

## Definición, fisiopatología y etiología de las bronquiectasias

MONTSERRAT VENDRELL RELAT

### Introducción

Hace más de dos siglos *Laënnec* (1819) describió al primer paciente con bronquiectasias (BQ) del que tenemos noticia. Según sus propias palabras *“Esta afección de los bronquios es siempre producida por un catarro crónico, o por alguna otra enfermedad que produzca largos, violentos y repetidos golpes de tos”*<sup>1</sup>. Con el paso del tiempo se han ido perfilando las características propias de esta enfermedad, y algunos hechos clave han marcado su historia. En 1901 se realizó la primera resección quirúrgica con éxito en un paciente con BQ<sup>2</sup>, en 1922 *Jean Athanase Sicard* introdujo la técnica de la broncografía con contraste lo que supuso un enorme avance en la identificación de las BQ, por entonces una enfermedad mortal, y a mediados del siglo XX, *Reid* clasificó a las BQ en tres tipos: cilíndricas, varicosas y quísticas, tras comparar los hallazgos broncográficos con las muestras histológicas, clasificación que aún se utiliza hoy en día<sup>3</sup>.

Mucho ha cambiado la situación desde aquellos días. La gran mortalidad atribuible a las BQ hace una cen-

turia, con formas quísticas extensas, hemoptisis amenazantes, probablemente secundarias en gran medida a las enfermedades endémicas de la época, en especial a la tuberculosis pulmonar, ha dejado paso a una situación de mayor calma epidemiológica, formas menos graves y menor mortalidad gracias al avance médico producido desde entonces. Aunque no disponemos de datos epidemiológicos actuales se estima que la prevalencia de las BQ se ha incrementado en la última década, dado que conseguimos identificarlas como nunca antes lo habíamos hecho gracias a las potentes herramientas diagnósticas por la imagen que disponemos<sup>4</sup>. Datos del Departamento de Salud Británico apuntan que las BQ presentan actualmente un impacto sanitario mayor del esperado, dado que hasta el 78% de los pacientes que son vistos en urgencias por una agudización son ingresados, un tercio de los pacientes con BQ sufren al menos una agudización grave al año y la duración de la estancia hospitalaria está por encima de los 10 días, mayor que la estimada para otras patologías de la vía aérea como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>5</sup>. Por último se calcula que el 25% de los pa-

cientes diagnosticados de BQ clínicamente activas fallecerá en los siguientes 9 años, mortalidad semejante, por ejemplo, a la observada en la esclerosis múltiple<sup>6</sup>.

Por ello, y ante la falsa creencia de que las BQ son una enfermedad con tendencia a la extinción está habiendo actualmente una clara dejadez en la atención que le presta la comunidad científica. *Barker*, en una revisión a finales de la década de los 80, definió en este sentido a las BQ como "*la enfermedad huérfana*"<sup>2</sup> recogiendo el término utilizado años atrás por *Brewer* para referirse a aquellas enfermedades que sufren un abandono científico y comercial<sup>7</sup>.

En este capítulo haremos un repaso a la definición de aquello que hoy entendemos por BQ, qué sabemos de su fisiopatología y cuáles son las etiologías que con más frecuencia nos vamos a encontrar en nuestra práctica diaria.

## Definición

Las BQ son una alteración anatómica que se acompaña de unos cambios histológicos. Macroscópicamente se caracterizan por dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios<sup>3</sup>. Tras un episodio infeccioso o inflamatorio bronquial, especialmente en niños<sup>8</sup>, se han observado en ocasiones dilataciones bronquiales que pueden persistir hasta 3 o 4 meses y posteriormente desaparecer<sup>9</sup>. Por tanto, el diagnóstico de BQ debe confirmarse pasados los 6 meses tras la resolución de la infección. Según la morfología de la dilatación bronquial: homogénea, irregular o sacular, las BQ se clasifican como cilíndricas, varicosas o quísticas.

