

TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA (Q 人)
Facultat de Medicina i Odontologia

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Programa de doctorado 3139 de Medicina

IMPACTO DE LA PRESENCIA DE
BRONQUIECTASIAS EN EL PRONÓSTICO A
LARGO PLAZO DE PACIENTES CON EPOC
MODERADA-GRAVE.



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Marta Ballester Canelles

2022

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Marta Ballester Canelles

Dirigida por:
Dr. Miguel Ángel Martínez García
Dr. Pablo Catalán Serra

Tutor
Prof. Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud

Valencia, marzo de 2022



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA (è 人)
Facultat de Medicina i Odontologia

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de doctorado 3139 de Medicina

**IMPACTO DE LA PRESENCIA DE
BRONQUIECTASIAS EN EL PRONÓSTICO A
LARGO PLAZO DE PACIENTES CON EPOC
MODERADA-GRAVE.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Marta Ballester Canelles

Dirigida por:

Dr. Miguel Ángel Martínez García

Dr. Pablo Catalán Serra

Tutor

Prof. Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud

Valencia, marzo de 2022



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA (Q̄ ʌ)
Facultat de Medicina i Odontologia

Dr. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA, Doctor en Medicina, Jefe de Sección del Servicio de Neumología y Coordinador de la Unidad de Trastornos Respiratorios durante el Sueño del Hospital Universitario i Politécnico La Fe (Valencia).

Dr. PABLO CATALÁN SERRA, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Neumología del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

Prof. Dr. FEDERICO VICENTE PALLARDÓ CALATAYUD, Doctor en Medicina, Catedrático de la Universidad de Valencia. Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Fisiología.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada **"IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS EN EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON EPOC MODERADA-GRAVE"** ha sido realizada bajo su dirección por **Marta Ballester Canelles**, Licenciada en Medicina.

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Valencia a 8 de marzo de 2022.

Dr. M.A. Martínez García Dr. P. Catalán Serra Dr. F.V. Pallardó Calatayud

A Carlos, Blanca y Lucía.

A mis padres y a mi hermana.

Agradecimientos

Un trabajo de esta magnitud hubiera sido imposible realizarlo sin ayuda. Por lo que desde estas líneas quería expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado en que la presente Tesis Doctoral haya sido llevada a cabo.

Al Dr. Miguel Ángel Martínez García, director de la presente Tesis Doctoral, por todo el tiempo invertido en este trabajo. Por su gran ayuda, su apoyo y su motivación constante desde el primer momento.

Al Dr. Pablo Catalán Serra, director de la presente Tesis Doctoral, por animarme a iniciarme en este proyecto y por su amistad.

Al Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud, tutor de la presente Tesis Doctoral, por su disponibilidad.

A mis compañeros del Hospital General de Requena. A médicos, enfermeros, auxiliares, celadores y administrativos, por hacer que la labor del día a día sea una actividad gratificante. Y, en especial, a la Dra. Pilar Román Sánchez, Jefa de Servicio de Medicina Interna, por inculcarnos el valor del trabajo bien realizado y enseñarnos a velar siempre por nuestros pacientes.

A mi familia política, en especial a José María y Josefa, por acogerme como una más, por su apoyo constante y por cuidar de mis hijas siempre que lo he necesitado.

A mi hermana Ana y a mi cuñado Guillermo, por la alegría que desprenden en los momentos en los que más lo necesitas y por querer y cuidar de mis hijas como si fueran suyas.

A mis padres, Honorio y Pilar, por la educación que me han dado. Ellos han sabido transmitirme el valor del trabajo, el esfuerzo y la superación personal, sosteniéndome siempre en los momentos más difíciles. Sin ellos nunca hubiera llegado a ser lo que soy y a estar donde estoy.

Y, fundamentalmente, a mi marido Carlos, con quien comparto todo lo que tengo. Por haberme permitido estar ausente tantas horas, por su ayuda y su apoyo para que esta Tesis Doctoral sea a día de hoy una realidad. Y, como no, a mis hijas, Blanca y Lucía, por el tiempo que les he robado, por su alegría y su amor incondicional. Ellas son el motor que me impulsa en mi día a día.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	7
ÍNDICE GENERAL.....	9
ÍNDICE DE TABLAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS.....	19
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	21
I. INTRODUCCIÓN.....	25
1. Bronquiectasias.....	27
1.1. Generalidades.....	27
1.2. Etiología de las bronquiectasias.....	28
1.3. Fisiopatología de las bronquiectasias.....	31
1.4. Epidemiología y costes de las bronquiectasias.....	33
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).....	38
2.1. Generalidades.....	38
2.2. Etiología de la EPOC.....	40
2.3. Fenotipos de la EPOC.....	41
2.4. Epidemiología y costes de la EPOC.....	44
2.5. Infección bronquial en la EPOC.....	45
3. EPOC y bronquiectasias.....	49
3.1. Generalidades.....	49
3.2. Prevalencia de EPOC en bronquiectasias.....	55
3.3. Prevalencia de bronquiectasias en EPOC.....	56

3.4. El fenotipo EPOC- bronquiectasias.....	65
3.5. Relación de causalidad EPOC-bronquiectasias.....	70
3.6. Pronóstico de bronquiectasias en la EPOC.....	72
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	81
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	85
IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	89
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
1. Tipo de estudio.....	95
2. Población a estudio.....	95
2.1. Criterios de inclusión.....	95
2.2. Criterios de exclusión.....	96
3. Datos basales.....	97
3.1. Valoración y anamnesis de los pacientes.....	97
3.2. Pruebas complementarias. Justificación y procedimiento.....	98
3.2.1. Niveles periféricos de proteína C reactiva (PCR), α -1 antitripsina (A ₁ AT) y albúmina.....	98
3.2.1.1. Justificación.....	98
3.2.1.2. Procedimiento.....	100
3.2.2. Gasometría arterial.....	100
3.2.2.1. Justificación.....	100
3.2.2.2. Procedimiento.....	101
3.2.3. Espirometría forzada y prueba broncodilatadora.....	101

3.2.3.1. Justificación.....	101
3.2.3.2. Procedimiento.....	102
3.2.4. Microbiología del esputo.....	104
3.2.4.1. Justificación.....	104
3.2.4.2. Procedimiento.....	106
3.2.5. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).....	108
3.2.5.1. Justificación.....	108
3.2.5.2. Procedimiento.....	108
4. Seguimiento.....	112
4.1. Registro de exacerbaciones.....	112
4.2. Registro de fallecimientos.....	113
5. Análisis estadístico.....	114
VI. RESULTADOS.....	117
1. Descripción de la población a estudio.....	119
2. Características basales de la población a estudio.....	119
2.1. Datos generales.....	119
2.2. Tratamientos basales.....	122
2.3. Intercambio de gases y función pulmonar.....	123
2.4. Datos analíticos y microbiológicos.....	124
2.5. Características radiológicas.....	125
2.6. Exacerbaciones.....	128
3. Características comparativas de los datos basales de los grupos a estudio.....	129
3.1. Datos generales.....	129

3.2. Tratamientos basales.....	131
3.3. Intercambio de gases y función pulmonar.....	132
3.4. Datos analíticos y microbiológicos.....	133
3.5. Características radiológicas.....	134
3.6. Exacerbaciones.....	135
4. Análisis comparativo en el seguimiento: Fallecidos vs No fallecidos.....	137
4.1. Datos generales.....	137
4.2. Tratamientos basales.....	139
4.3. Intercambio de gases y función pulmonar.....	140
4.4. Datos analíticos y microbiológicos.....	141
4.5. Características radiológicas.....	142
4.6. Exacerbaciones.....	143
4.7. Datos de seguimiento-mortalidad.....	144
4.8. Datos de seguimiento-exacerbaciones.....	145
5. Análisis de supervivencia.....	146
6. Factores relacionados con las exacerbaciones.....	150
6.1. Factores asociados a una mayor tasa de exacerbaciones totales y graves.....	150
6.2. Pacientes exacerbadores.....	152
VII. DISCUSIÓN.....	155
1. Consideraciones iniciales.....	157
2. Impacto de la presencia de bronquiectasias en la mortalidad de pacientes con EPOC moderada-grave.....	160

3. Impacto de la presencia de bronquiectasias en las exacerbaciones de pacientes con EPOC moderada-grave.....	166
3.1. Impacto de las exacerbaciones en la EPOC.....	166
3.2. Impacto de la presencia de bronquiectasias sobre las exacerbaciones.....	168
3.3. Impacto de la presencia de bronquiectasias sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC.....	168
4. Fenotipo emergente EPOC-bronquiectasias.....	173
5. Fortalezas del estudio.....	178
6. Limitaciones del estudio.....	179
VIII. CONCLUSIONES.....	181
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	185

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología y enfermedades asociadas a las bronquiectasias.	30
Tabla 2. Prevalencia de bronquiectasias en las series más destacadas.....	35
Tabla 3. Rasgos diferenciales más importantes entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias.....	53
Tabla 4. Características de los principales estudios que describen la prevalencia de bronquiectasias de pacientes con EPOC	59
Tabla 5. Signos radiológicos de bronquiectasias.....	64
Tabla 6. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Du y cols.	78
Tabla 7. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Ni y cols.	80
Tabla 8. Índice de Bhalla.	111
Tabla 9. Datos generales de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).	121
Tabla 10. Tratamientos basales en la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje sobre el total de pacientes estudiados (n=201).	122
Tabla 11. Intercambio de gases y función pulmonar en la población a estudio, expresados como media y desviación estándar sobre el total de pacientes estudiados (n=201).	123
Tabla 12. Datos analíticos y microbiológicos de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).	125

Tabla 13. Características radiológicas de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).	127
Tabla 14. Exacerbaciones aparecidas en la población a estudio (durante el año previo a la inclusión en el estudio), expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).....	128
Tabla 15. Valores comparativos de los datos generales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.	130
Tabla 16. Valores comparativos de los tratamientos basales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje.	131
Tabla 17. Valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como media y desviación estándar.	132
Tabla 18. Valores comparativos de datos analíticos y microbiológicos entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.	134
Tabla 19. Valores comparativos de las características radiológicas entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.	135
Tabla 20. Valores comparativos de las exacerbaciones entre EPOC con BQ vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas..	136

Tabla 21. Valores comparativos de los datos generales entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.....	138
Tabla 22. Valores comparativos de los tratamientos basales entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje.....	139
Tabla 23. Valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como media y desviación estándar.....	140
Tabla 24. Valores comparativos de datos analíticos y microbiológicos entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.....	142
Tabla 25. Valores comparativos de las características radiológicas entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.....	143
Tabla 26. Valores comparativos de los datos evolutivos entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como media y desviación estándar.	144
Tabla 27. Datos de mortalidad, expresados como frecuencia y porcentaje. ..	145
Tabla 28. Datos de exacerbaciones, expresados como tasa y como frecuencia y porcentaje.	146
Tabla 29. Análisis de regresión de Cox univariado.....	149
Tabla 30. Análisis de regresión de Cox multivariado.....	150
Tabla 31. Variables asociadas de forma independiente a una mayor tasa anual de exacerbaciones.....	151
Tabla 32. Variables asociadas de forma independiente a una mayor tasa anual de exacerbaciones graves (hospitalizaciones)	152

Tabla 33. Regresión logística. Variables asociadas de forma significativa e independiente con la presencia a lo largo del seguimiento de pacientes exacerbadores. 153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Círculo vicioso patogénico de Cole.....	32
Figura 2. Imágenes de los 3 criterios principales o signos directos de Naidich y cols.....	64
Figura 3. Imagen de TCAR en la que se observa enfisema difuso con bronquiectasias varicosas en el lóbulo inferior derecho y bronquiectasias tubulares en el lóbulo inferior izquierdo.....	66
Figura 4. Relación entre el fenotipo EPOC-bronquiectasias y los fenotipos bronquitis crónica, exacerbador e infeccioso.....	68
Figura 5. TCAR de un paciente con EPOC que en 2007 presentaba un FEV ₁ del 49% y frecuentes exacerbaciones pero sin bronquiectasias (A) y 8 años más tarde presentaba un FEV ₁ del 29% y bronquiectasias bibasales cilíndricas (B).....	72
Figura 6. Tabla para valorar la coloración del esputo de menor a mayor purulencia.....	106
Figura 7. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los grupos EPOC con y sin bronquiectasias.....	147

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A₁AT: α -1 antitripsina

AEPOC: Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ATS/ERS: American Thoracic Society/ European Respiratory Society

BTS: British Thoracic Society

BODE: BMI, obstruction, dyspnea, exercise

BD: Broncodilatador

CO: Monóxido de carbono

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

FMO: Flora mixta orofaríngea

FQ: Fibrosis quística

FVC: Capacidad vital forzada

GesEPOC: Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease

IBC: Infección bronquial crónica

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

CI: Corticoides inhalados

CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire

IL: Interleucinas

Kvp: Pico de kilovoltaje

IMC: Índice de masa corporal

LABA: β -adrenérgico de acción larga

LTB4: Leucotrieno B4

MNT: Micobacterias no tuberculosas

MPP: Microorganismos potencialmente patógenos

MRC: Medical Research Council

OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

pCO₂: Presión arterial de monóxido de carbono

PCR: Proteína C reactiva

pH: Concentración de hidrogeniones

pO₂: Presión arterial de oxígeno

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

TBD: Test broncodilatador

TLC: Capacidad pulmonar total

TC: Tomografía computarizada

TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución

T6MM: Test de 6 minutos marcha

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

VAS: Escala de Análisis Visual

VSG: Velocidad de sedimentación globular

I. INTRODUCCIÓN

1. BRONQUIECTASIAS.

1.1. GENERALIDADES.

La primera descripción de las bronquiectasias la realizó el médico francés Rene Laënnec en 1819 (1). En 1922 se realizó la primera broncografía y fue en la década de los cincuenta cuando Reid describió las bronquiectasias de una forma muy similar a como hoy en día se conocen (2). Según las actuales normativas para el diagnóstico y seguimiento de las bronquiectasias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), las bronquiectasias se definen como una enfermedad bronquial inflamatoria crónica con dilatación irreversible de la luz bronquial que puede producirse por diferentes causas (3). Todas ellas tienen un mecanismo fisiopatológico común: un círculo vicioso complejo compuesto por la alteración de los mecanismos de defensa local, la infección y la inflamación de la vía aérea (4). Clínicamente las bronquiectasias suelen presentarse con tos y expectoración crónica o intermitente purulenta y con exacerbaciones recurrentes de características infecciosas (5). Otros síntomas frecuentes son la disnea, la hemoptisis, el dolor torácico y la astenia. Ello, junto con el declive de la función pulmonar, cuya alteración más frecuente es la obstrucción crónica al flujo aéreo no reversible, supone en los pacientes una afectación de la calidad de vida y un incremento de la morbimortalidad. El tratamiento de las bronquiectasias debe ser multidisciplinar y multidimensional. Todos los estamentos sanitarios deben estar implicados y deben manejarse todas las facetas de la enfermedad. La primera faceta a remarcar es la etiología, ya que es muy importante diagnosticar aquellas causas de las bronquiectasias que puedan beneficiarse de un abordaje

específico lo antes posible. Otra es la infección bronquial, tanto la inicial, en la que habrá que individualizar la necesidad de tratamiento en función del microorganismo potencialmente patógeno (MPP) y del paciente, como la infección bronquial crónica (IBC), cuyo objetivo es disminuir la carga bacteriana lo máximo posible para frenar el círculo vicioso de infección-inflamación. De esta forma se ententece la progresión clínica y funcional. Otras facetas a tratar son la de la inflamación bronquial, con el objetivo de actuar también sobre el círculo patogénico infección-inflamación, y la obstrucción bronquial, para evitar el declive funcional o procurar ententece el mismo. También se debe tener en cuenta los aspectos nutricionales, el drenaje de secreciones, el tratamiento de las comorbilidades, la insuficiencia respiratoria y las complicaciones que puedan derivarse de las bronquiectasias (6).

1.2. ETIOLOGÍA DE LAS BRONQUIECTASIAS.

Las enfermedades capaces de generar bronquiectasias son múltiples. La frecuencia relativa de estas etiologías dependerá de la zona geográfica y de la edad. La etiología postinfecciosa es la más frecuente en líneas generales. En personas jóvenes la fibrosis quística (FQ), las inmunodeficiencias y algunas enfermedades sistémicas suelen ser las causas más comunes. En cambio, en adultos y la tercera edad son frecuentes las asociadas a otras enfermedades pulmonares. Hasta un 25-45% de los casos son de causa desconocida, considerándose finalmente idiopáticas aquellas en las que tras un riguroso estudio no se logra saber la causa (6-8). En la **Tabla 1** se muestra la etiología y las enfermedades asociadas a las bronquiectasias. Las bronquiectasias

idiopáticas, según un estudio reciente realizado en una cohorte de 2.047 pacientes adultos con bronquiectasias de 36 centros españoles (9), predominan en mujeres no fumadoras y se asocian a mejor función pulmonar, mayor índice de masa corporal (IMC) y menor frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que las bronquiectasias de causa conocida.

Tabla 1. Etiología y enfermedades asociadas a las bronquiectasias.

Etiología y enfermedades asociadas a las bronquiectasias	
Etiología desconocida (24,2-44,8%)	Bacterias, TBC, MNT, virus y hongos
Postinfecciosas (30%)	EPOC (3,9-7,8%), asma bronquial (1,4-5,4%), déficit de A ₁ AT
Asociadas a enfermedad respiratoria crónica (6,3-13,7%)	Primarias: déficits cuantitativos o cualitativos humorales, celulares o combinados. Secundarias: neoplasias, VIH, otros virus, tratamientos biológicos o inmunosupresores
Inmunodeficiencias (5-9,4%)	Artritis reumatoide, lupus, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilopoyética, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal
Asociadas a enfermedades sistémicas (1,4-3,8%)	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Hipersensibilidad (0,9-2,6%)	Discinesia ciliar primaria, síndrome de Young
Discinesias ciliares (2,5-2,9%)	Intrínsecas (tumores, cuerpos extraños, estenosis). Extrínsecas (tumores, adenopatías)
Causas locales (obstructivas) (<1%)	Bronquiolitis obliterante o enfermedad injerto contra huésped
Posttrasplantes (<1%)	Aspiración, reflujo gastroesofágico, radioterapia, inhalación de gases tóxicos o drogas
Neumonitis postinflamatoria (<1%)	Síndrome de las uñas amarillas, panbronquiolitis difusa, síndrome de Swyer-James, defectos congénitos del árbol traqueobronquial, endometriosis, amiloidosis
Otras (<1%)	

TBC: tuberculosis; MNT: micobacterias no tuberculosas; A₁AT: α-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Fuente: Martínez-García MÁ y cols. (3)

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LAS BRONQUIECTASIAS.

La dilatación bronquial que caracteriza a las bronquiectasias se inicia tras una lesión (variable dependiendo de la etiología) que pone en marcha el círculo vicioso descrito por Cole y cols. en 1986 (**Figura 1**) compuesto por la infección, la inflamación y la reparación de la vía aérea (4). Lo primero que se compromete es el aclaramiento mucociliar que provoca que las secreciones y los microorganismos permanezcan más tiempo en el árbol bronquial. Ello induce un proceso inflamatorio crónico, que provoca un daño estructural con la aparición de bronquiectasias que predisponen a infecciones recurrentes, y que perpetúan el círculo vicioso. En los últimos años numerosos estudios han ido ampliando esta teoría mediante el descubrimiento de moléculas que participan en el círculo de la inflamación. La inflamación bronquial presenta un perfil neutrofílico, que se exagera cuanto mayor es la carga bacteriana (10). Recientemente se han estudiado diversas moléculas implicadas, tales como las Interleucinas (IL) 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-1 β , el leucotrieno B₄ (LTB₄), ciliotoxinas, proteinasas y especies reactivas de oxígeno. El desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, así como la falta de resolución de la infección e inflamación, es lo que hace progresar la enfermedad (11). Además se ha evidenciado la existencia de una inflamación sistémica en un número importante de pacientes portadores de bronquiectasias en fase estable. Los marcadores más relacionados con la mayor progresión radiológica y el mayor declive funcional han sido la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el número de neutrófilos periféricos. De todas ellas la PCR es la que ha demostrado mayor utilidad.

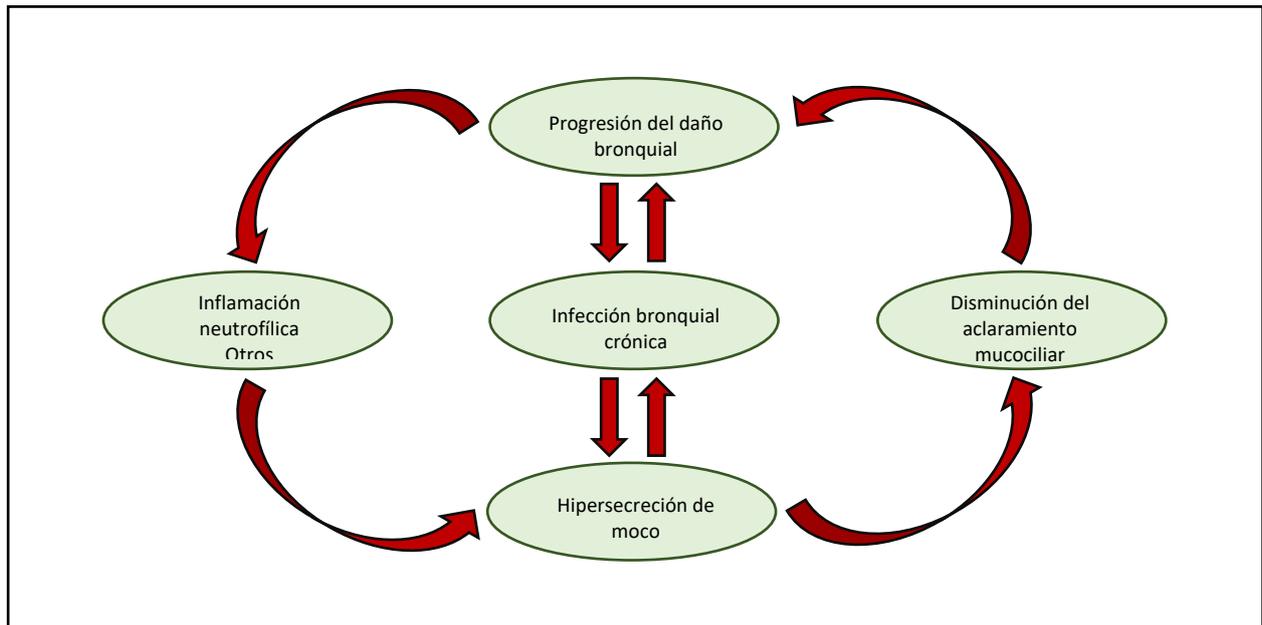


Figura 1. Círculo vicioso patológico de Cole.

Fuente: Cole PJ. y cols. (4), con permiso.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA Y COSTES DE LAS BRONQUIECTASIAS.

En la era preantibiótica las bronquiectasias eran una enfermedad con una prevalencia y una mortalidad muy elevadas, que afectaban a la población joven fundamentalmente. Su frecuencia era similar a la de la tuberculosis (TBC) (12). Las mejoras sanitarias durante la segunda mitad del siglo XX así como las campañas de vacunación frente a infecciones generadoras de bronquiectasias, las mejoras en la nutrición y en la higiene, la menor incidencia de TBC, y el desarrollo y uso precoz de antibióticos de amplio espectro, hicieron que su relevancia fuera disminuyendo llegando a ser considerada una enfermedad “huérfana” (13). Un estudio finlandés en 1997 observó un descenso en la incidencia de las bronquiectasias aproximadamente del 50%, atribuido al mejor control de las infecciones pulmonares (14). Debido a las características anatómicas de los pulmones durante la infancia, las bronquiectasias son infradiagnosticadas en las primeras etapas de la vida. En esos casos llegan muy evolucionadas a la edad adulta, con un declinar más rápido de la función pulmonar y de la calidad de vida (15).

En los últimos años, ha aumentado el número de casos diagnosticados, lo cual ha hecho que el interés por esta enfermedad aumente. Ello podría deberse al creciente envejecimiento de la población (que implica mayor cronicidad de las enfermedades generadoras de bronquiectasias), a la reaparición de la TBC, a la creciente prevalencia de patologías que pueden provocar bronquiectasias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades autoinmunes, etc.), al desarrollo de nuevos tratamientos, a la era de los trasplantes y del

tratamiento inmunosupresor y a un mejor diagnóstico gracias a la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica (16). Esta técnica ha permitido la identificación de un mayor número de enfermos con “bronquiectasias radiológicas”.

Se ha visto que hasta un 26-50% de pacientes con bronquiectasias en la TCAR no muestran síntomas, lo cual es controvertido. Varios autores opinan que el diagnóstico exclusivo de bronquiectasias por la TCAR sería debatible y que sería necesario incluir la presencia de síntomas (16).

Sin embargo, la prevalencia real de las bronquiectasias se desconoce. Probablemente los datos existentes, que provienen de estudios muy heterogéneos la infraestimen. En la **Tabla 2** se muestra la prevalencia de bronquiectasias en las series más destacadas (17-31).

Tabla 2. Prevalencia de bronquiectasias en las series más destacadas.

AUTORES	AÑO	PREVALENCIA	POBLACIÓN	PAÍS
Wynn- Williams (17)	1953	1,3/1000 hab	General	Reino Unido
Saynajakangas y cols. (18)	1982-1992	2,7/100.000 hab	General	Finlandia
Twiss y cols. (19)	2001-2002	3,7/100.000 hab	<15 años	Nueva Zelanda
Chang y cols. (20)	2002	1/6.000 niños	Infancia	Australia
Singleton y cols. (21)	2000-2004	17,8/100.000 hab	Infancia	Pacífico Sur
Seitz y cols. (22-23)	2000-2007	370/100.000 hab	General	EE.UU
Billton y Jones (24)	2011	1,5/100.000 hab	General	Norte de Europa
Zengli y cols. (25)	2014	25/100.000 hab	General	China
Zengli y cols. (25)	2014	272/100.000 hab	>74 años	China
Ringshausen y cols. (26)	2015	67/100.000 hab	General	Alemania
Monteagudo y cols. (27)	2016	36,2/10.000 hab	General	Cataluña (España)
Weycker y cols. (28)	2017	139/100.000 hab	>18 años	EE.UU
Choi y cols. (29)	2019	464/100.000 hab	>20 años	Corea del Sur
Ringshausen y cols. (30)	2019	94,8/100.000 hab	General	Alemania
Aliberti y cols. (31)	2020	130/100.000 hab	>14 años	Italia

Los estudios clínicos indican que las bronquiectasias se producen indistintamente en todas las edades y que se correlacionan con el nivel socioeconómico y con ciertas etnicidades, tal y como demostraron McShane y cols. en el año 2012 (32). Ello podría deberse al comportamiento cultural, a la dificultad de acceso a la atención médica, a las deficiencias en la vacunación y al uso limitado de antimicrobianos. Asimismo los estudios reflejan mayor prevalencia general en las mujeres, sobre todo de aquellas bronquiectasias etiquetadas como idiopáticas. Un estudio reciente muestra una prevalencia de 227 casos por cada 100.000 hombres y 309 por cada 100.000 mujeres, valores que en personas mayores de 80 años se acaban igualando, situándose en una prevalencia de 1.000/100.000 (33).

La morbilidad de las bronquiectasias se cuantifica por la frecuencia de las exacerbaciones. Según Goeminne y cols., quienes realizaron un estudio en Bélgica en 2014 en el que incluyeron a 245 pacientes con nuevo diagnóstico de bronquiectasias y siguieron durante algo más de 5 años, el 46% de los pacientes que ingresó por una primera exacerbación de bronquiectasias, sufrió un segundo ingreso por el mismo motivo en el año siguiente, con una elevada mortalidad. También observaron que la mortalidad global por bronquiectasias era del 20,4% mientras que en aquellos pacientes que asociaban bronquiectasias y EPOC era del 55% (34).

