tienen algún esputo positivo frente a PA una vez retirada la colistimetato de sodio inhalado en los 6 meses

de seguimiento ($p < 0.05$). Entre los pacientes sin broncorrea habitual (3) no encontramos diferencias a la hora de positivizar o no los esputos frente a PA.

5.4.6 Relación de las visitas a urgencias con persistencia de esputos negativos.

Tabla 5.4.6.1. Relación entre las visitas a urgencias con la persistencia de esputos negativos frente a PA en el seguimiento.

VISITA A URGENCIAS	Cultivos de esputo frente a PA				Total	P-Value*
	Siempre (-)		Algún (+)			
	Fr	%	Fr	%		
NO	9	42.9%	12	57.1%	21	0.354
SI	1	12.5%	7	87.5%	8	0.012
Total						0.271

*Chi cuadrado Prueba de McNemar

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

8 de nuestros pacientes tuvieron que acudir en algún momento durante su seguimiento a urgencias por algún problema relacionado con sus bronquiectasias. Entre ellos vimos que el 87.5% de los pacientes tenían algún esputo positivo frente a PA en los esputos seriados realizados durante los 6 meses sin el tratamiento con colistimetato de sodio ($p < 0.05$).

En los pacientes que no tuvieron que acudir a urgencias durante el seguimiento no encontramos diferencias entre los

pacientes que positivizaron algún esputo frente a PA 57.1% frente a un 42.9%.

5.4.7 Relación entre los meses previos con esputos negativos para PA y la posibilidad de positivizar esputos a lo largo del estudio.

Tabla 5.4.7.1. Relación entre los meses previos con esputos negativos frente a PA y la posibilidad de positivizar algún esputo durante el seguimiento.

Cultivos de esputo frente a PA a lo largo del estudio	N	Media meses previos con esputos negativos	Desviación estándar	P value*
Siempre (-) para PA	10	21,70	14,499	
Algún (+) para PA	19	13,53	9,991	
Total	29	16,34	12,140	0.085

*Test de Anova

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Intentamos ver si los pacientes que antes de su inclusión en el estudio llevaban más meses con esputos seriados negativos para PA tenían menos probabilidades de positivizar esputos frente a dicha bacteria posteriormente. Observamos que aquellos pacientes (10) que siempre mantuvieron los esputos negativos para PA durante los 6 meses de seguimiento tenían como media 21.70 ± 14.49 meses con esputos negativos previamente frente a los 13.53 ± 9.99 meses en el grupo que si

positivizó algún esputo frente a PA (19) a lo largo del seguimiento ($p=NS$).

5.4.8 Relación entre los meses previos en tratamiento con colistimetato de sodio y la posibilidad de positivizar esputos a lo largo del estudio.

Tabla 5.4.8.1 Relación entre los meses previos en tratamiento con antibiótico inhalado y la posibilidad de positivizar algún esputo durante el seguimiento.

Cultivos de esputo frente a PA a lo largo del estudio	N	Media meses previos en tto con Colistimetato de sodio	Desviación estándar	P value*
Siempre (-) para PA	10	40,90	28,294	0.190
Algún (+) para PA	19	28,89	19,607	
Total	29	33,03	23,199	

*Test de Anova

* Siempre (-): siempre negativo; Siempre (+): siempre positivo

Los pacientes que mantuvieron sus esputos siempre negativos frente a PA a lo largo de los 6 meses de seguimiento del estudio llevaban más tiempo medio en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado previamente 40.90 ± 28.29 meses frente a 28.89 ± 19.60 en el grupo que positivizó algún esputo ($p=ns$).

5.4.9 Relación entre la necesidad de ingresar antes y después de la retirada del colistimetato de sodio y la positivización de esputos a lo largo del estudio.

a) Ingresos previos a la retirada del Colistimetato de sodio

Tabla 5.4.9.1 Ingresos los 6 meses previos a la retirada del antibiótico inhalado siendo todos los esputos negativos para PA.

Ingreso 6 meses previos	Fr	%	PA	%
NO	30	93.7	32	100.0
SI	2	6.3	0	0
Total	32	100,0	32	100.0
Chi-cuadrado p-value=	0.032		n.s.	

Durante los 6 meses previos a su inclusión en el estudio y estando con tratamiento con colistimetato de sodio y esputos negativos frente a PA, 2 pacientes precisaron ingresar (6.3%) frente a la mayoría que no ingresaron (93.7%).

b) Ingresos a los 2 meses de la retirada del Colistimetato de sodio

Tabla 5.4.9.2 Ingreso a los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

Ingreso a los 2 meses	Fr	%
NO	29	93.5
SI	2	6.5
Total	31	100.0

*Chi-cuadrado p-value=0.001

Tabla 5.4.9.3. Relación entre la necesidad de ingreso a los 2 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positividad de esputos frente a PA.

Ingreso a los 2 meses	PA				Total	P-Value
	(-) a los 2 meses		(+) a los 2 meses			
	Fr	%	Fr	%		
NO	18	64.3	10	35.7	28	0.047
SI*	0	0	1	100	1	0.479
Total	18	62.07	11	37.93	29	
Total						0.984

*Uno de los pacientes se pierde en el seguimiento

*Chi-cuadrado p-value=0.984

* (-) negativo (+) positivo

A los dos meses de retirada de la colistimetato de sodio inhalado 12 pacientes (38.7%) volvieron a tener esputos positivos frente a PA. De todos ellos solo uno precisó ingreso hospitalario.

Entre los pacientes con esputos negativos para PA a los 2 meses (19) 1 de ellos precisó ingresar por patología relacionada con las bronquiectasias en estos primeros 2 meses sin tratamiento antibiótico inhalado.

No observamos una relación directa entre la positividad de los esputos frente a PA y la necesidad de ingreso hospitalario.

c) Ingresos entre los 2-4 meses de la retirada del Colistimetato de sodio

Tabla 5.4.9.4. Ingreso entre los 2 y los 4 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

Ingreso a los 4 meses	Fr	%
NO	27	90,0
SI	3	10,0
Total	30	100,0

*Chi-cuadrado p-value=0.001

Tabla 5.4.9.5. Relación entre la necesidad de ingreso entre los 2-4 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positividad de esputos frente a PA.

Ingreso a los 4 meses	PA				Total	P-Value*
	(-) a los 4 meses		(+) a los 4 meses			
	Fr	%	Fr	%		
NO	17	65.4	9	34.6	26	
SI	1	33.3	2	66.7	3	
Total	18	62.07	11	37.93	29	
Total						0.649

*Chi-cuadrado

*(-) negativo (+) positivo

En el periodo comprendido entre los 2 y los 4 meses de la retirada del antibiótico inhalado, tres pacientes (10.34%) tuvieron que ingresar, 2 de ellos tenían un esputo positivo frente a PA.

11 pacientes (37.93%) tenían algún esputo positivo frente a PA.

No observamos una relación directa entre la positividad de los esputos frente a PA en este periodo y la necesidad de ingreso hospitalario.

d) Ingresos entre los 4-6 meses de la retirada del Colistimetato de sodio

Tabla 5.4.9.6. Ingreso entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

Ingreso a los 6 meses	Fr	%
NO	25	86.2
SI	4	13.8
Total	29	100,0

*Chi-cuadrado p-value=0.001

Tabla 5.4.9.7. Relación entre la necesidad de ingreso entre los 4-6 meses de retirada del antibiótico inhalado y la positividad de esputos frente a PA.

Ingreso a los 6 meses	PA				Total	*P-Value
	(-) a los 6 meses		(+) a los 6 meses			
	Fr	%	Fr	%		
NO	16	64.0	9	36.0	25	0.047
SI	2	50.0	2	50.0	4	0.479
Total	18	62.07	11	37.93	29	0.984
*Chi-cuadrado						

*(-) negativo (+) positivo

Entre los 4 y los 6 meses ingresaron un total de 4 pacientes sin observar ninguna relación con la positividad de los esputos frente a PA que 2 (50%) lo habían positivizado y otros 2 (50%) lo mantenían negativo

5.5 Relación entre la necesidad de ingresar a los 2, 4 y 6 meses de la retirada del colistimetato de sodio con las características del esputo en ese momento.

a) Presencia de broncorrea

Tabla 5.5.1. Ingreso a los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea

		Ingreso a los 2 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Broncorrea	No	6	20.7	85.7	1	50.0	14.3	7	22.6	100.0
	Si	23	79.3	95.8	1	50.0	4.2	24	77.4	100.0
	Total	29	100.0	93.5	2	100.0	6.5	31	100.0	100.0

*Chi-cuadrado p-value=n.s.

Intentamos observar si había alguna relación entre la necesidad de ingresar a los dos meses de retirada del tratamiento con antibiótico inhalado y la presencia de broncorrea. Como podemos observar la mayor parte de nuestros pacientes 24 (77.4%) referían broncorrea a los 2 meses frente a 7 (22.6%) que no la tenían.

De los dos pacientes que precisaron ingreso, uno de ellos tenía broncorrea. Por todo ello vemos que no

existe una relación ($p=NS$) entre la necesidad de ingresar a los 2 meses con la presencia de broncorrea habitual.

Tabla 5.5.2. Ingreso entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea.

		Ingreso a los 4 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Broncorrea	No	6	22.2	100.0	0	0.0	0.0	6	20.0	100.0
	Si	21	77.8	87.5	3	100.0	12.5	24	80.0	100.0
	Total	27	100.0	90.0	3	100.0	10.0	30	100.0	100.0

*Chi-cuadrado p-value=n.s.

Entre los 2 y los 4 meses de retirada del colistimetato de sodio 3 pacientes (10%) precisaron ingresar frente a los 27 (90%) que no ingresaron.

Del total de pacientes observamos que 24 (80%) tenían broncorrea, 3 en el grupo que ingreso y 21 en el que no ingresó.

Por todo ello vemos que no existe una relación ($p=NS$) entre la necesidad de ingresar entre los 2.4 meses con la presencia de broncorrea habitual.

Tabla 5.5.3 Ingreso entre los 4-6 de la retirada del antibiótico inhalado valorando la presencia de broncorrea.

		Ingreso a los 6 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Broncorrea	No	9	36.0	100.0	0	0.0	0.0	9	31.0	100.0
	Si	16	64.0	80.0	4	100.0	20.0	20	69.0	100.0
	Total	25	100.0	86.2	4	100.0	13.8	29	100.0	100.0

*Chi-cuadrado p-value=n.s.

Entre los 4 y 6 meses de retirada del antibiótico inhalado observamos que 4 (13.8%) pacientes precisaron ingresar frente a 25 (86.2%) que no ingresaron. 20 pacientes (69%) referían broncorrea habitual frente a 9 (31%) que no la tenían.

Aunque todos los que precisaron ingreso tenían broncorrea habitual en este periodo no observamos una relación ($p=NS$) entre ambas variables.

b) Coloración del esputo

Tabla 5.5.4. Ingreso entre los 0-2 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con la coloración del esputo

		Ingreso a los 0 - 2 meses					
		NO		SI		Total	
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
Color del esputo (0-2 meses)	Blanco	7	23.3	0	0.0	7	21.9
	Amarillo	6	20.0	0	0.0	6	18.8
	Verde claro	8	26.7	1	50.0	9	28.1
	Verde oscuro	4	13.3	0	0.0	4	12.5
	Herrumbroso	3	10.0	0	0.0	3	9.4
	No expectora	2	6.7	1	50.0	3	9.4
Total		30	100.0	2	100.0	32	100.0

*Chi-cuadrado p-value=0.363

En el periodo entre los 0 y los 2 meses de la retirada del colistimetato de sodio como hemos visto 2 pacientes (6.5%) precisaron ingresar frente a 30 (83.5%) que no lo hicieron. Uno de los pacientes que ingresó tenía esputos con coloración verde clara y el otro no expectoraba habitualmente. Entre los pacientes que no ingresaron 8 (26.5%) referían también coloración verde clara, 7 (23.3%) expectoración blanquecina y 6 (20%) expectoración amarillenta. Solo 2 pacientes (6.7%) referían no

expectorar habitualmente. No observamos que la coloración del esputo en este periodo se relacione con la necesidad de ingresar ($p=0.363$)

Tabla 5.5.5. Ingreso entre los 2-4 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con lo coloración del esputo

		Ingreso a los 2-4 meses					
		NO		SI		Total	
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
Color del esputo (4 meses)	Blanco	8	29.6	1	33.3	9	30.0
	Amarillo	6	22.2	0	0.0	6	20.0
	Verde claro	7	25.9	2	66.7	9	30.0
	Verde oscuro	2	7.4	0	0.0	2	6.7
	Herrumbroso	3	11.1	0	0.0	3	10.0
	Hilos sangre	1	3.7	0	0.0	1	3.3
	No expectora	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total		27	100.0	3	100.0	30	100.0

*Chi-cuadrado p-value=0.292

En el periodo entre los 2 y los 4 meses de la retirada del colistimetato de sodio como hemos visto 3 pacientes (30%) precisaron ingresar frente a 27 (70%) que no lo hicieron. Observando la coloración del esputo en el grupo que no ingresó vemos que 8 (29.6%) tenían el esputo de coloración blanquecina seguido de 7 (25.9%) que referían tener un esputo de

coloración verde clara y 6 (22.2%) tenían el esputo de color amarillento. En el grupo de pacientes que ingresaron 2 (66.7%) tenían el esputo de color verde claro y 1 (33.3%) refería que el color de su esputo era blanquecino.

Por ello, no observamos que la coloración del esputo tenga relación con la necesidad o no de ingresar en este periodo ($p=0.292$).