Los hallazgos histológicos pueden variar desde mínimas alteraciones a cambios inflamatorios agudos y crónicos importantes con signos de fibrosis. La luz bronquial puede estar ocupada por moco con células inflamatorias. La pared bronquial presenta de forma

característica una inflamación crónica. La mucosa puede estar ulcerada o reemplazada por un epitelio metaplásico. En casos graves se produce destrucción de todos los componentes de la pared bronquial incluyendo la mucosa, la submucosa, la capa muscular y la cartilaginosa. Un espectro de cambios similar suele observarse en los bronquiolos distales a los bronquios afectados. Algunos bronquiolos pueden estar parcial o completamente obliterados. Asimismo se ha observado hiperplasia de las células neuroendocrinas. La presencia de cambios histológicos en los alveolos varía con la actividad de la enfermedad. También se han observado en ocasiones las siguientes alteraciones: bronconeumonía aguda, bronconeumonía organizada, neumonía organizada con fibrosis septal, cambios obstructivos en el alveolo, fibrosis pleural e hiperplasia linfoide, zonas de enfisema con hiperinsuflación y zonas con atelectasias. En los vasos pulmonares, las arterias pulmonares muestran con frecuencia endarteritis obliterante en los focos de fibrosis, mientras que tanto las arterias como las venas bronquiales están hipertrofiadas<sup>10</sup>.

## Fisiopatología

Las BQ no son una enfermedad en sí mismas, sino que son el resultado final de enfermedades o agresiones diferentes. Sea cual sea la etiología que las causa, las BQ presentan una fisiopatología común<sup>11</sup>, cuya gravedad dependerá, en gran parte, de la causa que las produce y la posibilidad de tratarla para frenar la evolución de la alteración pulmonar<sup>12</sup>.

La fisiopatología de las BQ se explica mediante la hipótesis del círculo vicioso propuesta por *Cole* (figura 1)<sup>13</sup>. Esta hipótesis presupone que, sea cual sea la causa, un evento inicial (una infección, la aspiración del contenido gástrico, una alteración en la motilidad ciliar, una alteración en la composición del moco, etc...) compromete el aclaramiento mucociliar, que es el mecanismo de defensa sinobronquial de primera línea. Una alteración a cualquier nivel del sistema