Las bronquiectasias suponen una importante carga económica. En EE.UU en el año 2001 se estimó que el coste medio anual de un enfermo con bronquiectasias era de 13.244 dólares, mucho mayor que el de otras enfermedades crónicas (35). Dado que es desconocida la prevalencia real en España, resulta imposible estimar el impacto económico. En el año 2016 se publicó un estudio en el que se incluyeron 456 pacientes provenientes de 6 hospitales españoles, cuyo objetivo fue determinar el coste anual del tratamiento en pacientes con bronquiectasias y determinar los factores asociados con los costes más elevados. Se analizaron los costes derivados del tratamiento en fase estable, del tratamiento de las exacerbaciones, de las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones. El coste medio del tratamiento anual por paciente se encontraba en torno a los 4.700 euros y éste se elevaba según lo hacía la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con bronquiectasias leves el mayor coste provenía de los tratamientos con broncodilatadores y corticoides inhalados (CI), en cambio, en los pacientes graves provenía de los antibióticos inhalados y de la atención de las exacerbaciones. La edad, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la IBC por *Pseudomonas aeruginosa* y el número de ingresos se relacionaron con los costes más elevados de forma independiente (36). Por lo que las bronquiectasias suponen un coste muy elevado, lo que obliga a desarrollar estrategias que permitan mejorar su manejo.

2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).

2.1. GENERALIDADES.

El primer intento de definición de la EPOC se remonta al año 1958. Se introdujo entonces el concepto de enfermedad pulmonar crónica no específica, que incluía a la bronquitis crónica y a la enfermedad obstructiva generalizada. Esta última, a su vez, se desglosaba en asma y enfisema (37). El anacronismo EPOC surgió por primera vez en 1965. Según la última normativa de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) la EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable. Se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y una limitación crónica al flujo aéreo provocada por alteraciones en las vías respiratorias y/o alveolares producidas sobre todo por la exposición a gases y sustancias tóxicas sobre un huésped predispuesto (38). Por su parte, la *Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica* (GesEPOC) define la EPOC como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible (39) cuyo principal causante es el humo del tabaco (39-40). Se estima que entre el 85 y el 90% de los casos son debidos al consumo del mismo. Los restantes se han visto asociados a la contaminación atmosférica, a la quema de combustible de la biomasa, a exposiciones laborales y a factores genéticos (38). Para poder llegar al diagnóstico de EPOC se necesita de la presencia de un patrón obstructivo en la espirometría, definido como una relación entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatador menor de 0,7, en un paciente con síntomas compatibles (disnea o tos crónica con o sin expectoración acompañante) e

historia de tabaquismo, con un consumo acumulado de al menos 10 paquetes/año o historia de exposición crónica a tóxicos inhalados (38-39, 41). La diferente evolución de la función pulmonar dependerá del hábito tabáquico y de la susceptibilidad individual de cada paciente. La EPOC es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, a pesar de que se encuentra infradiagnosticada. Supone un gran problema de salud pública debido a su elevada morbilidad (42). La GOLD sitúa a la EPOC como la tercera causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, y prevé un aumento importante en las décadas siguientes (38) como consecuencia del patrón de consumo de tabaco actual. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016 la situó como sexta causa de muerte y pronosticó que en el año 2030 sería responsable del 8,3% de todas las muertes que sucedan y la tercera causa de muerte (43). Sin embargo, estos datos deben tomarse con precaución, ya que muy probablemente estén infraestimados, debido al sistema de codificación de las enfermedades en los registros de mortalidad. Sin embargo, parece fuera de toda duda, que es una de las causas de muerte más importantes en la mayoría de países (38). Ello ha hecho que en los últimos años se haya estudiado mucho acerca de ella, haya crecido exponencialmente el arsenal terapéutico para la misma y se hayan redoblado los esfuerzos por caracterizar a los pacientes en fenotipos, es decir, en subgrupos de pacientes con unas características y un pronóstico similares para ofrecerles, si es posible, un tratamiento individualizado (44-45).

2.2. ETIOLOGÍA DE LA EPOC.

Como demuestran numerosos estudios, entre ellos el del *British Medical Research Council* (46) y del *Framingham Heart Study Offspring* (47), el tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC (48-49). Este es un hábito muy extendido tanto en países desarrollados como subdesarrollados. El riesgo de desarrollar EPOC es 9-10 veces superior en fumadores que en no fumadores (50-51), y ese riesgo dependerá tanto del consumo acumulado como de la susceptibilidad individual. De manera que el riesgo pasa del 26% en los fumadores de más de 10 pero menos de 30 paquetes/año al 51% en los fumadores de más de 30 paquetes/año (52). Asimismo no hay que despreciar el tabaquismo pasivo, definido como la inhalación involuntaria del humo del tabaco consumido por otra persona. Este disminuyó de forma drástica en España en el año 2015 (53) en lugares públicos pero seguía siendo importante en los hogares (casi del 18%). Es destacable que una cuantía importante de niños menores de 13 años (39,2%) están expuestos al humo del tabaco en sus casas (54-55), con el riesgo que ello conlleva de padecer enfermedades respiratorias crónicas en el futuro. La quema de combustible de la biomasa (madera y carbón principalmente) también es fuente de riesgo para el desarrollo de EPOC. En un 50% de los hogares de todo el mundo la utilizan y su uso se eleva hasta el 90% en el medio rural (56). En un estudio realizado en Galicia en el año 2014 se objetivó que hasta un 24% de los pacientes con EPOC tenían como factor de riesgo la exposición al humo de leña o de carbón (57). La exposición ocupacional a humos, polvos y gases tóxicos también se relaciona con el desarrollo de EPOC (58). Incluso se ha visto que

aquellos pacientes que ya padecen la enfermedad y están expuestos a estas sustancias inhalantes nocivas en su ambiente laboral presentan mayor gravedad de la enfermedad (59). La contaminación atmosférica como causa directa de EPOC es controvertida (60), aunque cada vez existen más estudios en los que se asocia al desarrollo de dicha enfermedad, y sobre todo al desarrollo de exacerbaciones en pacientes susceptibles, en especial, aquella contaminación debida al tráfico rodado (61). La EPOC también se ha visto asociada a la TBC pulmonar, tal y como se describe en varios estudios. Uno de ellos se realizó en China incluyendo a 8.784 personas mayores de 50 años y en él se evidenciaba que aquellas personas que tenían antecedentes de haber sufrido TBC tenían mayor obstrucción al flujo aéreo, independientemente de otros factores (62). El principal factor de riesgo genético es el déficit de α_1 antitripsina (A_1AT), que predispone a una pérdida acelerada de parénquima pulmonar (63). Se considera que provoca el 1% de los casos de EPOC y el 2-4% de los casos de enfisema. Todo individuo con diagnóstico de EPOC debería tener al menos una determinación de A_1AT (64). Otros factores de riesgo que se han visto asociados a la EPOC son el sexo (mayor en hombres que en mujeres), la edad avanzada, las infecciones de repetición y la pertenencia a clases sociales más desfavorecidas (65).

2.3. FENOTIPOS DE LA EPOC.

La EPOC se considera una enfermedad multidimensional. El FEV_1 , es el parámetro funcional que categoriza su gravedad pero se ha mostrado insuficiente para expresar su heterogeneidad fenotípica y complejidad (66). Se

define como fenotipo aquellas características o conjunto de características de la enfermedad que son capaces de clasificar a los pacientes en subgrupos, otorgándoles unas consecuencias clínicas, un valor pronóstico y un tratamiento más individualizado (67-68). Los fenotipos no son necesariamente estáticos, son dinámicos, con posibilidad de cambios, tal y como demuestran los descritos en la EPOC. Clásicamente se describieron dos fenotipos: el enfermo conocido como “abotargado azul” de aspecto cianótico y pícnico, con tendencia a hematocrito elevado, edemas e insuficiencia cardiaca derecha, y el enfermo conocido como “soplador rosado” de aspecto caquéctico, labios fruncidos con espiración alargada y de coloración normal. Pero estos son los dos extremos poco frecuentes de la enfermedad (69). GesEPOC en 2012 definió 4 fenotipos diferentes (70): *1. No exacerbador, con enfisema o bronquitis crónica, 2. EPOC-asma, 3. Exacerbador con enfisema y 4. Exacerbador con bronquitis crónica.* Se define por *exacerbador* aquel paciente con EPOC que presenta dos o más exacerbaciones moderadas al año, que son aquellas que requieren de tratamiento con corticoides sistémicos o con antibióticos de forma ambulatoria, o aquel que presenta una exacerbación grave, que es aquella que requiere de hospitalización (71-72). Los pacientes exacerbadores presentan mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad. Por ello, es importante interrogar siempre al paciente acerca de la historia de exacerbaciones (73). Los *bronquítico crónicos* son los pacientes que presentan bronquitis crónica de forma predominante, definida como tos productiva y/o expectoración durante más de 3 meses al año durante más de 2 años seguidos (74). La hipersecreción bronquial se asocia con una mayor inflamación de la vía aérea, con una mayor frecuencia de infecciones y de exacerbaciones, y un porcentaje nada despreciable presenta

bronquiectasias en la TCAR (75-76). Los *enfisematosos* son aquellos pacientes en los que predomina la disnea, la intolerancia al ejercicio, tienen tendencia a un IMC bajo, datos de enfisema en la TCAR y datos funcionales de hiperinsuflación y de alteración en el test de difusión del monóxido de carbono (CO) (77-78). El fenotipo *mixto EPOC-Asma* es aquel que presenta una obstrucción no reversible al flujo aéreo pero tiene características de reversibilidad aumentada (79). Son pacientes con historia de tabaquismo y antecedentes de asma o con un patrón de inflamación bronquial característico de la misma, que, en reglas generales, presentan más exacerbaciones y peor calidad de vida pero mejor pronóstico (80). Se llegaron a proponer otros fenotipos (sistémico, declinador rápido y bronquiectasias (81)) pero no han quedado bien establecidos (82). La última actualización en fenotipos se ha producido con la reciente publicación de GesEPOC 2021 en la que se reconocen 3 fenotipos diferentes (41): 1. *No exacerbador*, 2. *Exacerbador eosinofílico* y 3. *Exacerbador no eosinofílico*. Se define como *no exacerbador* el paciente con EPOC que presenta como máximo una exacerbación al año y no requiere de hospitalización. El *exacerbador eosinofílico* se caracteriza por presentar eosinofilia periférica (>300 eosinófilos/ μ L) e historia de exacerbaciones (dos o más en el año previo o una que haya precisado de hospitalización). Y el *exacerbador no eosinofílico* es aquel paciente que cumple criterios de exacerbador, sin embargo, no presenta eosinofilia periférica.

2.4. EPIDEMIOLOGÍA Y COSTES DE LA EPOC.

La EPOC es una enfermedad con un fuerte impacto económico en parte debido a su importante infradiagnóstico que hace que muchos pacientes se diagnostiquen en estadios avanzados. En ellos existe mayor riesgo de exacerbaciones y de mortalidad (83). Según el estudio de Carga Mundial de Enfermedades (*Global Burden of Disease Study*) de 2016 de la OMS sitúa la prevalencia de EPOC en el mundo en 251 millones de casos (84).

El estudio IBERPOC (85) publicado en el año 2000 objetivaba una prevalencia de la EPOC en España del 9,1%, con una tasa de infradiagnóstico del 78,2%. Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15,0% en fumadores, 12,8% en exfumadores y 4,1% en no fumadores. El estudio EPISCAN (86), casi 10 años después, relataba una prevalencia del 10,2% entre los españoles de 40-80 años, siendo el doble en hombres que en mujeres, con un porcentaje de no diagnosticados del 73% (algo inferior al del estudio previo). Desde entonces no existían estudios con datos de prevalencia de EPOC en España, por lo que se decidió llevar a cabo el estudio EPISCAN II, con el objetivo principal de actualizar los datos a fecha de 2017 y poder comparar datos de distribución y de función pulmonar en las 17 Comunidades Autónomas, los cuales han sido recientemente publicados (87). Se trata de un estudio en el que participaron algo más de 9.000 sujetos. En él se objetivó que los casos con EPOC eran con mayor frecuencia varones, con un nivel educativo más bajo y con una mayor frecuencia de fumadores que aquellos que no tenía EPOC. Asimismo, con mayor frecuencia vivían solos, tenían mayor diagnóstico de

enfermedades respiratorias previas y más comorbilidades. Y se concluyó que el infradiagnóstico de la EPOC era del 74,7%.

En cuanto a la mortalidad, aunque es muy difícil de establecer con claridad dada la dificultad del sistema de codificación de enfermedades en los registros de mortalidad, la EPOC, tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, ya se sitúa como tercera causa de muerte en mundo según la GOLD. La cual además prevé un aumento importante en las siguientes décadas (38). La OMS, en cambio, en el año 2016 la situó como sexta causa de muerte y pronosticó que se posicionaría la tercera en el año 2030 (43).

Sin embargo, la mortalidad por EPOC en España ha experimentado una tendencia a la disminución durante la última década, tanto en hombres como en mujeres (88). Dado que se trata de una enfermedad crónica, progresiva y con importante consumo de recursos sanitarios, supone costes muy elevados. Se estima que el coste anual de la EPOC es de 750-1.000 millones de euros (89).

2.5. INFECCIÓN BRONQUIAL EN LA EPOC.

Aunque los mecanismos involucrados no se han esclarecido por completo, se sabe que el papel de las infecciones en la patogenia y en la progresión de la EPOC juega un papel importante. En una proporción nada despreciable de pacientes con EPOC clínicamente estables se aíslan MPP en muestras provenientes de sus vías respiratorias (90-91) y, aunque se desconoce la relevancia clínica en fase de estabilidad, se sabe que esto está asociado a un

incremento de la inflamación bronquial y sistémica, a un empeoramiento de la evolución y a un aumento de las exacerbaciones. Los MPP más frecuentemente aislados en la EPOC son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*. El aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* parece que se asocia a un incremento de la mortalidad de los pacientes con EPOC estable (92-93). Un reciente estudio llevado a cabo por nuestro grupo (94) analizó los factores asociados a un primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y aquellos que modulaban la persistencia de la misma en las vías respiratorias de pacientes con EPOC en fase de estabilidad y su relación con la mortalidad. Los factores de riesgo que se asociaron con un primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resultaron ser un alto consumo de tabaco acumulado, la existencia de obstrucción grave de la vía aérea, el antecedente de exacerbaciones graves, la existencia de un elevado nivel de fibrinógeno y, el más fuertemente asociado, el aislamiento previo de *Haemophilus influenzae* (OR 2,9 [IC 95%: 1,5-5,5]). Del mismo modo, los factores de riesgo que se asociaron a repetidos aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, fueron la presencia de bronquiectasias en la TCAR (OR 7,1 [IC 95%: 1,5-12,3]), y el antecedente de exacerbaciones graves. En cambio, el tratamiento con antibiótico inhalado tras un primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* tuvo un papel protector y reductor del riesgo de persistencia de aislamiento en los siguientes esputos. Por lo que se refería a la mortalidad, no se encontraron diferencias entre aquellos pacientes en los que no se había aislado *Pseudomonas aeruginosa* y aquellos con un único aislamiento. Sin embargo, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en más de una ocasión sí que se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (OR 1,2 [IC 95%: 1,1-1,4]).

Por lo tanto, la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y otros MPP en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC da lugar a una merma de los mecanismos de defensa del huésped y supone un importante estímulo para aumentar la inflamación en la vía aérea y modular las exacerbaciones, las cuales son causa importante de morbilidad y de mortalidad y determinan la calidad de vida de los pacientes (95). Se ha demostrado que los pacientes con exacerbaciones frecuentes tienen niveles de esputo inducidos más altos de IL-6 e IL-8 en fase de estabilidad que los pacientes con exacerbaciones poco frecuentes (96). Esto sugiere que los pacientes con exacerbaciones frecuentes pueden tener una mayor incidencia de IBC. Esta se define como el aislamiento de un mismo MPP en al menos 3 cultivos de esputo durante un mismo año, separadas al menos un mes entre sí, tal y como señala el reciente consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la IBC en pacientes con EPOC (97). A pesar de que las exacerbaciones frecuentes se asocian a un peor pronóstico (98), según dicho consenso, los casos de IBC no siempre necesitan tratamiento. Precisan tratamiento aquellos casos en los que se aísla *Pseudomonas aeruginosa* o aquellos casos que se asocian a una mayor tendencia a las exacerbaciones o a un deterioro acelerado de la enfermedad. El tratamiento se realizará (97) con macrólidos (azitromicina 500 mg al día/ 3 días por semana o azitromicina 250 mg diariamente) de forma prolongada durante un año, excepto en el caso de IBC por *Pseudomonas aeruginosa* en el que debe asociarse un antibiótico inhalado. El tratamiento debe ser reevaluado de forma periódica, revisando la posible aparición de efectos secundarios (99- 100). El uso de antibióticos inhalados no está justificado pero puede ser una alternativa válida en

aquellos pacientes con EPOC grave con exacerbaciones frecuentes e IBC, dada la experiencia bien conocida de la IBC en bronquiectasias.

Patel y cols. realizaron un estudio diseñado para evaluar la relación entre la IBC y la frecuencia, las características y el tiempo de evolución de la exacerbación en pacientes estables. Se objetivó que la presencia de IBC en fase de estabilidad se relacionaba con una mayor frecuencia de exacerbaciones, una mayor presencia de síntomas y una mayor purulencia en el esputo de los pacientes. Los niveles de IL-8 se relacionaban con el recuento bacteriano en el esputo. Por lo que la infección crónica modula el carácter y la frecuencia de las exacerbaciones (101).

Todo ello refuerza la idea de que la EPOC es una enfermedad heterogénea y compleja que precisa de un tratamiento individualizado y apropiado en cada caso. En este contexto algo que sigue siendo controvertido es el uso de CI en pacientes con EPOC, ya que por un lado reducen el riesgo de exacerbaciones en aquellos pacientes con más de 300 eosinófilos/ μ L y por otro aumentan el riesgo de neumonía, debido a su efecto inmunosupresor (102-103). Hasta ahora el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC tratados con CI se había relacionado con la edad avanzada, la obstrucción grave al flujo aéreo y el número reducido de eosinófilos circulantes, sin embargo, no se había prestado atención al hecho de que la IBC es frecuente en pacientes con EPOC. Acerca de ello nuestro grupo ha publicado un estudio en el que se ha objetivado que la IBC aumenta el riesgo de neumonía en pacientes con más de 100 eosinófilos/ μ L, en aquellos con menos de 100 eosinófilos/ μ L el riesgo de neumonía aumenta

independientemente de la presencia de IBC, y que el tratamiento con CI aumenta el riesgo de neumonía sólo en aquellos con menos de 100 eosinófilos/ μ L e IBC. Todo ello apoya la necesidad de monitorizar los niveles de eosinófilos en pacientes con EPOC así como la bacteriología del esputo para un mejor manejo de estos pacientes (41, 104). De este modo GesEPOC 2021 (41) justifica el uso de los CI (asociados a un β -adrenérgico de acción larga (LABA)) como primera opción de tratamiento en aquellos pacientes exacerbadores con eosinofilia (>300 eosinófilos/ μ L), ya que la respuesta a los CI es mayor en este grupo (105-107). A medida que las concentraciones disminuyen la eficacia también será menor (105-108).

3. EPOC Y BRONQUIECTASIAS.

3.1. GENERALIDADES.

La EPOC y las bronquiectasias son dos enfermedades de gran prevalencia en la población general. Se estima que en España hasta un 10% de los adultos padecen EPOC (109) (y este porcentaje se duplica en la población mayor) y un 1,5% de los hombres mayores de 65 años presentan bronquiectasias (110). Además son dos de las enfermedades más infradiagnosticadas de la vía aérea. No se han realizado grandes estudios epidemiológicos que permitan cuantificar la prevalencia exacta de las bronquiectasias, pero los estudios IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II concluyeron que existe en torno a un 75% de personas con EPOC sin diagnosticar (85-87). Por lo que no es difícil encontrar pacientes con EPOC con

antecedentes de infecciones respiratorias como TBC o neumonías que den lugar al desarrollo de bronquiectasias capaces de producir mayor sintomatología, empeorar la función pulmonar y el curso de la propia EPOC, y, del mismo modo, pacientes fumadores con diagnóstico de bronquiectasias en edades tempranas que acaben desarrollando EPOC. Ambas resultan muchas veces parecidas en cuanto a síntomas respiratorios ya que se caracterizan por presentarse con tos y expectoración crónica y presentan alteraciones similares en la función pulmonar (obstrucción fija al flujo aéreo) lo que dificulta saber cuánto contribuye cada una de ellas de forma individual. Una de las razones para el infradiagnóstico de las bronquiectasias es que suele confundirse con otras enfermedades de la vía aérea, como ocurre con la EPOC, dado que la tendencia es pensar en esta última ante un paciente fumador con tos y con expectoración. A ello se añade que la espirometría es una prueba muy accesible en cualquier medio sanitario, hecho que no ocurre con la TCAR, necesaria para el diagnóstico de bronquiectasias (111). Así, O'Brien y cols. observaron que un 33% de los pacientes remitidos desde atención primaria con el diagnóstico de EPOC (incluso con espirometrías que no demostraban obstrucción) tenían bronquiectasias radiológicas capaces de explicar su sintomatología (112). Por lo que, ante estos hallazgos, enfatizan en la necesidad de pensar en el diagnóstico de bronquiectasias y realizar un buen diagnóstico diferencial, ya que, a pesar de sus similitudes, existen rasgos diferenciales (113). La EPOC, más frecuente en varones, es raro que debute antes de los 40 años y está fuertemente relacionada con el humo del tabaco, mientras que las bronquiectasias son más frecuentes en mujeres, pueden aparecer a cualquier edad pero sobre todo lo hacen en mayores de 50 años y la etiología más frecuente es la postinfecciosa seguida de

las idiopáticas. La tos es productiva en ambas, pero en la EPOC el volumen del esputo es menor de 30 ml al día y este suele ser mucoso o mucopurulento. En las bronquiectasias suele exceder los 30 ml al día y suele ser más purulento. De igual modo se ha visto que puede ser que ambas enfermedades compartan mecanismo fisiopatológico, dado que existe una inflamación neutrofílica en ambas que aumenta en las exacerbaciones y disminuye tras tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. Esta disminución de la inflamación es más acusada en pacientes con EPOC. En pacientes con bronquiectasias siempre existe un componente residual inflamatorio que probablemente sea la causa de la progresión de las mismas (114). La inflamación neutrofílica podría ser la causa de la corticorresistencia relativa de ambas enfermedades. Con respecto a la inflamación no neutrofílica parece que en la EPOC existe un predominio de linfocitos T CD₈ (115) mientras que en las bronquiectasias parece que predominan los CD₄ (116-117) al igual que ocurre en el asma bronquial. Ello podría explicar que en las bronquiectasias exista mayor componente de hiperreactividad bronquial que en la EPOC (118). Con respecto a los pacientes con EPOC y bronquiectasias no existen estudios que evidencien cual es el componente inflamatorio pero parece que este es mayor que el existente en pacientes con EPOC sin bronquiectasias. Al compartir el mecanismo fisiopatológico, es lógico deducir que esta inflamación bronquial, sobre todo en los pacientes EPOC más graves, podría ser la causa de la dilatación bronquial y destrucción característica de las bronquiectasias (119), hallazgo radiológico presente en algunos pacientes con EPOC (en otros casos se puede observar enfisema o engrosamiento de la pared bronquial), y que se sabe que se relaciona con el pronóstico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento

(120-121). Con respecto al papel de la infección, resulta secundario en la EPOC mientras que en las bronquiectasias juega un papel fundamental. Las bacterias *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* están implicadas frecuentemente en ambas enfermedades, las micobacterias y los hongos son microorganismos poco prevalentes en EPOC pero en las bronquiectasias van adquiriendo una importancia creciente. En cuanto a la *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que en bronquiectasias supone un gran impacto en la calidad de vida (122), se asocia a una pérdida acelerada de la función pulmonar (123-125), a un mayor número y gravedad de exacerbaciones (126), a un incremento de la mortalidad (127) y, en definitiva, a un peor pronóstico, en pacientes con EPOC su papel es más incierto. Si bien algunos estudios han evidenciado un aumento de la mortalidad relacionada con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con EPOC (92-93). En la **Tabla 3** se muestra los rasgos diferenciales más importantes entre la EPOC y las bronquiectasias.

Tabla 3. Rasgos diferenciales más importantes entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias.

Rasgos diferenciales más importantes entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias	
Características	EPOC
Edad	Raro por debajo de los 40 años
Sexo	Más frecuente en varones
Etiología	Tabaco Biomasa
Antecedentes	Exposición crónica a humos y gases tóxicos
Tos productiva	Volumen moderado (<30-40 ml/día) Mucoso o mucopurulento
Auscultación pulmonar	Hemoptisis (carcinoma pulmonar o bronquiectasias)
Inflamación	Roncus o sibilancias Neutrófilos y macrófagos Linfocitos T CD ₈
Papel de la infección	Eosinofilia escasa en exacerbaciones Secundario
Bacterias implicadas más frecuentes	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Micobacterias y hongos	Poco frecuente
Papel <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Papel incierto ¿Marcador de bronquiectasias?
Patrón funcional	Obstrucción crónica al flujo aéreo Enfisema presente Escasa reversibilidad Hiperinsuflación pulmonar Disminución de la transferencia de CO (enfisema) Pérdida anual de 40-50 ml/año FEV ₁
	Obstrucción crónica al flujo aéreo Posible relación con enfisema Frecuente reversibilidad Frecuente hiperreactividad bronquial Transferencia de CO normal Pérdida anual de 40-50 ml/año de FEV ₁ Restricción en estadios finales

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CO: monóxido de carbono; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Fuente: Martínez- García MA, y cols. (113)

La mayoría de guías recomiendan un tratamiento específico para pacientes con EPOC en los que en el contexto de una exacerbación se aísla *Pseudomonas aeruginosa*. En algunos estudios se ha visto que el aislamiento de esta bacteria en muestras respiratorias es de hasta el 20% en pacientes EPOC estables (128-129). Esto se ha relacionado con un mayor número y gravedad de las exacerbaciones (130), una mayor obstrucción al flujo aéreo (131), hospitalizaciones recientes (y más frecuentes) y aislamiento previo de *Pseudomonas aeruginosa* (132), menor índice de BODE (133), necesidad de ventilación mecánica (134) y uso de corticoides sistémicos y antibióticos los meses previos (135). Se ha comprobado que el espacio bronquial dañado supone un nicho ecológico ideal para el crecimiento de MPP. Esto ocurre de forma muy significativa en las bronquiectasias pero también ocurre en la EPOC (136). Por lo tanto podría pensarse que, como *Pseudomonas aeruginosa* genera mayor grado de inflamación bronquial, basándonos en la hipótesis patogénica de Cole, los pacientes con EPOC y colonización por dicho microorganismo presentan mayor prevalencia de bronquiectasias (137). Sin embargo, no quedaba bien definida la actuación en los casos de IBC producida por otros microorganismos en EPOC hasta la publicación del Documento de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la IBC (97), el cual ha sido elaborado precisamente para crear respuestas acerca del manejo de pacientes con EPOC en los que se aíslan de forma puntual o persistente MPP. Este consenso recomienda como primera opción en caso de IBC en EPOC el uso de macrólidos (azitromicina 500 mg/3 días por semana o azitromicina 250 diariamente) durante largos periodos, normalmente durante de un año, recomendando la reevaluación de dicho tratamiento de forma periódica, dado los posibles efectos secundarios

que pueden surgir del mismo. Aunque no es necesario en todos los casos, sólo en aquellos casos de EPOC con IBC y múltiples exacerbaciones (al menos 3 al año) a pesar de un tratamiento adecuado.