Tabla 5.5.6. Ingreso entre los 4-6 meses de la retirada del antibiótico inhalado comparado con lo coloración del esputo

		Ingreso a los 4-6 meses					
		NO		SI		Total	
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
Color del esputo (4 meses)	Blanco	6	24	0	0.0	6	20.68
	Amarillo	2	8	2	50	4	13.79
	Verde claro	7	28	0	0.0	7	24.13
	Verde oscuro	2	8	0	0.0	2	6.89
	Herrumbroso	3	12	2	50	5	17.24
	Hilos sangre	4	16	0	0.0	4	13.79
	No expectora	1	4	0	0.0	1	3.44
Total		25	100	4	100	29	100

*Chi-cuadrado p -value=0.105

En el periodo entre los 4 y los 6 meses de la retirada del colistimetato de sodio como hemos visto 4 pacientes (13.8%) precisaron ingresar frente a 25

(86.2%) que no ingresaron. Dentro de los que ingresaron 2 pacientes (50%) tenían expectoración amarillenta y otros 2 pacientes (50%) referían esputos herrumbrosos. En el grupo que no ingresó 7 (28%) tenían expectoración verde clara, 6 (24%) expectoración blanquecina y 4 (16%) con hilos de sangre.

Tras analizar los resultados no podemos concluir que el color de la expectoración se relacione con la necesidad de ingresar en este periodo. ($P=0.105$).

5.6 Relación entre la necesidad de ingresar los 6 meses previos, y a los 2, 4 y 6 meses de la retirada del colistimetato de sodio con los cultivos de los esputos obtenidos.

Tabla 5.6.1. Ingresos los 6 meses previos a la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo.

		Ingresos 6 meses previos a la retirada del colistimetato de sodio								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Esputos	Negativo	25	83.3	96.2	1	50.0	3.8	26	81.3	100.0
	<i>echerichia coli</i>	1	3.3	100.0	0	0.0	0.0	1	3.1	100.0
	<i>streptococcus pneumoniae</i>	1	3.3	50.0	1	50.0	50.0	2	6.3	100.0
	<i>serratia marcescens</i>	2	6.7	100.0	0	0.0	0.0	2	6.3	100.0
	<i>proteous mirabilis</i>	1	3.3	100.0	0	0.0	0.0	1	3.1	100.0
	Total	30	100.0	93.8	2	100.0	6.3	32	100.0	100.0

*Chi-cuadrado p-value=0.133

En los 6 meses previos a su inclusión en el estudio 2 pacientes (6.3%) habían ingresado, los cultivos de esputo de dicho periodo fueron en 1 caso negativo y en el otro paciente fue positivo para *s. pneumoniae*.

En el grupo de pacientes que no habían ingresado 30 (93.8%) los cultivos de esputo fueron mayoritariamente negativos 25 (83.3%) y en 5 pacientes fueron positivos

para diferentes patógenos como: *serratia marcescens* 2 (6.7%), *e. coli* 1 (3.3%), *s.pneumoniae* 1 (3.3%) y *proteus mirabilis* 1 (3.3%).

Tabla 5.6.2. Ingresos entre los 0 y los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo.

		Ingreso a los 2 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Espustos	Negativo	9	31.0	90.0	1	50.0	10.0	10	32.3	100.0
	PA	11	37.9	91.7	1	50.0	8.3	12	38.7	100.0
	<i>echerichia coli</i>	1	3.4	100.0	0	0.0	0.0	1	3.2	100.0
	<i>staphilococcus aureus</i>	1	3.4	100.0	0	0.0	0.0	1	3.2	100.0
	<i>haemophilus influenzae</i>	2	6.9	100.0	0	0.0	0.0	2	6.5	100.0
	Otros	1	3.4	100.0	0	0.0	0.0	1	3.2	100.0
	No expectora	3	10.3	100.0	0	0.0	0.0	3	9.7	100.0
	<i>serratia marcescens</i>	1	3.4	100.0	0	0.0	0.0	1	3.2	100.0
Total	29	100.0	93.5	2	100.0	6.5	31	100.0	100.0	

*Chi-cuadrado p-value=0.001

En los 2 primeros meses tras la retirada del antibiótico inhalado ingresaron 2 pacientes (6.5%), en uno de ellos el cultivo de esputo fue positivo para PA y en el otro el cultivo fue negativo.

Entre los pacientes que no ingresaron 26 (93.5%) los cultivos de esputo fueron positivos frente a PA en 11 (37.9%), negativos en 9 (31%) y luego encontramos diferentes cultivos positivos para diferentes bacterias.

Tabla 5.6.3 Ingresos entre los 2 y los 4 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo

		Ingreso a los 4 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Espustos	Negativo	15	55.6	93.8	1	33.3	6.3	16	100.0	100.0
	PA	8	29.6	100.0	0	0.0	0.0	8	100.0	100.0
	<i>streptococcus pneumoniae</i>	0	0.0	0.0	1	33.3	100.0	1	100.0	100.0
	Otros	2	7.4	66.7	1	33.3	33.3	3	100.0	100.0
	<i>proteus mirabilis</i>	2	7.4	100.0	0	0.0	0.0	2	100.0	100.0
Total		27	100.0	90.0	3	100.0	10.0	30	100.0	100.0

*Chi-cuadrado p-value=0.123

En el periodo comprendido entre los 2 y los 4 meses de la retirada del colistimetato de sodio 3 pacientes (30%) precisaron ingreso frente a 27 (70%) que no ingresaron. Los cultivos de esputo en el grupo que ingresó fueron positivos en 2 pacientes y negativo en el otro paciente, en ninguno de ellos se aisló PA.

Dentro de los pacientes que no ingresaron, 15 (55.6%) mantuvieron esputos negativos, 8 (29.6%) tuvieron

esputos positivos para PA y en el resto se aislaron diferentes bacterias.

Tabla 5.6.4 Ingresos entre los 4 y los 6 meses de la retirada del antibiótico inhalado y su relación con los cultivos de esputos en dicho periodo

		Ingreso a los 6 meses								
		NO			SI			Total		
		Fr	%	%	Fr	%	%	Fr	%	%
Espustos	Negativo	14	56.0	93.3	1	25.0	6.7	15	51.7	100.0
	PA	5	20.0	71.4	2	50.0	28.6	7	24.1	100.0
	<i>haemophilus influenzae</i>	1	4.0	100.0	0	0.0	0.0	1	3.4	100.0
	<i>micobacterias atípicas</i>	1	4.0	100.0	0	0.0	0.0	1	3.4	100.0
	Varios	0	0.0	0.0	1	25.0	100.0	1	3.4	100.0
	No expectora	2	8.0	100.0	0	0.0	0.0	2	6.9	100.0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4.0	100.0	0	0.0	0.0	1	3.4	100.0
	Otros	1	4.0	100.0	0	0.0	0.0	1	3.4	100.0
Total	25	100.0	86.2	4	100.0	13.8	29	100.0	100.0	

*Chi-cuadrado p-value=0.123

En el periodo de los 4 a los 6 meses sin el tratamiento con Colistimetato de sodio, 4 pacientes (13.8%) ingresaron frente a 25(86.2%) que no lo hicieron.

Los cultivos de esputo en los pacientes que ingresaron fueron en 2 pacientes positivos para PA, en otro paciente se aislaron varias bacterias diferentes y en el último

paciente el cultivo fue negativo. Dentro del grupo que no ingresó, en 14 pacientes (56%) los cultivos de esputo fueron negativos, en 5 (20%) se aisló PA y en el resto se aislaron diferentes gérmenes.

5.7 Antibioticoterapia utilizada por nuestros pacientes a lo largo del estudio

Tabla 5.7.1 Antibióticos utilizados entre los 0 y los 2 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

		Frecuencia	Porcentaje	p-value
Antibiótico vía oral	NO	19	59,4	0.134
	SI	13	40,6	
	Total	32	100,0	
Principales antibióticos utilizados de forma ambulatoria	Quinolonas	11	34,4	
	Cefalosporinas	2	6,3	
	Total	32	100	
Días de antibiótico	0	19	59,4	
	7-15	11	34,4	
	+15	2	6,2	
	Total	32	100,0	
Antibiótico por vía intravenosa	NO	30	93,8	
	SI	2	6,3	
	Total	32	100,0	
Principales antibióticos intravenosos utilizados	Ninguno	30	93,8	
	Monoterapia	1	3,1	
	Combinaciones de 2 antibióticos iv	1	3,1	
	Total	32	100,0	
Días de antibiótico IV	0	30	93,8	
	5	1	3,1	
	21	1	3,1	
	Total	32	100,0	

Tras la retirada del colistimetato de sodio en el primer periodo de 0 a 2 meses, 13 pacientes (40.6%) precisaron toma de algún antibiótico de forma ambulatoria por infecciones respiratorias. El grupo pautado mayoritariamente fueron las quinolonas seguido de las cefalosporinas con una duración habitualmente entre 10 y 15 días.

Como hemos visto en este periodo ingresaron 2 pacientes aislándose la PA en 1 de ellos. Ambos pacientes precisaron recibir antibioticoterapia iv, recibiendo uno de ellos monoterapia con ceftriaxona y el otro una combinación de 2 antibióticos anti-PA. La duración en un caso fue de 5 días y en el otro de 21 días.

Tabla 5.7.2 Antibióticos utilizados entre los 2 y los 4 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

		Frecuencia	Porcentaje	p-value
Antibiótico vía oral	NO	16	53,3	
	SI	14	46,7	
	Total	30	100,0	
Principales antibióticos utilizados de forma ambulatoria	Quinolonas	13	41,2	
	Cefalosporinas	1	3,3	
	Ninguno	16	53,3	
	Total	30	100	
Días de antibiótico	0	16	53,3	
	7-15	11	36,7	
	+15	3	10	
	Total	30	100,0	
Antibiótico por vía intravenosa	NO	27	90,0	
	SI	3	10,0	
	Total	30	100,0	
Principales antibióticos intravenosos utilizados	Ninguno	27	90,0	
	Monoterapia	2	6,6	
	Combinaciones de 2 antibióticos iv	1	3,3	
	Total	30	100,0	
Días de antibiótico IV	0	27	90,0	
	7-15	1	3,3	
	+15	2	6,6	
	Total	32	100,0	

En el periodo comprendido entre los 2 y los 4 meses tras la retirada del antibiótico inhalado 14 pacientes (46.7%) precisaron tomar antibiótico oral en alguna ocasión, al igual que en el periodo anterior fueron fundamentalmente quinolonas y cefalosporinas con una duración media entre 7 y 10 días.

3 pacientes (10%) precisaron terapia antibiótica intravenosa al haber ingresado en este periodo, en 2 de ellos se aisló la PA por lo que recibieron doble terapia intravenosa durante 21 días. El otro caso recibió tratamiento antibiótico intravenoso durante 5 días.

Tabla 5.7.3 Antibióticos utilizados entre los 4 y los 6 meses de la retirada del antibiótico inhalado.

		Frecuencia	Porcentaje	p-value
Antibiótico vía oral	NO	15	51,7	
	SI	14	48,3	
	Total	29	100,0	
Principales antibióticos utilizados de forma ambulatoria	Quinolonas	10	34,5	
	Otros	4	13,8	
	Ninguno	15	51,7	
	Total	29	100	
Días de antibiótico	0	14	48,4	
	7-15	9	30,9	
	+15	6	20,7	
	Total	29	100,0	
Antibiótico por vía intravenosa	NO	26	89,7	
	SI	3	10,3	
	Total	29	100,0	
Principales antibióticos intravenosos utilizados	Ninguno	26	89,7	
	Monoterapia	3	10,3	
	Total	29	100,0	
Días de antibiótico IV	0	26	89,7	
	21	3	10,3	
	Total	29	100,0	

En el periodo comprendido entre los 4 y los 6 meses tras la retirada del antibiótico inhalado 14 pacientes (48,3%) precisaron tomar antibiótico oral en alguna ocasión, al igual que en el periodo anterior fueron fundamentalmente quinolonas. La duración media del tratamiento fue de 10 a 21 días.

Durante este periodo 4 pacientes precisaron ingresar aislándose en 2 de ellos PA. De ellos en 3 pacientes (10,3%) se precisó terapia antibiótica intravenosa, utilizándose ceftazidima en 2 de ellos y colistimetato de sodio iv en el otro. La duración de este fue de 21 días.

5.8 Evaluación de los costes de la intervención.

Tabla 5.8.1 Evaluación costes económicos previo y tras la retirada del Colistimetato de sodio.

Evaluación de costes de la intervención (en euros)						
	N	Mínimo	Máximo	Suma	Media	Desviación estándar
Costes 6 meses previos a intervención	32	4046,52	10183,90	138.966,35	4342,69	1128,319
Costes a los 2 meses	31	0,00	3087,23	5729,80	184,83	608,75
Costes a los 4 meses	30	0,00	20212,28	26017,83	867,26	3722,92
Costes a los 6 meses	29	0,00	3852,11	12026,11	414,69	1136,65
Costes tras los 6 meses sin tto antibiótico inhalado	32	0,00	20219,22	43.773,74	1367,92	3682,53
Ahorro tras intervención	32	-16172,70	10183,90	95192,61	2974,76	3944,68

Para calcular los costes los 6 meses previos a la intervención tuvimos en cuenta el precio de dicho antibiótico inhalado al mes, las tomas de otros antibióticos orales o parenterales pautados, así como los costes derivados de las visitas a urgencias y/o ingresos hospitalarios durante dicho periodo. Con todo ello vimos que el precio medio por paciente previo a la intervención

se situaba en $4342,69 \pm 1128,31$ euros lo que hacía un total de 138.966,35 euros para los 32 pacientes reclutados.

Una vez eliminado el tratamiento con colistimetato de sodio calculamos los costes a los 2, 4 y 6 meses, para ello tuvimos en cuenta de igual forma los costes derivados de tratamientos antibióticos pautados, visitas a urgencias, así como ingresos hospitalarios. Con ello, obtuvimos un total a los 2 meses de 5729,80 euros, a los 4 meses de 26017,83 y a los 6 meses de 12026,11 euros. Lo que hizo un total de 43.773,74 euros para todos los pacientes que finalizaron el estudio.

Para calcular el ahorro restamos a los costes totales de los 6 meses previos a la intervención 138.966,35 euros, la suma de los costes totales de los 6 meses sin el tratamiento con colistimetato de sodio 43.773,74 euros obteniendo un ahorro total de 95.192,61 euros, que por paciente se situaba de media en 2974,76 euros.