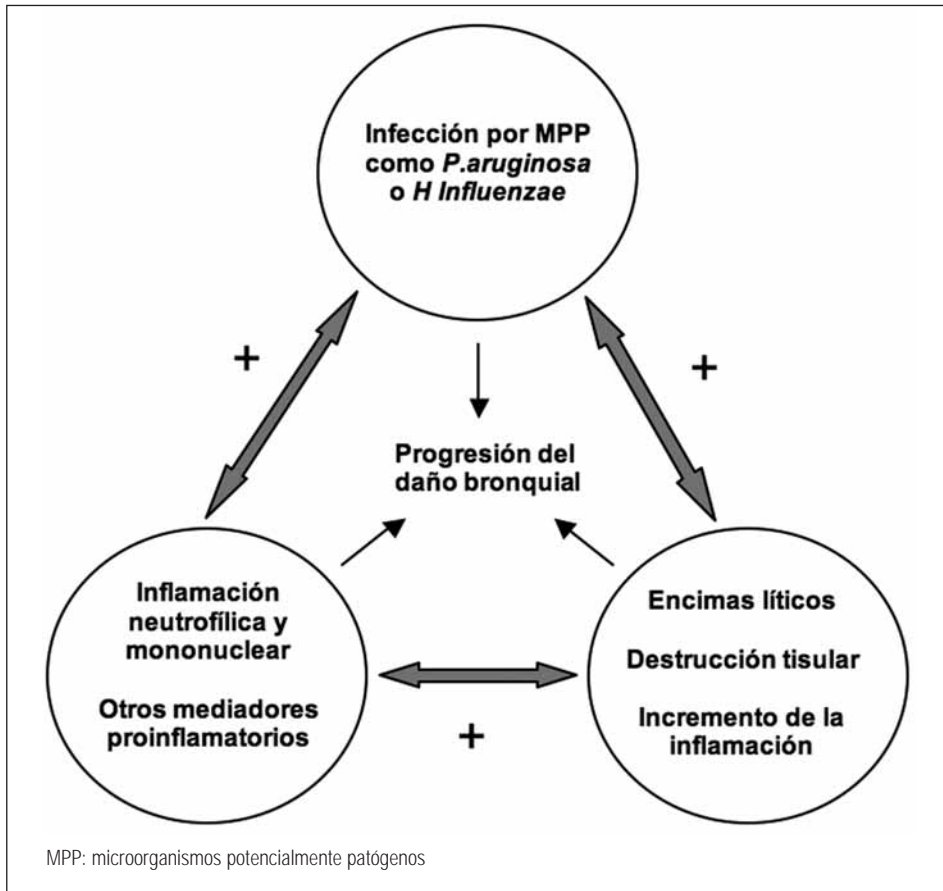


Figura 1. Círculo vicioso fisiopatológico propuesto por Cole et al<sup>9</sup>

mucociliar impide la adecuada eliminación del moco y permite el contacto prolongado de las bacterias con el epitelio bronquial. La presencia de bacterias en el epitelio bronquial provoca una respuesta inflamatoria local que, si no consigue eliminar estas bacterias, se amplía y cronifica, con liberación de proteasas que producen mayor daño del epitelio, que a su vez induce una mayor alteración del aclaramiento mucociliar, cerrando un círculo vicioso que se perpetúa sin poder eliminar la infección bronquial. La respuesta inflamatoria bronquial del huésped pasa de ser protectora a ser dañina. Su persistencia parece alterar los proce-

sos de reparación de la pared bronquial<sup>11</sup> y es responsable de la progresión del daño pulmonar<sup>13</sup>.

La respuesta inflamatoria puede aparecer tanto a nivel local<sup>14</sup> como sistémico<sup>15</sup>. Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento del número de neutrófilos, del contenido de elastasa, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleukina 6 y 8<sup>14</sup>, interleukina-1 $\alpha$ , interleukina-1B, y factor estimulador de colonias de granulocitos. El acúmulo de neutrófilos en la luz bronquial es el responsable de la purulencia del esputo; el color verde del

esputo es debido a la mieloperoxidasa contenida en los gránulos azurófilos de los neutrófilos<sup>16</sup>. De esta forma, cuanto más verde es el color del esputo mayor cantidad de células inflamatorias contiene<sup>16</sup>. Estudios en muestras de biopsias bronquiales muestran un incremento del infiltrado celular con neutrófilos, linfocitos, principalmente del tipo CD4, macrófagos e interleukina 8<sup>17</sup>. En los últimos años se ha delimitado con mayor precisión el papel que juegan algunos de los productos celulares ya comentados en la inflamación bronquiectásica ampliando el estudio del espectro de las mismas. Estos estudios parecen confirmar que el reclutamiento de neutrófilos en pacientes con BQ está mediado fundamentalmente por la interleukina-8, por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y por el leucotrieno B4 (LTB4), siendo sinérgico el papel de estas moléculas, especialmente las dos primeras. Esta acción quimiotáctica es especialmente potente en periodos de agudización de la enfermedad, lo que permite un acúmulo de neutrófilos mayor del habitual en la zona de inflamación-infección incrementando con ello la purulencia del esputo<sup>18</sup>. El papel de otras moléculas también ha sido estudiado en este tipo de inflamación. Así *Owen et al* observaron que la fibronectina jugaba un papel fundamental en la adherencia de las células mononucleares a la pared vascular y que por lo tanto podría ser responsable, al menos en parte, del incremento de este tipo celular observado en la zona de inflamación<sup>19</sup>. Por su parte, *Centarinni et al*, utilizando el lavado broncoalveolar como muestra respiratoria, observaron que la secreción de productos enzimáticos procedentes de los neutrófilos capaces de generar daño en la pared bronquial, como la elastasa pulmonar, algunas mieloperoxidasas o diferentes formas de radicales libres estaba incrementada en aquellos pacientes con colonización crónica por algún microorganismo patógeno, lo que venía a apoyar el mecanismo patogénico de lesión de la pared bronquial promulgado por *Cole* dos décadas atrás<sup>20</sup>. En el mismo sentido, *Angrill et al*, en un estudio realizado en el lavado broncoalveolar de 49 pacientes con BQ estables, encontraron, de acuerdo con estudios anteriores, un aumento en el número de neutrófilos, incrementos en las concentraciones de elastasa, mieloperoxidasa, FNT- $\alpha$ , IL-8 e IL-6

con respecto a un grupo control, siendo mayores estas concentraciones en pacientes con colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos<sup>14</sup>. Más recientemente *Patel et al* han observado que en pacientes con EPOC y BQ existía una mayor concentración de IL-8 e IL-6 en esputo así como una mayor colonización bacteriana<sup>21</sup>. En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas que las que producen enfermedad invasiva, no se adhieren al epitelio bronquial, pero tienen capacidad de desarrollar mecanismos que facilitan su persistencia<sup>13</sup>, entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antimicrobianos (formación de biopelículas, hipermutabilidad, formación de cápsula, ...).