3.2. PREVALENCIA DE EPOC EN BRONQUIECTASIAS.

Entre las enfermedades asociadas a bronquiectasias cada vez aparece la EPOC con más fuerza. Hasta hace pocos años no se nombraba a la EPOC como enfermedad generadora de bronquiectasias. Así ocurrió con los estudios de Pasteur y cols. en el año 2000 (138), de King y cols. en el año 2006 (139) y de Shoemark y cols. en el año 2007 (140). Sin embargo, un estudio publicado en el año 2013 por Anwar y cols. objetivaron que de los 189 pacientes incluidos con bronquiectasias el 23% presentaba EPOC como una enfermedad asociada (141). Esto se confirmó en estudios posteriores más potentes con mayor número de pacientes, como el de Lonni y cols. (142) realizado con 1.258 pacientes en el que se observó una prevalencia de EPOC del 15% en pacientes con bronquiectasias. La EPOC se sitúa, por tanto, entre las enfermedades asociadas más frecuentemente a las bronquiectasias, englobadas en las bronquiectasias asociadas a enfermedades respiratorias (junto con el asma y el déficit de A₁AT), las cuales son la tercera causa más frecuente de bronquiectasias tras las causas idiopáticas y las postinfecciosas. Estas últimas suponen un 30% de las causas generadoras de bronquiectasias y a su vez pueden ser de causa bacteriana, vírica, tuberculosa, debidas a micobacterias no tuberculosas (MNT) y a hongos. Por detrás de ellas encontramos otras causas menos frecuentes de bronquiectasias como son las enfermedades sistémicas, tales como la artritis

reumatoide, el lupus, o la sarcoidosis, que suponen entre el 1,4-3,8% de las causas de bronquiectasias. Y, todavía con menor frecuencia que las anteriores se encuentran la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las discinesias ciliares, las causas obstructivas locales como tumores o cuerpos extraños, las bronquiectasias producidas en los pacientes trasplantados y las bronquiectasias producidas por causas inflamatorias como el reflujo gastroesofágico, la inhalación de tóxicos o drogas.

En el año 2017 se publicó un análisis del Registro Español de Bronquiectasias que comprendía 2.047 pacientes en el que se demostró que el 7,8% de pacientes con bronquiectasias presentaba EPOC asociada (143).

3.3. PREVALENCIA DE BRONQUIECTASIAS EN EPOC.

En diversos estudios realizados en los últimos años se analizó la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC y se observó una marcada variación de la misma que oscila entre el 4 y el 72% según la serie analizada. En la **Tabla 4** se describen las características y resultados de los principales estudios que han valorado mediante TCAR la prevalencia de las mismas (112, 144-167). Las disparidades encontradas pueden deberse a varias razones. Principalmente los resultados dependerán de los criterios de selección de los pacientes, ya que en algunos estudios únicamente se admitían pacientes con EPOC grave (y por tanto con mayor susceptibilidad a asociarse a bronquiectasias) y en varios se permitían incluir pacientes durante una exacerbación. La metodología utilizada en cada uno de ellos o si el objetivo del

estudio estaba relacionado o no con el análisis de bronquiectasias también influyó. Otro factor que puede verse involucrado es el criterio radiológico utilizado para el diagnóstico de bronquiectasias. Existen varios criterios, y aunque los más extendidos son los de Naidich y cols., no han sido utilizados de forma uniforme en todos los estudios (168). En la **Tabla 5** y **Figura 2** se describen los criterios de Naidich y cols. (169). Se debe tener en cuenta que muchos de estos estudios excluían a pacientes previamente diagnosticados de bronquiectasias y a aquellos con bronquiectasias en un único segmento pulmonar, ya que este último es un hallazgo frecuente en personas mayores y en fumadores, aunque no tengan obstrucción en vías aéreas (170). Por lo tanto, de los estudios revisados en la literatura sólo 8 muestran similar metodología, consistente en inclusión de pacientes con EPOC en fase estable a los que se les realiza una TCAR para buscar expresamente la presencia de bronquiectasias y analizar cuál es el impacto de las mismas. En ellos el rango de prevalencia ya es más estrecho, situándose entre el 14-52%.

De todos ellos podemos concluir que aquellos estudios que utilizaron la TCAR para buscar bronquiectasias (y no para cuantificar el grado de enfisema u otras alteraciones morfológicas) son los que revelaron prevalencias más altas de bronquiectasias, que las bronquiectasias que se desarrollan en pacientes con EPOC suelen ser cilíndricas, con tendencia a presentarse en lóbulos inferiores y no suelen tener causa aparente (excepto la propia asociación con la EPOC), y que dichas bronquiectasias no suelen ser visibles en radiografías simples de tórax, por lo que se necesita de la TCAR para el diagnóstico de las mismas. En cualquier caso, parece existir una relación lineal entre la gravedad de la EPOC y

la prevalencia de bronquiectasias, de forma que aproximadamente la mitad de los pacientes con EPOC grave las presentan, si bien es cierto que los EPOC más graves suelen ser ancianos y en ellos podría estar sobreestimada la prevalencia de bronquiectasias, ya que se ha objetivado que hasta casi un 20% de personas sanas, nunca fumadoras y con una edad promedio de 68 años presenta dilataciones bronquiales atribuibles únicamente a la edad (159).

Tabla 4. Características de los principales estudios que describen la prevalencia de bronquiectasias de pacientes con EPOC

ESTUDIO / AÑO	NÚMERO	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIO DE SELECCIÓN EPOC	EDAD (AÑOS) / GÉNERO	OBJETIVO PRINCIPAL	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CRITERIOS Y GRAVEDAD	TÉCNICA DE IMAGEN	CRITERIOS DE BRONQUIECTASIAS	PREDOMINO DE BRONQUIECTASIAS	PRINCIPALES RESULTADOS RELACIONADOS CON BRONQUIECTASIAS
O'Brien y cols. (2000) (112)	110	Seguimiento prospectivo a 2 años	EPOC diagnosticados en atención primaria con exacerbación	66,5 años/ 58% varones	Diagnóstico de EPOC en atención primaria	Según los criterios de la BTS: No EPOC: 30%; Leve: 18%; Moderada: 33%; Grave: 19%	TCAR consecutivas	Naidich y Hansell	29% Quístico: 15,5% Varioso: 12,5% Tubular: 72%	- Aumento de la purulencia del esputo - Descenso del FEV1 en bronquiectasias quísticas
Patel y cols. (2004) (144)	54	Seguimiento prospectivo de 1.197 días	EPOC estable moderada-grave	69 años	Prevalencia y extensión de bronquiectasias y enfisema	Criterios de la ATS/ERS	TCAR consecutivas	Naidich (diagnóstico) y Smith (clasificación)	50% 66,7% lóbulos inferiores	-Aumento de la inflamación de las vías respiratorias y carga bacteriana -Exacerbaciones prolongadas
Roche y cols. (2007) (145)	118	Seguimiento prospectivo a 2 años	EPOC hospitalizados	68,4 (12,1)/74% varones	Análisis del esputo	Según la GOLD: FEV1 40,2%	TCAR consecutivas en 98% de pacientes	Bronquios/vasos (diámetro) > 1	19,8%	- Cultivo de esputo positivo
García-Vidal y cols. (2009) (146)	188	Seguimiento prospectivo a 16 meses	EPOC hospitalizados (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	72,1 años/94,7% varones	Factores de riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en exacerbación de EPOC	Según la GOLD: GOLD II 34,6% GOLD III 50,5% GOLD IV 14,9% FEV1: 44%	TCAR aleatorizada en 1 de cada 2 pacientes	Naidich	52%	Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es más frecuente en pacientes con peor BODE, hospitalizaciones previas, tratamiento previo con corticoides y aislamiento previo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Agusti y cols. (2010) (147)	2164	Seguimiento prospectivo a 3 años	EPOC estable de la cohorte ECLIPSE GOLD II-IV (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	63,4 (7,1)/ 65% varones	Caracterización de la heterogeneidad de la EPOC	GOLD: GOLD II: 44,1% GOLD III: 42,1% GOLD IV: 13,7% FEV1: 48,3%	TCAR consecutivas de baja dosis	No hay criterios disponibles	4% Estadio II: 1%-2% Estadio III: 3%-6% Estadio IV: 7%-9%	-Analizar la cuantificación del enfisema
Bafadhel y cols. (2011) (148)	75	Sección transversal	EPOC estable con TC previa	67 (43-88)/ 58% varones	Fenotipos de la EPOC	GOLD FEV1: 46%	TCAR no consecutivas	Naidich	27%	- No relación con función pulmonar, exacerbaciones ni carga bacteriana
Martínez-García y cols. (2011) (149)	92	Seguimiento prospectivo a 3 años	EPOC estable moderada a grave (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	71,3 (9,3)/ 99% varones	Factores asociados con bronquiectasias	GOLD Moderado: 44,6% Grave: 55,4%	TCAR consecutivas	Naidich. Más de un segmento	57,6% 34,7% moderado 72,5% grave 90,6% cilíndricas 60,4% lóbulos inferiores	-Factores de riesgo para bronquiectasias fueron EPOC grave, aislamiento de MPP, y al menos un ingreso hospitalario en el año anterior

ESTUDIO / AÑO	NÚMERO	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIO DE SELECCIÓN EPOC	EDAD (AÑOS) / GÉNERO	OBJETIVO PRINCIPAL	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CRITERIOS Y GRAVEDAD	TÉCNICA DE IMAGEN	CRITERIOS DE BRONQUIECTASIAS	PREDOMINIO DE BRONQUIECTASIAS	PRINCIPALES RESULTADOS RELACIONADOS CON BRONQUIECTASIAS
Arram y Elrakhaw (2012) (150)	69	Sección transversal	EPOC estable de moderada a grave (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	59,4-60,4/95% varones	Incidencia de bronquiectasias	GOLD FEV1 56% moderado FEV1 45% grave	TCAR consecutivos	No hay criterios disponibles	47,8% moderado 31,3% grave 82% cilíndrico 67% lóbulos inferiores 7,3% bilaterales	- Exacerbaciones graves - Tiempo de recuperación - Disminución del FEV1 - Colonización bacteriana
Stewart y cols. (2012) (151)	3752	Prospectivo	EPOC estable GOLD II-IV	62,8-65,5/55% varones	Prevalencia e impacto clínico de las bronquiectasias	GOLD	TC consecutivos	Evaluación visual	20,8% GOLD II: 18,8% GOLD III: 24% GOLD IV: 24%	- Edad avanzada, exacerbaciones, BODE y estadio GOLD
Martínez García y cols. (2013) (152)	201	Seguimiento prospectivo a 48 meses	EPOC estable de moderada a grave (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	70,3 (8,9)/ 90,5% varones	Valor pronóstico de las bronquiectasias	GOLD GOLD II: 49,2% GOLD III: 42,3% GOLD IV: 8,5% FEV1: 49%	TCAR consecutivos	Naidich. Más de un segmento. Bhalia (clasificación)	57,2% cilíndricas 87% lóbulos inferiores 8,3 puntuación Bhalia	Aumento de la mortalidad, exacerbaciones, aislamientos bacterianos (incluidos los niveles de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) y PCR
Tulek y cols. (2013) (153)	80	Sección transversal	EPOC estable (excluyendo diagnóstico de bronquiectasias o evidencia clínica)	68 (8)/95% varones	Fenotipos radiológicos de la EPOC	GOLD FEV1: 57,1% moderado; 46% grave; 30%	TCAR consecutivos	Naidich. Bhalia modificado (clasificación)	33,8% 40% en pacientes moderados-graves	- Aumento de las exacerbaciones, puntuación Bhalia, PCR y VSG - Disminución del FEV1
Gallgo y cols. (2014) (154)	118	Seguimiento prospectivo a 1.003 (306) días	Exacerbación de EPOC con fenotipo exacerbador	69,5 (8,2)/ Predominantemente varones	Prevalencia y factores de riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GOLD FEV1: 34% GOLD IV: 60%	TCAR consecutivos	Naidich (diagnóstico) y Smith (clasificación). Puntuación ≤ 1 se consideró normal	47% 52% solamente en lóbulos inferiores 25% en más de cuatro lóbulos	- Puntuación ≤ 5 era factor de riesgo para aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - La mortalidad fue mayor en el grupo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - La colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoides se asoció con bronquiectasias (puntuación > 5)

ESTUDIO / AÑO	NÚMERO	DISÑO DEL ESTUDIO	CRITERIO DE SELECCIÓN EPOC	EDAD (AÑOS) / GÉNERO	OBJETIVO PRINCIPAL	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, CRITERIOS Y GRAVEDAD	TÉCNICA DE IMAGEN	CRITERIOS DE BRONQUIECTASIAS	PREDOMINIO DE BRONQUIECTASIAS	PRINCIPALES RESULTADOS RELACIONADOS CON BRONQUIECTASIAS
Gatheral y cols. (2014) (155)	406	Retrospectivo	Primera hospitalización por EPOC	71 (11)/ 56% varones	Impacto de las bronquiectasias en los resultados clínicos	ICD- 10ª revisión Código J440/1/8/9	TCAR no consecutiva (406/2.414). No todos CT (41%)	Naidich	69% Menor (40%) Leve (29%) Moderado (22%) Grave (8%) Aumento con la edad y el género masculino	- La gravedad de bronquiectasias se correlaciona con el engrosamiento de la pared bronquial pero no con enfisema - Bronquiectasias se relacionan con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y aislamiento de MNT. hospitalizaciones, índice de Charlson más bajo y días de hospitalización pero no con supervivencia.
Jairam y cols. (2015) (156)	338	Seguimiento prospectivo a 4,4 años	EPOC sin exacerbaciones previas y TC realizada por causas no respiratorias	71 (61-76)/ 54% varones	Hallazgos incidentales en el TC y riesgo de hospitalización o muerte por exacerbación de la EPOC	GOLD	TC no consecutivos	Criterios de la sociedad Fleischner (diagnóstico). Sistema visual de clasificación basado en el lóbulo (0-3 puntos por lóbulo)	32.5% Puntuación=1: 14% Puntuación=2: 9% Puntuación>2: 9%	Sin relación con exacerbaciones futuras o muertes
Mao y cols. (2015) (157)	896	Seguimiento retrospectivo a 21 meses	EPOC estable (solo en caso de CT previo)	66,2 (9.6)/ 85% varones	Valor pronóstico de las bronquiectasias	GOLD	TCAR no consecutivos	Naidich	34,70%	- Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Mayor mortalidad por todas las causas
Da Silva y cols. (2016) (158)	65	Seguimiento retrospectivo a 2,5 años	EPOC estable (excluyendo diagnóstico previo de bronquiectasias)	64,2 (8.5)/ 66% varones	Fenotipos de la EPOC por TCAR	GOLD	TCAR consecutivos	Sistema Bhalia	33,80%	Sin relación con variables funcionales

ESTUDIO / AÑO	NÚMERO	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIO DE SELECCIÓN EPOC	EDAD (AÑOS) / GÉNERO	OBJETIVO PRINCIPAL	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CRITERIOS Y GRAVEDAD	TÉCNICA DE IMAGEN	CRITERIOS DE BRONQUIECTASIAS	PREDOMINO DE BRONQUIECTASIAS	PRINCIPALES RESULTADOS RELACIONADOS CON BRONQUIECTASIAS
Tan y cols. (2016) (159)	451	Seguimiento prospectivo	EPOC estable (cohorte canadiense)	62,8-69 / 46%-50% varones	Anormalidades en TCAR	Valores espirométricos (límite inferior de la normalidad)	TCAR no consecutivos	Criterios de la sociedad Fleischner	Leve: 14,1% Moderado: 22,2% Grave: 35,1%	- Bronquiectasias se relacionan con mayor disnea, tos crónica y sibilancias - Puntuación del ≥ 10 no se relaciona con la frecuencia de exacerbaciones
Kawamatzwong y cols. (2018) (160)	72	Transversal de 1 año	EPOC estable	72,4 años / 86,11% varones	Relación de bronquiectasias con frecuencia, gravedad y exacerbación EPOC	GOLD	TCAR	Fleischner	62,07%	La presencia de bronquiectasias se relaciona con exacerbaciones frecuentes y hospitalización
Due y cols. (2018) (161)	480	Seguimiento retrospectivo a 3,5 años	EPOC estable	69,5 años / 76% hombres	Coexistencia EPOC- bronquiectasias factor de riesgo para mayor tamaño arteria pulmonar	GOLD	TCAR	Naidich	35%	La coexistencia EPOC- bronquiectasias se asocia a mayor tamaño arteria pulmonar
Bak y cols. (2018) (162)	127	Transversal	EPOC moderada - grave	71,5 años / 84,3% varones	Extensión bronquiectasias en EPOC moderada - grave	GOLD	TCAR	Naidich	57,50%	Bronquiectasias se asocia a menor IMC, antecedentes de TBC y menor reversibilidad
Due y cols. (2018) (163)	1.739	Seguimiento retrospectivo a 3,5 años	EPOC estable durante 12 meses	68,57 años / 79,8% varones	Relación enfisema- bronquiectasias	GOLD	TCAR	Naidich	8,10%	- EPOC- bronquiectasias presentan más riesgo de complicación y peor función pulmonar - Bronquiectasias más frecuentes a mayor gravedad EPOC y con índice de enfisema más elevado

ESTUDIO / AÑO	NÚMERO	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIO DE SELECCIÓN EPOC	EDAD (AÑOS) / GÉNERO	OBJETIVO PRINCIPAL	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CRITERIOS Y GRAVEDAD	TÉCNICA DE IMAGEN	CRITERIOS DE BRONQUIECTASIAS	PREDOMINO DE BRONQUIECTASIAS	PRINCIPALES RESULTADOS RELACIONADOS CON BRONQUIECTASIAS
Sánchez - Muñoz y cols. (2019) (164)	386.646	3 periodos de 3 años	EPOC agudizada	75 años / 85,47% varones	Características de pacientes hospitalizados por AEPOC en función de con/sin bronquiectasias	Sin datos	Sin datos	Sin datos	5,09%	- Mayor ingresos por AEPOC con BQ en hombres - Sin cambios en la mortalidad con/sin bronquiectasias
Yu y cols. (2019) (165)	133	Seguimiento prospectivo a 2 años	EPOC moderada - grave	70,18 años	Incidencia y características de las bronquiectasias en EPOC	GOLD	TCAR	Índice broncoarterial >1 Visualización de bronquios periféricos a menos de 1 cm de la pleura costal	32,30%	- Bronquiectasias más frecuentes en LII, lóbulo y LM - Factores asociados con bronquiectasias
Heragana Hall y cols. (2019) (166)	767	Seguimiento retrospectivo a 5 años	EPOC estable	57,5 años / 50,39% varones	Características clínicas y demográficas aborígenes australianos con EPOC Evaluar frecuencia de EPOC	EPOC según criterios clínicos	RxTórax y TCAR	Sin datos	31,80%	IMC más bajo, tos productiva y mayor frecuencia de hospitalizaciones en EPOC con bronquiectasias asociadas
Nowinski y cols. (2019) (167)	288	Sección transversal (análisis post-hoc de forma prospectiva)	EPOC hospitalizados	71,8 años / 64,5% varones	Evaluar frecuencia de bronquiectasias e influencia de las bronquiectasias en las comorbilidades EPOC	GOLD y guías locales	TCAR	BTS	10,10%	- Aumento del aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en EPOC con bronquiectasias - No se confirmó influencia de bronquiectasias en comorbilidad

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BTS: British Thoracic Society; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IMC: índice de masa corporal; T6MM: test de 6 minutos marcha; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; BODE: BMI, obstruction, dyspnea, exercise; PCR: proteína C Reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; MNT: micobacterias no tuberculosas; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; TBC: tuberculosis; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

Tabla 5. Signos radiológicos de bronquiectasias.

CRITERIOS DE NAIDICH
SIGNOS DIRECTOS
1. Dilatación bronquial: índice broncoarterial mayor de 1 <ol style="list-style-type: none"> a. Anormalidad del contorno bronquial b. Signo del anillo de sello (corte transversal) c. Raíl de tranvía (corte horizontal) d. Ristra de perlas (corte horizontal) e. Quistes arracimados
2. Falta de afilamiento bronquial más de 2 cm distal a la bifurcación
3. Visualización de bronquios periféricos <ul style="list-style-type: none"> - A menos de 1 cm de la pleura costal - En contacto con la pleura mediastínica
SIGNOS INDIRECTOS
1. Engrosamiento peribronquial
2. Impactos mucoides
3. Estructuras tubulares o en forma de Y
4. Opacidades redondeadas o ramificadas (corte transversal)
5. Niveles hidroaéreos
6. Patrón de mosaico
7. Nódulos centrolobulillares, nódulos en árbol en brote
8. Áreas focales de atrapamiento aéreo
9. Atelectasias/consolidación

Fuente: Webb y cols. (169)

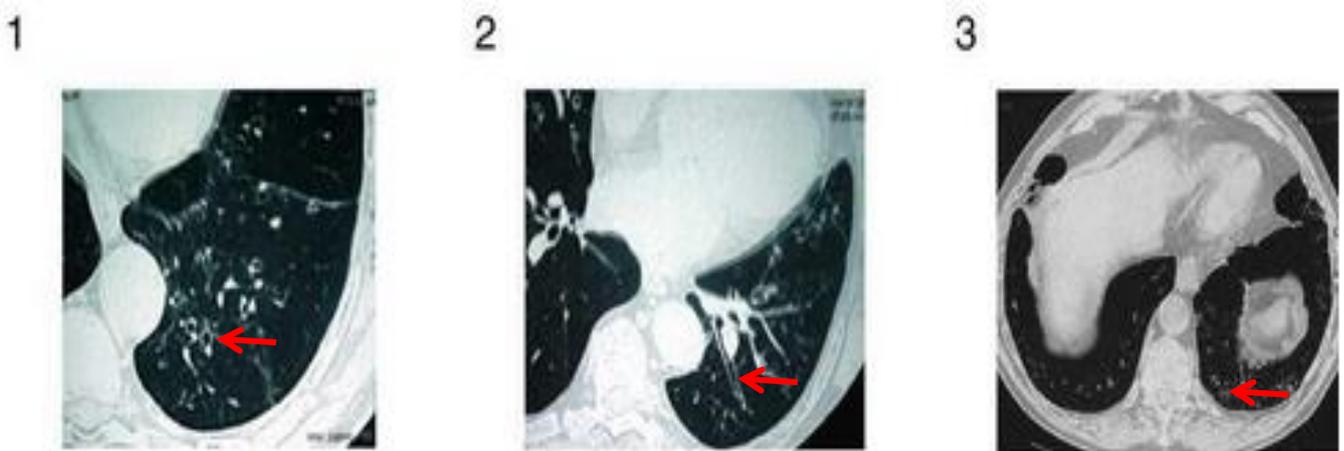


Figura 2. Imágenes de los 3 criterios principales o signos directos de Naidich y cols.

Fuente: Webb y cols. (169), con permiso.

3.4. EL FENOTIPO EPOC-BRONQUIECTASIAS.

Ligado al incremento del uso de la TCAR en pacientes con sintomatología respiratoria cada vez se diagnostican más pacientes de bronquiectasias. Entre las etiologías mejor caracterizadas se encuentra la idiopática, la congénita, la postinfecciosa y la inmunológica, pero la ligada a otras entidades respiratorias, como el asma o la EPOC, cada vez va tomando más forma. La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC es mayor cuanto mayor es la gravedad de la EPOC del mismo modo que las bronquiectasias aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con EPOC de lo que ocurre en la población general, por lo que la asociación entre ambas enfermedades es evidente, tal y como se muestra en la **Figura 3**. Martínez-García y cols. observaron en una serie de 91 pacientes con EPOC moderada-grave en fase de estabilidad que el 57,6% presentaban bronquiectasias radiológicas las cuales se asociaban a obstrucción grave al flujo aéreo, presencia de MPP en esputo y a al menos una hospitalización por exacerbación de EPOC en el año previo (81). Hallazgos similares se encontraron en un 50% de pacientes con EPOC en un estudio realizado en el este de Londres por Patel y cols. (101). Por lo que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC no responde a una mera casualidad, sino que genera una serie de circunstancias que hacen pensar que posiblemente nos encontramos ante la existencia de un subgrupo especial de pacientes. De acuerdo con los hallazgos de Martínez-García y cols. (81) la presencia de bronquiectasias se asocia con mayor aislamiento de MPP, especialmente de *Pseudomonas aeruginosa*, y, del mismo modo, las bronquiectasias quizás pueden predecir un mayor índice de

exacerbaciones y modular el efecto, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones en pacientes con EPOC tal y como describieron Wedzicha y Hurst ya en el año 2007 (171).



Figura 3. Imagen de TCAR en la que se observa enfisema difuso con bronquiectasias varicosas en el lóbulo inferior derecho y bronquiectasias tubulares en el lóbulo inferior izquierdo.

Fuente: Kawamatawong y cols. (160), con permiso.

Por qué algunos pacientes con EPOC desarrollan bronquiectasias y otros no seguramente dependa de la diferente predisposición genética de cada uno de ellos a las infecciones de repetición y a la colonización por MPP, con la consecuente inflamación de la vía aérea, y a una inapropiada respuesta del sistema inmune. Esto puede hacer que se perpetúe el círculo infección-inflamación que acaba condicionando la destrucción de la pared bronquial y el desarrollo de bronquiectasias. Las alteraciones genéticas que se relacionan con este subgrupo de pacientes son desconocidas, pero existen diferentes moléculas

que parecen estar implicadas en la existencia de esa tendencia a la inflamación e IBC (172-174).

Existe suficiente evidencia de que los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentan unas connotaciones clínicas diferentes. Tienden a ser más mayores (175-176), habitualmente hombres (177), y con mayor historia de tabaquismo, que aquellos EPOC sin bronquiectasias. También tienen tendencia a un menor IMC (175, 177), a una mayor producción de esputo y una mayor purulencia del mismo (130). Presentan una mayor inflamación de la vía aérea y sistémica, una mayor disnea (177), una menor capacidad de ejercicio (175) y, en definitiva, una peor calidad de vida (175). Sin embargo, la asociación más reconocida es aquella relacionada con una mayor frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, identificada inicialmente por Patel y cols. (176) y confirmada posteriormente en otros estudios (112, 133). Todos estos signos y síntomas son muy similares a aquellos que pueden presentarse en el EPOC fenotipo infeccioso y quizás haya una superposición entre ambos. De hecho, se ha especulado que el fenotipo EPOC-bronquiectasias quizás sea un subfenotipo o una evolución dentro del fenotipo infeccioso (**Figura 4**) (176). De la misma manera, los EPOC que presentan bronquiectasias confirmadas radiológicamente también presentan diferencias en los aspectos microbiológicos. En sus esputos se aíslan con más frecuencia MPP, particularmente *Pseudomonas aeruginosa* (1,133).

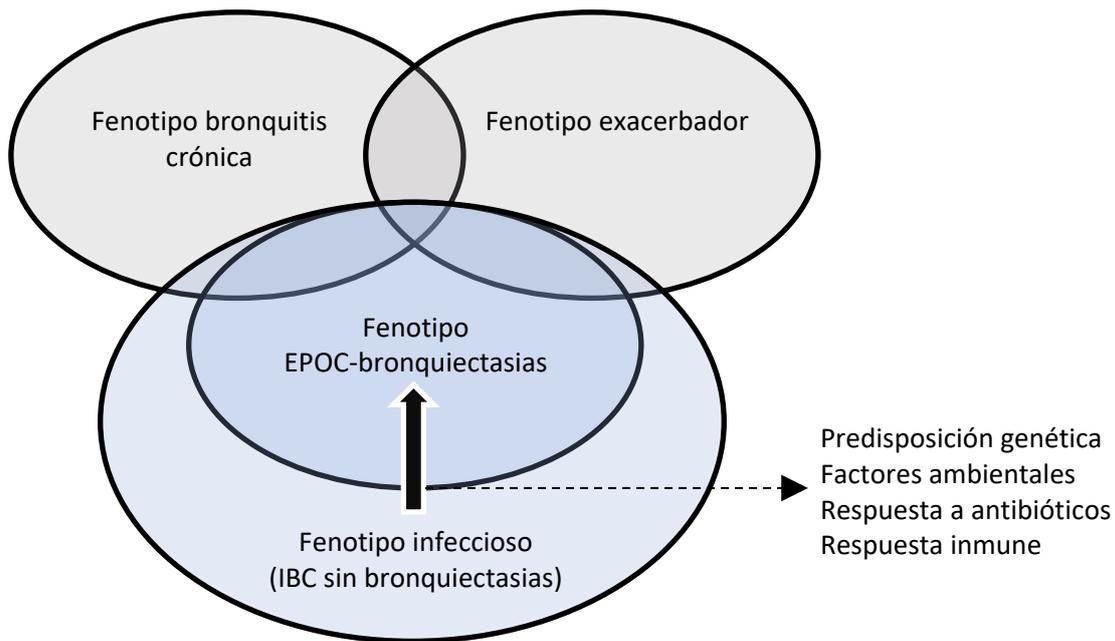


Figura 4. Relación entre el fenotipo EPOC-bronquiectasias y los fenotipos bronquitis crónica, exacerbador e infeccioso.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBC: infección bronquial crónica

Funcionalmente también existe un acuerdo significativo que relaciona la gravedad de la obstrucción bronquial con una mayor prevalencia de bronquiectasias (112, 150-152, 154). Del mismo modo, la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC también se asocia con un incremento de la inflamación local y sistémica. Este subgrupo de pacientes presenta una mayor concentración de IL-6 e IL-8 en esputo, así como un mayor incremento de PCR y de VSG en sangre periférica y una menor concentración de albúmina que aquellos EPOC sin bronquiectasias (152, 155).