5.9 Análisis multivariante

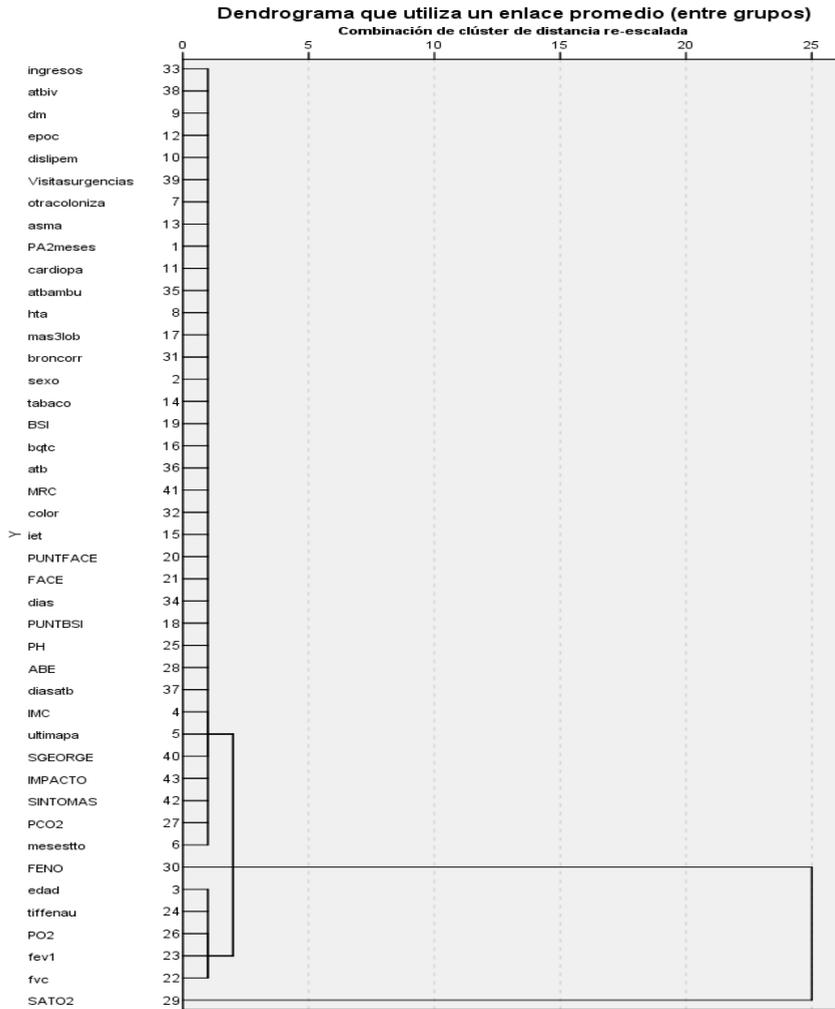
Para realizar el análisis multivariante hemos utilizado el método jerárquico de análisis de clusters por el método aglomerativo basado en la estrategia de similitud máxima o distancia mínima.

Como variable desenlace hemos utilizado la presencia y/o ausencia de PA a los 2,4 y 6 meses tras la retirada del antibiótico inhalado, así como la positivización de esputos en algún momento a lo largo del estudio.

Se ha partido de un modelo saturado en el que se han introducido todas aquellas variables que se han considerado relevantes y relacionadas con la positivización de los esputos según los resultados descritos anteriormente en el análisis descriptivo. Posteriormente se han ido eliminando progresivamente aquellas que tenían una mayor distancia con la variable estudiada.

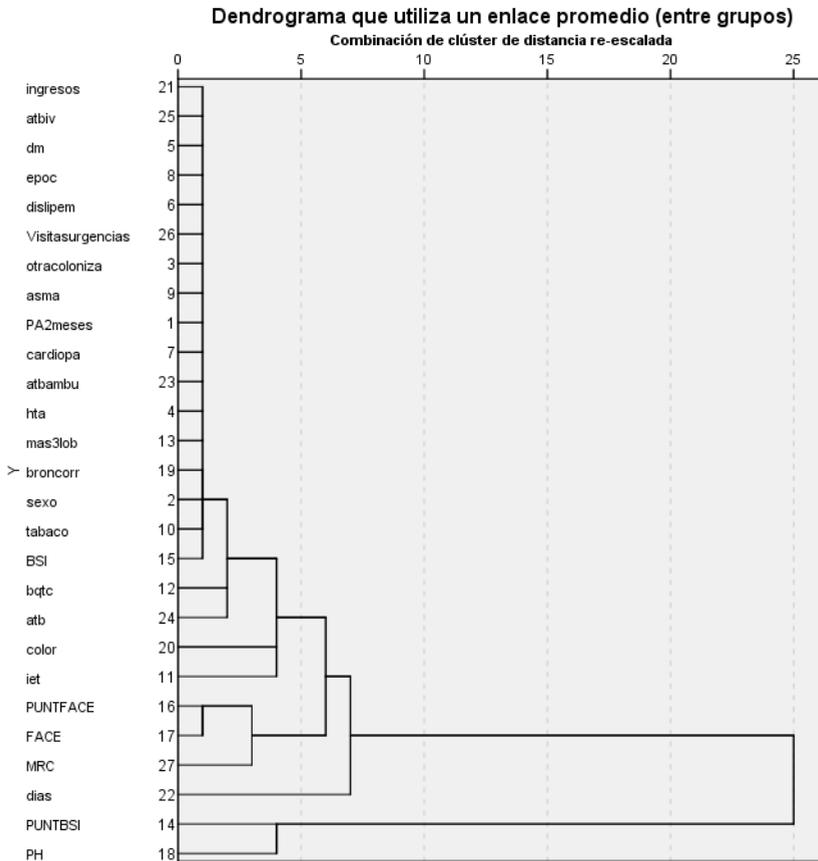
A) Positividad de PA a los 2 meses

Dendrograma 5.9.1 Relación de variables con positividad esputos a los 2 meses (PA2 meses) de retirada del Colistimetato de sodio.



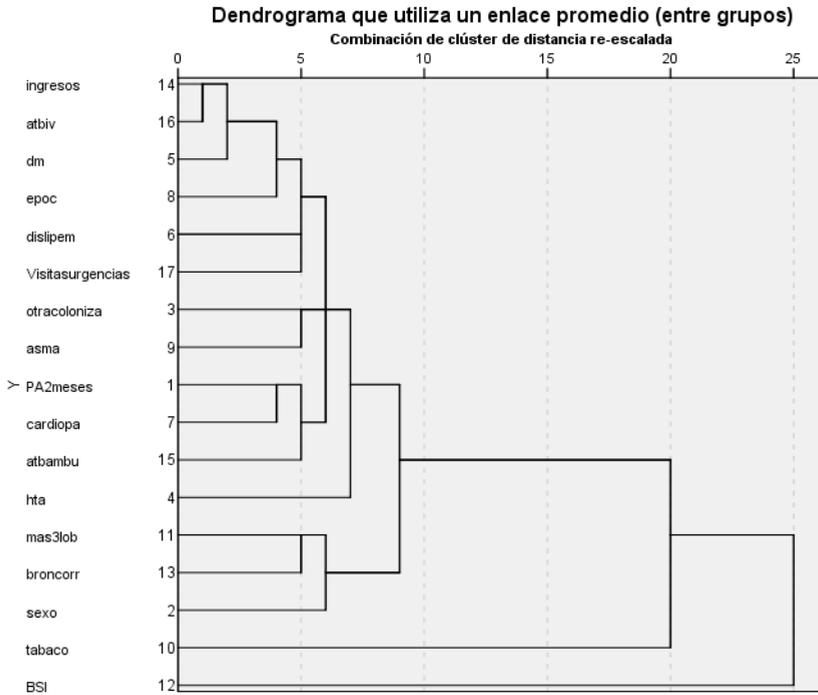
*atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracoloniza; otra colonización; PA2meses; Pseudomona Aeruginosa a los 2 meses; cardiopa; cardiopatía; atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; broncorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; puntFACE; puntuación FACED; díasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal; ultimapa; último hallazgo PA; mesestto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno

Dendrograma 5.9.2 Relación de variables con positivización esputos a los 2 meses (PA 2 meses) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación variables con mayor distancia (fase 1)



*atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracolniza; otra colonización; PA2meses; Pseudomona Aeruginosa a los 2 meses;cardiopa; cardiopatía;atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; brnccorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; puntFACE; puntuación FACED; díasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal;últimapa; último hallazgo PA;mesestto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno

Dendrograma 5.9.3 Relación de variables con positividad esputos a los 2 meses (PA2 meses) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación variables con mayor distancia (fase 2)



*atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracolonia; otra colonización; PA2meses; Pseudomona Aeruginosa a los 2 meses;cardiopa; cardiopatía;atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; broncorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; puntFACE; puntuación FACED; diasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal;ultimapa; último hallazgo PA;mesesto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno

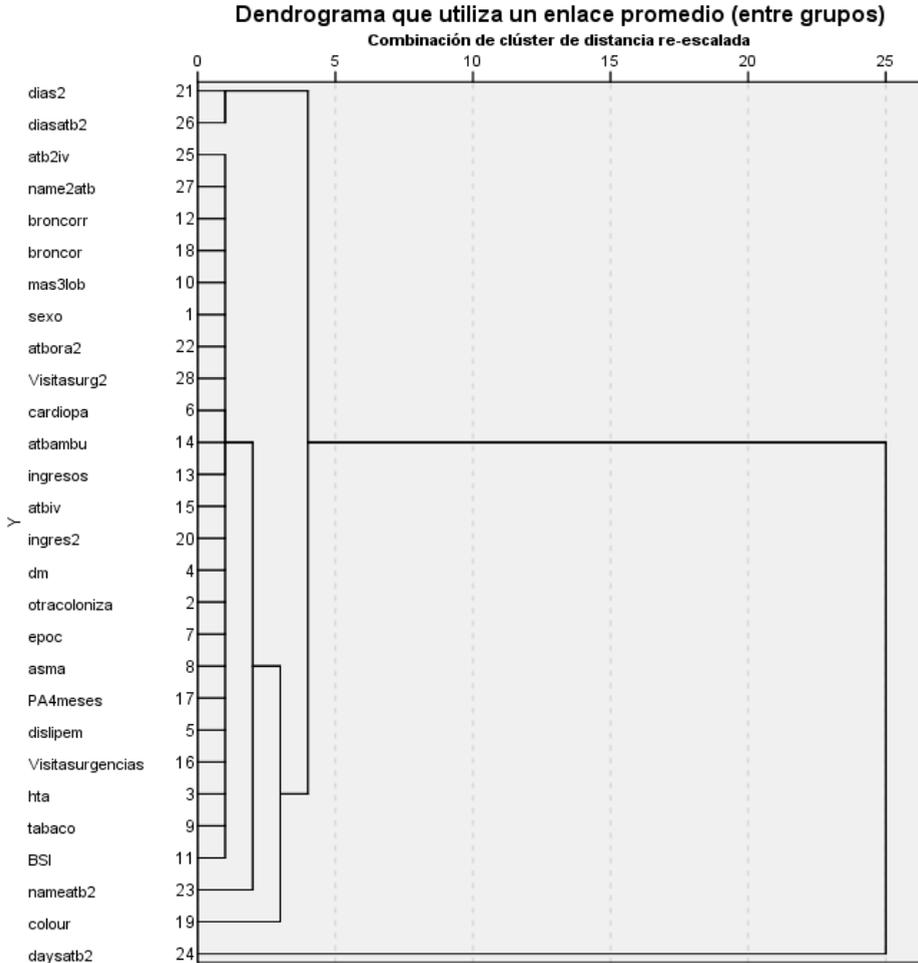
Las variables que se relacionan con la positividad de los esputos a los 2 meses de retirada del colistimetato de sodio tras partir del modelo saturado y eliminar progresivamente las variables más distales son:

- las comorbilidades fundamentalmente asma y cardiopatía, seguidas de EPOC, dm y dislipemia

- la colonización por otro patógeno además de la PA
- la presencia habitual de broncorrea
- la afectación radiológica de las bronquiectasias de más de 3 lóbulos,
- la necesidad de ingreso en este periodo, y la necesidad de terapia con antibiótico intravenoso
- el sexo femenino
- una mayor exposición tabáquica
- una mayor puntuación en el cuestionario BSI.