A nivel sistémico, los pacientes con BQ en fase estable presentan una elevación de los marcadores de inflamación en muestras periféricas, como el número de leucocitos y neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la inmunoglobulina A, la inmunoglobulina G<sup>15,22</sup> y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>23</sup>. Así, *Wilson et al* observaron en 87 pacientes con BQ estables que hasta el 30% presentaba un incremento en la concentración sérica de proteína C reactiva, hasta el 15% presentaba un incremento en el número de leucocitos totales y de neutrófilos circulantes, que el 33% de los pacientes presentó un incremento de la velocidad de sedimentación globular y que el 49% y el 12% presentó incrementos significativos en la concentración de IgA e IgG respectivamente. Por otra parte, algunos de estos marcadores se correlacionaron con ciertos parámetros de gravedad de las BQ, como la extensión de las mismas y la función pulmonar, incluso se correlacionaban con la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes. En contrapartida, los niveles de estos marcadores no se modificaban con el tratamiento antibiótico<sup>15</sup>. *Angrill et al* estudiaron la concentración sérica de algunas citocinas proinflamatorias observando que existía en un porcentaje significativo de pacientes un incremento en la concentración sérica de FNT- $\alpha$ , IL-6 e IL-1b<sup>14</sup>. Por último, se ha observado un incremento en el suero de algunos pacientes

con BQ de la concentración de ICAM-1, E-selectina y endotelina-1 y su correlación en algunos casos con algunos parámetros clínicos o funcionales como la cantidad de esputo producido en 24 horas o la extensión de las BQ sobre todo en pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA)<sup>24,25</sup>. Se podría hipotetizar que en las formas con un mayor grado de inflamación local existiría un mayor grado de inflamación sistémica por desbordamiento de los marcadores inflamatorios desde el pulmón y que, por lo tanto, la presencia de estos marcadores en el suero o plasma de los pacientes podría ser un buen marcador de gravedad de las BQ.

Parece lógico pensar que si la base patogénica de las BQ es una inflamación crónica con destrucción progresiva de la vía aérea, este grado de inflamación podría relacionarse con el deterioro funcional o clínico en estos pacientes. Efectivamente, algunos autores han evidenciado correlaciones significativas entre la concentración de algunas citocinas u otras moléculas proinflamatorias y algunos aspectos clínicos o funcionales en pacientes afectados por BQ. *Tsang et al*, observaron que la concentración de elastasa pulmonar en esputo se correlacionaba de forma significativa con la extensión pulmonar de la enfermedad, obstrucción al flujo aéreo y la cantidad de esputo producido por pacientes con BQ estables clínicamente<sup>26</sup>. También la E-selectina, conocida molécula de adhesión, ha sido correlacionada con estos mismos parámetros de gravedad en las BQ. Las moléculas de adhesión, responsables en parte de la llegada del flujo de neutrófilos y otras células al lugar de inflamación, han sido objeto reciente de estudio en pacientes con BQ tanto en muestras respiratorias como en sangre periférica, observándose un aumento en la concentración en esputo de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y en suero de la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 y de la endotelina-1, esta última con una correlación significativa con la producción de esputo diario sobre todo en pacientes con una colonización crónica por PA<sup>24,25</sup>.

Un hecho destacable en la inflamación bronquial existente en pacientes afectados de BQ es la persistencia de la misma a pesar del tratamiento antibiótico o an-

tiinflamatorio, base del daño bronquial crónico, y de la evolución negativa de la enfermedad en muchos casos. Este fenómeno ha sido estudiado fundamentalmente mediante el análisis en aire exhalado de productos relacionados con el estrés oxidativo, siendo el óxido nítrico (ON) la molécula mejor analizada. Si bien el número de estudios es reducido, no parece existir acuerdo en relación a la concentración de ON existente en el aire exhalado de pacientes con BQ. *Kharitonov et al* observaron que los niveles de ON estaban incrementados en el aire exhalado de 79 pacientes con BQ en relación a 20 controles y que además estos valores se correlacionaron con la extensión de las BQ en estos pacientes<sup>27</sup>. Sin embargo *Tsang et al* observaron en 109 pacientes con BQ y 78 controles que no existía diferencias en la concentración de ON entre ambos grupos e incluso que en aquellos pacientes con colonización crónica por PA era inferior a la del grupo control<sup>28</sup>. La discrepancia entre estos estudios podría deberse a la variabilidad individual existente en esta medida, al cambio en la misma conocido con el grado de obstrucción al flujo aéreo existente o a la etiología de las BQ, ya que algunos autores han observado un característico descenso del ON en aire exhalado en pacientes con enfermedad del cilio inmóvil o fibrosis quística (FQ)<sup>29,30</sup>.