La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se relaciona con más exacerbaciones y la mayoría de ellas son de perfil infeccioso. Por tanto, estos pacientes no se encuentran tratados de forma adecuada únicamente con

los broncodilatadores de uso común en la EPOC. Incluso los pacientes con triple terapia broncodilatadora sufren frecuentes exacerbaciones (178). No existen estudios acerca del tratamiento adecuado para pacientes EPOC con bronquiectasias, ya que en los estudios acerca de fármacos para la EPOC la presencia de bronquiectasias supone un criterio de exclusión. Por lo tanto no se pueden formular recomendaciones a este respecto, si bien habría que prestar especial atención a la parte antiinflamatoria y antibiótica del tratamiento. El uso de CI podría estar asociado con un incremento de la carga bacteriana bronquial de estos pacientes (179), de hecho los CI no están recomendados en el tratamiento de las bronquiectasias (180) y tampoco en la EPOC, excepto en aquellos pacientes exacerbadores y que presenten niveles elevados de eosinófilos en sangre y/o signos o síntomas de elevada hiperreactividad bronquial (41, 181), en cuyo caso se deben usar a la mínima dosis posible. Los fármacos por tanto a tener en cuenta deben ser aquellos que actúan frente a la inflamación neutrofílica característica de los pacientes con ambas enfermedades como los macrólidos y el roflumilast. (182). En los pacientes en los que coexisten ambas enfermedades (especialmente en aquellos con IBC por *Pseudomonas aeruginosa* y múltiples exacerbaciones), el uso de antibióticos inhalados (que tienen la ventaja de poder proporcionar concentraciones elevadas del fármaco en las vías aéreas durante largos periodos de tiempo con escasos efectos secundarios (183)) debe aplicarse siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales de bronquiectasias.

Por todo ello, la correcta identificación de bronquiectasias en pacientes con EPOC, permite tratar ambas enfermedades, siguiendo las guías de cada una de ellas (3, 38, 41), dirigiendo el objetivo al mejor control de la infección aguda y crónica bronquial (170).

3.5. RELACIÓN DE CAUSALIDAD EPOC-BRONQUIECTASIAS.

Si la EPOC es un factor de riesgo para desarrollar bronquiectasias es motivo de controversia, ya que para ello es necesario que se cumplan varios factores. Por un lado se necesita una intensa asociación entre ambas enfermedades, cosa que confirmaron dos metaanálisis recientes. En ellos se concluyó que existe un importante vínculo entre la presencia de bronquiectasias y la EPOC, el número de exacerbaciones y la presencia de MPP, especialmente la *Pseudomonas aeruginosa* (184-185). Por otro lado es necesario demostrar una relación temporal entre ambas enfermedades, es decir, poder comprobar la existencia de bronquiectasias en pacientes que previamente no las presentaban. Ello sólo sería posible mediante estudios a largo plazo en los que se realizaran TCAR secuenciales a pacientes con EPOC sin bronquiectasias en los que se objetivara con el tiempo la aparición de estas sin otra causa que las justificara. También se precisa que pueda cumplirse el efecto dosis-respuesta, en el que a mayor gravedad de la EPOC fuera mayor la prevalencia de bronquiectasias (81, 147, 150-154), (**Figura 5**). La mayoría de estudios son consistentes en este terreno, objetivando no sólo una prevalencia alta de bronquiectasias cuanto mayor es la gravedad de la EPOC, sino que además están de acuerdo en las características de las bronquiectasias que se generan en este subgrupo de

pacientes, describiéndolas como cilíndricas, bilaterales y basales (1,81,152, 154). Pero ha sido en un estudio recientemente publicado por nuestro grupo (186), en el que se ha realizado una TCAR de control tras 8,5 años de mediana de seguimiento a pacientes con EPOC moderada-grave, en el que se ha podido objetivar que en el 27,3% de los pacientes no se desarrollaron bronquiectasias, el 36,4% permanecieron estables, el 16,9% aumentaron en tamaño o extensión y en el 19,5% de los pacientes las bronquiectasias aparecieron “de novo” en el transcurso de esos años. Lo cual demuestra que la historia natural de las bronquiectasias en pacientes con EPOC es muy heterogénea. Por otra parte este mismo estudio ha demostrado que la presencia de esputo purulento, la frecuencia de las exacerbaciones que requirieron hospitalización y el aislamiento de MPP durante el seguimiento de los pacientes fueron los factores de riesgo independientes para la aparición de bronquiectasias o para la progresión de las ya existentes a lo largo del tiempo.



Figura 5. TCAR de un paciente con EPOC que en 2007 presentaba un FEV₁ del 49% y frecuentes exacerbaciones pero sin bronquiectasias (A) y 8 años más tarde presentaba un FEV₁ del 29% y bronquiectasias bibasales cilíndricas (B).

Fuente: Martínez-García MÁ y cols. (170), con permiso.

3.6. PRONÓSTICO DE BRONQUIECTASIAS EN LA EPOC.

Varios estudios demostraron una elevada prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave, la cual se vio asociada a un incremento de la inflamación bronquial, a una mayor frecuencia, a mayor duración y a una mayor intensidad de las exacerbaciones y a una mayor frecuencia de IBC causada por MPP (1,112,133). Por otro lado, estudios como los de Patel y cols. (144) y Martínez-García y cols. (81), en el año 2004 y 2011 respectivamente, sugerían que los pacientes con EPOC que presentan bronquiectasias tenían peor pronóstico, hallazgo que parecía que se relacionaba con una mayor tasa de mortalidad. Un estudio publicado en el año 2013 por nuestro grupo de investigación arrojó más luz sobre dicho tema (152). El objetivo de dicho estudio fue precisamente el de objetivar el valor pronóstico de la

existencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave. Se trató de un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en el que se incluyeron 227 pacientes (de los cuales fueron válidos 201 para el análisis final) diagnosticados de EPOC moderada-grave en la consulta de dos especialistas en neumología entre enero 2004 y febrero de 2007. La EPOC fue definida siguiendo los criterios de la GOLD como un ratio entre el FEV₁ y la FVC inferior a 0,7 postbroncodilatador en un paciente con un hábito tabáquico mayor de 10 paquetes/año. Se definieron como moderados aquellos pacientes con un FEV₁ postbroncodilatador entre el 80% y el 50%, graves si se encontraban entre el 50% y el 30%, y muy graves si el FEV₁ se encontraba por debajo del 30%. Quedaban excluidos aquellos pacientes diagnosticados previamente de bronquiectasias y aquellos con otras enfermedades de vías aéreas como asma. En todos ellos se realizó una TCAR en el que se cuantificaba el grado de enfisema y se objetivaba si existían bronquiectasias (siguiendo los criterios de Naidich), su extensión, su patrón radiológico y su distribución. No fueron consideradas aquellas bronquiectasias que aparecían en un único segmento pulmonar, ya que pueden aparecer en un porcentaje de personas sanas (187). De todos ellos se recogió información general como la edad, el sexo, el IMC, el hábito tabáquico, la historia respiratoria, la disnea según la escala de la Medical Research Council (MRC) y los tratamientos basales. Se les realizó un cuestionario de morbilidad (índice de Charlson) y se recogieron muestras de sangre arterial para cuantificar la presión arterial de oxígeno (pO₂) y la presión arterial de dióxido de carbono (pCO₂). También se les realizó una espirometría y se midieron los niveles de A₁AT, albúmina y PCR en sangre periférica. Todos los pacientes fueron instruidos para acudir a su médico de atención primaria o al

servicio de urgencias en caso de exacerbaciones, y se recogieron todos los datos relativos a las mismas. Asimismo todos los pacientes recogieron un esputo matutino cada mes durante los 6 meses posteriores a la inclusión en el estudio. Tras la primera visita todos los pacientes fueron seguidos cada 3-6 meses dependiendo de la gravedad y sus condiciones clínicas hasta el final del seguimiento que fue en julio de 2010. Cuando un paciente fallecía se recogieron todos los datos relativos a la fecha y causa de la muerte.

Los resultados de este estudio sugirieron que la presencia de bronquiectasias y su gravedad estaban asociadas a un incremento de la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC moderada-grave, independientemente de otros factores conocidos como su comorbilidad y su función pulmonar. Por lo que la presencia de bronquiectasias podría tener un valor pronóstico en pacientes con EPOC. Así, los pacientes con bronquiectasias tenían una probabilidad de morir 2,5 veces mayor (OR 2,5 [IC 95%: 1,2–5,6]) que aquellos que no presentaban bronquiectasias, independientemente de otras variables. Fue el primer estudio capaz de establecer una asociación independiente entre la presencia de bronquiectasias y el incremento del riesgo de muerte en pacientes con EPOC. Además demostraron que los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentaban formas más graves de EPOC, tenían marcadores más elevados de inflamación sistémica y más presencia de MPP en el esputo. En cambio, las exacerbaciones no se mantenían como factor predictivo de mortalidad tal y como se había demostrado en otras series (188). Esto probablemente fue debido a la intensa terapia preventiva de las exacerbaciones llevada a cabo con estos pacientes. Sin embargo, dicho estudio

presentaba una serie de limitaciones. La más importante fue la corta duración del seguimiento de los pacientes, con una mediana de seguimiento de 48 meses (rango intercuartil 35-53 meses), lo cual hizo que el número de muertes fuera escaso y con ello la potencia estadística del estudio, lo que hacía necesario que sus resultados fueran corroborados con estudios de mayor tamaño y con mayor número de muertes.

Por lo tanto, se puede concluir que efectivamente podría existir un nuevo fenotipo de paciente (overlap EPOC-bronquiectasias). Este probablemente se encontrara relacionado con el fenotipo exacerbador y el fenotipo bronquitis crónica, con un peor pronóstico, en el que podríamos mejorar su supervivencia y su calidad de vida si se identificara de forma temprana y se le ofreciera el tratamiento adecuado. Así se rompería a tiempo el círculo vicioso infección-inflamación que es capaz de seguir formando bronquiectasias culpables del empeoramiento clínico y funcional y del peor pronóstico del paciente (81). Por lo que, acorde a los resultados de este estudio y de los publicados anteriormente por el mismo grupo de trabajo (81), se aconseja el uso de la TCAR en pacientes con EPOC grave que tengan exacerbaciones múltiples y/o importantes e IBC causada por MPP, ya que estos son los pacientes con mayor riesgo de formación de bronquiectasias.

La mayoría de los datos anteriormente expuestos se resumen de una forma adecuada en dos metaanálisis que han sido capaces de demostrar este impacto de las bronquiectasias en pacientes en EPOC. Du y cols. (185) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios ya

publicados para identificar los factores asociados a la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC. Los objetivos primarios fueron definir el riesgo de exacerbación, la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas y la mortalidad en estos pacientes. Para ello se recogieron datos de 14 estudios observacionales, que incluían 5.329 pacientes con EPOC de los cuales el 29,5% tenían bronquiectasias. Las características de los estudios y los hallazgos se resumen en la **Tabla 6**. Se compararon los EPOC sin bronquiectasias y aquellos que sí que las presentaban y se concluyó que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC estaba asociada a una mayor frecuencia de exacerbaciones, a un mayor aislamiento de MPP, a una mayor obstrucción de vías aéreas y a una mayor mortalidad. Esta última era casi 2 veces mayor (OR 2 [IC 95%: 1–3.7]) en aquellos pacientes que presentaban bronquiectasias que en aquellos que no las presentaban. Por su parte, Ni y cols. (184) recogieron datos de 6 estudios observacionales con un total de 881 pacientes con EPOC incluidos. Las características de los estudios y los hallazgos se resumen en la **Tabla 7**. La prevalencia media de las bronquiectasias en este caso fue de un 54,3%. Asimismo fueron capaces de afirmar que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC ocurre más frecuentemente en hombres, con larga historia de tabaquismo y con una importante producción de esputo diario. Del mismo modo confirmaron que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asociaba a una mayor frecuencia de exacerbaciones, a una peor función pulmonar, a una mayor elevación de marcadores de inflamación sistémica y a una mayor frecuencia de IBC causada por MPP, especialmente de *Pseudomonas aeruginosa*. Por todo ello, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, los metaanálisis demostraban que los pacientes con EPOC que

presentan bronquiectasias tenían unas características clínicas, funcionales, microbiológicas, inflamatorias y pronósticas específicas.

De los resultados de estos metaanálisis resaltan dos características: por un lado, que aquellos pacientes con EPOC y bronquiectasias presentan el doble de riesgo de exacerbaciones que aquellos EPOC sin bronquiectasias y, por otro, que los pacientes con EPOC que presentan bronquiectasias tienen entre 4 y 7 veces más riesgo de presentar IBC por MPP que aquellos EPOC que no las presentan. Lo cual sugiere que la presencia de inflamación y de IBC, ligada a un mayor aumento de la inflamación en los periodos de exacerbación, es capaz de generar más bronquiectasias y/o de empeorar las preexistentes. El otro factor clave que se confirma es que los pacientes con EPOC que presentan bronquiectasias tienen el doble de riesgo de mortalidad que los EPOC sin bronquiectasias (tras ajustar por factores de confusión como edad y gravedad de la obstrucción).

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Du y cols.

AUTOR / AÑO / PAÍS	PARTICIPANTES	NÚMERO (BRONQUIECTASIAS / ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA TOTAL)	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO (BRONQUIECTASIAS / MICROORGANISMOS POTENCIALMENTE PATÓGENOS)	DURACIÓN	RESULTADOS (RELACIONES ODD)	AJUSTES / CONSIDERACIONES
Katsura y cols. (2001) (188)	Edad media 79,2, EPOC grave o tratamiento con OCD	Desconocido / 157	-	5 años	Mortalidad 3,96 (1,4- 11,3)	-
Patel y cols. (2004) (144)	EPOC moderada y grave en el Este de Londres	27 / 54	TCAR, por Smith / Cultivos cuantitativos	1.197 días	MPP (7; 1,5-37,9); Mayor tiempo de recuperación de los síntomas tras la exacerbación (p <0,001); Niveles más altos de citoquinas inflamatorias de las vías respiratorias	-
Roche y cols. (2006) (145)	Edad 68,4 ± 12,1, hospitalizaciones consecutivas por AEPOC	23 / 118	TCAR / Cultivos cuantitativos	2 años	Cultivos cuantitativos positivos (2,6; 1,1-6,3)	-
García-Vidal y cols. (2009) (133)	Edad 72,11 ± 10,0, Hospitalizaciones consecutivas por AEPOC	46 / 88	TCAR	1 año	Obstrucción grave al flujo aéreo (1,3; 1-1,6)	-
Martínez-García y cols. (2011) (81)	Edad 71,3 ± 9,3, EPOC moderada y grave	53 / 92	TCAR, por Naidich / Cultivos cuantitativos	2004-2006	Obstrucción grave al flujo aéreo (3,8; 1,4-10,5); MPP (3,6; 1,3-9,9); AEPOC (3,1; 1,1-8,8)	Género, edad, fumador, tratamiento, disnea MRC, esputo diario
Bafadhel y cols. (2011) (148)	Edad media 69,1	20 / 75	TC	Aprox. 4,35 años	Obstrucción grave al flujo aéreo (1; 0,9-1)	-
Arram y cols. (2012) (150)	Edad 67 ± 9, EPOC moderada y grave	33 / 69	TCAR / Cultivos de esputo	Aprox. 23 meses	Obstrucción grave al flujo aéreo (3,6; 1,3-9,8); MPP (2,4; 0,1-6,5); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (18,6; 5,5-62,3); AEPOC (4,8; 1,7-13,5)	-

AUTOR / AÑO / PAÍS	PARTICIPANTES	NÚMERO (BRONQUIECTASIAS / ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA TOTAL)	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO (BRONQUIECTASIAS / MICROORGANISMOS POTENCIALMENTE PATÓGENOS)	DURACIÓN	RESULTADOS (RELACIONES ODD)	AJUSTES / CONSIDERACIONES
Stewart y cols. (2012) (151)	65,5 ± 8,1 vs 62,8 ± 8,6 años	758 / 3636	TC	2009-2011	Obstrucción grave al flujo aéreo (1,1; 1,1-1,3); AEPOC (1; 1-1,3)	-
Martínez-García y cols. (2013) (152)	Edad 70,3 ± 8,9, EPOC moderada y grave	115 / 201	TCAR, por Naidich / cultivos cuantitativos	Aprox. 48 meses	Mortalidad (2,5; 1,2-5,6); AEP OC (2,3; 1,4-4); MPP (7,7; 2,9-20,6); PCR más alta (P=0,018); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (18,6; 5,5-62,3)	Edad, FEV1 post-BD, disnea MRC, PO2, IMC, presencia MPP en esputo, presencia de producción diaria de esputo, número de exacerbaciones graves, índice Charlson, albúmina periférica y PCR
Tulek y cols. (2013) (153)	Edad 68 ± 8, pacientes ambulatorios EPOC	27 / 80	TCAR, por Bhalla modificado	2 años	Obstrucción grave al flujo aéreo (1,8; 1,3-2,5); Mayores niveles de PCR; AEPOC (2,1; 1,2-3,6)	-
Gallejo y cols. (2014) (154)	Edad 69,5 ± 8,2, FEV1 post-BD inferior al 50%	56 / 118	TCAR, por Smith	Cerca de un año (1003 ± 306 días)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (9,8; 1,7 - 54,8)	Edad, historia de tabaquismo, FEV1, IMC, BODE, comorbilidades, vacunación contra la gripe y el neumococo y uso de oxigenoterapia a largo plazo.
Gatheral y cols. (2014) (155)	Edad 71 ± 11, ingresados por primera exacerbación	278 / 406	TC	3,5 años	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1,4; 1,1-1,8); Cociente de riesgo de mortalidad (1,1; 1,1-1,2); Días de hospitalización (p<0,001)	Edad, género, índice Charlson, y gravedad del enfisema y engrosamiento de la pared bronquial
Sadigov y cols. (2014) (190)	Pacientes consecutivos con EPOC grave y muy grave	26 / 54	TCAR	Cohorte / aprox. 12 meses	Obstrucción grave al flujo aéreo (1,8; 1,0-3,1); Mortalidad (2,2; 1,3-3,6); AEPOC (2,2; 1,3-3,7)	No ajustado
Jairam y cols. (2015) (156)	TC de tórax de rutina por indicaciones no respiratorias	110 / 338	TC tórax de rutina / Sistema de clasificación visual basado en el lóbulo pulmonar	Estudio cohorte de casos / Aprox. 4,4 años	AEPOC (1,5; 0,9-2,5)	-

MPP: microorganismos potencialmente patógenos; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; OCD: oxigenoterapia domiciliaria crónica; MRC: Medical Research Council; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC capacidad vital forzada; BODE: BMI, obstrucción, dyspnea, exercise; BD: broncodilatador
Fuente: Du Q y cols. (185)

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Ni y cols.

AUTORES/AÑO PUBLICACIÓN	GRAVEDAD ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	N (CON / SIN BRONQUIECTASIAS)	TC ESPESOR DE LA MUESTRA	DURACIÓN	PARÁMETROS BAJO ESTUDIO	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA LAS BRONQUIECTASIAS
Fujimoto y cols. (2006) (191)	Moderada-grave	44/39	Colimación 1mm e intervalos de 10mm	2 años	Sexo, edad, historial de tabaquismo, inicio de síntomas, IMC, A1AT, recuento de eosinófilos, producción diaria de esputo, tasa de exacerbación, tasa de hospitalización, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD, TLC, pO ₂ , pCO ₂ , respuesta a β ₂ - agonista	Método de Goddard y cols.
Martínez García y cols. (2011) (81)	Moderada-grave	53/39	Colimación 1mm e intervalos de 10mm	1 año y 11 meses	Sexo, edad, historia de tabaquismo, inicio de síntomas, producción diaria de esputo, tratamiento basal, disnea MRC, exacerbación en el año previo, necesidad de tratamiento antibiótico, necesidad de tratamiento con esteroides orales, fibrinógeno, albúmina, PCR, A1AT, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD, FVC, colonización por MPP, aislamiento <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , aislamiento <i>Haemophilus influenzae</i>	1) falta de estrechamiento de los bronquios, 2) dilatación de los bronquios cuando el diámetro interno era mayor que la arteria adyacente, 3) visualización de los bronquios periféricos a menos de 1 cm de la superficie pleural costal o la superficie pleural medias tñica adyacente
Bafadhel y cols. (2011) (148)	No mencionado	33/13	Colimación 1mm e intervalos de 10mm	No mencionado	Sexo, edad, historia de tabaquismo, producción diaria de esputo, recuento total de leucos en esputo, exacerbación en el año previo, IMC, cuestionario SRFQ, cuestionario CRQ, cuestionario VAS, dosis de CI, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD	1) falta de estrechamiento de los bronquios, 2) dilatación de los bronquios cuando el diámetro interno era mayor que la arteria adyacente, 3) visualización de los bronquios periféricos a menos de 1 cm de la superficie pleural costal o la superficie pleural medias tñica adyacente
Martínez García y cols. (2013) (152)	Moderada-grave	115/86	Colimación 1mm e intervalos de 10mm	3 años y 1 mes	Sexo, edad, historia de tabaquismo, inicio de síntomas, producción diaria de esputo, tratamiento basal, IMC, disnea IMRC, exacerbación en el año previo, necesidad de tratamiento antibiótico, necesidad de tratamiento con esteroides orales, mortalidad por cualquier causa, albúmina, PCR, A1AT, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD, FVC post-BD, aislamiento MPP, aislamiento <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , aislamiento <i>Haemophilus influenzae</i>	1) falta de estrechamiento de los bronquios, 2) dilatación de los bronquios cuando el diámetro interno era mayor que la arteria adyacente, 3) visualización de los bronquios periféricos a menos de 1 cm de la superficie pleural costal o la superficie pleural medias tñica adyacente
Tulek y cols. (2013) (153)	Leve, moderada, grave y muy grave	27/26	Colimación 1mm e intervalos de 10mm	2 años y 4 meses	Sexo, edad, historia de tabaquismo, inicio de síntomas, producción diaria de esputo, exacerbación en el año previo, albúmina, PCR, VSG, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD, FVC post-BD	Sistema de puntuación Bhalla
Gatheral y cols. (2014) (155)	No mencionado	278/128	Colimación 1mm o 2,5mm o 5mm o 7mm e intervalos de 10mm	10 años y 8 meses	Sexo, edad, inicio de síntomas, producción diaria de esputo, FEV1/FVC post-BD, FEV1 post-BD, aislamiento MPP, aislamiento <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , aislamiento <i>Haemophilus influenzae</i> , hospitalizaciones al año por causa respiratoria, hospitalizaciones al año por otra causa, edad al fallecimiento	1) falta de estrechamiento de los bronquios, 2) dilatación de los bronquios cuando el diámetro interno era mayor que la arteria adyacente, 3) visualización de los bronquios periféricos a menos de 1 cm de la superficie pleural costal o la superficie pleural medias tñica adyacente

IMC: índice de masa corporal ; A1AT: α-1 antitripsina ; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC capacidad vital forzada; BD: broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; pO₂: presión arterial de oxígeno; pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; ; PCR: proteína C reactiva; MPP: microorganismos potencialmente patógenos ; SGRO: Saint George's Respiratory Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; VAS: Escala de Análisis Visual; CI: corticoides inhalados; VSG: velocidad de sedimentación globular
 Fuente: Ni Y y cols. (184)

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

A la vista de los resultados alcanzados sobre un mayor número y gravedad de las exacerbaciones, así como un mayor riesgo de muerte en los pacientes con EPOC moderada-grave que presentan bronquiectasias con respecto a los pacientes con EPOC sin bronquiectasias, consideramos dos hipótesis de trabajo que se desean confirmar en nuestro estudio, realizado en una serie muy bien caracterizada con un seguimiento de una década:

1. La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo que aquellos pacientes con EPOC moderada-grave sin bronquiectasias de forma independiente a otros factores de riesgo.
2. La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave se asocia a un mayor número y gravedad de exacerbaciones a largo plazo que aquellos pacientes con EPOC moderada-grave sin bronquiectasias de forma independiente a otros factores de riesgo.

IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del presente estudio es analizar el impacto independiente a largo plazo, en términos de pronóstico vital, de la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar los factores relacionados de forma independiente a largo plazo a la presencia de bronquiectasias en la mortalidad a largo plazo de pacientes con EPOC moderada-grave.
2. Analizar la relación existente entre la presencia de bronquiectasias y la tasa anual de exacerbaciones anuales en pacientes con EPOC moderada-grave a largo plazo.
3. Analizar la relación existente entre la presencia de bronquiectasias y la tasa de hospitalizaciones anuales en pacientes con EPOC moderada-grave a largo plazo.
4. Analizar los factores relacionados con una mayor tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones anuales en pacientes con EPOC moderada-grave de forma independiente de la presencia de bronquiectasias a largo plazo.
5. Analizar los factores asociados a la presencia de pacientes exacerbadores a largo plazo al final del estudio.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Basándonos en la cohorte de pacientes del estudio publicado en el año 2013 por Martínez-García y cols. (152) diagnosticados de EPOC moderada y grave entre enero de 2004 y febrero de 2007 en dos consultas especializadas en EPOC en España (Hospital General de Requena en Valencia y Hospital Platón en Barcelona) se ha realizado un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con EPOC moderada y grave en fase estable.

La EPOC fue definida como una relación postbroncodilatador entre el FEV₁ y la FVC menor de 0,70 en pacientes con un consumo de tabaco acumulado mayor de 10 paquetes/año, siguiendo los criterios de la GOLD (38). La gravedad de la EPOC quedó definida por el FEV₁ postbroncodilatador: moderada si se encontraba entre el 80% y 50% (GOLD II), grave si estaba entre el 49,9% y 30% (GOLD III), y muy grave si era inferior al 30% (GOLD IV).

- Pacientes a los que se les explicó el estudio y firmaron un consentimiento informado, por el que aceptaban participar en el mismo.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes cuyas características médicas hacían prever que no se les podría realizar una TCAR.

- Pacientes en los que las imágenes de la TCAR no fueron interpretables.

-Pacientes diagnosticados de bronquiectasias previamente al diagnóstico de EPOC.

- Pacientes con diagnóstico o sospecha de otras enfermedades de las vías respiratorias (fundamentalmente asma).

- Pacientes con signos de existencia de exacerbación en las 6 semanas previas (en pacientes con exacerbación se esperaba al menos 6 semanas tras alcanzar la estabilidad clínica para la realización de pruebas. Por lo tanto la exclusión de estos pacientes únicamente era durante la fase de la exacerbación).