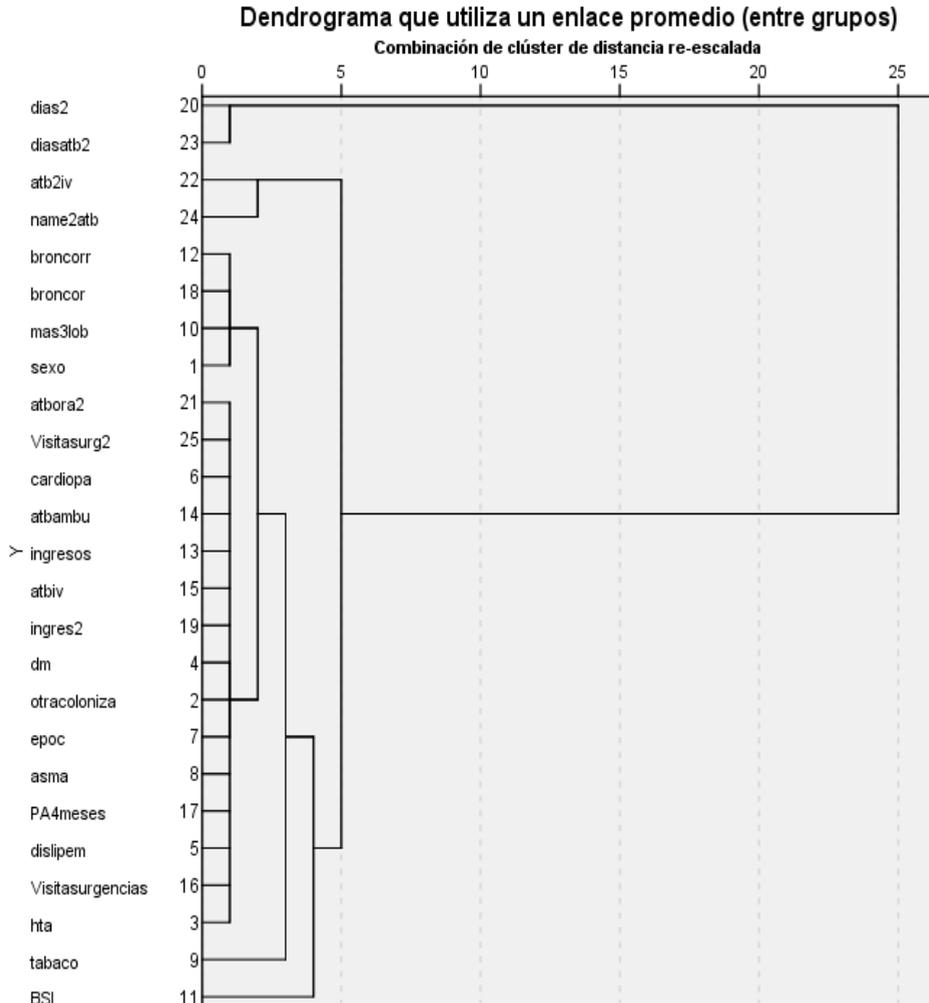
B) Positividad de PA a los 4 meses

Dendrograma 5.9.4 Relación de variables con positividad esputos a los 4 meses (PA4 meses) de retirada del Colistimetato de sodio



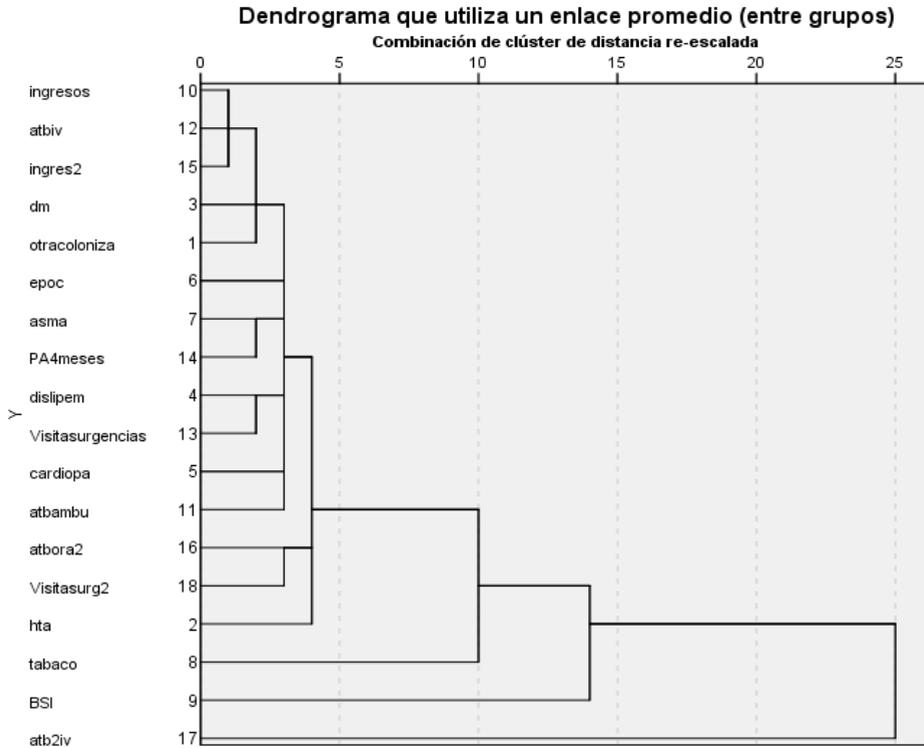
*dias2: días antibiótico; atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracolniza; otra colonización; PA4meses; Pseudomona Aeruginosa a los 4 meses; ingres2: ingreso entre 2-4 meses;cardiopa; cardiopatía;atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; brnccorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; diasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal;ultimapa; último hallazgo PA;mesesto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno; color: coloración broncorrea; ingres2: necesidad ingreso en periodo 2-4 meses

Dendrograma 5.9.5 Relación de variables con positividad esputos a los 4 meses (PA4 meses) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación variables con mayor distancia (fase 1)



*dias2: días antibiótico; atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracolonia; otra colonización; PA4meses; Pseudomona Aeruginosa a los 4 meses; ingres2: ingreso entre 2-4 meses; cardiopa; cardiopatía; atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; brnccorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; diasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal; ultimapa; último hallazgo PA; mesesto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno; color: coloración broncorrea; ingres2: necesidad ingreso en periodo 2-4 meses

Dendrograma 5.9.6 Relación de variables con positividad de esputos a los 4 meses (PA4 meses) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación de variables con mayor distancia (fase 2)



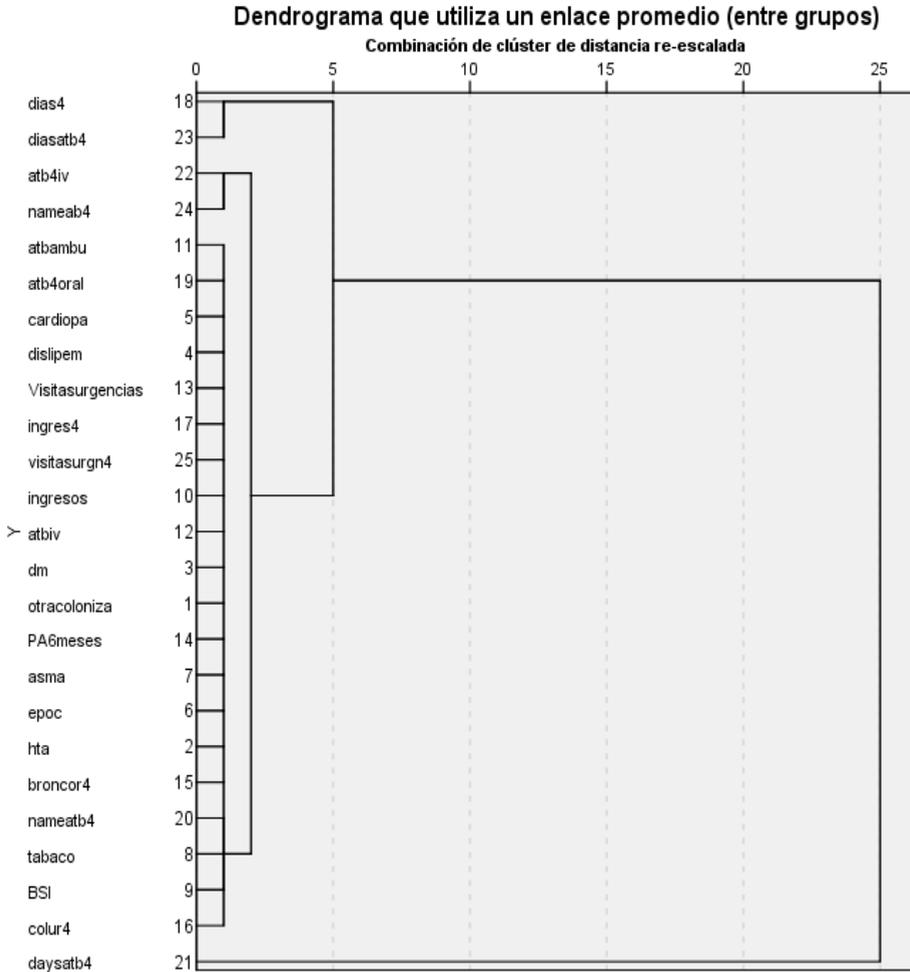
*dias2: días antibiótico; atbiv: antibiótico intravenoso; dm: diabetes mellitus; dislipem; dislipemia; otracoloniza; otra colonización; PA4meses; Pseudomona Aeruginosa a los 4 meses; ingres2: ingreso entre 2-4 meses; cardiopa; cardiopatía; atbambu; ciclo antibiótico oral; hta; hipertensión arterial; mas3lob: más 3 lóbulos afectados de BQ; broncorr: broncorrea; iet; índice exposición tabáquica; BSI; puntuación test BSI; diasatb: días antibioticoterapia; IMC; índice masa corporal; ultimapa; último hallazgo PA; mesestto; meses en tto con colistina inhalada; fev1; fracción exhalada primer segundo; FVC; capacidad vital forzada; satO2: saturación oxígeno; color: coloración broncorrea; ingres2: necesidad ingreso en periodo 2-4 meses

Las variables que se relacionan con la positividad de los esputos a los 4 meses de retirada del antibiótico inhalado tras partir del modelo saturado y eliminar progresivamente las variables más distales son similares a las encontradas a los 2 meses, entre ellas destacan:

- Comorbilidades como el asma, dislipemia, cardiopatía asociada, EPOC e hipertensión arterial.
- Estar colonizado por otra bacteria además de PA.
- Necesidad de haber ingresado en este periodo, haber tomado alguna tanda de antibiótico oral o intravenoso, así como haber acudido alguna vez a urgencias.
- Una mayor puntuación en el cuestionario BSI o un mayor hábito tabáquico previo.

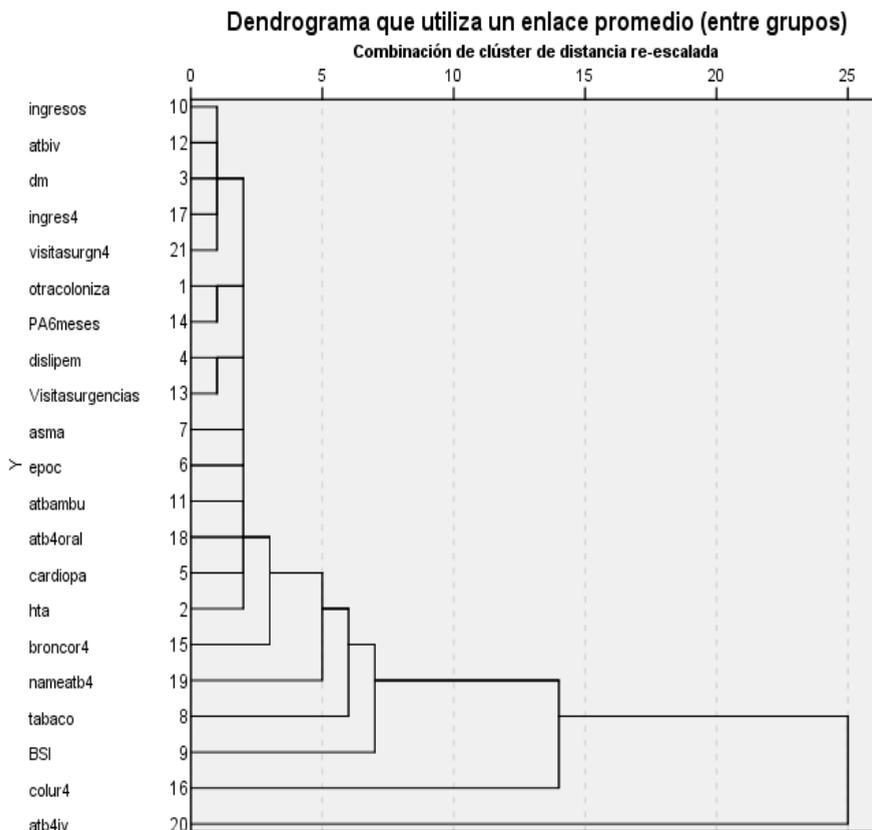
C) Positividad de PA a los 6 meses

Dendrograma 5.9.7 Relación de variables con positividad esputos a los 6 meses (PA6 meses) de retirada del Colistimetato de sodio



*dias4: días antibiótico entre 4-6 meses; diasatb4: días antibiótico oral; atb4iv;días antibiótico intravenoso; nameab4; nombre antibiótico; cardiopa; cardiopatía; dislipem; dislipemia; ingres4: necesidad ingreso entre 4-6 meses; visitasurg4: visitas urgencias 4-6 meses; dm: diabetes mellitus; otracolonia; otra colonización; PA6meses: cultivo positivo para PA periodo 4-6 meses; hta; hipertensión arterial; broncor4; broncorrea; colur4; coloración esputo; daysatb4: días con antibiótico

Dendrograma 5.9.8 Relación de variables con positividad esputos a los 6 meses (PA6 meses) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación variables con mayor distancia



*dias4: días antibiótico entre 4-6 meses; diasatb4: días antibiótico oral; atb4iv;días antibiótico intravenoso; nameatb4; nombre antibiótico; cardiopa; cardiopatía; dislipem; dislipemia; ingres4: necesidad ingreso entre 4-6 meses; visitasurg4: visitas urgencias 4-6 meses; dm: diabetes mellitus; otracoloniza; otra colonización; PA6meses: cultivo positivo para PA periodo 4-6 meses; hta; hipertensión arterial; broncor4; broncorrea; colur4; coloración esputo; daysatb4: días con antibiótico

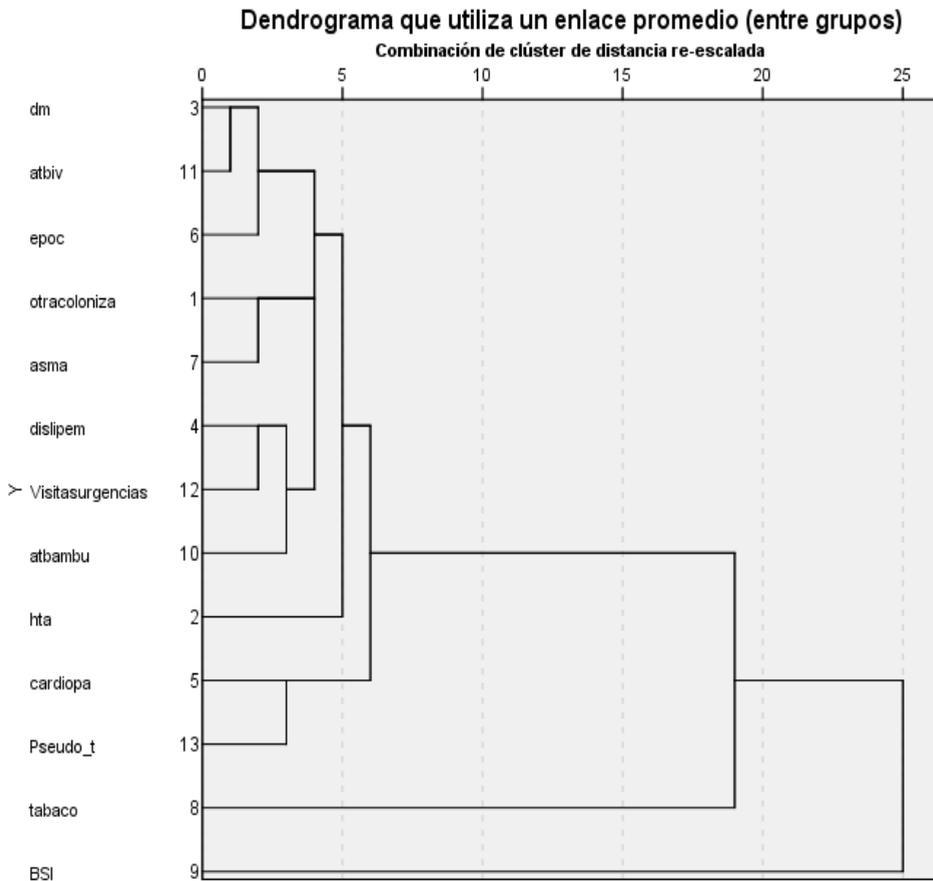
Las variables que se relacionan con la positividad de los esputos a los 6 meses de retirada del Colistimetato de sodio tras

partir del modelo saturado y eliminar progresivamente las variables más distales son parecidas a las encontradas previamente a los 2 y 4 meses, a saber:

- Comorbilidades como el asma, la EPOC, dislipemia, cardiopatía asociada, hipertensión arterial o diabetes mellitus.
- Otra colonización concomitante con la de PA.
- Necesidad de ingresar, acudir a urgencias o tomar antibiótico oral o intravenoso.
- La presencia de broncorrea o la presencia de coloración del esputo
- Una mayor puntuación en el BSI.