Otra molécula que forma parte del estrés oxidativo y que ha sido objeto de estudio es el peróxido de hidrógeno en aire exhalado en pacientes con BQ. Se ha observado que su concentración está incrementada en aquellos pacientes con colonización crónica por PA y que se correlaciona con la extensión de la enfermedad, con el grado de obstrucción bronquial al flujo aéreo y con el número de neutrófilos en el esputo. Un hecho especialmente importante es que la concentración de peróxido de hidrógeno exhalado, marcador indirecto de inflamación neutrofílica, no se modificaba con el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio, lo cual venía a apoyar la idea de un porcentaje de inflamación refractaria que podría jugar un papel crucial en el pronóstico de la enfermedad<sup>31</sup>. Por último, otra molécula relativa al estrés oxidativo también estudiada ha sido el monóxido de carbono en el aire exhala-

do, observándose que en 42 pacientes con BQ estaba aumentada su concentración de forma significativa con respecto a 32 controles y que, al igual de lo ocurrido con el peróxido de hidrógeno, ésta no se modificaba con la utilización de corticoides inhalados<sup>32</sup>.

## Etiología

La frecuencia de las diferentes causas de BQ varía en diferentes poblaciones y depende en parte de las condiciones socioeconómicas y del grado de investigación de las mismas.

La causa *post-infecciosa* sigue siendo la más común, aunque su frecuencia ha disminuido en los países desarrollados<sup>33</sup>. Esto ha sido posible gracias a la mejoría en las condiciones socioeconómicas, la profilaxis de las infecciones en la infancia con los programas de inmunización, la disponibilidad de antibióticos eficaces para el tratamiento de las infecciones y el mejor control y tratamiento de la tuberculosis. Por el contrario, en los países menos desarrollados estas causas siguen siendo las responsables de la mayoría de casos de BQ<sup>34</sup>.

Con el mayor conocimiento de la patogenia de las BQ se ha incrementado el diagnóstico de las enfermedades subyacentes que predisponen a la infección y a la inflamación bronquial<sup>33</sup>, como son la FQ<sup>35</sup>, las inmunodeficiencias primarias<sup>22,36,37</sup> y las secundarias, la discinesia ciliar primaria<sup>38</sup>, la aspiración, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina<sup>39</sup>, las enfermedades sistémicas asociada<sup>40</sup>, las enfermedades inflamatorias intestinales<sup>41</sup>. Sin embargo, todavía existe un porcentaje considerable de pacientes en los que la causa no se conoce y que oscila entre el 26 y el 53% según las series<sup>33,42</sup>. Es muy importante, en cualquier caso, la búsqueda sistemática de la etiología causante, especialmente de aquellas tributarias de un tratamiento específico<sup>22,33,35-39</sup>, ya que tiene importantes implicaciones clínicas en el manejo y en el pronóstico de las BQ<sup>33,37</sup>.

Las posibles etiologías de BQ se muestran en la tabla 2. Una historia clínica detallada junto con el análisis de las imágenes que ofrece la tomografía computarizada, permiten en muchos casos sospechar la causa e indicar las pruebas diagnósticas necesarias para su estudio<sup>33</sup>. En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico de BQ propuesto en la Normativa SEPAR<sup>12</sup>.

La tomografía computarizada puede sugerir la etiología en casos de *malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina*. Las BQ debidas a tuberculosis predominan en campos superiores y en la *aspergilosis broncopulmonar alérgica* son centrales. La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en lingula y lóbulo medio, sugieren *infección por micobacterias no tuberculosis*.

Las causas que siempre hay que descartar ante unas BQ de etiología no conocida, por las implicaciones en su manejo y tratamiento son: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos, el reflujo gastroesofágico, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la infección por micobacterias, la FQ, la discinesia ciliar primaria y el déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina<sup>12</sup>.