3. DATOS BASALES.

3.1. VALORACIÓN Y ANAMNESIS DE LOS PACIENTES.

Todos los pacientes fueron estudiados en las consultas de EPOC del Hospital General de Requena (Valencia) y del Hospital Platón de Barcelona. Se realizó de forma protocolizada una historia clínica estructurada, incluyendo un riguroso interrogatorio acerca de los signos y síntomas más frecuentes y se recogieron los siguientes datos:

- Edad (medida en años)
- Sexo (hombre o mujer)
- IMC
- Historia de tabaquismo (si el paciente era fumador, exfumador o nunca había fumado, y el tabaquismo acumulado en paquetes/año)
- Tiempo desde el inicio de los síntomas (en años)
- Producción diaria de esputo
- Comorbilidad (cuantificada según el índice de Charlson)
- Diagnóstico previo de ansiedad
- Diagnóstico previo de síndrome depresivo

-Cuantificación de disnea según escala de la MRC

- Antecedente de neumonías

-Antecedente de tuberculosis

- Tratamientos basales:

- Anticolinérgico
- LABA
- Tratamiento combinado (anticolinérgico/LABA)
- Triple terapia (anticolinérgico/LABA/CI)
- Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD)
- Antibióticos inhalados
- Macrólidos

3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. JUSTIFICACIÓN Y PROCEDIMIENTO.

3.2.1. NIVELES PERIFÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCR), α-1 ANTITRIPSINA (A₁AT) Y ALBÚMINA.

3.2.1.1. JUSTIFICACIÓN:

La PCR es una glucoproteína sintetizada por el hígado en respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso, no presente normalmente en suero. Es inespecífica, es decir, su nivel en sangre se eleva ante cualquier proceso inflamatorio o infeccioso, sin discriminar localización o patología.

Los procesos inflamatorios leves se asocian a elevaciones ligeras de la PCR y las complicaciones o exacerbaciones de enfermedades suelen presentar concentraciones más elevadas. Es un marcador muy útil como reactante de fase aguda. Por lo que es utilizada para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y para el seguimiento evolutivo de las mismas, pero también para evaluar la evolución de enfermedades inflamatorias crónicas (192).

La A₁AT es una serpina producida por los hepatocitos, que se libera a la sangre donde protege al tejido pulmonar frente a la enzima elastasa del neutrófilo (producida por los leucocitos), enzima encargada de la degradación de células dañadas pero que también digiere el tejido pulmonar sano si no es neutralizada por la A₁AT (193). De modo que la integridad de las paredes de los alveolos se mantiene gracias al equilibrio entre ambas sustancias, que también pueden incrementarse en procesos inflamatorios, tumorales e infecciosos. Por lo que también son utilizadas como marcadores de inflamación sistémica.

La albúmina es una proteína de síntesis hepática que transporta en suero multitud de metabolitos. Es utilizada como marcador nutricional del paciente y también como reactante negativo de fase aguda ya que durante procesos infecciosos o inflamatorios sistémicos se incrementa su degradación. El estado nutricional es un indicador de salud, de capacidad funcional y de calidad de vida. La desnutrición sigue siendo una causa muy frecuente de morbimortalidad que afecta en gran medida a pacientes con enfermedades crónicas. Es de gran relevancia detectarla a tiempo ya que va a incidir negativamente en la evolución

de dichas enfermedades y permite mejorar a tiempo los tratamientos para disminuir la morbimortalidad (194).

3.2.1.2. PROCEDIMIENTO:

Las concentraciones de PCR, A₁AT y albúmina fueron analizados tras una extracción a primera hora de la mañana de muestra de sangre periférica de todos los pacientes, según la metodología habitual de los centros.

3.2.2. GASOMETRÍA ARTERIAL.

3.2.2.1. JUSTIFICACIÓN:

Para determinar el estado global de la función respiratoria, es decir, el aporte de oxígeno y la eliminación del anhídrido carbónico, es indispensable la gasometría arterial. Es una prueba básica durante la práctica clínica, sin la cual es difícil optimizar la atención de los pacientes con enfermedades respiratorias.

La situación clínica de insuficiencia respiratoria, que eleva la morbimortalidad, y que genera unos costes sociales y económicos muy altos, únicamente se puede determinar mediante la medición de la pO₂ y pCO₂ en sangre arterial (195-197).

Los gasómetros miden tres parámetros fundamentales de la muestra extraída de forma directa: la pO₂, la pCO₂ y la concentración de hidrogeniones (pH) (198).

3.2.2.2. PROCEDIMIENTO:

Todas las gasometrías fueron realizadas siguiendo las normas establecidas por la SEPAR (199). Para la realización de la gasometría arterial, tras informar al paciente debidamente del procedimiento que se le iba a realizar, se situó al paciente sentado o en decúbito supino y se mantuvo en reposo durante 15 minutos al menos. Si el paciente no estaba respirando aire ambiente se especificó la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y el tipo de fuente. A todos los pacientes se les extrajo la muestra de la arterial radial. Esta se puncionó con la muñeca en hiperextensión y en ángulo de 45° con la aguja. Posteriormente se comprimió la zona durante 20-30 minutos. La muestra se procesó de forma inmediata.

Se recogieron las variables de la pO₂ y la pCO₂ en todos los pacientes.

3.2.3. ESPIROMETRÍA FORZADA Y PRUEBA BRONCODILATADORA.

3.2.3.1. JUSTIFICACIÓN:

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar. Su realización es necesaria para la evaluación y seguimiento de las enfermedades respiratorias. La EPOC se define como una enfermedad

respiratoria crónica caracterizada por síntomas persistentes y una limitación al flujo aéreo no reversible (40-41), causada en más del 80% de los casos por el humo del tabaco. Por lo tanto, para poder llegar al diagnóstico de EPOC es necesaria la presencia de un patrón obstructivo en la espirometría definido como una relación entre el FEV₁ y la FVC postbroncodilatador menor de 0,70 (38,41) en un paciente con síntomas compatibles e historia de tabaquismo. Del mismo modo, la gravedad de la obstrucción de la EPOC se define por el FEV₁ postbroncodilatador. En nuestro estudio incluimos a pacientes con EPOC de moderada a grave, considerándola moderada si el FEV₁ se encontraba entre el 80% y 50%, grave si se encontraba entre el 49,9% y 30% y muy grave si el FEV₁ era inferior al 30%, según criterios de la GOLD (38).

3.2.3.2. PROCEDIMIENTO:

Todas las pruebas funcionales respiratorias fueron realizadas por un equipo de técnicos experimentados en ambos centros, con los mismos dispositivos de medida y siguiendo las normas establecidas por la SEPAR (200). Al paciente se le instruyó previamente en la realización de la prueba, del mismo modo que se le aconsejó en la evitación de la administración de broncodilatadores inhaladores desde la noche anterior, y en la toma de otros fármacos que pueden modificar los resultados de la exploración, tales como antileucotrienos o teofilinas. Fueron realizadas un mínimo de 3 curvas y un máximo de 8, y se tomó como válida la mejor de todas ellas, siempre que difiriera de la anterior menos de un 5% en la medida del FEV₁. Se consideró la prueba como no válida en caso de que la variabilidad entre ellas fuera no

aceptable o que la morfología de la curva hiciera sospechar una falta de colaboración del paciente.

Los valores teóricos utilizados como referencia para el cálculo de los porcentajes de normalidad de las variables espirométricas analizadas correspondiente según peso, talla, sexo y raza del paciente fueron calculados automáticamente por el software del espirómetro según normas publicadas por la European Respiratory Society (ERS) (201).

Tras la realización completa de la espirometría forzada se les administraron a los pacientes 200 μg de salbutamol mediante cámara espaciadora. Los pacientes realizaron 10 maniobras de inspiración profunda para conseguir el mayor depósito pulmonar del fármaco, y, tras 20 minutos de descanso, se procedió a la realización de una nueva serie de espirometrías forzadas siguiendo las mismas normas descritas anteriormente. La prueba broncodilatadora se consideró positiva si la mejoría del FEV_1 o de la FVC superó un 12% del valor teórico y además superó los 200 ml en valores absolutos (200).

A todos los pacientes se les realizó una espirometría forzada y un test broncodilatador (TBD). Se recogieron las variables del FEV_1 y la FVC tanto en valores absolutos como los porcentajes de los valores teóricos.

3.2.4. MICROBIOLOGÍA DEL ESPUTO

3.2.4.1. JUSTIFICACIÓN:

La vía aérea de los sujetos sanos no fumadores contiene un microbioma perfectamente estudiado pero sin MPP, sin embargo, en los pacientes con EPOC o bronquiectasias sí que es frecuente el aislamiento de estos últimos (92, 129, 202- 204). Uno de los fenómenos primarios tanto en la génesis como en el desarrollo y la evolución de las bronquiectasias es la infección por MPP. En ocasiones una infección es el desencadenante de la lesión pulmonar sobre la que se van a ir formando las bronquiectasias (138) y otras veces son los mecanismos genéticos preexistentes los que favorecen la perpetuación de infecciones causantes en última instancia de bronquiectasias. Por lo que se considera que las bronquiectasias son el estadio final de una serie de patologías que tienen en común la lesión y posterior infección crónica de las vías aéreas de los individuos que las padecen (5).

Se han identificado una gran variedad de microorganismos que producen IBC en las bronquiectasias clínicamente estables. Destacan por su frecuencia *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*, *Staphylococcus aureus* y el hongo *Aspergillus fumigatus*. El método ideal para su aislamiento sería la fibrobroncoscopia pero, dada la invasividad de la técnica, se utilizó el análisis de cultivos de esputo válidos (procedentes de la vía aérea inferior), ya que son una buena alternativa siguiendo los criterios de validez marcados por Murray y cols.,

tal y como se muestra en la **Figura 6.** (205). A este respecto, Angrill y cols. realizaron un estudio en el año 2002 en el que objetivaron que el 75% de los esputos en los que se aislaron MPP coincidían con los encontrados en el lavado broncoalveolar, atribuyéndose un valor diagnóstico al esputo espontáneo con una sensibilidad del 84%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 67% (206). No obstante hay que considerar la presencia de falsos negativos, de forma que el porcentaje de esputos colonizados siempre será más bajo que el del lavado broncoalveolar, atribuible a la falta de expectoración abundante o a la mala técnica de la obtención por parte del paciente.

Aunque no existe un acuerdo unánime al respecto, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que el aislamiento en un cultivo de esputo de *Pseudomonas aeruginosa* se asocia a un mayor número de exacerbaciones, a un declive mayor del FEV₁ anual, a la presencia de bronquiectasias quísticas, a un mayor grado de obstrucción bronquial, a una mayor diseminación en la TCAR de tórax y a una peor calidad de vida (125, 207-209).

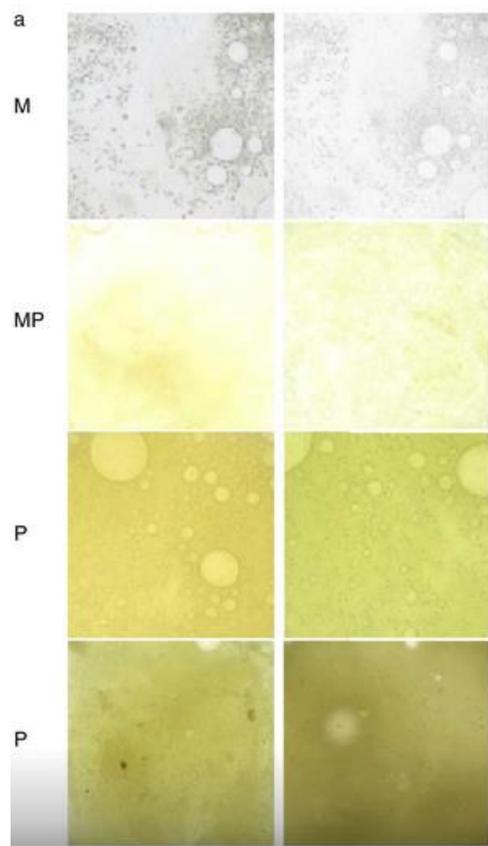


Figura 6. Tabla para valorar la coloración del esputo de menor a mayor purulencia.

M: mucoso; MP: mucopurulento; P: purulento.

Fuente: Murray y cols. (205), con permiso.

3.2.4.2. PROCEDIMIENTO:

Todos los pacientes recogieron un esputo matutino cada mes durante los 6 meses posteriores a la inclusión en el estudio, siguiendo el procedimiento publicado por nuestro grupo (152). Este consiste en instruir previamente al paciente en cómo conseguir un esputo válido de forma espontánea tras fisioterapia matutina y de la forma más estéril posible y en solicitar que los esputos fueran entregados lo antes posible en los servicios de microbiología de los centros participantes (si era posible dentro de las 3 horas posteriores a su recogida).

Se consideró el esputo como válido si tenía altas probabilidades de proceder de la vía aérea inferior, es decir aquellos que tras ser observados en una lente con aumento x100 presentasen menos de 25 células epiteliales escamosas por campo y más de 25 leucocitos según los criterios estipulados. Los que no cumplieron estos requisitos fueron desechados.

Una vez procesado el esputo se realizó en todas las muestras la visión en fresco, tinción de Gram y Ziehl- Neelsen, así como tinciones especiales tales como agar sangre, agar chocolate, McConkey y Saboreaud, en los casos que se consideró preciso. Según la evaluación de estas tinciones la muestra fue clasificada como:

Flora mixta orofaríngea (FMO) si los microorganismos observados fueron los habituales saprofitos de la zona orofaríngea y no hubo ninguna cepa que predominara con claridad.

Esputo con MPP cuando al menos uno de los microorganismos observados no perteneció a la flora habitual o si perteneció su proporción estaba anormalmente elevada (más de un 50% de los microorganismos observados). En este caso se procedió al cultivo en el medio correspondiente para la identificación correcta del microorganismo en cuestión y la obtención del antibiograma. Los agentes bacterianos aislados se clasificaron en cepas de MPP, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y otros gramnegativos. La presencia de un

solo microorganismo en al menos tres esputos diferentes mensuales fue considerada como colonización.

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

3.2.5. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN (TCAR).

3.2.5.1. JUSTIFICACIÓN:

Hoy en día se considera la radiografía de tórax como un método inapropiado para el diagnóstico de bronquiectasias, la broncografía un método obsoleto y la TCAR como el patrón oro para el diagnóstico de las mismas (210-211) y de otras alteraciones parenquimatosas tales como el enfisema.

3.2.5.2. PROCEDIMIENTO:

A todos los pacientes se les realizó una TCAR sin contraste realizada durante una inspiración profunda en decúbito supino desde los ápices pulmonares hasta el diafragma. La técnica utilizada incluía los siguientes parámetros: tubo de voltaje de 150 pico de kilovoltaje (kVp), 250 mA, y tiempo de escaneo de 1 segundo. Se utilizó un algoritmo para la reconstrucción de la imagen de alta frecuencia espacial.

Las bronquiectasias fueron diagnosticadas siguiendo los criterios de Naidich, los cuales hacen referencia a la presencia de una dilatación bronquial anómala, mayor que el diámetro del vaso acompañante, o a la aparición de bronquios anormalmente dilatados a menos de 2 mm de la pleura parietal en el caso de no ser identificable el vaso acompañante al bronquio. La extensión de las bronquiectasias se evaluó teniendo en cuenta los lóbulos y segmentos pulmonares afectados (siendo considerada la língula como lóbulo independiente), y éstas se diferenciaron en dos tipos, quísticas o centrales. La gravedad de las bronquiectasias se evaluó utilizando la puntuación de Bhalla (**Tabla 8**). Esta puntuación va de 0 a 25 puntos (de menor a mayor gravedad), teniendo en cuenta la extensión, la morfología, el tamaño y los hallazgos de la TCAR asociados a la presencia de bronquiectasias. Las mediciones que se realizaron en la TCAR y cuyos valores quedaron recogidos fueron el diámetro de la luz bronquial, de la arteria pulmonar acompañante, la relación bronco-arterial, la relación entre el espesor y el diámetro, y el porcentaje de área de la pared en pacientes con bronquiectasias, así como el diámetro del bronquio y la luz bronquial de la parte posterior del segmento del lóbulo inferior derecho en todos los pacientes (con o sin bronquiectasias). No se consideraron pequeñas bronquiectasias cilíndricas presentes en un solo segmento pulmonar, ya que estas pueden aparecer en un porcentaje significativo de personas sanas (187).

La extensión del enfisema se midió de forma semicuantitativa. La ausencia de enfisema se puntuó como 0, la presencia de enfisema centroacinar en dos lóbulos o menos se puntuó como 1, la presencia de enfisema centroacinar en tres o cuatro lóbulos se puntuó como 2 y la presencia de

enfisema centroacinar en más de cuatro lóbulos pulmonares o la existencia de enfisema bulloso o panacinar se puntuó como 3.

Las TCAR fueron interpretadas por radiólogos de cada centro participante, cada uno de ellos con más de 10 años de experiencia, enmascarándoles las características basales de cada paciente previamente.

Tabla 8. Índice de Bhalla.

Parámetro	Sistema de puntuación Bhalla			
	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausentes	Leve: diámetro de la luz ligeramente mayor que el diámetro del vaso adyacente	Moderado: luz 2-3 veces mayor que el diámetro del vaso	Grave: luz > 3 veces que el diámetro del vaso
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve: engrosamiento de la pared igual al diámetro del vaso adyacente	Moderado: engrosamiento de la pared mayor y hasta el doble del diámetro del vaso	Grave: engrosamiento de la pared mayor del doble del diámetro del vaso
Extensión de las bronquiectasias (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	>9
Extensión de los tapones de moco (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abcesos (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales afectas (bronquiectasias/tapones)	Ausentes	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación	Hasta la 6ª generación y distalmente
Nº de bullas	Ausentes	Unilateral (no>4)	Bilateral (no>4)	>4
Enfisema (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	>5	
Colapso/condensación	Ausentes	Subsegmentario	Segmentario/lobar	

Calcular la puntuación según esta tabla. Añadir la letra P si existen tapones de moco (plugging) y T si existe engrosamiento peribronquial (thickening). Restar el resultado de 25 para determinar la puntuación del paciente. Esta última puede usarse con el puntaje clínico de Schawchman-Kulczycki modificado por Doershuk. Tomada y traducida de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI y cols. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section

4. SEGUIMIENTO.

Tomando como referencia la cohorte de 201 pacientes reclutados entre enero 2004 y febrero de 2007 en dos hospitales terciarios del estudio publicado en el año 2013 por Martínez-García y cols. (152), todos los pacientes fueron seguidos cada 3-6 meses dependiendo de su condición clínica para revisar su estado general y la adherencia al tratamiento y para mantener un registro protocolizado. El seguimiento finalizó en junio de 2016.

4.1 REGISTRO DE EXACERBACIONES

Al inicio del estudio y de forma válida para todo el seguimiento, todos los pacientes fueron instruidos para que durante una exacerbación acudieran a su médico de atención primaria, a urgencias del centro de salud o a urgencias hospitalarias, dependiendo de la gravedad de los síntomas, para que de esta forma pudiera quedar recogida toda la información acerca de la exacerbación así como los tratamientos prescritos. Los pacientes debían aportar esta información en la siguiente visita de seguimiento, lo cual se confirmaba con los registros clínicos existentes. Las exacerbaciones y su gravedad fueron medidas como la tasa de exacerbaciones, es decir, como el número anual de exacerbaciones por año ocurridas. Se consideraron como exacerbaciones basales aquellas aparecidas durante el año anterior a la inclusión del paciente en el estudio.

La exacerbación de EPOC se definió como un aumento de al menos dos de los siguientes síntomas: disnea, cantidad de esputo o purulencia del mismo, como la necesidad de ser visto por un servicio de atención urgente o la necesidad de ser hospitalizado por su EPOC o como la necesidad de recibir tratamiento con corticoides orales o antibióticos debido a un empeoramiento de los síntomas respiratorios debidos a su EPOC. Se consideró exacerbación grave aquella que precisó de hospitalización. Se recogieron así todos los datos relativos a las exacerbaciones de los pacientes. Finalmente definimos como fenotipo exacerbador, siguiendo las directrices del último consenso GesEPOC (41), como aquel que presenta dos o más exacerbaciones ambulatorias o una o más exacerbaciones graves, que precisen atención hospitalaria.

4.2 REGISTRO DE FALLECIMIENTOS

El estado vital de los pacientes se investigó de forma exhaustiva para evitar pérdida de información, incluida una revisión de registros médicos hospitalarios y ambulatorios, bases de datos informatizadas. Cuando fue necesario se contactó telefónicamente con los familiares del paciente o con el médico de atención primaria. Cuando un paciente fallecía, la información acerca de la causa de la muerte y la fecha de la misma se obtuvo de los registros médicos del hospital si falleció en el mismo o de certificados oficiales de defunción en los casos restantes.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos cuantitativos fueron tabulados mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) según la distribución de las variables. Los datos cualitativos fueron tabulados según el valor absoluto y el porcentaje sobre el total. La distribución de las variables se analizó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de dos variables se utilizó la prueba t-student o el test U de Mann-Whitney según la distribución de las mismas. Por su lado la comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado. Para la concordancia en el diagnóstico de bronquiectasias, que fue realizado por dos radiólogos de forma independiente, se utilizó el test de kappa. El cálculo de la correlación entre variables se realizó utilizando la prueba P de Pearson o S de Spearman dependiendo de la distribución de las variables. La frecuencia y gravedad de exacerbaciones medida como tasa anual de las mismas se cuantificaron a lo largo del seguimiento y los factores relacionados de forma independiente con las mismas se analizaron mediante una regresión lineal múltiple en el que se introdujeron como covariables aquellas que según los investigadores presentaban valor clínico.

Por otra parte, se realizó una curva de Kaplan-Meier para comparar la mortalidad entre el grupo con y sin bronquiectasias al inicio del estudio. La comparación entre curvas fue realizada mediante el long-rank test. Aquellas variables que se consideraron como clínicamente significativas en el análisis bivariado (pacientes con/sin bronquiectasias) fueron introducidas en un análisis

multivariante de regresión de Cox tanto no ajustado (univariado) como totalmente ajustado para determinar las variables independientes relacionadas con supervivencia durante el seguimiento. Las variables seleccionadas como independientes fueron: el FEV₁, la edad, el sexo, el IMC, la presencia de bronquiectasias, el índice Charlson, la existencia de IBC por MPP, la disnea, el ratio exacerbaciones/año y la cantidad de expectoración (ml/día). La asociación fue cuantificada mediante el valor del Hazard Ratio (intervalo de confianza al 95%).

Para el estudio de las exacerbaciones se utilizaron dos planteamientos. Por un lado se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple para determinar las variables asociadas de forma independiente a una mayor tasa anual (número anual) tanto de exacerbaciones globales como de hospitalizaciones (exacerbaciones graves). Por otro lado se utilizó una regresión logística para determinar las variables asociadas a la presencia de un fenotipo exacerbador (definida como una variable dependiente dicotómica). Para ello, al igual que para el análisis de supervivencia, dicha asociación fue cuantificada mediante el hazard Ratio (intervalo de confianza al 95%). En cualquier caso las variables seleccionadas como independientes fueron las mismas que para el estudio de mortalidad.

Se consideró en cualquier caso como significativa un valor de $p < 0,050$. Todos los cálculos fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS (SPSS, Chicago, IL).

VI. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

Inicialmente fueron incluidos 227 pacientes con EPOC moderada-grave estudiados en las consultas de EPOC de la Clínica Platón de Barcelona y del Hospital de Requena (Valencia). De esos 227 pacientes, 16 pacientes fueron excluidos por tener un diagnóstico previo de bronquiectasias, 8 porque no fue posible realizarles una TCAR, y 2 por tener una TCAR de muy difícil interpretación. Por lo que finalmente fueron analizados 201 pacientes.

De los 201 pacientes, 99 se encontraban en un estadio II de la GOLD (49,2%), 85 se encontraban en un estadio III de la GOLD (42,3%) y 17 pacientes (8,5%) eran EPOC muy graves encontrándose en un estadio IV de la GOLD.

De los 201 pacientes, un total de 115 (57,2%) presentaron bronquiectasias.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

2.1. DATOS GENERALES.

Se incluyeron 201 pacientes en el estudio. 182 fueron varones, lo que suponía el 90,5% de la muestra. La edad media fue de 70,3 años. El consumo de tabaco acumulado medio fue de 60,7 paquetes/año y el IMC medio fue de 27,3. El 63,7% de los pacientes tenían producción diaria de esputo, la disnea media según la escala de la MRC fue de 1,6 y la media de presentación de

síntomas respiratorios fue de 16 años. La puntuación media del índice de Charlson fue de 2,3. Y un 17,9% presentaba criterios de depresión mientras que un 22,8% presentaba ansiedad como comorbilidad. 21 pacientes (10,4%) tenían antecedentes de TBC y 55 pacientes (27,4%) habían padecido al menos una neumonía anteriormente. En la **Tabla 9** se muestran los datos generales de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cuantitativas y como media y desviación estándar en variables cualitativas, sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Tabla 9. Datos generales de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
Sujetos	201
Sexo (Hombre/Mujer)	182/19
Edad (años)	70,3 (8,9)
Consumo tabaco acumulado (paquetes/año)	60,7 (30)
IMC (kg/m ²)	27,3 (4,9)
Tiempo desde el inicio de los síntomas (años)	16 (15,2)
Producción diaria de esputo, n (%)	128 (63,7%)
Índice Charlson	2,3 (1,5)
Depresión, n (%)	36 (17,9%)
Ansiedad, n (%)	46 (22,8%)
Disnea MRC	1,6 (1)
TBC previa, n (%)	21 (10,4%)
Neumonía previa, n (%)	55 (27,4%)

IMC: índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council; TBC: tuberculosis

2.2. TRATAMIENTOS BASALES.

Los anticolinérgicos fueron los broncodilatadores más utilizados en estos pacientes (80%), seguidos del tratamiento combinado anticolinérgico/LABA (71,6%), de los LABA en monoterapia, y la triple terapia (anticolinérgico/LABA/CI). El 24,9% eran portadores de OCD al inicio del estudio. Un 2% recibía tratamiento con antibióticos inhalados y otro 2% recibía tratamiento con macrólidos. En la **Tabla 10** se muestran los tratamientos basales en la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Tabla 10. Tratamientos basales en la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
Anticolinérgico, n (%)	161 (80%)
LABA, n (%)	109 (54,2%)
Anticolinérgico/LABA, n (%)	144 (71,6%)
Terapia triple (anticolinérgico/LABA/CI), n (%)	118 (58,7%)
OCD, n (%)	50 (24,9%)
Antibióticos inhalados, n (%)	4 (2%)
Macrólidos, n (%)	4 (2%)

LABA: β -adrenérgico de acción larga; CI: corticoide inhalado; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria

2.3. INTERCAMBIO DE GASES Y FUNCIÓN PULMONAR.

La pO₂ media de la población a estudio fue de 63,2 mmHg y la pCO₂ media fue de 43,1 mmHg. La relación FEV₁/FVC media fue de 52,6%, el FEV₁ postbroncodilatador medio de 1.348 ml, lo que supone un porcentaje medio del predicho de 49% y la FVC postbroncodilatador media de 2.596 ml, lo que supone un porcentaje medio del predicho de 71,1%. En la **Tabla 11** se muestra el intercambio de gases y la función pulmonar en la población a estudio, expresados como media y desviación estándar sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Tabla 11. Intercambio de gases y función pulmonar en la población a estudio, expresados como media y desviación estándar sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
pO ₂ /pCO ₂ mmHg	63,2/43,1
FEV ₁ /FVC, % predicho	52,6 (12,7)
FEV ₁ postbroncodilatador ml	1.348 (479)
FEV ₁ %, predicho	49 (12,9)
FVC postbroncodilatador ml	2.596 (760)
FVC,% predicho	71,1 (18,3)

pO₂: presión arterial de oxígeno; pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

2.4. DATOS ANALÍTICOS Y MICROBIOLÓGICOS.

Los valores medios de la PCR se encontraron ligeramente elevados, sin embargo, los valores medios de la albúmina y de la A₁AT fueron normales.