D) Positividad de PA a lo largo del estudio (0-6 meses)

Dendrograma 5.9.9 Relación de variables con positividad esputos en algún momento a lo largo de los 6 meses del estudio (Pseudo_t) de retirada del Colistimetato de sodio tras eliminación variables con mayor distancia



*dm: diabetes mellitus; ativ: antibiótico intravenoso; otracolonia: otra colonización diferente a PA; dislipem: dislipemia; atbambu: antibiótico ambulatorio; hta: hipertensión arterial; cardiopa: cardiopatía; pseudo_t: positividad esputos frente a PA durante todo el estudio

Si tenemos en cuenta la posibilidad de tener al menos 1 esputo positivo frente a PA en algún momento desde la retirada del antibiótico inhalado durante los 6 meses siguientes, las variables que se relacionan tras partir del modelo saturado y eliminar progresivamente las variables más distales son parecidas a las encontradas previamente a los 2, 4 y 6 meses:

- Comorbilidades como presencia de cardiopatía, hipertensión arterial, dislipemia, asma, EPOC, diabetes mellitus.
- Necesidad de acudir a urgencias durante el seguimiento o recibir tratamiento antibiótico oral o intravenoso.
- Una mayor exposición tabáquica.
- Una mayor puntuación en el BSI.
- Estar colonizado por otra bacteria diferente a la PA.

5.10 Coste efectividad del estudio

Desde el punto de vista meramente económico la retirada del antibiótico inhalado (Colistimetato de sodio) a los pacientes con bronquiectasias colonizadas por PA estable en nuestro estudio es claramente beneficioso. Como hemos visto anteriormente, tras realizar el análisis de costes, la intervención supone un ahorro total de 95.192,61 euros, que por paciente se sitúa de media en 2974,76 euros.

Por otra parte, hemos visto que la calidad de vida de los pacientes valorada mediante el cuestionario de Saint George obtiene una puntuación muy similar pasando de 39.50 puntos en el momento de su inclusión en el estudio a 36.24 a los 6 meses lo que no es clínicamente relevante ni estadísticamente significativo. Al mismo tiempo la sensación de disnea medida mediante la MRC tampoco cambia significativamente, 2.34 al inicio y 2.24 posteriormente.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en los valores de la gasometría arterial efectuada antes y después de la retirada del colistimetato de sodio.

Analizando la necesidad de ingresar de nuestros pacientes por patología relacionada con las bronquiectasias observamos que previo a la intervención 2 pacientes precisaron ingreso hospitalario. Posteriormente a la retirada

del antibiótico ingresaron, 2, 3 y 4 pacientes a los 2, 4 y 6 meses respectivamente desde la retirada del antibiótico inhalado, sin poder relacionarlo con la reaparición de la PA en los esputos en dichos periodos. Es sabido, que los pacientes afectados de bronquiectasias exacerbaban frecuentemente y muchas veces precisan ingreso hospitalario ya que pueden asociar: insuficiencia respiratoria, hemoptisis u otros criterios de gravedad. Durante el tiempo de seguimiento de nuestros pacientes, si bien es cierto que ingresaron un mayor número de veces, no vimos que esta circunstancia se relacionase con positivizar esputos frente a PA.

Discusión

6.1 Características de nuestra población en el momento de su inclusión

A la hora de analizar las características de nuestra población debemos tener en cuenta que se trata de un grupo muy seleccionado de pacientes.

Todos ellos fueron reclutados en un hospital terciario de la Comunidad Valenciana, dentro de una consulta monográfica de bronquiectasias.

A esta consulta son derivados aquellos pacientes que, con el diagnóstico de bronquiectasias, por sus características clínicas, microbiológicas o radiológicas (colonización por microorganismos potencialmente patógenos, infecciones de repetición, mala respuesta a tratamiento convencional) se consideran de manejo más difícil.

Al mismo tiempo los criterios de inclusión y exclusión para participar en nuestro estudio seleccionó todavía más, si cabe, el grupo de pacientes analizados finalmente.

Por todo ello nos encontramos con una subpoblación con unas características que a priori, pueden ser “peculiares” y pueden alejarla de las características habituales dentro

de los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias en la población general.

Analizando las características del grupo participante en el estudio, por sexo y edad, el perfil de nuestra población es similar al referido en la literatura^(3,7). Mayoritariamente son mujeres (55%) de edad avanzada ($71,6 \pm 9,8$ años). Por su índice de masa corporal se puede decir que tienen ligero sobrepeso ($26 \pm 4,72$ kg/m²).

En el momento de su inclusión todos tenían esputos seriados negativos para PA, durante al menos los 6 meses previos, siendo el tiempo medio con esputos negativos de 16.91 ± 12.83 meses.

Por otra parte, todos ellos se encontraban en tratamiento antibiótico inhalado con colistimetato de sodio una media de $34,31 \pm 23,30$ meses ya que previamente todos cumplían criterios de colonización por PA.

No encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa por sexos en ninguna de estas características (edad, índice de masa corporal, tiempo medio con esputos negativos y tiempo en tratamiento previamente con colistimetato de sodio inhalado).

En cuanto a las comorbilidades nuestra población era hipertensa en un 50% de los casos, lo que es ligeramente inferior a la prevalencia que se estima de esta enfermedad en España, que lo sitúa para el grupo poblacional de la misma edad en torno al 75%⁽⁴⁷⁾.

Nuestros pacientes tenían dislipemia en más de un 30% de los casos lo que concuerda con la prevalencia en nuestro país según estudios recientes ⁽⁴⁸⁾.

Un 15% eran diabéticos, lo que es ligeramente superior a la media española que se está en torno al 12% ⁽⁴⁹⁾.

Llama la atención la altísima prevalencia de enfermedades cardíacas asociadas estando cerca del 35%, mientras que en la población general en España para la misma edad sería de un 12% en varones y un 4% de mujeres⁽⁵⁰⁾. La prevalencia de cardiopatía parece relacionarse con otras enfermedades pulmonares como la EPOC donde su prevalencia se sitúa en cerca del 20%⁽⁵¹⁾.

También destaca el alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de EPOC en nuestro estudio, situándose en un 31% cuando la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con bronquiectasias es muy inferior (4-8%)^(3,43) y en población general adulta en torno al 10%.^(17,52)

Recientes estudios relacionan el EPOC con las bronquiectasias aumentando la prevalencia de bronquiectasias según el grado de la EPOC; a mayor gravedad de la EPOC mayor prevalencia de bronquiectasias⁽³⁾ Un 30% de nuestros pacientes habían sido grandes fumadores con una exposición acumulada de más de 20a/p lo que puede justificar la alta prevalencia de la EPOC como diagnóstico concomitante en nuestra muestra.

En cuanto al asma un 34% estaban diagnosticados de esta enfermedad lo que también es superior a la prevalencia encontrada en trabajos recientes sobre bronquiectasias que la situaban en torno al 1.4-5.4%⁽³⁾. En asmáticos graves la prevalencia de bronquiectasias es muy superior estando presentes entre el 30-40% de los pacientes⁽⁵³⁾ En población general, en España la prevalencia de asma, aunque varía entre diferentes comunidades autónomas, está por debajo del 15% en población adulta⁽⁵⁴⁾. Al igual que hemos explicado anteriormente consideramos que el hecho de que se trate de enfermos con una patología grave y evolucionada podría justificar también la alta prevalencia de asma en nuestra población.

Cerca del 60% de nuestros pacientes declaraban que nunca habían sido fumadores, lo que sitúa la prevalencia

de tabaquismo en nuestra población en torno al 40%, similar a lo publicado en el último informe del instituto nacional de estadística⁽⁵⁵⁾. Destaca que no había ningún fumador activo y dentro de los exfumadores un 30% tenían una exposición tabáquica alta de +20a/p. Creemos que muy probablemente el motivo de que ninguno de nuestros pacientes fume actualmente puede deberse a varios motivos. El primero de ellos es que todos habían sido valorados previamente a su inclusión en el estudio por su médico de cabecera y por neumología, donde muy probablemente se les aconsejó dejar de fumar. Posteriormente debido a su mala evolución fueron derivados a una consulta monográfica.

Por otra parte, se trata de pacientes graves, con infecciones de repetición y en tratamiento con antibiótico inhalado por estar colonizados por PA lo que puede influir en que estén más predispuestos a abandonar el hábito tabáquico por considerarlo algo perjudicial para su salud. La realidad es que en otras enfermedades pulmonares muy prevalentes como la EPOC se considera que entre un 30 y un 70% de los pacientes siguen fumando a pesar del diagnóstico de la enfermedad y de que son conocedores de que fumar empeora su enfermedad^(56,57).

A todos los paciente les realizamos espirometría en el momento de su inclusión, ya que como hemos visto, la

colonización por PA se relaciona con una pérdida acelerada de la misma así como con una peor calidad de vida^(3,38). Obtuvimos un patrón obstructivo en grado moderado de media, algo que no es de extrañar dado el alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de EPOC y asma que hemos visto. Además está descrito que el uso de colistimetato de sodio inhalado que tomaban todos nuestros pacientes puede provocar broncoespasmo, siendo el efecto secundario más frecuentemente descrito^(34,36,58).

El nivel de FeNO es un buen predictor para distinguir entre BQ con asma y sin asma, estableciendo el punto de corte en 22,5 ppb, con una sensibilidad del 90%, y una especificidad del 62,5% y un valor predictivo negativo del 96%⁽⁵³⁾. Además, está demostrado que es un buen indicador de la inflamación en la vía aérea sobre todo en pacientes asmáticos, quedando aún por demostrar su utilidad en otras patologías u otras nuevas entidades como puede ser el fenotipo asma-bronquiectasias^(38,44).

En nuestro caso obtuvimos un valor medio de FeNO de 21.26 ± 18.10 lo que podemos interpretar como la presencia de una inflamación importante de la vía aérea y que tiene relación con el alto porcentaje de pacientes asmáticos encontrados y podría también tener relación con la colonización bronquial crónica por PA que sufrían todos nuestros pacientes.

La gasometría arterial basal realizada en el momento de la inclusión muestra una tendencia a la hipoxemia siendo la pO_2 media de 73 ± 28 mmHg con pH conservado y sin hipercapnia asociada. Esto nos parece lógico dada la alta prevalencia de comorbilidades de nuestros pacientes (EPOC, Asma y Cardiopatía isquémica), la edad avanzada (+70 años), los valores espirométricos encontrados (obstrucción moderada) y las características de las bronquiectasias que son difusas mayoritariamente y según las escalas pronósticas utilizadas de predominio moderadas y graves.

Varios estudios han encontrado que los pacientes con bronquiectasias presentan peor calidad de vida que la población general y que los sujetos con EPOC. Esta peor calidad de vida se ha relacionado con la edad, la colonización crónica por PA, el grado de disnea, el número de agudizaciones, una peor función pulmonar, un mayor daño estructural, la broncorrea diaria, la presencia de insuficiencia respiratoria y los síntomas de depresión y ansiedad^(3,38). El cuestionario de Saint George es uno de los más utilizados^(3,38). Como sabemos va de 0 a 100 y a mayor puntuación se relaciona con una peor calidad de vida. Nuestros pacientes tenían una puntuación total media de 39.50 ± 21.99 puntos lo que es similar a la

puntuación obtenida por la población afecta de bronquiectasias no FQ con la que se validó este cuestionario donde obtuvieron una puntuación de 45.8 ± 17.6 puntos⁽⁵⁹⁾ mientras que en la validación para su uso en paciente con fibrosis quística la puntuación total fue de 24.5 ± 16.8 puntos⁽⁶⁰⁾.

El grado de disnea que como vemos también se relaciona con la calidad de vida, lo medimos mediante la escala modificada de la MRC. Para nuestros pacientes en el momento de su inclusión su puntuación fue de 2.31 ± 1.15 puntos lo que es ligeramente superior a lo encontrado en la literatura en series previas de pacientes con bronquiectasias $1,91 \pm 0,88$ ⁽⁵⁹⁾ muy probablemente debido a que todos nuestros pacientes estaban colonizados por PA lo que se relaciona directamente con una mayor sensación disneica⁽³⁸⁾.

6.2 Características de las bronquiectasias en nuestra población a su inclusión.

Es conocido que la presencia de bronquiectasias en varios lóbulos es un factor de mal pronóstico y que predispone a la colonización por diferentes microorganismos (3,12,16,39,41). Nosotros partimos de un grupo de pacientes ya colonizados y en fase de estabilidad con esputos seriados negativos tras haber recibido durante largos periodos terapia antibiótica nebulizada con finalidad erradicadora.