La *fibrosis quística* es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la raza blanca. Es una de las entidades que mayor número de casos está incrementando como causa de BQ en la edad adulta. Esto se debe por una parte a que la mayoría de los pacientes diagnosticados durante la infancia desarrollarán BQ, y con la mejoría de la supervivencia llegarán a la edad adulta, y por otra parte, a que se está incrementando el número de pacientes diagnosticados en la edad adulta con formas más leves de la enfermedad<sup>43</sup>. Es por ello, que la prueba del sudor debe ser incorporada de manera rutinaria a los protocolos de diagnóstico etiológico de BQ en la edad adulta, y debe sospecharse en pacientes con BQ de etiología no conocida, y especialmente en aquellos con colonización por *Staphylococcus aureus*<sup>44</sup> o aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>43</sup>. El diagnóstico en la edad adulta puede ser más complejo dado que la prueba

**Tabla 1. Etiología de las bronquiectasias <sup>12</sup>**

**Post-infección:**

Bacterias: Neumonía necrotizante  
 Micobacterias: Tuberculosis, micobacterias no tuberculosas  
 Virus: (Adenovirus, sarampión), hongos

**Obstrucción bronquial:**

Intrinseca: Estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor  
 Extrínseca: Adenopatías, tumor, aneurisma

**Inmunodeficiencias:**

Primarias: - Déficits de Ac (Agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de deaminasa citidina inducida, déficit de Ac con inmunoglobulinas normales...)  
 - Inmunodeficiencias combinadas (Déficit TAP, ...)  
 - Otras (Sdr Wiskott-Aldrich, sdr Hiper-IgE, disfunción de los neutrófilos, ...)

Secundarias: Quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

**Alteración escalera mucociliar:**

Fibrosis quística  
 Discinesia ciliar primaria  
 Sdr de Young

**Neumonitis inflamatoria**

Aspiración, reflujo gastroesofágico  
 Inhalación tóxicos (drogas, gases...)

**Anormalidad del árbol traqueobronquial:**

Traqueobroncomegalia (Sdr Mounier-Kuhn)  
 Defectos del cartilago (Sdr Williams-Campbell)  
 Secuestro pulmonar  
 Traqueobroncomalacia  
 Bronquio traqueal

**Asociadas a otras enfermedades:**

Enfermedades sistémicas: Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Sdr Sjögren, Sdr Marfan, Policondritis recidivante, Espondilitis anquilosante, Sarcoidosis

Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa, E. de Crohn

Otras enfermedades respiratorias: Asma, EPOC, Sdr Swyer-James

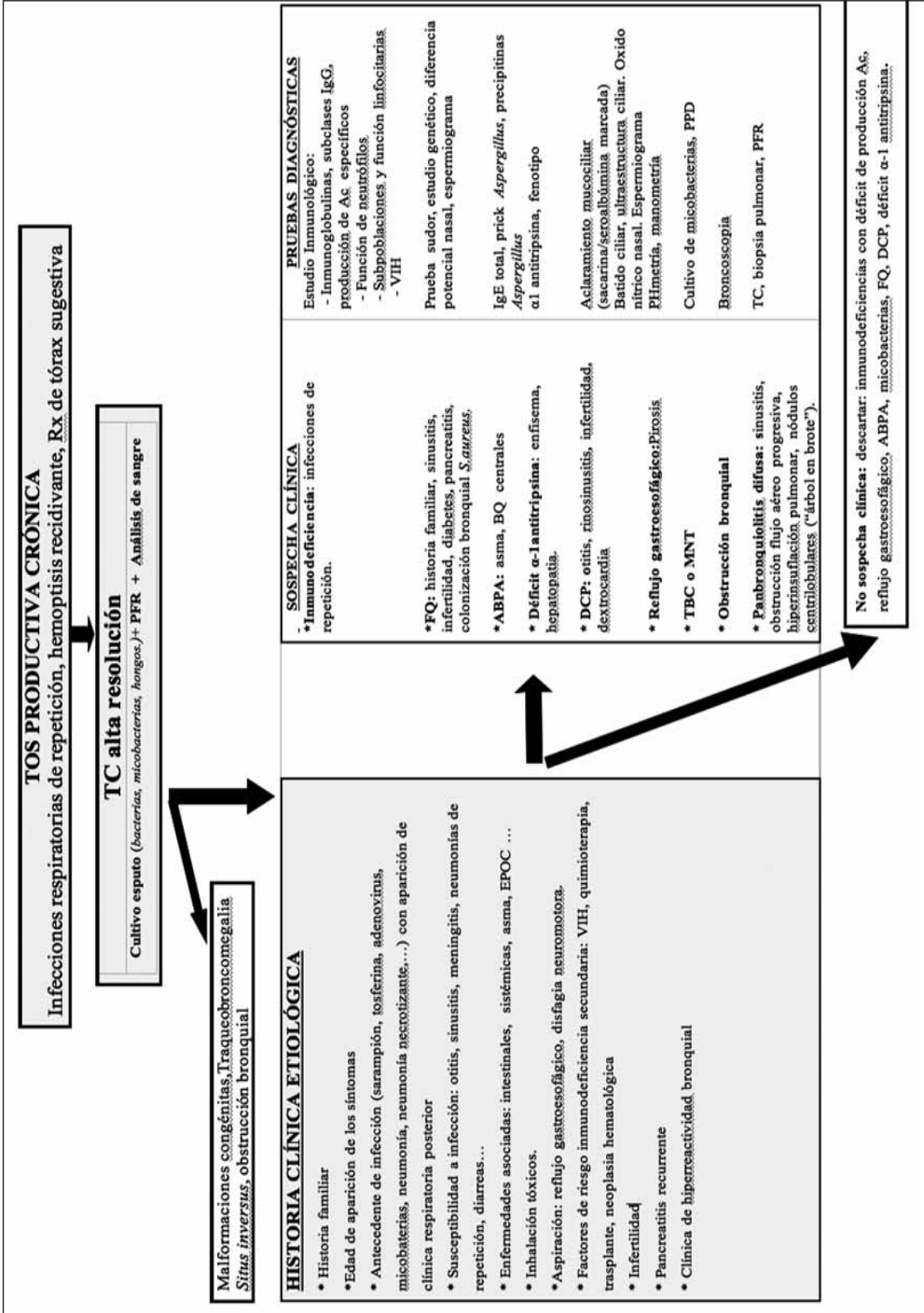
Déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, Sdr de las uñas amarillas

**Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica**

**Panbronquiolitis difusa**

**Etiología no conocida**

Ac= anticuerpos, Sdr= Síndrome, VIH= virus inmunodeficiencia humana



**Figura 2. Algoritmo diagnóstico.**  
 ABPA= aspergilosis broncopulmonar alérgica; BQ= bronquiectasias; DCP= discinesia ciliar primaria; FQ= fibrosis quística; MNT= micobacterias no tuberculosas; PFR= pruebas de función respiratoria; PPD= purified protein derivative RT-23 tuberculín; TBC= tuberculosis; TC= tomografía computarizada; VIH= virus de la inmunodeficiencia humana.



del sudor está menos alterada o incluso puede ser normal, y es necesario muchas veces ampliar el estudio genético para identificar mutaciones más leves y menos frecuentes<sup>35,43</sup>.

La búsqueda de un defecto de la *inmunidad humoral* en pacientes con BQ es muy importante, ya que puede ser tributario de tratamiento con inmunoglobulinas, que ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones y la progresión del daño pulmonar. Las BQ son una complicación frecuente en pacientes con inmunodeficiencias con déficit primario de producción de anticuerpos, como la agammaglobulinemia y la inmunodeficiencia común variable<sup>37,45,46</sup>, con una incidencia variable dependiendo fundamentalmente del retraso en el inicio del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. La simple realización de un proteinograma permite sospechar su presencia. Defectos más selectivos de la inmunidad humoral, como el déficit de subclases de IgG, se han asociado a BQ con una prevalencia variable que depende del criterio de selección de la población de estudio, de los valores de referencia utilizados y de la técnica de cuantificación utilizada<sup>22,42,47</sup>. En nuestra serie, un 48% de los pacientes con BQ de etiología no conocida presentaba asociados niveles bajos de una o más subclases de IgG, siendo el más frecuente el de IgG<sub>2</sub><sup>22</sup>. Sin embargo, dado que niveles bajos de subclases se han descrito en población sana, es necesario demostrar que el déficit cuantitativo se acompaña de un déficit de la producción de anticuerpos para poder afirmar que el defecto puede estar relacionado con la presencia de BQ<sup>36,48</sup>. Además, un déficit de producción de anticuerpos puede ocurrir con inmunoglobulinas y subclases de IgG normales<sup>36,49</sup>. En nuestra experiencia, en una población de pacientes con BQ en los que se habían descartado la mayoría de causas conocidas, el 11% de los pacientes tenía un déficit de producción de anticuerpos específicos frente a *S. pneumoniae* y a *H. influenzae*. La determinación de la producción de anticuerpos no es un estudio de rutina pero debería valorarse en pacientes con BQ en los que se ha descartado las otras causas conocidas, especialmente

en aquellos pacientes con antecedentes de otitis media y niveles bajos de IgG<sub>2</sub>, que son en los que se ha demostrado una posibilidad mayor de tener este déficit<sup>36</sup>.