El porcentaje de pacientes con al menos un aislamiento de MPP fue del 42,3% (85 pacientes de los 201 estudiados), de los cuales cumplían criterios de IBC el 20,9%. El MPP más frecuentemente aislado fue *Haemophilus influenzae*, obteniéndose en 37 pacientes, de los cuales se encontraban en situación de IBC 17 pacientes. El *Streptococcus pneumoniae* fue aislado en 16 pacientes, con 6 casos de IBC. *Moraxella catarrhalis* se aisló en 14 pacientes, de los cuales 3 presentaban IBC por dicho microorganismo. *Pseudomonas aeruginosa* fue aislada en 19 pacientes, con 11 casos de IBC. En ningún paciente se aislaron micobacterias ni hongos. En la **Tabla 12** se muestran los datos analíticos y microbiológicos de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 12. Datos analíticos y microbiológicos de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
Albumina, mg/dl	4,1 (0,5)
US-PCR, IU/ml	7,1 (6,9)
A ₁ AT, ng/dl	160 (30)
Pacientes con MPP aislados, n (%) (al menos un aislamiento)	85 (42,3%)
Pacientes con IBC por MPP, n (%)	42 (20,9%)
Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	19 (9,5%)
Aislamiento de <i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	37 (18,4%)

US: ultrasensible; PCR: proteína C reactiva; A₁AT: α-1 antitripsina; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; IBC: infección bronquial crónica

2.5. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS.

Un 57,2% de los pacientes (115 de los 201 totales) presentaban bronquiectasias. La localización más frecuente de las mismas fue en los lóbulos inferiores, llingula o lóbulo medio (30,3%). En los lóbulos superiores se localizaron en un 7,5% de los pacientes y un 27,4% las presentaba en ambas localizaciones, siendo específicamente el lóbulo mayormente afectado el lóbulo inferior derecho (98 pacientes lo que suponía un 48,8% de la muestra). El tipo de bronquiectasias más frecuente fueron las cilíndricas, afectando al total de los pacientes con bronquiectasias (115 del total de la muestra). 38 pacientes

(18,9%) presentaban bronquiectasias diseminadas, es decir, con afectación de 4 o más lóbulos.

En un 77,4% de los pacientes se objetivaron signos de enfisema y en un 24,4% de los pacientes se objetivó patrón de árbol en brote. El diámetro medio bronquial fue de 6,6 mientras que el engrosamiento medio de la pared bronquial fue de 1,8. En la **Tabla 13** se muestran las características radiológicas de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Tabla 13. Características radiológicas de la población a estudio, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
Patrón de árbol en brote, n (%)	49 (24,4%)
Diámetro bronquial (mm)	6,6 (1,3)
Espesor de la pared bronquial (mm)	1,8 (0,7)
Enfisema, n (%)	
Ninguno	45 (22,6%)
Centroacinar en dos o menos lóbulos pulmonares	51 (25,4%)
Centroacinar en tres o cuatro lóbulos pulmonares	53 (26,2%)
Centroacinar en más de cuatro lóbulos pulmonares o bulloso o panacinar	52 (25,8%)
Bronquiectasias, n (%)	115 (57,2%)
BQ: Localización, n (%)	
BQ en LLSS	15 (7,5%)
BQ en LLII, língula o LM	61 (30,3%)
Ambas localizaciones	55 (27,4%)
BQ: Localización por lóbulos, n (%)	
BQ en LSD	44 (21,9%)
BQ en LSI	28 (13,9%)
BQ en LM	58 (28,9%)
BQ en Língula	56 (27,9%)
BQ en LID	98 (48,8%)
BQ en LII	79 (39,3%)
Tipo de Bronquiectasias, n (%)	
Cilíndricas	115 (57,2%)
Quísticas	5 (2,5%)
Mixtas	10 (5%)
BQ diseminadas (4 o más lóbulos), n (%)	38 (18,9%)

BQ: bronquiectasias; LLSS: lóbulos superiores; LLII: lóbulos inferiores; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo.

2.6. EXACERBACIONES.

Considerando como basales las exacerbaciones aparecidas durante el último año previo a la inclusión del paciente en el estudio, se observó una media anual de 1,9 exacerbaciones totales, de las cuales 0,4 fueron graves (precisaron ingreso hospitalario). Casi la totalidad de las exacerbaciones fueron tratadas con tratamiento antibiótico. Según estos datos un 34% de los pacientes cumplían con los criterios de fenotipo exacerbador. En la **Tabla 14** se muestran los datos evolutivos de la población a estudio, expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Tabla 14. Exacerbaciones aparecidas en la población a estudio (durante el año previo a la inclusión en el estudio) expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas, sobre el total de pacientes estudiados (n=201).

Parámetros	Población
Exacerbaciones totales	1,9 (2,6)
Total visitas a servicios de urgencias	1,5 (2,2)
Visitas urgencias ambulatorio	0,8 (1,4)
Visitas urgencias hospital	0,9 (1,5)
Ingreso hospitalario (exacerbaciones graves)	0,4 (0,8)
Tratamientos antibióticos agudos	1,5 (1,6)
Tratamientos esteroides orales agudos	0,9 (1,6)
Pacientes exacerbadores, n (%)	34%

3. CARACTERÍSTICAS COMPARATIVAS DE LOS DATOS BASALES DE LOS GRUPOS A ESTUDIO.

3.1. DATOS GENERALES.

De los 201 pacientes incluidos en el estudio, 115 presentaron bronquiectasias. Los pacientes EPOC con bronquiectasias tenían más edad, presentaban una mayor producción de esputo diario, un mayor índice de disnea según la escala de la MRC y habían presentado los síntomas respiratorios iniciales con mayor anterioridad que aquellos pacientes EPOC sin bronquiectasias, sin embargo, tenían un menor IMC. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la distribución por sexos, índice de tabaco acumulado, comorbilidades según el índice de Charlson, antecedentes de depresión y ansiedad, y antecedentes de neumonías previas o TBC. En la **Tabla 15** se muestran los valores comparativos de los datos generales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 15. Valores comparativos de los datos generales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	ρ
Sujetos	115	86	–
Sexo (Hombre/Mujer)	107/8	75 (11)	ns
Edad (años)	71,4 (8,5)	68,8 (9,3)	0,040
Consumo tabaco acumulado (paquetes/año)	62,1 (31,9)	58,8 (25,9)	ns
IMC (kg/m ²)	26,4 (4,8)	28,4 (4,9)	0,005
Tiempo desde el inicio de los síntomas (años)	13,2 (12,5)	8,9 (11,6)	0,016
Producción diaria de esputo, n (%)	84 (73%)	44 (51,1%)	0,003
Índice de Charlson	2,3 (1,5)	2,3 (1,43)	ns
Depresión, n (%)	23 (20%)	13 (15,1%)	ns
Ansiedad, n (%)	30 (26,1%)	16 (18,6%)	ns
Disnea MRC	1,8 (1)	1,4 (0,9)	0,013
TBC previa, n (%)	15 (13%)	6 (7%)	ns
Neumonía previa, n (%)	36 (31,3%)	19 (22,1%)	ns

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias; IMC: índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council; TBC: tuberculosis; ns: no significativo

3.2. TRATAMIENTOS BASALES.

Los LABA eran más utilizados en el grupo de pacientes EPOC con bronquiectasias. Este grupo también era portador de OCD en 3 veces más que el grupo sin bronquiectasias. No se encontraron diferencias significativas en relación al uso del resto de broncodilatadores, de antibióticos inhalados y macrólidos. En la **Tabla 16** se muestran los valores comparativos de los tratamientos basales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje.

Tabla 16. Valores comparativos de los tratamientos basales entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	ρ
Anticolinérgico, n (%)	90 (78,2%)	71 (82,6%)	ns
LABA, n (%)	71 (61,7%)	38 (44,1%)	0,010
Anticolinérgico/LABA, n (%)	84 (73%)	60 (69,8%)	ns
Terapia triple (anticolinérgico/LABA/CI), n (%)	70 (60,9%)	48 (55,8%)	ns
OCD, n (%)	40 (34,8%)	10 (11,6%)	0,001
Antibióticos inhalados, n (%)	3 (2,6%)	1 (1,2%)	ns
Macrólidos, n (%)	3 (2,6%)	1 (1,2%)	ns

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias; LABA: β -adrenérgico de acción larga; CI: corticoide inhalado; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria; ns: no significativo

3.3. INTERCAMBIO DE GASES Y FUNCIÓN PULMONAR.

La pO_2 media fue mayor en el grupo de pacientes EPOC sin bronquiectasias, así como también lo fueron el FEV_1 y la FVC tanto en valores absolutos en ml como en su porcentaje del predicho. En cambio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que a la pCO_2 se refiere. En la **Tabla 17** se muestran los valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como media y desviación estándar.

Tabla 17. Valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como media y desviación estándar.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	ρ
pO_2/pCO_2 , mmHg	63,2/43,7	66,8/42,8	0,040/ns
FEV_1/FVC , % predicho	50,5 (12,9)	55,2 (11,8)	0,008
FEV_1 postbroncodilatador ml	1.249 (463)	1.480 (470)	0,001
FEV_1 , % predicho	45,4 (12,8)	53,8 (11,5)	0,001
FVC postbroncodilatador ml	2.478 (698)	2.751 (814)	0,030
FVC, % predicho	68,6 (17,8)	74,3 (18,5)	0,010

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias; pO_2 : presión arterial de oxígeno; pCO_2 : presión arterial de dióxido de carbono, FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; ns: no significativo

3.4. DATOS ANALÍTICOS Y MICROBIOLÓGICOS.

La PCR se encontraba incrementada en el grupo de pacientes EPOC con bronquiectasias y, sin embargo, la albúmina estaba disminuida en este grupo, comparativamente a los pacientes EPOC sin bronquiectasias. La A₁AT no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes EPOC con bronquiectasias presentaban un mayor porcentaje de aislamiento de MPP en esputo, un mayor porcentaje de IBC por MPP, un mayor porcentaje de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y un mayor porcentaje de aislamiento de *Haemophilus influenzae*. En la **Tabla 18** se muestran los valores comparativos de los datos analíticos y microbiológicos entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 18. Valores comparativos de datos analíticos y microbiológicos entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	p
Albumina, mg/dl	4,1 (0,6)	4,2 (0,3)	0,040
US-PCR, IU/ml	8,4 (8,3)	5,3 (4)	0,018
A ₁ AT, ng/dl	165 (30,4)	155 (29,6)	ns
Pacientes con MPP aislados, n (%) (al menos un aislamiento)	68 (59,1%)	17 (20%)	0,001
Pacientes con IBC por MPP, n (%)	37 (32,2%)	5 (5,8%)	0,001
Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	15 (13%)	4 (4,7%)	0,010
Aislamiento de <i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	26 (22,6%)	11 (12,8%)	0,040

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias; US: ultrasensible; PCR: proteína C reactiva; A₁AT: α-₁ antitripsina; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; IBC: infección bronquial crónica; ns: no significativo

3.5. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

En los pacientes EPOC con bronquiectasias se encontró un mayor porcentaje de patrón de árbol en brote y un mayor engrosamiento medio de la pared bronquial con respecto a aquellos pacientes sin bronquiectasias. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la cuantía del enfisema ni al tamaño medio del diámetro bronquial. En la **Tabla 19** se muestran los valores comparativos de las características radiológicas entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias,

expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 19. Valores comparativos de las características radiológicas entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	ρ
Patrón de árbol en brote, n (%)	32 (27,8%)	17 (19,8%)	0,040
Diámetro bronquial	6,5 (1,3)	6,7 (1,4)	ns
Espesor de la pared	2,1 (0,8)	1,5 (0,3)	0,001
Enfisema, n (%)			
Ninguno	21 (18,3%)	24 (27,9%)	
Centroacinar en dos o menos lóbulos pulmonares	26 (22,6%)	25 (29,1%)	ns
Centroacinar en tres o cuatro lóbulos pulmonares	36 (31,3%)	17 (19,7%)	ns
Centroacinar en más de cuatro lóbulos pulmonares o bulloso o panacinar	32 (27,8%)	20 (23,3%)	ns

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias; ns: no significativo

3.6. EXACERBACIONES.

En el año anterior a la inclusión en el estudio, los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentaron de forma significativa un mayor número de exacerbaciones, incluidas las formas graves que requirieron ingreso hospitalario, una mayor media de visitas a urgencias por exacerbaciones, tanto de carácter ambulatorio como hospitalarias, y fueron tratados con más tandas de corticoides

sistémicos y de antibióticos que aquellos pacientes EPOC sin bronquiectasias. De la misma forma, el porcentaje de pacientes que cumplían con los criterios de exacerbadores fue mayor. En la **Tabla 20** se muestran los valores comparativos de los datos evolutivos entre EPOC con bronquiectasias vs EPOC sin bronquiectasias, expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 20. Valores comparativos de las exacerbaciones entre EPOC con BQ vs EPOC sin BQ expresados como porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	EPOC con BQ	EPOC sin BQ	ρ
Exacerbaciones totales	2,6 (1,7)	1,4 (1,9)	0,001
Total visitas a servicios de urgencias	1,9 (2,1)	1 (1,5)	0,002
Visitas urgencias ambulatorio	0,9 (1,4)	0,6 (0,9)	0,050
Visitas urgencias hospital	0,9 (1,3)	0,4 (0,8)	0,001
Ingreso hospitalario	0,5 (0,9)	0,3 (0,5)	0,010
Tratamientos antibióticos agudos	1,9 (1,8)	1 (1,1)	0,001
Tratamientos esteroides orales agudos	1,1 (1,5)	0,4 (0,9)	0,001
Pacientes exacerbadores, %	46%	22%	0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ: bronquiectasias

3. ANÁLISIS COMPARATIVO EN EL SEGUIMIENTO: FALLECIDOS VS NO FALLECIDOS.

4.1. DATOS GENERALES.

De los 201 pacientes incluidos en el estudio, 99 fallecieron a lo largo del seguimiento. En el grupo de fallecidos el número de hombres con respecto al de mujeres era significativamente superior. Asimismo los pacientes fallecidos presentaron una mayor edad, una mayor producción de esputo diario, un mayor índice de disnea según la escala MRC, un mayor tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas y un mayor porcentaje de antecedentes de neumonía previa, que aquellos pacientes que seguían vivos al final del seguimiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al consumo de tabaco acumulado, al IMC, a las comorbilidades según el índice de Charlson, a los antecedentes de depresión y ansiedad, y a los antecedentes de TBC. En la **Tabla 21** se muestran los valores comparativos de los datos generales entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 21. Valores comparativos de los datos generales entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	p
Sujetos	102	99	–
Sexo (Hombre/Mujer)	87/15	95/4	0,008
Edad (años)	66,5 (8,9)	74,2 (7)	0,001
Consumo tabaco acumulado (paquetes/año)	58,5 (23,4)	63 (34,6)	ns
IMC (kg/m ²)	27,6 (4,9)	27 (5)	ns
Tiempo desde el inicio de los síntomas (años)	8,4 (8,3)	14,4 (14,7)	0,001
Producción diaria de esputo, n (%)	54 (52,9%)	74 (74,7%)	0,001
Indice de Charlson	2,1 (1,3)	2,5 (1,6)	ns
Depresión, n (%)	4 (3,9%)	8 (8,1%)	ns
Ansiedad, n (%)	4 (3,9%)	8 (8,1%)	ns
Disnea MRC	1,3 (0,7)	2 (1,1)	0,001
TBC previa, n (%)	11 (10,8%)	10 (10,1%)	ns
Neumonía previa, n (%)	23 (22,6%)	35 (35,4%)	0,029

IMC: índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council; TBC: tuberculosis; ns: no significativo

4.2. TRATAMIENTOS BASALES.

Con respecto a los tratamientos se objetivó que entre los pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento existió el triple de pacientes portadores de OCD con respecto al grupo de pacientes que permaneció vivo al final del seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al uso de los diferentes broncodilatadores y combinaciones de los mismos, de los antibióticos inhalados ni de los macrólidos. En la **Tabla 22** se muestran los valores comparativos de los tratamientos basales entre fallecidos vs no fallecidos expresados como frecuencia y porcentaje

Tabla 22. Valores comparativos de los tratamientos basales entre fallecidos vs no fallecidos expresados como frecuencia y porcentaje.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	p
Anticolinérgico, n (%)	85 (83,3%)	76 (76,8%)	ns
LABA, n (%)	59 (57,8%)	50 (50,5%)	ns
Anticolinérgico/LABA, n (%)	72 (70,6%)	72 (72,7%)	ns
Terapia triple (anticolinérgico/LABA/Ci), n (%)	62 (60,8%)	56 (56,6%)	ns
OCD, n (%)	12 (11,8%)	38 (38,4%)	0,001
Antibióticos inhalados, n (%)	4 (3,9%)	12 (12,1%)	ns
Macrólidos, n (%)	17 (16,7%)	15 (15,1%)	ns

LABA: β-adrenérgico de acción larga; Ci: corticoide inhalado; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria; ns: no significativo

4.3. INTERCAMBIO DE GASES Y FUNCIÓN PULMONAR.

La pO₂ media así como la relación entre el FEV₁ y la FVC y el FEV₁ en valores absolutos en ml fueron significativamente menores en el grupo de pacientes fallecidos comparativamente con el grupo de pacientes no fallecidos, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que a la pCO₂, el FEV₁ en porcentaje del predicho y la FVC (tanto en porcentaje como en valores absolutos) se refiere. En la **Tabla 23** se muestran los valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como media y desviación estándar.

Tabla 23. Valores comparativos del intercambio de gases y función pulmonar entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como media y desviación estándar.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	ρ
pO ₂ /pCO ₂ mmHg	62,1/42,4	61,9/44,1	0,010/ns
FEV ₁ /FVC, % predicho	55,1 (12,3)	49,9 (12,6)	0,003
FEV ₁ postbroncodilatador ml	1.459 (460,4)	1.237 (474,4)	0,001
FEV ₁ , % predicho	50,7 (12)	47,3 (13,6)	ns
FVC postbroncodilatador ml	2.682 (798,9)	2.506 (713,4)	ns
FVC, % predicho	70,2 (17,3)	71,9 (12,3)	ns

pO₂: presión arterial de oxígeno; pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; ns: no significativo

4.4. DATOS ANALÍTICOS Y MICROBIOLÓGICOS.

En el grupo de pacientes fallecidos se objetivó un incremento significativo en los niveles de PCR y del fibrinógeno comparado con el grupo de pacientes no fallecidos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo que a la concentración de albumina se refiere.

El grupo de pacientes fallecidos presentó un mayor porcentaje de aislamientos de MPP en esputo, un mayor porcentaje de IBC por MPP, un mayor porcentaje de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y un mayor porcentaje de aislamiento de *Haemophilus influenzae* comparativamente con el grupo de pacientes no fallecidos. En la **Tabla 24** se muestran los valores comparativos de datos analíticos y microbiológicos entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 24. Valores comparativos de datos analíticos y microbiológicos entre fallecidos vs no fallecidos expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	p
Albumina, mg/dl	4,2 (0,5)	4,1 (0,5)	ns
US-PCR, IU/ml	7,1 (8,5)	12,2 (14,3)	0,021
Fibrinógeno, mg/dl	316 (73,7)	414 (87,5)	0,001
Pacientes con MPP aislados, n (%) (al menos un aislamiento)	27 (26,5%)	58 (58,6%)	0,001
Pacientes con IBC por MPP, n (%)	11 (10,8%)	34 (34,4%)	0,001
Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	7 (6,9%)	24 (24,2%)	0,004
Aislamiento de <i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	7 (6,9%)	21 (21,2%)	0,004

US: ultrasensible; PCR: proteína C reactiva; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; IBC: infección bronquial crónica; ns: no significativo

4.5. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS.

En el grupo de pacientes fallecidos se encontraba un mayor porcentaje de pacientes con bronquiectasias en más de un segmento y un mayor porcentaje de bronquiectasias diseminadas. Ambos con significación estadística en comparación con el grupo de pacientes no fallecidos. También un mayor porcentaje de bronquiectasias quísticas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. La media del índice de Bhalla se encontraba algo más de un punto por debajo en el grupo de pacientes fallecidos que en el de pacientes no fallecidos, en el límite de la significación estadística. En la **Tabla 25** se muestran

los valores comparativos de las características radiológicas entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Tabla 25. Valores comparativos de las características radiológicas entre fallecidos vs no fallecidos, expresados como frecuencia y porcentaje en variables cualitativas y como media y desviación estándar en variables cuantitativas.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	p
BQ en más de 1 segmento, n (%)	47 (46,1%)	68 (68,7%)	0,001
BQ quísticas, n (%)	8 (7,8%)	11 (11,1%)	ns
BQ diseminadas (4 o más lóbulos), n (%)	14 (13,7%)	24 (24,2%)	0,042
Índice de Bhalla	8,7 (4,1)	7.44 (4)	ns

BQ: bronquiectasias; ns: no significativo

4.6. EXACERBACIONES.

En el grupo de pacientes fallecidos se objetivó un mayor número de exacerbaciones totales en el año previo a su inclusión y un mayor número total de visitas a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios por exacerbaciones, así como en la media de tratamientos agudos recibidos con corticoterapia y con antibióticos, comparativamente con el grupo de pacientes fallecidos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando se diferenciaban las visitas a urgencias con carácter ambulatorio de las que tenían carácter hospitalario ni en el número de ingresos.

En la **Tabla 26** se muestran los valores comparativos de las exacerbaciones entre fallecidos vs no fallecidos expresados como media y desviación estándar.

Tabla 26. Valores comparativos de los datos evolutivos entre fallecidos vs no fallecidos expresados como media y desviación estándar.

Parámetros	No fallecidos	Fallecidos	ρ
Exacerbaciones totales, n (%)	1,5 (2,3)	2,5 (2,1)	0,010
Total visitas a servicios de urgencias	1,1 (1,3)	1,9 (2,3)	0,003
Visitas urgencias ambulatorio	0,6 (0,9)	1 (1,5)	ns
Visitas urgencias hospital	0,5 (0,9)	1 (1,4)	ns
Ingreso hospitalario	0,3 (0,7)	0,5 (0,8)	0,040
Tratamientos antibióticos agudos	1,1 (1,1)	2 (1,9)	0,001
Tratamientos esteroides orales agudos	0,3 (0,7)	1,3 (1,5)	0,001

ns: no significativo

4.7. DATOS DE SEGUIMIENTO-MORTALIDAD.

La causa más frecuente de muerte fue la exacerbación en un 45,45% de los pacientes. En la **Tabla 27** se muestran los datos de mortalidad, expresados como frecuencia y porcentaje.

Tabla 27. Datos de mortalidad, expresados como frecuencia y porcentaje.

Parámetros	Fallecidos
Mortalidad por todas las causas, n (%)	99 (100%)
Mortalidad, causas, n (%)	
Exacerbación	45 (45,5%)
Cardiovascular	18 (18,2%)
Cáncer	13 (13,1%)
Otros	24 (24,2%)

4.8. DATOS DE SEGUIMIENTO-EXACERBACIONES.

La tasa media anual de exacerbaciones durante el seguimiento fue de 2, de las cuales 0,6/año correspondieron a hospitalizaciones como consecuencia de exacerbaciones graves. El porcentaje de pacientes que al final del seguimiento cumplieron con los criterios de pacientes exacerbadores fue de un 33%. En la **Tabla 28** se muestran los datos de exacerbaciones, expresados como tasa y como frecuencia y porcentaje.

Tabla 28. Datos de exacerbaciones, expresados como tasa y como frecuencia y porcentaje.

Parámetros	Tasa anual
Tasa de exacerbaciones	2/año
Tasa anual de hospitalizaciones	0,6/año
Tandas anuales de antibióticos	0,9/año
Tandas anuales de corticoides sistémicos	0,6/año
Tasa de visitas a urgencias	0,4/año
Exacerbadores, n (%)	33%

5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

La **Figura 7** muestra la curva de supervivencia para los 201 pacientes con EPOC moderada-grave en relación a la existencia de bronquiectasias (n=115) y la no existencia de las mismas (n=86). En el primer grupo fallecieron 68 pacientes a lo largo del estudio, mientras que en el segundo grupo fallecieron 31 de ellos. Ello supuso una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas a favor de una mayor mortalidad en el grupo con bronquiectasias (p=0,002)

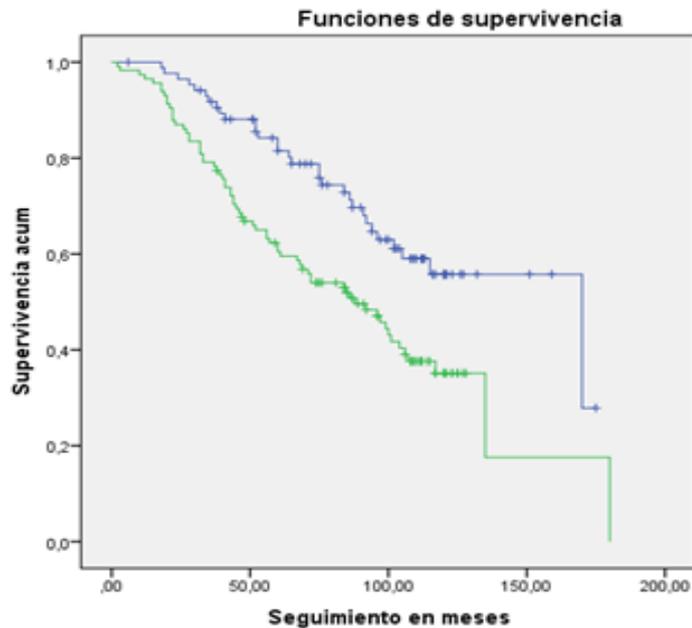
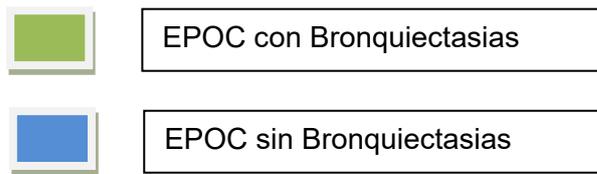


Figura 7. Curvas de supervivencia de Kaplan- Meier para los grupos EPOC con y sin bronquiectasias.

La **Tabla 29** muestra el análisis de regresión de Cox univariado, en la cual se añadieron todas las variables que se consideraron potencialmente asociadas a mayor mortalidad en pacientes EPOC por criterios clínicos. Se observa que los pacientes EPOC con bronquiectasias presentaron prácticamente 2 veces más riesgo de muerte que aquellos EPOC que no las presentaron (OR 1,9 [IC 95%: 1,4-3,5]; p=0,021). Además existieron otras variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a una mayor mortalidad: La edad, el sexo (mujer) la disnea, el FEV₁, el índice de Charlson y el índice de

Bhalla. Del mismo modo las exacerbaciones así como la IBC por MPP presentaron valores cercanos a la significación. Sin embargo, en este análisis univariado el valor del IMC no se asoció a una mayor mortalidad en nuestra serie.

La **Tabla 30** muestra el análisis de regresión de Cox multivariado. Tras realizar el análisis totalmente ajustado se observa que las variables que se asociaron de forma independiente a una mayor mortalidad fueron las bronquiectasias, la edad, la disnea, el FEV₁ y las exacerbaciones. Las bronquiectasias fueron la variable más importante objetivando que aquellos pacientes con EPOC con bronquiectasias presentaron más de 1,5 veces más de riesgo de muerte que aquellos sin bronquiectasias (OR 1,7 [IC 95%: 1,1-3,3]; p=0,031).

Tabla 29. Análisis de regresión de Cox univariado.

Variables	OR (95% CI)	p
BQ	1,9 (1,4-3,5)	0,021
Edad (años)	1,2 (1,2-1,1)	0,001
Sexo (mujer)	2,1 (1,5-3,3)	0,022
IMC	1,1 (0,7-2,7)	ns
Disnea MRC	1,9 (2,7-1,7)	0,001
Exacerbaciones	1,3 (0,9-1,4)	ns
IBC por MPP	1,4 (0,9-1,7)	ns
FEV ₁ postbroncodilatador ml	1,1 (1,1-1)	0,005
Indice de Bhalla	1,8 (1,3-2,8)	0,033
Indice de Charlson	2,1 (1,3-3,3)	0,029

BQ: bronquiectasias; IMC: Índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ns: no significativo

Tabla 30. Análisis de regresión de Cox multivariado.