Al analizar las características de las bronquiectasias en la TCAR realizada observamos que en la mayoría de nuestros pacientes tienen afectación difusa, afectando a más de tres lóbulos en casi el 70% de los casos.

Una buena anamnesis puede ayudarnos a conocer la etiología de las bronquiectasias siendo actualmente la causa postinfecciosa y la idiopática las más frecuentes^(3,8). En nuestra población los datos concuerdan con lo publicado siendo estas dos causas las más prevalentes.

Para valorar de una forma más sencilla y completa la gravedad y el pronóstico de las bronquiectasias hemos utilizado las escalas BSI y FACED obteniendo una

puntuación alta en ambas escalas nuestros pacientes, siendo de 8.88 ± 2.38 en el BSI y de 4.13 ± 1.43 en la FACED lo que clasifica las bronquiectasias de nuestros pacientes como predominantemente moderadas y graves, algo lógico puesto que son pacientes colonizados por PA.

La cantidad de esputo de los pacientes con bronquiectasias se relaciona de forma inversa con la calidad de vida. La presencia de MPP en el árbol bronquial (en particular de PA) está relacionada con el grado de inflamación y con el consecuente incremento en el volumen y purulencia del esputo⁽³⁸⁾.

En el momento de reclutamiento de los pacientes y a pesar de estar con antibiótico inhalado durante al menos los 6 meses previos y con esputos seriados negativos para PA, la mayor parte de ellos (87.5%) referían tener broncorrea habitual siendo de coloración blanquecina, verdosa clara o amarillenta.

6.3 Comparación características de la población entre el inicio y el final del estudio.

Como sabemos la colonización por PA se relaciona con una pérdida más rápida de la función pulmonar y una peor calidad de vida^(3,38). Al mismo tiempo la terapia antibiótica inhalada tiene como efecto secundario más frecuente el broncoespasmo ^(34,37,58,61). Por ello, comparamos los valores espirométricos de nuestros pacientes al momento de su inclusión y tras los 6 meses sin el tratamiento con colistimetato de sodio inhalado sin observar diferencias significativas. Suponíamos que en el caso de reaparecer la PA podíamos encontrar un empeoramiento en dicha capacidad pulmonar. Al mismo tiempo al no llevar antibiótico inhalado y no producirse el broncoespasmo asociado a su toma, la función pulmonar podía mejorar, pero no encontramos ninguna diferencia entre ambas entre el momento de su inclusión en el estudio y tras los 6 meses en el mismo.

También analizamos la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) al inicio y al final del estudio sin encontrar diferencias significativas lo que podría demostrar que no había mayor inflamación de la vía aérea tras el periodo sin el tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado.

Gasométricamente tampoco obtuvimos diferencias significativas, manteniéndose la hipoxemia encontrada al momento de la inclusión tras 6 meses sin el tratamiento antibiótico nebulizado. Es decir, no hubo un empeoramiento gasométrico en los pacientes en los que reapareció la PA, ni tampoco, encontramos una mejoría en los que manteniendo los esputos negativos estuvieron 6 meses sin inhalar colistimetato de sodio.

En cuanto a la calidad de vida observamos una leve mejoría en la puntuación en el cuestionario de Saint George (-3.24 puntos) pero no llegó a ser estadísticamente significativa ni clínicamente relevante, al ser inferior a 4 puntos. Posiblemente esta ligera mejoría pueda tener un componente subjetivo, al valorar los propios pacientes como un síntoma de mejoría la retirada del antibiótico inhalado y sentirse más vigilados al participar en un estudio. Pero al mismo tiempo, existe un componente objetivo, ya que la retirada del fármaco les evitaba en gran medida los efectos secundarios relacionados con el mismo, sobre todo, broncoespasmo que puede manifestarse como tos o sensación disneica lo que daría una menor puntuación en el cuestionario.

La escala de disnea de la MRC tampoco se modificó significativamente a lo largo del estudio. Para explicarlo creemos serían válidas las mismas hipótesis planteadas previamente para el cuestionario de Saint George.

6.4 Comparación características de las bronquiectasias entre el inicio y el final del estudio.

Siguiendo los criterios de Bhalla comparamos el TC realizado en el momento de su inclusión en el estudio (esputos seriados negativos para PA durante 6 meses y en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado) con el realizado tras 6 meses sin tratamiento antibiótico inhalado sin encontrar diferencias reseñables. En la mayor parte de los pacientes (72%) no hubo diferencias significativas, y en un 24% hubo un empeoramiento radiológico, sobre todo por la presencia de tapones de moco. Probablemente el tiempo transcurrido entre ambas pruebas de imagen fue insuficiente para producir cambios morfológicos reseñables. No encontramos tampoco relación en los casos señalados como empeoramiento radiológico con la reaparición o no de la PA. El aumento de tapones de moco puede tener relación con la disminución de la broncorrea habitual en alguno de los pacientes.

Analizando las características de la expectoración de los pacientes antes y después de la retirada del antibiótico no vimos diferencias significativas. Cabía esperar un aumento de la purulencia en los pacientes en los que reapareciese la PA pero las diferencias encontradas no fueron significativas. Una posible explicación es que

aquellos pacientes que a lo largo del estudio tenían clínica infecciosa y cultivos de esputo positivos recibieron tratamiento antibiótico oral o intravenoso lo que pudo hacer que su expectoración no se virase más purulenta.

Por otra parte, aquellos pacientes que referían tener broncorrea habitual disminuyeron ligeramente pasando del 87.50% al 68.96% sin ser estadísticamente significativo. Aquí nuevamente la sensación subjetiva de estar incluido en un estudio pudo hacer que algunos pacientes relativizasen el volumen de su expectoración diaria. Es conocido que la presencia de PA se relaciona con mayor expectoración⁽³⁾ pero en nuestro caso los pacientes que positivizaron los esputos a lo largo del estudio no refirieron cambios en la expectoración diaria.

6.5 Positivización de los esputos frente a PA a lo largo del estudio.

Son varios los artículos publicados^(11,33,34,36,37,58,62) que avalan la efectividad de los distintos antibióticos inhalados en los pacientes con bronquiectasias no FQ colonizados por microorganismos potencialmente patógenos. Su uso prolongado ofrece ventajas clínicas y microbiológicas, reduciendo la producción de esputo, erradicando en muchos casos la bacteria presente, y prolongando el tiempo hasta futuras exacerbaciones⁽⁶²⁾ lo que conlleva una mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Hasta ahora se recomienda su uso de forma indefinida^(11,33,34,36,37,58,62) y no existen estudios publicados que estudien las consecuencias de su retirada.

Como hemos visto durante los 6 meses de seguimiento a nuestros pacientes sin el tratamiento con antibiótico inhalado, en los esputos seriados practicados, algunos de ellos volvieron a tener cultivos positivos frente a PA. A los dos meses un 38.70%, a los 4 meses 26.67% y a los 6 meses 24.14% positivizaron esputos frente a PA. 10 pacientes (34.48%) mantuvieron negativos frente a PA todos los esputos realizados a lo largo del estudio.

Partíamos de una población que tenía esputos frente a PA negativos al menos los 6 meses previos, y nos hemos encontrado que tras nuestra actuación un alto porcentaje (65.52%) presentan al menos un esputo positivo durante el seguimiento positivo frente a dicha bacteria.

Puesto que el tiempo de seguimiento a nuestra actuación se limita sólo a 6 meses y el número de pacientes que positivizan esputos frente a PA es elevado, creemos que esto puede indicarnos que muy probablemente con anterioridad a la retirada de la colistimetato de sodio inhalado, a pesar de ser los esputos seriados negativos, no podemos decir que la PA estaba erradicada, sino que su concentración en los esputos era indetectable, al igual que la carga viral en los pacientes VIH en tratamiento⁽⁶³⁾. No creemos que 19 de nuestros pacientes (65.52%) puedan volver a infectarse con una nueva cepa de PA en tan solo 6 meses, sino que se trataría de la misma que tenían previamente que ha conseguido reactivarse al dejar de recibir el tratamiento con colistimetato de sodio inhalado.

6.6 Variables relacionadas con la positivización o no de los esputos frente a PA a lo largo del estudio.

a) Comorbilidades

Analizando de forma individual las diferentes comorbilidades de los pacientes y su relación con la positivización de esputos frente a PA observamos que algunas variables parecen predisponer a positivizar esputos frente a PA, otros se comportan con factores protectores y en otras no encontramos ninguna relación.

Por una parte, los pacientes que tenían previamente el diagnóstico de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica asociada o asma tenían una mayor probabilidad de positivizar esputos frente a PA. Es conocido que la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión arterial son un factor de riesgo independiente para sufrir neumonía adquirida en la comunidad e infecciones víricas^(64,65). Al mismo tiempo se ha visto que hasta un 30% de los pacientes que ingresan con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad desarrollan complicaciones cardiacas durante el ingreso⁽⁶⁶⁾. Al igual que ocurre en las neumonías, en los pacientes con bronquiectasias la presencia de HTA y cardiopatía puede

predisponer a sufrir infecciones de estas, incluyendo las producidas por la PA.

Por otra parte el tratamiento de base del asma bronquial son los corticoides inhalados⁽⁵⁴⁾. Existen varios estudios que relacionan el uso de esta medicación con el mayor riesgo de desarrollo de neumonías e infecciones respiratorias⁽⁶⁷⁾. El tratamiento de base de todos nuestros pacientes asmáticos eran los corticoides inhalados solos o en combinación con broncodilatadores de larga duración, lo que podría justificar una mayor predisposición a sufrir infecciones por PA y que positivizasen los esputos a lo largo del estudio.

En cuanto a las comorbilidades que en nuestra población se comportan como un factor protector frente a la positivización de los esputos frente a PA estarían la diabetes mellitus y el diagnóstico de EPOC. Habitualmente se ha considerado que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones de todo tipo⁽⁶⁸⁾, incluyendo las pulmonares, pero se relaciona directamente con el mal control de la misma. Nuestra población estaba siendo visitada en una consulta monográfica de enfermedades infecciosas, había aceptado voluntariamente participar en un estudio, por lo que estaban más sensibilizados para el correcto control de sus

enfermedades, incluyendo la diabetes mellitus. Se puede predecir que el control de su enfermedad era correcto, por lo que se eliminaría este exceso de riesgo de tener más infecciones. Al mismo tiempo, su mayor control y conocimiento de la enfermedad, su mayor asiduidad a consultas médicas (primaria, neumología y endocrinología) podría incluso favorecer la detección precoz de infecciones respiratorias y su tratamiento lo que favorecería que mantuvieran los esputos negativos frente a PA.

Según la normativa española de manejo de la EPOC⁽⁵⁷⁾ el tratamiento de elección en tres de los cuatro fenotipos son la doble broncodilatación, dejando los corticoides inhalados al fenotipo mixto⁽⁵²⁾. Como hemos visto anteriormente el uso de corticoides inhalados es un factor de riesgo para sufrir infecciones respiratorias⁽⁶⁷⁾ y su uso cada vez es más limitado en los pacientes EPOC por lo que evitaríamos el exceso de riesgo.

Al igual que con la diabetes mellitus probablemente los pacientes con el diagnóstico de EPOC estaban más controlados por primaria debido a la gravedad de su patología por lo que se detectaron y trataron de forma precoz las infecciones respiratorias durante el estudio favoreciendo que los esputos se mantuvieran negativos frente a PA.

b) Características de las bronquiectasias

La presencia de bronquiectasias difusas afectando a más de 3 lóbulos se ha comportado como un factor de riesgo para positivizar esputos a lo largo del estudio. Parece algo lógico puesto que está incluida en las escalas pronósticas^(39,40) más utilizadas y es señalada como un factor de mal pronóstico^(3,38-41).

Al mismo tiempo vemos como los pacientes con mayor puntuación en la escala BSI y por lo tanto categorizados como más graves, tienen un mayor riesgo de positivizar los esputos frente a PA. Este índice identifica a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, hospitalización y exacerbaciones⁽³⁹⁾ todo ello relacionado con las infecciones por PA.

La presencia de broncorrea en los pacientes con bronquiectasias es habitual y se relaciona con la colonización por microorganismos potencialmente patógenos⁽³⁾ incluyendo la PA^(22,23). Por todo ello, no es extraño que hayamos observado que aquellos pacientes que referían tener broncorrea habitual tenían una mayor probabilidad de positivizar los esputos frente a PA tras la retirada del antibiótico inhalado que los que no expectoraban.

La colonización por microorganismos potencialmente patógenos es otro factor de mal pronóstico dentro de los pacientes con bronquiectasias ^(3,38). Cinco de nuestros pacientes estaban doblemente colonizados por MPP además de por la PA, observamos que estos pacientes tenían un mayor riesgo de positivizar esputos frente a PA a lo largo del estudio, pero la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa con casi total seguridad por el pequeño número de pacientes incluidos.

c) Visitas a urgencias, necesidad de ingreso y terapias utilizadas.

Una vez retirado el tratamiento con colistimetato de sodio inhalado, 8 de nuestros pacientes tuvieron que acudir en algún momento a urgencias por patología relacionada con sus bronquiectasias. Dentro de este grupo, el 87.5% habían positivizado esputos frente a PA, lo que nos indica que parece comportarse como un factor de riesgo para una peor evolución y que hayan precisado asistencia hospitalaria, algo que no es de extrañar puesto que los cultivos positivos para PA son un factor conocido de mal pronóstico^(3,38). Los pacientes fueron tratados mayoritariamente con quinolonas y cefalosporinas orales con una duración que oscilaba entre los 10 y los 21 días.

Al mismo tiempo observamos que el resto de los pacientes con algún esputo positivo frente a PA, 12 (57.1%), no precisaron acudir a urgencias y creemos que esto puede deberse al seguimiento estrecho que se hizo durante el estudio con visitas cada 2 meses, lo que facilitó el tratamiento precoz de las infecciones detectadas evitándose así su deterioro clínico y la necesidad de acudir a urgencias en un alto porcentaje de pacientes.