Variables	OR (95% CI)	p
BQ	1,7 (1,1-3,3)	0,031
Edad (años)	1,1 (1,1-1,1)	0,001
Disnea MRC	1,6 (2-1,3)	0,005
Exacerbaciones	1,5 (1,2-1,4)	0,029
FEV ₁ postbroncodilatador ml	1 (1-1)	0,044

BQ: bronquiectasias; MRC: Medical Research Council; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

6. FACTORES RELACIONADOS CON LAS EXACERBACIONES.

6.1. FACTORES ASOCIADOS A UNA MAYOR TASA DE EXACERBACIONES TOTALES Y GRAVES.

Para analizar los factores relacionados con una mayor tasa de exacerbaciones totales y de exacerbaciones graves (hospitalizaciones) se utilizaron sendos modelos de regresión lineal múltiple en el que se introdujeron como variable independiente las relacionadas con la tasa de exacerbaciones, y como variables independientes aquellas que se consideraron como clínicamente relevantes: tasa de exacerbaciones en el año previo, valor del FEV₁ inicial, edad, sexo, IMC, presencia de bronquiectasias, índice de Charlson, IBC por MPP, disnea, y cantidad de expectoración al día. En la **Tabla 31** se observa como una

mayor tasa global de exacerbaciones totales anuales se asoció de forma significativa e independiente a la presencia de un mayor número de exacerbaciones previas, la presencia de IBC por MPP, la presencia de bronquiectasias y una peor función pulmonar. En la **Tabla 32** se presentan los resultados de un análisis similar pero utilizando como variable independiente la tasa de exacerbaciones graves (que precisaron hospitalización). Las variables relacionadas de forma significativa e independiente fueron básicamente las mismas si bien no entró en el modelo la presencia de IBC por MPP, y en su lugar sí entro la edad.

Tabla 31. Variables asociadas de forma independiente a una mayor tasa anual de exacerbaciones.

Variables	Coefficiente beta	p	95% CI (*)
Tasa exacerbaciones año previo	0,025	0,001	0,01-0,03
FEV ₁ basal, % predicho	- 0,015	0,033	-0,03-0,01
Bronquiectasias	0,401	0,003	0,13-0,53
IBC por MPP	0,211	0,031	0,04-0,44

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos

(*) Se añaden más decimales para aportar más información a los resultados.

Tabla 33. Regresión logística. Variables asociadas de forma significativa e independiente con la presencia a lo largo del seguimiento de pacientes exacerbadores.

Variables	OR	95% CI	p
Bronquiectasias	2,7	1,4-4,5	0,011
IBC por MPP	2,1	1,1-4,1	0,033
Exacerbador previo	4,3	2,9-7,2	0,001

IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos

VII. DISCUSIÓN

Los resultados de la presente tesis doctoral confirman que la presencia de bronquiectasias y la gravedad de las mismas están asociadas con un incremento de la mortalidad a largo plazo por todas las causas en pacientes con EPOC moderada-grave, independientemente de otros factores de riesgo conocidos. Con una mediana de seguimiento de 102 meses el presente trabajo ha objetivado un riesgo de mortalidad 1,5 veces mayor en los pacientes con EPOC que presentan bronquiectasias que en aquellos que no las presentan.

Por otro lado, los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentan un aumento de un 51% en el riesgo de exacerbaciones anuales y un aumento de un 23% en el riesgo de hospitalizaciones anuales con respecto a los que no presentan bronquiectasias. La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asocia a una probabilidad 2,7 veces mayor de presentar al menos 2 exacerbaciones anuales o una hospitalización anual durante el seguimiento que aquellos pacientes EPOC sin bronquiectasias.

1. CONSIDERACIONES INICIALES

Estudios recientes han objetivado la elevada prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave (112, 144-167), la cual oscila entre el 4 y el 72%, según la serie analizada. Estas diferencias en la prevalencia pueden deberse a los criterios de selección utilizados en cada estudio, a la metodología o a los criterios utilizados para el diagnóstico de bronquiectasias. De los estudios analizados 8 tienen una metodología similar y utilizan la TCAR para buscar expresamente bronquiectasias. En ellos la

prevalencia de bronquiectasias es mayor y el rango de prevalencias más estrecho, encontrándose este entre el 14 y el 52%.

En el año 2013, fue publicado por nuestro grupo de investigación el estudio que resultó ser la base conceptual de la presente tesis doctoral (152). En este estudio, la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave fue de un 57,2%. La gravedad de la obstrucción bronquial se relaciona con una mayor prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC, de forma que aproximadamente la mitad de los pacientes con EPOC grave las presentan (112,150-152, 154). No obstante, los pacientes con EPOC más grave suelen ser ancianos y en ellos podría estar sobreestimada la prevalencia de bronquiectasias. En este sentido se ha objetivado que hasta casi un 20% de personas sanas, nunca fumadoras y con una edad promedio de 68 años presenta dilataciones bronquiales atribuibles únicamente a la edad (159). Estos resultados estarían en línea con los obtenidos del estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación (152) en el que se confirmó que los pacientes EPOC con bronquiectasias se comportan funcionalmente peor que aquellos que no las presentan, siendo mayor de forma significativa la pO_2 , la FVC y el FEV₁ en los pacientes pertenecientes al grupo sin bronquiectasias. Las bronquiectasias aparecen con mayor frecuencia cuanto mayor es la gravedad de la EPOC. Así mismo las bronquiectasias aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con EPOC de lo que lo hacen en la población general.

La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC no responde a una mera casualidad. Un estudio publicado recientemente por nuestro grupo de investigación (186) demostró la heterogeneidad de la historia natural de las bronquiectasias en pacientes con EPOC a los que se les realizó una TCAR de control tras 8,5 años de mediana de seguimiento. El trabajo objetivó que la presencia de esputo purulento, la frecuencia de exacerbaciones que requieren hospitalización y el aislamiento de MPP eran factores de riesgo independientes para la aparición de bronquiectasias o la progresión de las ya existentes. Los autores sugieren que la EPOC podría ser un factor de riesgo para generar bronquiectasias, ya que los pacientes con EPOC presentan una mayor inflamación de las vías aéreas, una mayor tendencia a la IBC por MPP (la cual se da en el 40% de los pacientes con EPOC, especialmente en estadios avanzados), lo cual podría generar mayor tendencia a la desestructuración de las vías aéreas y una mayor dilatación de las mismas. Todo lo expuesto predispone a mayor inflamación e infección perpetuando el círculo vicioso descrito por Cole y cols. en el año 1986 (4).

2. IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON EPOC MODERADA-GRAVE

Algunos estudios han evidenciado que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC incrementa la inflamación de la mucosa bronquial, la tendencia a la IBC, y el riesgo de exacerbaciones (112, 133, 176) siendo estas más largas, más graves y más frecuentes. Como resultado de todo ello, empeora la función pulmonar y, en última instancia, la mortalidad de estos pacientes.

El pronóstico de las bronquiectasias empeora cuando estas se ven asociadas a EPOC. En este sentido Goeminne y cols. (35) mediante un estudio que fue realizado en Bélgica y publicado en el año 2014, en el que incluyeron a 245 pacientes con nuevo diagnóstico de bronquiectasias, y fueron seguidos durante más de 5 años, pudieron objetivar que la mortalidad global por bronquiectasias era del 20,4%. Sin embargo, en aquellos pacientes que asociaban EPOC la mortalidad fue del 55%. El análisis univariado demostró un aumento en la mortalidad asociado a la edad, el sexo, el historial de tabaquismo, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, la función pulmonar, la extensión radiológica, el número total de aislamientos en esputo y la etiología subyacente. Por otro lado, el análisis multivariado objetivó un incremento en la mortalidad que se asoció significativamente a una mayor edad (OR 1,05), a un mayor número de lóbulos afectados (OR 1,5) y a la presencia de bronquiectasias asociadas a EPOC (OR 2,1). Del mismo modo, el pronóstico de las bronquiectasias empeora en aquellos pacientes que son fumadores. Así lo describieron ya en el año 2010 Flinklea y cols. (213), confirmándose posteriormente por Sin y cols. (214), los

cuales objetivaron que el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con bronquiectasias era mayor en aquellos pacientes que eran fumadores activos. De la misma manera se ha objetivado que la prevalencia de bronquiectasias es mayor en pacientes con enfisema (215). De acuerdo con los resultados obtenidos por Tang y cols. (216), la existencia de enfisema y la extensión del mismo se han asociado a un aumento de la mortalidad a largo plazo en pacientes con bronquiectasias.

Hasta la fecha pocos estudios han analizado la relación existente entre la EPOC y las bronquiectasias. En el año 2001 Katsura y cols. (189) publicaron un estudio cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo que determinaban un peor pronóstico en pacientes con EPOC portadores de OCD y edad avanzada. Para ello realizaron un estudio con una duración de 5 años en el que participaron 157 pacientes con EPOC portadores de OCD (121 hombres, 36 mujeres) con una edad media de 79,2 años. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, entre los factores que predijeron peor pronóstico en estos pacientes se encontraba la existencia de bronquiectasias diagnosticadas mediante TCAR (OR 4). Los otros factores fueron el peso ideal corporal, el IMC, la concentración de albumina sérica, un alto índice de disnea, la existencia de obstrucción en las pruebas de función respiratoria, la hemoglobina y la coexistencia de malignidad. Posteriormente Martínez- García y cols. (81) estudiaron el pronóstico de las bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave en el año 2011. De acuerdo con los resultados de dicho estudio la presencia de obstrucción grave, el aislamiento de MPP en esputo y la necesidad de al menos un ingreso hospitalario en el año anterior se asociaron

con la presencia de bronquiectasias. La detección de bronquiectasias en pacientes con EPOC grave se asoció a un peor pronóstico, lo cual puso de manifiesto la necesidad de identificación de este subtipo de pacientes. En el año 2013 nuestro grupo de investigación (152) publicó un estudio prospectivo realizado con 201 pacientes seguidos durante 48 meses (rango intercuartil 35-53 meses) en el que se objetivó que los pacientes EPOC con bronquiectasias tenían mayor inflamación bronquial y sistémica, exacerbaciones más frecuentes, más largas y graves, mayor aislamiento de MPP en muestras de esputo y una peor función pulmonar. Dado que estas variables se asocian a un mayor riesgo de muerte en pacientes con EPOC, la presencia de bronquiectasias también podía tener un valor pronóstico para estos pacientes. El análisis univariado demostró que había una diferencia significativa en determinadas variables entre los pacientes que fallecieron durante el seguimiento y los que sobrevivieron, las cuales demostraron tener un valor pronóstico en pacientes con EPOC. Tras realizar un ajuste completo, la edad del paciente, el aislamiento de MPP y la presencia de bronquiectasias fueron los únicos factores de riesgo independientes de mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Los resultados de este estudio sugirieron que la presencia de bronquiectasias y su gravedad estaban asociadas a un incremento de la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC moderada-grave, independientemente de otros factores conocidos (como la comorbilidad y la menor función pulmonar). Así, los pacientes EPOC que presentaron bronquiectasias tenían un riesgo de muerte 2,5 veces mayor (OR 2,5 [IC 95%: 1,2–5,6]) que aquellos que no las presentaban. Por lo tanto, este fue el primer estudio capaz de establecer una asociación independiente entre la presencia de bronquiectasias y un incremento

del riesgo de muerte en pacientes con EPOC. Estos resultados debían confirmarse con estudios con un mayor seguimiento en el tiempo, motivo por el cual se decidió llevar a cabo la presente tesis doctoral. En contraposición a los resultados obtenidos hasta ese momento, el estudio de Gatheral y cols. (155) (con 406 pacientes con EPOC durante una exacerbación grave) y el estudio de Jairam y cols. (156) (con 338 pacientes sin exacerbaciones previas) no encontraron ninguna asociación entre la presencia de bronquiectasias y una mayor mortalidad. Posteriormente diversos estudios sí pudieron demostrar la existencia de dicha asociación. Así Sadigov y cols. (190) objetivaron que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC grave y muy grave se relacionaba con mayor riesgo de exacerbaciones y un incremento de la mortalidad, y sugirieron que la presencia de infección y la existencia de bronquiectasias jugaban un papel importante en la progresión de estos pacientes. Mao y cols. (157) en el año 2015 confirmaron dichos resultados en un estudio retrospectivo realizado con 896 pacientes hospitalizados de forma consecutiva y diagnosticados de EPOC entre 2009 y 2013 en el Hospital Respiratorio de Shanghai. De acuerdo con sus resultados la duración de los síntomas, la producción de esputo purulento, la duración de la hospitalización y el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* de las muestras de esputo se asociaban con la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC. El análisis de supervivencia puso de manifiesto que la edad de los pacientes, el aislamiento de MPP en el esputo y la presencia de bronquiectasias (OR 1,8 [IC 95%: 1–3,1]) eran factores de riesgo independientes de mortalidad por todas las causas en los pacientes con EPOC.

Du y cols. (185) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios ya publicados para analizar los factores asociados a la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC. Recogieron datos de 14 estudios observacionales que incluían 5.329 pacientes, situando la prevalencia de bronquiectasias en un 29,5%. Compararon los pacientes EPOC sin bronquiectasias y aquellos que sí que las presentaban, y concluyeron que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asociaba a una mayor frecuencia de exacerbaciones, a un mayor aislamiento de MPP, a una mayor obstrucción de vías aéreas y a una mayor mortalidad (OR 2 [IC 95%: 1–3,7]).

Aunque existen estudios acerca del impacto de la presencia de bronquiectasias sobre la mortalidad de pacientes con EPOC, son escasos y además ninguno de ellos cuenta con una temporalidad tan importante como la del presente estudio (con una mediana de seguimiento de 102 meses), más del doble que el mayor trabajo existente en este campo, motivo por el cual decidimos llevar a cabo el presente estudio. Por otro lado, cabría destacar los exquisitos criterios de selección utilizados en nuestro estudio y el gran número de variables recogidas. El estudio de Katsura y cols. (189), que demostró que la presencia de bronquiectasias incrementa la mortalidad en más de 3 veces en pacientes con EPOC, se realizó en una cohorte con un escaso número de pacientes (n=157) de edad avanzada y portadores de OCD. Por ello, dicha muestra es representativa sólo un subgrupo de pacientes ancianos en los que se prevé una mayor prevalencia de bronquiectasias (146). La muestra de pacientes de la presente tesis doctoral, acotada a los pacientes con EPOC moderada-grave, representa un subgrupo de población más amplio y sin límite de edad con

una cohorte más extensa de pacientes (n=201). Los estudios llevados a cabo por Martínez- García y cols. (81) y por nuestro grupo de investigación (152) en los años 2011 y 2013 respectivamente, tampoco contaron con un seguimiento tan amplio como el del presente estudio. Sadigov y cols. (190) también demostraron un aumento de la mortalidad 2 veces mayor en aquellos pacientes EPOC que presentaban bronquiectasias en comparación con aquellos que no las presentaban. Sin embargo su estudio contó con un número muy reducido de pacientes (n=58) y con un escaso seguimiento, con una mediana de 12 meses. Mao y cols. (157) en su estudio publicado en el año 2015 también obtuvieron hallazgos similares a los de la presente tesis, demostrando que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC suponían un aumento del riesgo de muerte 1,5 veces mayor que la ausencia de las mismas. Este estudio contaba con una cohorte muy amplia de pacientes, sin embargo, se trataba de un estudio retrospectivo, lo que podría suponer un sesgo en la recogida de muestras y en la selección de los pacientes así como una pérdida en la calidad de la información. La presente tesis doctoral, aunque cuenta con una muestra moderada de pacientes con EPOC moderada-grave, presenta una potencia estadística mayor que los estudios llevados a cabo hasta la fecha, ya que se trata de un estudio prospectivo, con unos excelentes criterios de selección y recogida de variables, y sobre todo, con una temporalidad no ofrecida por ningún otro estudio hasta la fecha.

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes EPOC con bronquiectasias y aquellos que no las presentan. El análisis de regresión de Cox univariado, en el

cual se han añadido las variables que se asocian a mayor mortalidad en pacientes EPOC por criterios clínicos ha demostrado los pacientes EPOC con bronquiectasias tienen 2 veces más riesgo de muerte que aquellos EPOC sin bronquiectasias. El análisis ajustado (multivariado) objetivó que los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentan un aumento de mortalidad 1,5 veces mayor que los pacientes EPOC que no las poseen (OR 1,7 [IC 95%: 1,1-3,3]; p=0,030).

Por lo tanto, este es el primer estudio de la literatura que establece una asociación independiente a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 102 meses, entre la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC y el incremento del riesgo de muerte, independiente de otros factores de riesgo de mortalidad.

3. IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS EN LAS EXACERBACIONES DE PACIENTES CON EPOC MODERADA-GRAVE.

3.1 IMPACTO DE LAS EXACERBACIONES EN LA EPOC.

La EPOC es una de las principales causas de muerte en el mundo. Si bien es una enfermedad principalmente con un curso crónico, un número no despreciable de pacientes sufre exacerbaciones. Las exacerbaciones son eventos importantes en el curso de la EPOC ya que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, producen un deterioro acelerado de la

función pulmonar y están asociadas a un peor pronóstico (39). Además han demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad, lo cual ha sido evidenciado en diferentes estudios. Soler-Cataluña y cols. (188) en el año 2005 demostraron la existencia de un impacto negativo de las exacerbaciones sobre el pronóstico de estos pacientes. Para ello llevaron a cabo un estudio prospectivo en una cohorte de 304 hombres con EPOC y un seguimiento de 5 años. El citado estudio demostró por primera vez que las exacerbaciones graves tenían un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con EPOC. Asimismo objetivaron un aumento de la mortalidad con el aumento de la frecuencia de las exacerbaciones, especialmente en aquellas que requirieron hospitalización.

La etiología más frecuente de las exacerbaciones en pacientes con EPOC son las infecciones de las vías respiratorias (38). Aunque no se han esclarecido por completo los mecanismos involucrados, las infecciones juegan un papel clave en la patogenia y en la progresión de la EPOC. En una proporción nada despreciable de pacientes con EPOC clínicamente estable se aíslan MPP en las muestras provenientes de las vías respiratorias (91-92). Aunque se desconoce la relevancia clínica en fase de estabilidad, la presencia de MPP supone una merma de los mecanismos de defensa del huésped, y se asocia a un incremento de la inflamación bronquial y sistémica, a un peor pronóstico y a un aumento de las exacerbaciones, las cuales a su vez, suponen un aumento de la morbimortalidad y un deterioro en la calidad de vida de los pacientes (90). Los pacientes con exacerbaciones frecuentes tienen niveles más elevados de IL-6 e IL-8 en el esputo inducido (91), ello sugiere que pueden tener una mayor incidencia a la IBC, la cual generaría a su vez un mayor aumento en la

frecuencia y gravedad de las exacerbaciones (93). La prevención de las exacerbaciones es un objetivo primordial del tratamiento de la EPOC. Para lograr dicho objetivo se han desarrollado programas de educación del paciente y abandono del tabaquismo, así como tratamientos farmacológicos adaptados a cada paciente (217).

3.2 IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS SOBRE LAS EXACERBACIONES.

La dilatación irreversible de la luz bronquial presente en las bronquiectasias pone en marcha el círculo vicioso complejo compuesto por la alteración de los mecanismos de defensa local, la mayor tendencia a la infección e inflamación de la vía aérea (4), lo cual propicia un nicho ecológico ideal para el mantenimiento de MPP en las vías aéreas de los pacientes que presentan bronquiectasias. Patel y cols. observaron que los pacientes con bronquiectasias presentaban un incremento de las concentraciones de IL-8 e IL-6 en esputo (144), similar al observado en los pacientes con EPOC. Estas moléculas promueven un círculo proinflamatorio generador de bronquiectasias haciendo que tengan una mayor tendencia a las exacerbaciones infecciosas (5).

3.3 IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS SOBRE LAS EXACERBACIONES EN PACIENTES CON EPOC.

Por todo lo expuesto anteriormente, los pacientes en los que coexisten ambas enfermedades presentan una mayor tendencia a las exacerbaciones. La

presencia de bronquiectasias predice un mayor índice de exacerbaciones y modula su frecuencia y su gravedad en los pacientes con EPOC (171). Martínez-García y cols. en un estudio publicado en el año 2011 (81) demostraron por primera vez que las bronquiectasias se asociaban de forma independiente a uno o más ingresos hospitalarios en el año anterior en pacientes con EPOC (OR 3,1 [IC 95%: 1,1-8,8]). Esto fue corroborado en el año 2013 por el estudio publicado por nuestro grupo y que supone la base de la presente tesis doctoral (139). Este trabajo se realizó en una cohorte de 201 pacientes seguidos de forma prospectiva durante 48 meses (rango intercuartil 35-53 meses) y objetivó que los pacientes con EPOC y bronquiectasias tenían mayor inflamación bronquial y sistémica, exacerbaciones más frecuentes, más largas y más graves. Sin embargo, no pudo demostrar que las exacerbaciones se relacionaban con un aumento de la mortalidad. Ello podía ser debido a un número insuficiente de pacientes, un seguimiento demasiado corto en el tiempo o a la existencia de pacientes bien adiestrados sobre cómo actuar ante la presencia de una exacerbación. Varios estudios llevados a cabo en pequeñas cohortes de pacientes con EPOC (Arram y cols. (150) con 69 pacientes, Tulek y cols. (153) con 80 pacientes y Sadigov y cols. (190) con 54 pacientes) objetivaron que la asociación de EPOC y bronquiectasias incrementaba el riesgo de exacerbaciones. Esta asociación también fue observada por Stewart y cols. (151) en una cohorte de 3.636 pacientes con EPOC (OR 1 [IC 95%: 1-1,3]). Gatheral y cols. en el año 2014 (155) en un estudio retrospectivo con 406 pacientes con EPOC estudiados durante una primera hospitalización por exacerbación objetivaron que aquellos pacientes con bronquiectasias presentaban un mayor riesgo de infecciones respiratorias y hospitalizaciones tras

ese primer ingreso. Los resultados de los estudios anteriores quedaron corroborados en el año 2016 en el metaanálisis realizado por Du y cols. (185), en el que recogieron datos de 14 estudios observacionales, incluyendo 5.329 pacientes. Los autores concluyeron que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asociaba a mayor frecuencia de exacerbaciones (OR 2 [IC 95%: 1,3-3]). Posteriormente, en el año 2018, Kawamatawong y cols. (160) realizaron un estudio con 72 pacientes tailandeses con EPOC observando que la presencia de bronquiectasias se asociaba a un aumento de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones (OR 5 [IC 95%: 1,3-19]). Ese mismo año un grupo tailandés (218) investigó el riesgo de eventos agudos respiratorios en pacientes con EPOC que presentaban bronquiectasias. Para ello incluyeron casi 20.000 pacientes con EPOC de los cuales una cuarta parte presentaban bronquiectasias. Tras 5 años de seguimiento objetivaron que los EPOC que presentaban bronquiectasias tenían un riesgo 4 veces mayor de presentar exacerbaciones que aquellos EPOC que no las presentaban (OR 4 [IC 95%: 3,6-4,1]). Yu y cols. (165) en un estudio publicado en 2019 con la intención de conocer las características clínicas y los factores relacionados con las bronquiectasias en pacientes con EPOC, objetivaron que la presencia de bronquiectasias se asociaba a al menos una hospitalización en el año previo en pacientes con EPOC. Posteriormente un estudio publicado por nuestro grupo (186), ha puesto de manifiesto la heterogeneidad de la historia natural de las bronquiectasias en pacientes con EPOC. Para ello se realizó una TCAR de control tras 8,5 años de mediana de seguimiento, objetivando que la frecuencia de exacerbaciones que requieren hospitalización estaba asociada de manera independiente a la aparición de bronquiectasias o a la progresión de las mismas.

En un estudio publicado recientemente cuyo objetivo fue analizar la evolución temporal de las altas hospitalarias por EPOC, bronquiectasias o por la combinación de ambas patologías, así como evaluar su impacto en la mortalidad hospitalaria y los costes sanitarios, se demostró que el incremento de las altas hospitalarias y de los costes sanitarios se daba principalmente en los pacientes con bronquiectasias, con o sin EPOC asociada (219).

A pesar de que existen estudios centrados en el impacto de las exacerbaciones en pacientes con EPOC y bronquiectasias la mayoría de ellos están realizados en cohortes pequeñas con una mediana de seguimiento muy corta en el tiempo. Sin embargo, estudios más grandes y con un mayor seguimiento, como los llevados a cabo por Martínez- García y cols. (81) y por nuestro grupo de trabajo (152) en los años 2011 y 2013, demostraron un aumento del riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC que presentaban bronquiectasias comparado con los pacientes que no las presentaban. Así y todo, estos estudios no cuentan con una temporalidad tan prolongada como la de la presente tesis doctoral. El primero de ellos está realizado con una cohorte inferior de pacientes a la del presente trabajo, el cual cuenta con 201 pacientes y una mediana de seguimiento de 102 meses. Los posteriores estudios de Arram y cols. (150), Tulek y cols. (153), y Sadigov y cols. (190) contaron también con pequeñas cohortes de pacientes en comparación con las del presente estudio (69 pacientes, 80 pacientes y 54 pacientes respectivamente). Los estudios de Stewart y cols. (151) y de Gatheral y cols. en el año 2014 (155) sí que contaron con cohortes más amplias de pacientes, sin embargo, se trató de estudios retrospectivos que contaron con mayores sesgos y factores de confusión.

Kawamatawong y cols. (160) también observaron que la asociación de EPOC con bronquiectasias generaba un aumento de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, en un estudio con una pequeña cohorte de pacientes. Chung WS y cols. (218), también objetivaron esta asociación en un estudio con un seguimiento más corto en el tiempo que el de la presente tesis doctoral. Por todo ello decidimos llevar a cabo nuestro estudio actual, que, aunque cuenta con una cohorte moderada de pacientes, presenta unos excelentes criterios de selección y recogida de variables, y sobre todo, cuenta con una temporalidad (mediana de seguimiento de 102 meses) nunca vista en este campo de investigación.

Nuestros resultados confirmaron que los pacientes EPOC con bronquiectasias presentaron en el año previo a su inclusión un mayor número de exacerbaciones y de visitas a urgencias así como un mayor uso de antibióticos y de corticoides sistémicos que aquellos EPOC sin bronquiectasias. Asimismo se observó un mayor número de pacientes exacerbadores entre los pacientes con EPOC que presentaban bronquiectasias. Al finalizar el estudio, dentro del grupo de pacientes fallecidos, se objetivó un mayor número de exacerbaciones totales en el año previo a su inclusión, así como mayor número de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios por exacerbación, y un aumento en las tandas de tratamiento con antibióticos y corticoides sistémicos prescritos, al compararlos con el grupo de pacientes no fallecidos. La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC incrementa el riesgo de exacerbaciones y estas a su vez se relacionan con un aumento de la mortalidad.

Los factores relacionados con el aumento de las exacerbaciones y de las hospitalizaciones (exacerbaciones graves) en los pacientes con EPOC moderada-grave también han sido estudiados en la presente tesis doctoral. La mayor tasa global de exacerbaciones totales anuales se asoció a la presencia de un mayor número de exacerbaciones previas, a la presencia de IBC por MPP, la presencia de bronquiectasias y una peor función pulmonar de forma significativa. Las variables asociadas de forma independiente a la existencia de hospitalizaciones (exacerbaciones graves) fueron la presencia de un mayor número de exacerbaciones previas, la presencia de bronquiectasias, la presencia de una peor función pulmonar, y la edad.

Si se adopta la definición de exacerbador de EPOC (al menos 2 exacerbaciones anuales o una hospitalización anual durante el seguimiento), la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asocia a una probabilidad 2,7 veces mayor de ser exacerbador que aquellos EPOC sin bronquiectasias. El porcentaje de pacientes que al final del seguimiento cumplieron con dichos criterios de exacerbador fue de un 33%. Otras variables que se asociaron de forma significativa e independiente fueron haber sido exacerbador previamente y la presencia de IBC por MPP.

4. FENOTIPO EMERGENTE EPOC-BRONQUIECTASIAS.

Aquellos subgrupos de pacientes que presentan unas características clínicas y pronósticas similares son los denominados fenotipos. La importancia de los mismos radica en poder clasificar a los pacientes para ofrecerles, si es

posible, un tratamiento individualizado. Ni y cols. (184) recogieron en su metaanálisis datos de 6 estudios observacionales con un total de 881 pacientes con EPOC. La prevalencia media de bronquiectasias en este caso fue de un 54,3%, y fueron capaces de afirmar que la presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se daba más frecuentemente en hombres, con larga historia de tabaquismo y con una mayor producción de esputo diario. Asimismo demostraron que la presencia de bronquiectasias se asociaba a una mayor frecuencia de exacerbaciones, a una peor función pulmonar, a una mayor elevación de marcadores de inflamación sistémica y a una mayor frecuencia de IBC por MPP, especialmente de *Pseudomonas aeruginosa*. De acuerdo con los resultados obtenidos por dichos autores, los pacientes EPOC que presentan bronquiectasias tienen unas características clínicas, funcionales, microbiológicas, inflamatorias y pronósticas específicas.

En concordancia con los resultados obtenidos por Steward y cols. (151), el estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación (152) objetivó que los pacientes EPOC con bronquiectasias tienen una mayor edad y un menor IMC. Asimismo estos pacientes presentan una mayor producción de esputo diario, un mayor índice de disnea según la escala de la MRC y presentan los síntomas respiratorios con mayor anterioridad que aquellos EPOC sin bronquiectasias. Por tanto, los EPOC que presentan bronquiectasias presentan unas connotaciones clínicas diferentes. Así, presentan una menor capacidad de ejercicio y son portadores de OCD con una frecuencia 3 veces mayor que el grupo de EPOC sin bronquiectasias. Estos pacientes además de presentar

mayor sintomatología presentan una peor calidad de vida que aquellos pacientes EPOC sin bronquiectasias.

Dos estudios han objetivado un incremento de PCR y de VSG en sangre periférica en pacientes EPOC con bronquiectasias (152-153). Estos marcadores están relacionados con una mayor progresión radiológica y un mayor declive funcional. En línea con ello, en el estudio de nuestro grupo de investigación (152) se observó que tienen mayor concentración de parámetros de inflamación sistémica los pacientes que presentan bronquiectasias con respecto a los que no las presentan. Un estudio reciente ha demostrado la presencia de niveles séricos elevados de PCR y fibrinógeno en pacientes EPOC con bronquiectasias, lo cual sugiere el aumento de la inflamación sistémica en este grupo de pacientes (220).

La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC está relacionada con un mayor aislamiento de MPP. La IBC, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, está asociada con un mayor deterioro de la función pulmonar y una mayor mortalidad especialmente de *Pseudomonas aeruginosa* (184-185). En este sentido el estudio de nuestro grupo de investigación (152) objetivó que los pacientes EPOC con bronquiectasias presentan un mayor porcentaje de aislamientos de MPP en esputo, colonización por MPP, aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y aislamientos de *Haemophilus influenzae*.

Todas estas características funcionales, analíticas y microbiológicas nos pueden ayudar a identificar mejor a los EPOC con bronquiectasias, para evaluarlos de forma más correcta y ofrecerles el tratamiento más adecuado. Por

ello, algunos autores han propuesto fenotipar la EPOC mediante la TCAR (158). La TCAR es un método de diagnóstico por la imagen fundamental en la EPOC, ya que ayuda a determinar qué estructuras están más involucradas (vías respiratorias o parénquima pulmonar) y a cuantificar el daño de las mismas. Por ejemplo, Kitaguchi y cols. (221) utilizaron la evaluación visual de la TCAR para fenotipar pacientes con EPOC, ya que esta permite el reconocimiento de subconjuntos de pacientes con características distintas. Asimismo, la TCAR es el patrón oro para el diagnóstico de bronquiectasias. Dado que la sintomatología y forma de presentación de ambas enfermedades puede ser similar en muchos casos, se hace necesaria la realización de una TCAR torácica para el diagnóstico de bronquiectasias. Es importante sospechar la existencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC, ya que se precisa de su confirmación radiológica con una TCAR para el diagnóstico definitivo, lo cual nos permite, potencialmente, un enfoque terapéutico más preciso.

Los signos y síntomas anteriormente nombrados apuntan a la existencia de un subgrupo especial de pacientes con EPOC (176). Identificar a estos pacientes supondría un gran avance a nivel clínico, ya que nos permitiría orientar el tratamiento de forma individualizada.

Para denominar fenotipo a un subgrupo de pacientes no solo necesitamos de unas características clínicas similares que los aúnen, sino también de una prevalencia común, que, como ya se ha nombrado con anterioridad es conocida, y de un pronóstico similar. La presente tesis doctoral confirma que, por un lado, la tasa de exacerbaciones aumenta a largo plazo en

aquellos pacientes con EPOC moderada-grave que presentan bronquiectasias y, por otro, que dicho grupo de pacientes presenta mayor mortalidad que aquellos pacientes con EPOC que no las presentan. En consecuencia, sugiere la existencia de un nuevo fenotipo y, como tal, debería estar sujeto de aproximaciones diferentes tanto a nivel diagnóstico como terapéutico.

De acuerdo con los estudios publicados por Martínez- García y cols. (81) y por nuestro grupo de trabajo (152) en los años 2011 y 2013, es precisa la realización de una TCAR en pacientes con EPOC grave, con múltiples exacerbaciones y con IBC por MPP. Estos pacientes con EPOC son los que tienen un mayor riesgo de presentar bronquiectasias y el tratamiento dirigido para este grupo de pacientes, en especial el tratamiento precoz de la IBC, podría ayudar a romper el círculo vicioso que perpetúa la inflamación crónica, la generación de nuevas bronquiectasias y el empeoramiento de las ya existentes. A este respecto el estudio PULSE (222) demostró una disminución de las exacerbaciones y de la IBC en pacientes con EPOC tratados con tandas de moxifloxacino oral. Otros estudios han demostrado que el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias e IBC por MPP es eficaz (223-226). Asimismo, un reciente estudio publicado por De la Rosa y cols. (227) realizado con 693 pacientes con EPOC con una edad media de 74,1 años, de los cuales el 71,7% presentaba bronquiectasias y el 46,6% presentaba IBC por *Pseudomonas aeruginosa*, concluyó que en los pacientes EPOC con exacerbaciones múltiples e IBC por cualquier MPP (especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*) el uso de antibióticos inhalados es seguro y efectivo, independientemente de la presencia de bronquiectasias. Todo ello debe

incentivarnos a seguir investigando acerca del papel de los antibióticos inhalados en pacientes con EPOC e IBC.

5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Entre las fortalezas de la presente tesis doctoral habría que destacar que se trata del estudio con un mayor seguimiento de pacientes con EPOC y bronquiectasias hasta la fecha, con una mediana de 102 meses, más del doble que el mayor estudio existente en este campo. Existen algunos estudios acerca del valor pronóstico de las bronquiectasias en pacientes con EPOC pero ninguno de ellos cuenta con una temporalidad tan importante como la nuestra.

Por otro lado, se trata de un estudio observacional prospectivo. El diseño de este tipo de estudios permite llegar a conocer de forma adecuada el curso natural de las bronquiectasias en los pacientes con EPOC moderada-grave, las tasas de incidencia de bronquiectasias en estos pacientes y el impacto sobre la supervivencia de la existencia de bronquiectasias en los mismos. La amplia muestra de pacientes incluidos en el estudio nos ha permitido obtener una mayor representatividad y robustez de los resultados.

Además, cabe destacar los exquisitos criterios de selección utilizados. Han sido excluidos del estudio los pacientes diagnosticados previamente de bronquiectasias, los pacientes en los que se preveía que no se podría realizar una TCAR, y aquellos con TCAR realizadas que fueron ininterpretables por diferentes circunstancias. Asimismo fueron rechazados los pacientes

diagnosticados de otras enfermedades respiratorias, ya que estas podrían haber actuado como variables de confusión.

Otra fortaleza a destacar es el estrecho seguimiento de los pacientes del estudio, con una escasa cantidad de “missing data”, lo cual es algo excepcional en este tipo de estudios. El hospital de Requena se encuadra dentro de un ámbito de predominio rural con escasos movimientos demográficos y es el único hospital de referencia en la zona, lo cual hizo que la práctica totalidad de los sucesos acaecidos durante el seguimiento fueran informados a este centro, con escasa pérdida de información.

Por último, merece especial mención el gran número de variables estudiadas y la exhaustiva recogida de datos microbiológicos, nada frecuentes en los estudios realizados previamente sobre series de pacientes EPOC.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio adolece una serie de limitaciones que debemos tener en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en pacientes procedentes de la práctica clínica habitual, lo que inevitablemente aumenta el riesgo de sesgos de selección y limita la generalización de los resultados. Así no podemos descartar un sesgo de selección por gravedad de la enfermedad, ya que los pacientes con EPOC más grave fueron atendidos con más regularidad que los más leves, lo cual podría influir en los resultados obtenidos.

Otra limitación de nuestro estudio viene dada por la población estudiada, ya que nuestro estudio está realizado con un subgrupo de pacientes EPOC con un nivel de gravedad específico, exactamente en pacientes con EPOC moderada-grave, por ello, nuestros resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con EPOC de grado leve, para lo cual deberían ser corroborados por series externas de pacientes con menor gravedad a la estudiada.

Por otro lado, en el presente estudio se estableció una medida semicuantitativa del grado de enfisema, dado que no se disponía de un software capaz de realizar un análisis cuantitativo más preciso del mismo.

Otra limitación de nuestro estudio es la falta de inclusión de determinadas variables, como el índice BODE, la prueba de esfuerzo, la presencia de inactividad, la existencia de hipertensión pulmonar o la hiperinsuflación, las cuales han demostrado tener un valor predictivo sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC.

VIII. CONCLUSIONES

1. La presencia de bronquiectasias fue la variable más importante asociada a una mayor mortalidad de forma significativa. Los pacientes con EPOC y bronquiectasias tuvieron un riesgo 1,5 veces mayor de muerte que aquellos que no las presentaron.
2. Otras variables también se relacionaron de forma significativa con un incremento del riesgo de muerte, como fueron: el grado de disnea, el número de exacerbaciones, el FEV₁ y la edad.
3. Los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentaron una mayor tasa de exacerbaciones durante el seguimiento, tanto de las exacerbaciones totales como de las graves.
4. La presencia de bronquiectasias, la tasa de exacerbaciones previa a la entrada del estudio, la presencia de IBC por MPP, una mayor edad y una peor función pulmonar, se asociaron a una mayor tasa de exacerbaciones durante el seguimiento.
5. La presencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se asoció a una probabilidad 2,5 veces mayor de ser exacerbador (al menos 2 exacerbaciones anuales o una hospitalización anual durante el seguimiento) al final del seguimiento.
6. La presencia de IBC por MPP y haber cumplido los criterios de exacerbador al inicio del estudio, se asoció con un mayor riesgo de ser exacerbador al final del estudio.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Laennec RTH. De l'auscultation médiate; ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du cœur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. *Edinb Med Surg J.* 1822; 18: 447-74.
2. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950; 5: 233-47.
3. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 79–87.
4. Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6–15.
5. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1383-93.
6. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 88-98.
7. Gao Y, Guan W, Liu S, Wang L, Cui JJ, Chen RC, et al. Etiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology.* 2016; 21: 1376–83.

8. 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: 1764–70.
9. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, De la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish historical bronchiectasis registry. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53: 366–74.
10. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1628-32.
11. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J.* 2008; 31: 396-406.
12. Tattersfield A. Crofton and Douglas's respiratory diseases, 5th edition. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 137.
13. Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 969–78.
14. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med.* 1997; 91: 395-8.

15. Kinghorn B, Singleton R, McCallum GB, Bulkow L, Grimwood K, Hermann L, et al. Clinical course of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in Alaska native children. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 1662-9.
16. De la Rosa Carrillo D, Prados Sánchez C, Quirós Fernández S. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2016; 3: 1-9.
17. Wynn- Williams N. Bronchiectasis: a study centred on Bedford and its environs. *Br Med J.* 1953; 1: 1194-9.
18. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finnish hospital discharge register. *Cent Eur J Public Health.* 1998; 6: 235-7.
19. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis 'too high' for a developed country. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 737-74.
20. Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK, Torzillo PJ; Working Group on Indigenous Paediatric Respiratory Health. Bronchiectasis in indigenous children in remote Australian communities. *Med J Aust.* 2002; 177: 200-4.
21. Singleton RJ, Valery PC, Morris P, Byrnes CA, Grimwood K, Redding G, et al. Indigenous children from three countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 189-200.

22. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012; 142: 432-9.

23. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010; 138: 944-9.

24. Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. *Eur Respir Monogr*. 2011; 52: 1-10.

25. Zengli W. Bronchiectasis: still a problem. *Chin Med J*. 2014; 127: 157-72.

26. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1805-7.

27. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med*. 2016; 121: 26-31.

28. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017; 14: 377-84.

29. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, et al. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1900194. doi: 10.1183/13993003.00194-2019.
30. Ringshausen FC, Rademacher J, Pink I, de Roux A, Hickstein L, Ploner T, et al. Increasing bronchiectasis prevalence in Germany, 2009-2017: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1900499. doi: 10.1183/13993003.00499-2019.
31. Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, Gramegna A, Cricelli C, Blasi F. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med.* 2020; 20: 15. doi: 10.1186/s12890-020-1050-0.
32. McShane PJ, Naureckas ET, Streck ME. Bronchiectasis in a diverse US population. Effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest.* 2012; 142: 159-67.
33. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med.* 2005; 12: 205-9.
34. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014; 108: 287–96.

35. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J*. 2011; 20: 135-40.

36. De la Rosa D, Martínez-García MÁ, Oliveira C, Girón R, Máiz 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; 13: 361-71.

37. Report of the conclusions of CIBA guest symposium: Terminology, definitions and classification of chronic obstructive pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-99.

38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021. [consultado 28-12-2021]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf

39. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017 Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53: 324–35.

40. De Abajo Larriba AB, Díaz Rodríguez Á, González-Gallego J, Méndez Rodríguez E, Álvarez Álvarez MJ, Capón Álvarez J, et al. Diagnóstico y

tratamiento del hábito tabáquico en pacientes con EPOC. Estudio Adepocle. *Nutr Hosp.* 2016; 33: 398.

41. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2021: S0300-2896(21)00103-4. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.

42. GBD 2015 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1545-602.

43. GBD 2016 Causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 GBD 2016. *Lancet.* 2017; 390: 1151-210.

44. Carrión Valero F, Paulos Dos Santos S, Celli BR. Tabaquismo en pacientes con EPOC, ¿un nuevo fenotipo clínico? *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 249-50.

45. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 598-604.

46. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977; 1: 1645-8.

47. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 3-10.

48. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. *Lancet.* 1955; 269: 843-4.

49. Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med.* 1962; 267: 787-94.

50. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows up study of the general population. *Thorax.* 2006; 61: 935-9.

51. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Obstructive lung disease in Northern Sweden studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med.* 2003; 97: 115-22.

52. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009; 64: 863-8.

53. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015 [consultado 28-12-2021]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>.
54. González Barcala FJ, Takkouche B, Valdes L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 81-5.
55. Jiménez-Ruiz CA, Miranda JA, Hurt RD, Pinedo AR, Reina SS, Valero FC. Study of the impact of laws regulating tobacco consumption on the prevalence of passive smoking in Spain. *Eur J Public Health*. 2008; 18: 622-5.
56. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009; 374: 733-43.
57. Golpe R, Sanjuan López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 318-24.
58. Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health*. 2007; 22: 195-212.

59. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008; 134: 1237-43.

60. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 693-718.

61. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 455-61.

62. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137: 593-600.

63. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del registro nacional de pacientes con déficit de α_1 -antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de α_1 -antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 645-59.

64. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010; 35: 960-8.

65. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370: 765-73.
66. Izquierdo JL. Valoración de la EPOC. Regreso al futuro. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 53–5.
67. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598-604.
68. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 379-81.
69. Torres I, Allona M, Martínez M, Lores V, Rojo B, García-Río F, et al. Diferencias en función de la gravedad de la atenuación pulmonar en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 56–63.
70. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48: 86-98.
71. Soler Cataluña JJ, Martínez García MÁ, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011; 6: 7-12.

72. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1128-38.

73. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J.* 2011; 37: 501-7.

74. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 85: 762-8.

75. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1333-8.

76. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2011; 105: 1118-28.

77. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 591-7.

78. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med.* 2011; 105: 343-51.
79. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009; 64: 728-35.
80. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, López-Varela MV, Muñio A, et al. PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest.* 2014; 145: 297-304.
81. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballester V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest.* 2011; 140: 1130-7.
82. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax.* 2011; 66: 430-7.
83. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 2–9.
84. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-

2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2163-96.

85. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981–9.

86. Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64: 863–8.

87. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2021; 57: 61-9.

88. Raziél: Mortalidad por todas las causas. Área de análisis epidemiológico y situación de salud. [consultado 29-12-2021]. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php>.

89. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de calidad para el sistema nacional de salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. [consultado 29-12-2021]. Disponible en:

<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.

90. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017; 22: 634-50.

91. Monsó E. Look at the wood and not at the tree: The microbiome in chronic obstructive lung disease and cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56: 5-6.

92. Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, Achir I, Boel JB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22.053 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 227-34.

93. Jacobs DM, Ochs-Balcom HM, Noyes K, Zhao J, Leung WY, Pu CY, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* isolation on mortality and outcomes in an outpatient chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7: ofz546. doi: 10.1093/ofid/ofz546.

94. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, Muriel A, Agustí A. Risk factors and relation with mortality of a new acquisition and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in COPD patients. *COPD*. 2021; 18: 333-40.

95. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1418-22.

96. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax.* 2000; 55: 114–20.

97. De la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56: 651–64.

98. López-Campos JL, Miravittles M, De la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña, JJ, Martínez-García AA. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020; 9: 1639.

99. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 361–8.

100. Albert RK, Connett J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365: 689–98.
101. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002; 57: 759-64.
102. Agustí A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe? *Eur Respir J.* 2018; 52: 1801219.
103. Sabroe I, Postma D, Heijink I, Dockrell DH. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2013; 68: 1085-7.
104. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, De la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. A network analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1078-85.
105. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71: 118–25.
106. Golpe R, Dacal D, Sanjuan-Lopez P, Martin-Robles I, Perez-de-Llano LA. Plasma eosinophil count and patient-centered events in chronic obstructive

pulmonary disease in real-life clinical practice. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56: 129–30.

107. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 855–62.

108. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood eosinophil counts in clinical trials for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202: 660–71.

109. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009; 64: 863–8.

110. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med.* 2016; 121: 26–31.

111. Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A, et al. Attitudes towards the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 3–8.

112. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000; 55: 635-42.
113. Martínez-García MÁ, Soler- Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 11-7.
114. Stockley RA. Neutrophils and the patogénesis of COPD. *Chest*. 2002; 121: 151-5.
115. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*. 2006; 61: 448-54.
116. Lapa e Silva JR, Jones JAH, Cole PJ, Poulter LW. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax*. 1989; 44: 668-73.
117. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, et al. Increases in CD4 + T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax*. 1998; 53: 685-91.
118. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax*. 1984; 39: 179-84.

119. Martínez-García MÁ, Selma Ferrer MJ, Muñoz Reyna A. EPOC y bronquiectasias: unas “amistades peligrosas”. Monogr Arch Bronconeumol. 2014; 1: 97–102.
120. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. Chest. 2012; 141: 1216-23.
121. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Scirba FC, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. COPD. 2009; 6: 459-67.
122. Martínez-García MÁ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. Chest. 2000; 128: 739-45.
123. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest. 2007; 132: 1565-72.
124. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. Eur Respir J. 2006; 28: 974-9.

125. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur Respir J. 1996; 9: 1601-4.
126. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. Respir Med. 2007; 101: 1633-8.
127. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. Eur Respir J. 2009; 34: 843-9.
128. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrón J, Achótegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1999; 13: 343-8.
129. Monsó E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. Eur Respir J. 1999; 13: 338-42.
130. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest. 1999; 116: 40-6.

131. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 1998; 113: 1542-8.

132. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005; 26: 1138-80.

133. García-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009; 34: 1072-8.

134. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1498-505.

135. Lode H, Allewelt M, Balk S, De Roux A, Mauch H, Niederman M, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007; 35: 143-9.

136. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15: 138-42.

137. Hill AT, Campbell EJ, Hill ST, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med.* 2000; 109: 288-95.

138. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84.

139. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2006; 100: 2183-9.

140. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Etiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007; 101: 1163-70.

141. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med.* 2013; 107: 1001-7.

142. 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: 1764-70.

143. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, De la Rosa D, Girón R, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the

historical Spanish registry of bronchiectasis. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 366-74.

144. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 400–7.

145. Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Huchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. Respiration. 2007; 74: 19–25.

146. García-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. Eur Respir J. 2009; 34: 1072–8.

147. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010; 11: 122.

148. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwisle JJ, et al. The role of CT scanning in multi-dimensional phenotyping of COPD. Chest. 2011; 140: 634–42.

149. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140: 1130–7.
150. Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012; 61: 307–12.
151. Stewart JI, Maselli DJ, Anzueto A, Criner GJ, Han MK, Martínez FJ, et al. Clinical impact of CT radiological feature of bronchiectasis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: A3656.
152. Martínez-García MÁ, De la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 823–31.
153. Tulek B, Kivrak AS, Ozbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J*. 2013; 20: 91–6.
154. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 103.

155. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014; 11: 605–14.

156. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, Mali WP, de Jong PA; PROVIDI Study group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015; 70: 725–31.

157. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan L-C, Miao X-Y, Xu J-F, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep*. 2015; 5: 10961.

158. Da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 503–13.

159. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2016; 11: e0166745.

160. Kawamatawong T, Onnipa J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 761-9.

161. Dou S, Zheng C, Ji X, Wang W, Xie M, Cui L, Xiao W. Co-existence of COPD and bronchiectasis: a risk factor for a high ratio of main pulmonary artery to aorta diameter (PA:A) from computed tomography in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 675-81.
162. Bak SH, Kim S, Hong Y, Heo J, Lim MN, Kim WJ. Quantitative computed tomography features and clinical manifestations associated with the extent of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1421-31.
163. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2041-7.
164. Sánchez-Muñoz G, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, et al. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006-2014) according to gender. *PLoS One*. 2019; 14:e0211222.
165. Yu Q, Peng H, Li B, Qian H, Zhang H. Characteristics and related factors of bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e17893.

166. Heraganahally SS, Wasgewatta SL, McNamara K, Mingi JJ, Mehra S, Eisemberg CC, et al. 2004 chronic obstructive pulmonary disease with and without bronchiectasis in Aboriginal Australians: a comparative study. *Intern Med J.* 2020; 50: 1505-13.
167. Nowiński A, Korzybski D, Bednarek M, Goljan-Geremek A, Puścińska E, Śliwiński P. Does bronchiectasis affect COPD comorbidities? *Adv Respir Med.* 2019; 87: 214-20.
168. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr.* 1982; 6: 437-44.
169. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High resolution CT of the lung. 3 rd ed. *Chest Journal.* Volume 120, Issue 3, September 2001, 1045-6.
170. Martínez-García MÁ, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1401-11.
171. Wedzicha JA, Hurst JR. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 602-5.
172. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J, Hersh C, Demeo D, Washko G, et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011; 37: 39-43.

173. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1378-82.

174. Patuzzo C, Gilè LS, Zorzetto M, Trabetti E, Malerba G, Pignatti PF, et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117: 1353-8.

175. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1215-21.

176. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med.* 2013; 107: 10-22.

177. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:e4219. doi: 10.1097/MD.0000000000004219.

178. Busch R, Han MK, Bowler RP, Dransfield MT, Wells JM, Regan EA, et al. Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPDGene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 28.

179. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, Mackay AJ, Goldring JJ, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012; 67: 1075-80.

180. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65: 1-58.

181. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 74-9.

182. Santos S, Marín A, Serra-Batlles J, De la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 515–25.

183. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014; 44: 382-93.

184. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1465–75.

185. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0150532.
186. Martínez-García MÁ, De la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, et al. Bronchial infection and temporal evolution of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2021; 72: 403-10.
187. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearances of the lungs in asthma and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188: 829–33.
188. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–31.
189. Katsura H, Ogata M, Kida K. Factors determining outcome in elderly patients with severe COPD on long-term domiciliary oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001; 56: 195-201.
190. Sadigov A. Bronchiectasis associated with COPD: Does it increases the mortality rate in patients with severe disease? [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 189; 2014: A6257.

191. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology*. 2006; 11: 731–40.
192. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1805-12.
193. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin Deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016; 3: 668-82.
194. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology*. 1988; 8: 385.
195. Agustí A, Burgos F, Casan P, Perpiñá M, Rodríguez-Roisin R, Sánchez AL et al. Normativa de la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol*. 1998; 34: 142-53.
196. West JB. Insuficiencia respiratoria. En: West JB (ed.). *Fisiopatología pulmonar*. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005: 149-162.
197. Hughes JM. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis*. 2007; 4: 205-14.
198. Palange P, Ferraza A, Roca J. Arterial blood gases assessment. En Palange P, Simonds A (ed.). *Handbook of respiratory medicine*. 1ª ed. European Respiratory Society. Charlesworth, 2010: 77-82.

199. SEPAR. Gasometría arterial. Manual de Procedimientos SEPAR. 2018 [consultado 30-12-2021]. Disponible en: https://issuu.com/separ/docs/manual_36?e=3049452/58002643
200. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo, Galdiz JB, et al. Espirometría. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 388–401.
201. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986; 22: 217-24.
202. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. N Engl J Med. 1961; 265: 1273-8.
203. Lees AW, MCNaught W. Bacteriology of lower-respiratory-tract secretions, sputum, and upper-respiratory-tract secretions in "normals" and chronic bronchitics. Lancet. 1959; 2: 1112-5.
204. Roberts DE, Cole P. Use of selective media in bacteriological investigation of patients with chronic suppurative respiratory infection. Lancet. 1980; 1: 796-7.
205. Murray TJ, Washinton JA. Microscopic and bacteriological analysis of expectorated sputum. Mayo Clinic Proc 1975; 50; 339-44.

206. 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*. 2002; 57: 15-9.

207. 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.

208. Miszkief KA, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax*. 1997; 52: 260-4.

209. Nagaki M, Shimura S, Tanno Y, Ishibashi T, Sasaki H, Takishima T. Role of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in the development of bronchiectasis. *Chest*. 1992; 102: 1464-9.

210. Hansell DM, Strickland B. High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br J Radiol*. 1989; 62: 1-5.

211. Silverman PM, Godwin JD. CT/bronchographic correlations in bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1987; 11: 52-6.

212. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: Scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991; 179: 783-8.

213. Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010; 104: 816-21.

214. Sin S, Yun SY, Kim JM, Park CM, Cho J, Choi SM, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res.* 2019; 20: 271.

215. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2041-7.

216. Tang X, Bi J, Yang D, Chen S, Li Z, Chen C, et al. Emphysema is an independent risk factor for 5-year mortality in patients with bronchiectasis. *Clin Respir J.* 2017; 11: 887-94.

217. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev.* 2018; 27: 170103.

218. Chung WS, Lin CL. Acute respiratory events in patients with bronchiectasis-COPD overlap syndrome: A population-based cohort study. *Respir Med.* 2018; 140: 6-10.

219. Navarro-Rolón A, Rosa-Carrillo D, Esquinas C, Miravittles M, Martínez-García MÁ, Almagro P. Evolution and comparative analysis of hospitalizations in

Spain due to COPD and bronchiectasis between 2004 and 2015. COPD. 2021; 18:210-8.

220. Sever ZK, Bircan HA, Sirin FB, Evrimler S, Celik S, Merd N. Serum biomarkers in patients with stable and exacerbated COPD-bronchiectasis overlap syndrome. Clin Respir J. 2020; 14: 1032-9.

221. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. Respir Med. 2006; 100: 1742–52.

222. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Respir Res. 2010; 11: 10.

223. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 481-5.

224. Drobic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann Pharmacother. 2005; 39: 39-44.

225. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999; 93: 476-80.

226. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2001; 120: 114S-7S.

227. De la Rosa Carrillo D, Martínez-García MÁ, Barreiro E, Tabernero Huguete E, Costa Sola R, García-Clemente MM, et al. Effectiveness and safety of inhaled antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A multicentre observational study. *Arch Bronconeumol*. 2021: S0300-2896(21)00107-1.