En cuanto a la necesidad de ingresar durante el periodo de seguimiento sin el tratamiento convencional, no observamos ninguna relación entre este hecho y la positivización o no de los esputos frente a PA. Como hemos visto, se trata de un grupo de pacientes con bronquiectasias consideradas graves, lo que les confiere un peor pronóstico^(3,38-40) y ya de por sí se relacionan con un riesgo aumentado de ingreso. El número de ingresos se mantuvo más o menos estable a lo largo de todo el estudio. 6.3% antes de la intervención, 6.5% en los 2 primeros meses, 10% entre los 2-4 meses y 13.8% entre los 4 y los 6 meses (P=NS).

No encontramos tampoco una relación directa entre la coloración del esputo en el momento del ingreso y la necesidad de ingresar. Esto puede venir motivado por varias razones: la subjetividad de la escala de Murray

utilizada⁽³⁾, ya que era el propio paciente el que señalaba la coloración del esputo; por otra parte, el pequeño número de pacientes reclutados puede influir en que las diferencias obtenidas no sean significativas.

De igual forma, los cultivos de esputo practicados durante los ingresos no fueron concluyentes y no podemos hablar de un patrón común, ni de la prevalencia de un microorganismo por encima de otro, siendo incluso en algunas ocasiones los cultivos negativos, muy probablemente por la toma de antibióticos de forma precoz.

A pesar de que la PA no se relacionaba con la necesidad de ingresar, observamos que en la mayoría de pacientes que lo hicieron recibieron terapia anti-PA con doble antibioticoterapia intravenosa según las normativas vigentes⁽³³⁾.

d) Tiempo previo con esputos negativos para PA

Los pacientes que nunca positivizaron esputos frente a PA llevaban de media con esputos negativos frente a PA 21.70 ± 14.49 meses frente a los 13.53 ± 9.99 en el grupo que si positivizó algún esputo.

Así, observamos que los pacientes que llevaban más tiempo con esputos negativos previos tenían menos

probabilidad de positivizar los esputos tras la retirada del tratamiento convencional.

Aunque no existen estudios similares, este hecho concuerda con los efectos de la antibioticoterapia inhalada a largo plazo que disminuyen el tiempo hasta futuras exacerbaciones, negativiza los cultivos de esputos, disminuye la expectoración diaria y mejora la calidad de vida^(8,11,33,34,37,62,69).

e) Tiempo previo en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado.

De igual forma observamos que los pacientes que mantuvieron los esputos negativos frente a PA llevaban de media más tiempo en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado 40.90 ± 28.29 meses frente a los 28.89 ± 19.60 meses en el grupo que positivizó algún esputo. Aunque la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa, puede deberse a la pequeña población estudiada y probablemente si ampliásemos la “n” del estudio encontraríamos mayores diferencias. Como hemos resaltado anteriormente los efectos positivos de los antibióticos inhalados aumentan con el tiempo de uso^(8,11,33,34,37,62,69) y una consecuencia lógica de ello, sería que a mayor tiempo en tratamiento mayores probabilidades de erradicación de la infección crónica.

f) Análisis multivariante.

Tras realizar el método jerárquico de análisis de clusters por el método aglomerativo basado en la estrategia de similitud máxima o distancia mínima hemos observado que las variables que se relacionan con la positivización de los esputos frente a PA a los 2, 4 y 6 meses son similares en todos los periodos y son básicamente:

- la presencia de comorbilidades (asma, EPOC, cardiopatía asociada, hipertensión arterial, diabetes y dislipemia)
- la colonización concomitante por otro microorganismo potencialmente patógeno
- una mayor puntuación en las escalas pronósticas
- necesidad de acudir a urgencias o ingresar durante el estudio.

Como ya hemos reseñado anteriormente no existen estudios previos similares que valoren la evolución de los pacientes afectos de bronquiectasias colonizadas por PA en tratamiento con antibiótico inhalado una vez retirado el mismo y las guías actuales abogan por mantenerlo de forma indefinida ^(11,33,34,37,62).

Los datos obtenidos tras realizar en análisis multivariante arrojan un resultado que puede parecer lógico, aquellos pacientes con más comorbilidades, más enfermos y más

graves evolucionan peor tras la retirada del antibiótico y tienen un mayor riesgo de volver a tener esputos positivos frente a PA. Este hecho viene reafirmado ya que la probabilidad de positivizar esputos a lo largo del estudio también se relaciona en el análisis multivariante con una mayor puntuación en las escalas pronósticas como el BSI y que tienen una colonización concomitante.

6.7 Coste efectividad del estudio.

El uso de antibióticos inhalados forma ya parte de la práctica clínica habitual en los pacientes afectados de bronquiectasias no FQ^(11,33,34,37). Nadie duda de las ventajas de la administración de estos fármacos y de que muy probablemente nos encontramos ante una nueva era en el tratamiento de las infecciones respiratorias.

Hoy en día, las nuevas normativas^(11,33) para el tratamiento de las bronquiectasias recogen estos fármacos para el tratamiento de las infecciones bronquiales crónicas y para la primo-infección por microorganismos potencialmente patógenos y en especial, a las producidas por PA.

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos son su alto coste económico, así como la falta de estudios a largo plazo^(32,37).

A día de hoy y en el caso de la infección bronquial crónica por PA, se recomienda mantener el tratamiento de forma indefinida^(11,33).

No existen estudios previos similares con los que podamos compararnos. Nosotros planteamos un estudio de coste-efectividad.

Tras la intervención realizada ninguno de nuestros pacientes fue éxitus, por ello para analizar la ganancia en salud utilizamos la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida de Saint George, la escala de disnea de la MRC modificada, valores gasométricos, espirométricos, así como la necesidad de ingreso hospitalaria a lo largo del estudio comparando los datos previos a la intervención y tras la misma.

Para el análisis de costes tuvimos en cuenta los costes previos a la intervención, incluyendo el uso de la colistimetato de sodio inhalado y los posteriores a la misma, cuantificando los costes derivados de ingresos, visitas a urgencias, tratamientos pautados...

En cuanto al análisis meramente económico vemos un ahorro cercano a los 3000 euros por paciente durante los 6 meses que duró la intervención. Al mismo tiempo observamos que no existen cambios sustanciales en las condiciones de los pacientes en cuanto a términos de calidad de vida, capacidad pulmonar ni gases arteriales. Los ingresos hospitalarios y visitas a urgencias durante el estudio no se han relacionado con la reaparición de la PA ni han aumentado tras nuestra intervención, por lo que creemos demostrada la coste-efectividad de nuestra intervención

6.8 Limitaciones de nuestro estudio.

1. Como hemos venido comentando anteriormente las características tan específicas de nuestra población diana, así como, los criterios tan estrictos de inclusión y exclusión para poder participar en nuestro estudio han motivado que el tamaño de la muestra sea limitado.
2. Sólo incluimos pacientes en tratamiento con colistimetato de sodio inhalado mediante el inhalador i-neb®, ya que es con el antibiótico inhalado que más experiencia y volumen de pacientes disponíamos.
3. El periodo de seguimiento una vez retirada la colistimetato de sodio inhalado fue únicamente de 6 meses y desconocemos si los resultados obtenidos se mantendrían en el tiempo. Quizá un seguimiento más largo, durante al menos 1 año e incluyendo marcadores inflamatorios sistémicos como PCR, fibrinógeno y VSG nos podría haber ayudado a extraer conclusiones más definitivas.

Conclusiones

1. La suspensión del tratamiento con colistimetato de sodio inhalado en los pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística colonizados por PA en fase estable es una medida coste-efectiva.
2. Al aplicar nuestro protocolo un 65.5% de nuestros pacientes vuelven a tener al menos un esputo positivo frente a PA en los 6 meses siguientes a nuestra intervención. Este hecho se relaciona con la mayor morbilidad y gravedad previa del paciente.
3. A pesar de suspenderse el tratamiento convencional con colistimetato de sodio inhalado los pacientes no tienen un mayor número de exacerbaciones infecciosas, no acuden más a urgencias ni ingresan un mayor número de veces.
4. El grado de disnea de los pacientes, mediante la escala modificada de la MRC, no se modifica tras nuestra actuación.
5. La calidad de vida de nuestros pacientes, medida mediante el cuestionario de Saint George, no se modifica tras 6 meses sin el tratamiento antibiótico inhalado.

6. No hay cambios sustanciales en el tac de alta resolución mediante el score de Bhalla tras nuestra intervención.
7. No existen cambios espirométricos de importancia tras 6 meses sin el tratamiento habitual con colistimetato de sodio inhalado.
8. No existen cambios gasométricos relevantes tras nuestra intervención.
9. No hay cambios sustanciales en las variables estudiadas a lo largo del estudio a los 2, 4 y 6 meses.
10. Recomendamos realizar más estudios en este sentido con un mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento.

Anexos

7.1 Anexo 1: Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“Coste-efectividad de la suspensión del tratamiento con colistina inhalada en los pacientes con bronquiectasias del adulto no debidas a fibrosis quística colonizadas por *pseudomonas aeruginosa*”

CONTACTO: Hospital Universitario Doctor Peset.

Servicio de Neumología.

Avda. Gaspar Aguilar nº 90. Valencia. 46017. Telf. 96 162 24 96

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Rubén Lera Álvarez

Dirección: Hospital Universitario Doctor Peset

Servicio Neumología

INTRODUCCIÓN

Muchas gracias por su colaboración. Mediante la firma del siguiente documento nos da su consentimiento para participar en un estudio que tiene como objetivo comprobar si puede retirarse el tratamiento con colistina inhalada en pacientes afectados de bronquiectasias no fibrosis quística colonizados por *pseudomonas aeruginosa*.

Por favor lea atentamente toda la información que le proporcionamos a continuación. Si decide que quiere participar en este estudio le pediremos que firme el documento dándonos su consentimiento para su inclusión en el estudio. Usted recibirá una copia del consentimiento firmado.

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO, PROCEDIMIENTOS Y RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE

Este estudio se va a llevar a cabo en el servicio de neumología del Hospital Universitario Doctor Peset.

Participarán en el mismo pacientes con bronquiectasias colonizados por *pseudomonas aeruginosa* y que lleven al menos 6 meses en tratamiento con colistina inhalada (Promixin®) con esputos negativos para dicho germen los últimos 6 meses. La duración del estudio será de 6 meses.

La información que se va a recoger incluirá algunos datos sobre su historial médico como: ingresos hospitalarios previos, tandas de antibiótico oral que ha tomado por infecciones respiratorias, coloración habitual del esputo, tiempo que lleva en tratamiento con antibiótico inhalado, pruebas de imagen, valores de pruebas respiratorias y ciertos valores analíticos.

En la consulta en nuestra primera visita y tras la firma del consentimiento informado se le solicitará un TAC de alta resolución, una gasometría arterial basal y una espirometría. Así mismo tendrá que contestar a dos breves cuestionarios sobre su cómo afecta su enfermedad (bronquiectasias) a su calidad de vida y se le solicitará cierta información sobre las características de su esputo los meses previos, número de infecciones respiratorias así como ingresos hospitalarios.

Una vez realizadas las pruebas solicitadas deberá abandonar el tratamiento con colistina inhalada (promixin®) durante al menos 6 meses.

Se le citará de nuevo a los 2, 4 y 6 meses siempre solicitándole previamente análisis de esputos y se le interrogará sobre las características de su esputo, ingresos e infecciones los meses previos.

A los 6 meses de abandonar el tratamiento con colistina inhalada (promixin®) se le volverán a solicitar un TAC de alta resolución, una gasometría arterial y una espirometría basal

Si durante la retirada del fármaco alguno de los esputos solicitados volviesen a positivizarse para *pseudomonas aeruginosa* actuaríamos según la normativa SEPAR de bronquiectasias dando tratamiento antibiótico con fin erradicador durante 21 días según antibiograma y en caso de que en el futuro cumpliera con criterios de colonización y/o infección bronquial crónica valoraríamos reintroducir terapia antibiótica inhalada.

La participación en este estudio no le supondrá coste alguno. Usted no recibirá ninguna compensación económica, ni directa ni indirecta, por participar en este estudio.

La recogida de su información para este estudio no implica riesgo alguno para usted. Los datos obtenidos pueden ser de interés científico y por lo tanto de utilidad para otras personas que presenten el mismo tipo enfermedad pulmonar que usted.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN Y NUEVA INFORMACIÓN

No tiene que participar en este estudio para que sea tratado según protocolo convencional de su patología pulmonar. La participación en este estudio no debe sustituir a su atención médica habitual en ese momento.

Usted tiene derecho a no participar en este estudio, y si participa, a suspender su participación en cualquier momento.

PREGUNTAS

Si tiene cualquier pregunta relacionada con la participación en este estudio, con sus derechos como participante, póngase en contacto con:

Dr. Rubén Lera Álvarez

Teléfono de contacto: 96 162 24 96

CONFIDENCIALIDAD

La información recogida en este estudio será únicamente empleada para investigación clínica. Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y tratados de forma anónima, puesto que en la publicación de los resultados no se aparecerán ni su nombre ni cualquier dato de permita identificarle.

Usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse de los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador.

CONSENTIMIENTO

El equipo de investigación de este estudio, le agradece su buena voluntad por leer esta hoja. En caso de que acepte participar, la información resultante será empelada con fines de investigación clínica salvaguardando su confidencialidad, de acuerdo con la Ley 15/1999.

Muchas gracias.

Firma del sujeto (o del representante legal) Fecha:

Nombre del sujeto (o del representante legal) en letra de imprenta

Firma del Investigador Fecha:

Nombre del investigador en letra de imprenta: RUBÉN LERA
ÁLVAREZ

7.2 Anexo 2 “Cuestionario de disnea de la MRC)

TABLA II
Escala modificada del Medical Research Council (MMRC)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0: disnea sólo ante actividad física muy intensa1: disnea al andar muy rápido o al subir un cuesta poco pronunciada2: incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad3: disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano4: disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio |
|--|

7.3 Anexo 3: “Cuestionario de Saint George de calidad de Vida”

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE SAINT GEORGE (CRSG)

Instrucciones:

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y cómo le afectan a su vida. Usamos el cuestionario 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 use demasiado tiempo para decidir las respuestas.

Recuerde que necesitamos que responda a las frases solamente cuando este seguro (a) que lo (a) describen y que se deba a su estado de salud.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)

FECHA: _____ EXPEDIENTE No: _____

EDAD: _____ SEXO: Masculino () Femenino ()

Parte 1

A continuación, algunas preguntas para saber cuántos problemas respiratorios ha tenido durante el último año. **Por favor, marque una sola respuesta en cada pregunta.**

1. Durante el último año, he tenido tos

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

2. Durante el último año, he sacado flemas (sacar gargajos)

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

3. Durante el último año, he tenido falta de aire

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

4. Durante el último año, he tenido ataques de silbidos (ruidos en el pecho).

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

5. Durante el último año ¿cuántos ataques por problemas respiratorios tuvo que fueran graves o muy desagradables?

- Más de tres ataques
- Tres ataques
- Dos ataques
- Un ataque
- Ningún ataque



6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (si no tuvo ningún ataque serio vaya directamente a la pregunta No. 7)

- Una semana o más
- De tres a seis días
- Uno o dos días
- Menos de un día

7. Durante el último año ¿cuántos días a la semana fueron buenos? (con pocos problemas respiratorios)

- Ningún día fue bueno
- De tres a seis días
- Uno o dos días fueron buenos
- Casi todos los días
- Todos los días han sido buenos

8. Si tiene silbidos en el pecho (bronquios), ¿son peores por la mañana? (si no tiene silbidos en los pulmones vaya directamente a la pregunta No. 9)

- No
- Sí

Parte 2

Sección 1

9. ¿Cómo describiría usted su condición de los pulmones? **Por favor, marque una sola de las siguientes frases:**

- Es el problema más importante que tengo
- Me causa bastantes problemas
- Me causa pocos problemas
- No me causa ningún problema

10. Si ha tenido un trabajo con sueldo. **Por favor marque una sola de las siguientes frases:** (si no ha tenido un trabajo con sueldo vaya directamente a la pregunta No. 11)

- Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar
- Mis problemas respiratorios me dificultan mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo
- Mis problemas respiratorios no afectan (o no afectaron) mi trabajo

Sección 2

11. A continuación, algunas preguntas sobre otras actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo usted está actualmente:**

	Cierto	Falso
Me falta la respiración estando sentado o incluso descansando.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me lavo o me visto.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar dentro de la casa.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar alrededor de la casa, sobre un terreno plano.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar de subida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al hacer deportes o jugar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sección 3

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted actualmente:**

	Cierto	Falso
Me duele al toser.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me canso cuando toso.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando hablo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la espiración cuando me agacho.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La tos o la respiración interrumpen mi sueño.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fácilmente me agoto.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. A continuación, algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. **Por favor, marque todas las respuestas a cómo está usted en estos días:**

	Cierto	Falso
La tos o la respiración me apenan en público.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No espero que mis problemas respiratorios mejoren.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona insegura o inválida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicio no es seguro para mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier cosa que hago me parece que es un esfuerzo excesivo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sección 5

14. A continuación, algunas preguntas sobre su medicación. (Si no está tomando ningún medicamento, vaya directamente a la pregunta No. 15)

	Cierto	Falso
Mis medicamentos no me ayudan mucho.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me apena usar mis medicamentos en público.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis medicamentos me producen efectos desagradables.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis medicamentos afectan mucho mi vida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sección 6

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar sus actividades. **Por favor, marque cierto si usted cree que una o más partes de cada frase le describen si no, marque falso:**

	Cierto	Falso
Me tardo mucho tiempo para lavarme o vestirme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No me puedo bañar o, me tardo mucho tiempo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camino más despacio que los demás o, tengo que parar a descansar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas o, tengo que parar a descansar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir más despacio o parar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si corro o camino rápido, tengo que parar o ir más despacio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, caminar de subida, cargar cosas subiendo escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar o jugar boliche.....
- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, trotar, nadar, jugar tenis, escarbar en el jardín o en el campo.....
- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competencia.....

Sección 7

16. Nos gustaría saber ahora cómo sus problemas respiratorios afectan normalmente su vida diaria. **Por favor, marque cierto si aplica la frase a usted debido a sus problemas respiratorios:**

- | | Cierto | Falso |
|--|--------------------------|--------------------------|
| No puedo hacer deportes o jugar..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo salir a distraerme o divertirme..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo salir de casa para ir de compras..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo hacer el trabajo de la casa..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo alejarme mucho de la cama o la silla..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

A continuación, hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer (no tiene que marcarlas, sólo son para recordarle la manera cómo sus problemas respiratorios pueden afectarle)

- Ir a pasear o sacar al perro
- Hacer cosas en la casa o en el jardín
- Tener relaciones sexuales
- Ir a la iglesia o a un 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:



7.4 Anexo4: Escore Bhalla

Score	0	1	2	3
SEVERIDAD BRONQUIECTASIAS	AUSENTE	MEDIA (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente)	MODERADA (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	GRAVE (luz >3 que diámetro arteria]
ENGROSAMIENTO PERIBRONQUIAL	AUSENTE	MEDIO (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente]	MODERADO (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	GRAVE (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso]
EXTENSIÓN BRONQUIECTASIAS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
EXTENSION TAPONES MUCOSOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
SACULACIONESo ABSCESOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
GENERACIONESde DIVISIONES BRONQUIALES IMPLICADAS (bronquiectasias/taponés)	AUSENTE	>4ªGE	>5ªGE	>6ª GE
NÚMERO de BULLAS	AUSENTE	UNILATERAL (<4)	BILATERAL (<4)	>4
ENFISEMA (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	>5	
ATELECTASIAS/ CONSOLIDACIONES	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS	SEGMENTARIAS/ LOBARES	

GE: generación. Modificado de Bhalla, M., Turcios, N., Aponte, V., Jenkins, M., Leitman, B. S., McCauley, D. L., et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991; 179: 753-8.

Bibliografĩa

1. Ioé C. Efectos sociales de la crisis. Una evaluación a partir del Barómetro social de España. Papeles Relac ecosociales y cambio Glob [Internet]. 2011;177–88. Available from:
<http://ctinobar.webs.ull.es/1docencia/DESIGUALDAD SOCIAL/PAPELES.IO.pdf>
2. IGAE. Avance De La Actuación Económica Y Financiera De Las Administraciones Públicas - 2013. In 2015. p. 1–132. Available from:
<http://www.igae.pap.minhap.gob.es/sitios/igae/es-ES/ContabilidadNacional/infadmPublicas/Paginas/iaavan ceactuacioneconomica.aspx>
3. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girónd RM, De la Rosa Carrillo D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol. 2018;54(2):79–87.
4. De la Rosa Carrillo D, Prados Sánchez C, Quiros Fernández S. Epidemiología actual y costes de las bronquiectasias. Monogr Arch Bronconeumol. 2016;3(1):1–9.
5. Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Rev Med Chil. 2010;138(SUPPL. 2):88–92.
6. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-terrés C. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de

- intervenciones sanitarias. 2004;122(13):505–10.
7. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez García MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol [Internet]. 2008;44(11):629–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289608750257>
 8. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. 2009;316–24.
 9. A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García JJCG. Fibrosis quística del adulto. Neumo Sur. 1989;(6).
 10. Pasteur M c., SM H, SJ H. An Investigation Into Causative Factors in Patients With Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1277–84.
 11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J [Internet]. 2017;50(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
 12. Kang EY , Miller RR MN. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology. 1995;195(3):649–54.

13. Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL. Bronchiectasis. *AJR*. 2009;193(September):158–71.
14. Bilton D, Jones AL. Chapter 1: epidemiology and causes. *Bronchiectasis Eur Respir Monogr*. 2011;
15. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764–70.
16. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley R a. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* [Internet]. 2000;55(8):635–42. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745831&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J P-TM. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* [Internet]. 2011;(140(5)):1130–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7753989>
18. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J* [Internet]. 2007;100(5):468–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534081>

19. De gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miratvilles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;(153):650–5.
20. Cantón R, Blanco Aparicio M, Dios Caballero J. Aspectos microbiológicos emergentes. 2016;3(1):19–29.
21. Cole Pj. Inflammation : a two - edged sword -- the model of bronchiectasis . *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;(147):6–15.
22. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó a, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* [Internet]. 2002;57(1):15–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1746176&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114:1594–8.
24. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soriano J. Factors Associated With Lung Function Decline in Adult Patients With Stable. *Chest*. 2007;132:1565–72.
25. Geraint B R, J Van Der Gast C, Leah C, K Thompson S, D Bruce K, L Martin M et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with

- airway microbiota composition. *Thorax*. 2013;68:731–7.
26. Milagro Montero M. “ *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente : aspectos epidemiológicos , clínicos y terapéuticos .” Tesis Doctoral. UAB; 2012.
 27. Lujan Roca DA. *Pseudomonas aeruginosa* : un adversario peligroso. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2014;48(1):465–74.
 28. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Health Serv Res*. 2012;12:12:122.
 29. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142(2):432–9.
 30. Weycker D, Edelsberg J, Oster G TG. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;(12):205–9.
 31. N Joish V, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luoing B, Boklaje S. Economic Burden of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in the First Year after Diagnosis from A US Health Plan Perspective. *Appl Heal Econ Heal Policy*. 2013;11:299–304.
 32. De la Rosa D, Martinez Garcia MA, Oliveira C, Giron R, Maiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment : Impact of severity ,

- exacerbations , chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;
33. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018;54(2):88–98. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289617302739>
 34. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Serra PC. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(SUPPL. 6):19–23.
 35. Máiz L, Wagner Struwing C. Beneficios de la terapia nebulizada : conceptos básicos. *Arch Bronconeumol* [Internet]. Elsevier; 2013;47(Supl 6):2–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(11\)70028-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(11)70028-X)
 36. Steinfort DP Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*. 2007;(37(7)):495–8.
 37. Máiz Carro L, Nieto Royo R Sueiro Bendito A. Presente y futuro de la antibioterapia inhalada. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014;(1(2)):103–8.
 38. Olveida C, Cordeiro da Costa J, Martínez-García MÁ.

- Cómo valorar la gravedad y el pronóstico de las bronquiectasias. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2016;3(1):10–8.
39. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
40. Matinez-García MA, De Gracia J, Vendrell Relat M, Giron RM, Maiz Carro L, De la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis : the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357–67.
41. Martinez Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Maiz Carro L, De la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis : the E-FACED score. *Int J COPD*. 2017;12:275–84.
42. Martinez Garcia MA, Perpiña-Tordera M, Roman Sanchez P, Soler Cataluña JJ. Quality-of-Life Determinants in Patients With Clinically Stable Bronchiectasis *. *Chest*. 2005;739–45.
43. O'Donnell AE. Bronchiectasis in patients with COPD: A distinct COPD phenotype? *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2011;140(5):1107–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1484>
44. Chen F, Liao H, Huang X, Xie C. Importance of

- fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchiectasis accompanied with bronchial asthma. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):992–9.
45. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Giron RM, Muñoz G, Quittner A et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis : psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3 . *Qual Life Res.* 2013;
46. Gallardo San Salvador JÁ. Métodos jerárquicos de análisis de cluster. *Métodos Jerárquicos de Análisis Multivariante* [Internet]. 1994;1–26. Available from: <http://www.ugr.es/~gallardo/pdf/cluster-3.pdf>
47. Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, Prieto MA, Bordiu E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(6):572–8.
48. Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: La visión del cardiólogo. *Rev Española Cardiol Supl* [Internet]. 2015;15(Supl.A):2–7. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/situacion-actual-dislipemia-espana-vision/articulo/90379370/>
49. Mata-Cases. Prevalencia de la Diabetes en España : Estudio dia@betes.es. *Semer Med Fam.* 2006;41(5):266–78.
50. Ferreira-gonza I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):139–44.

51. Sánchez G de C, Macho J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía isquémica: una asociación no tan infrecuente. *Rev clínica española* [Internet]. 2014;214(5):281–2. Available from: http://www.academia.edu/download/40073250/Ecografa_clnica_abdominal_y_educacin_mdi20151116-14415-2w6lme.pdf
52. Miravittles M, Soler-Catalu JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–57.
53. Padilla A, Olveira C, Martinez Garcia MA. Asma y bronquiectasias : una relación aún no bien definida. *Rev Asma*. 2016;1(3):82–8.
54. Comité Ejecutivo de la GEMA. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2017;51(Supl 1):2–54.
55. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Ruiz A, Sánchez E, Sendino R. Informe 2016: Alcohol, Tabaco y Drogas ilegales en España. *Obs Español la Drog y las Toxicom Minist Sanid y Serv Soc* [Internet]. 2016;79–178. Available from: [http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2016_INFOR](http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2016_INFORME_OED T.pdf)

- ME_OEDT.pdf%0Ahttp://crm.org.mx/PDF/INFORMES/
56. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013;49(8):354–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289613000616>
57. Miravittles M, Soler-cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio J, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. 2015;50(Supl 1):1–16.
58. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:975–82.
59. Martínez García MA, Perpiña Tordera M, Roman Sanchez P, Soler Cataluña JJ. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. Intern Consistency Validity Spanish Version St Georg Respir Quest Use Patients With Clin Stable Bronchiectasis [Internet]. 2005;41(3):110–7. Available from: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=1307158>

0

60. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validez y fiabilidad del cuestionario respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(4):205–11.
61. Hart A, Sugumar K, Milan Sj, Fowler Sj, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis (Review). *Cochrane Collab*. 2014;(5):1–71.
62. Monteiro Brodt A, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(2):382–93.
63. González-Alba JM, Rodríguez-Domínguez M, Mateos Lindemann ML. Determinación de la carga viral del VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier; 2011;29(SUPPL. 3):47–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70027-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70027-1)
64. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR). SEPAR. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2005;41(5):272–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919009>
65. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S,

- Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004;125(4):1343–51.
66. Restrepo M, Reyes L. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology* [Internet]. 2018;(July 2017). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325222> <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.13233>
67. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):641–7.
68. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;16(7):27. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2012/16/7/27/94253>
69. Hnin K, Nguyen C, Karson KV, Evans DJ, Greenston M, Smith BJ. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults (Review). *Cochrane Collab*. 2015;(8):1–110.