La *discinesia ciliar primaria* es una enfermedad genética que causa disfunción de la motilidad ciliar, pero con patrones de herencia no tan bien definidos como en la FQ<sup>38,50</sup>. También puede manifestarse a cualquier edad y se acompaña con frecuencia de sinusitis, otitis y trastornos de fertilidad, cuya ausencia no excluye su diagnóstico. En la mitad de los casos se acompaña de dextrocardia, situación en la que es más fácil sospecharla<sup>51</sup>. La discinesia ciliar primaria es un enfermedad fácil de descartar pero difícil de diagnosticar. La prueba de la sacarina es útil como prueba de cribaje<sup>52</sup>: si es normal excluye el diagnóstico: cuando es anormal es necesario realizar un estudio de función y estructura ciliar que sólo está disponible en algunos centros. La medida del óxido nítrico nasal también puede ser útil para el cribaje<sup>53</sup>. Debe diferenciarse de una disfunción ciliar secundaria a otras causas.

Las tres entidades descritas anteriormente: la FQ, las inmunodeficiencias primarias y la discinesia ciliar primaria, suelen ser causa de BQ en la edad pediátrica y pueden tener afectación multisistémica, si bien existen formas leves de estas enfermedades que pueden manifestarse en la edad adulta en forma de BQ. Su diagnóstico en la edad adulta es más complejo que en la edad pediátrica, motivo por el que todavía están infradiagnosticadas. La importancia de su diagnóstico radica en que éste tiene repercusiones en el manejo y en el pronóstico de estas enfermedades, especialmente en las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos.

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* es una enfermedad producida por la inhalación de esporas de *Aspergillus* y su crecimiento en el moco bronquial. Entre las diferentes lesiones pulmonares que puede producir, las BQ presentan unas características especiales dado que en las imágenes tomográficas suelen afectar a las vías aéreas principales (BQ cen-

trales o proximales). En este grupo de pacientes con BQ asociadas, la presencia concomitante de asma, concentración sérica total de IgE elevada, prueba cutánea inmediata positiva para *Aspergillus spp* y la elevación sérica de IgE y/o IgG específicas son los criterios diagnósticos fundamentales. Las BQ pueden presentar impactaciones mucoides espesas que en el estudio tomográfico se expresan como imágenes en "dedo de guante"<sup>54</sup>.

*Infección por micobacterias no tuberculosas.* El término micobacterias no tuberculosas (MNT) se aplica para distinguir un grupo heterogéneo de micobacterias de origen ambiental de aquéllas que causan tuberculosis o lepra. La relación entre la infección por MNT y BQ es compleja dado que su presencia puede ser tanto causa como consecuencia de BQ. La prevalencia de BQ en pacientes con infección por MNT oscila entre el 10-30% según las series. Las MNT que más frecuentemente causan BQ son *micobacterium abscessus*, *micobacterium kansasii* y *micobacterium avium complex*, este último habitualmente en mujeres mayores de 60 años con especial predilección por la lingula y el lóbulo medio. Esta localización específica y la aparición en mujeres en edad madura parecen relacionarse por la supresión voluntaria de la tos y la expectoración en estos individuos como consecuencia del mal efecto social que acarrea esta situación. Como consecuencia de ello las secreciones se acumulaban e infectaban preferentemente en la lingula y lóbulo medio y ello favorecía el crecimiento de diver-

sas MNT, lo que se ha dado en llamar síndrome de *Lady Windermere* en alusión a la obra literaria de *Oscar Wilde*<sup>55</sup>.

De las enfermedades sistémicas causantes de BQ probablemente la mejor estudiada haya sido la artritis reumatoide. Algunos autores han encontrado que los pacientes con artritis reumatoide presentan imágenes compatibles con BQ en las imágenes de TCAR hasta en el 30% de los casos y que la presencia de este hallazgo condiciona una mayor mortalidad a los 5 años, si bien una clínica florida de BQ tan solo aparece en el 1-3% de pacientes. Estos hallazgos sugieren que en aquellos pacientes con artritis reumatoide es necesario incluir la eventual aparición de síntomas respiratorios en su control periódico<sup>40</sup>.

Otra posible causa de BQ es la *enfermedad inflamatoria intestinal*. La aparición de BQ en esta situación es infrecuente, si bien es mayor en frecuencia en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico que genera las BQ en estos pacientes, si bien parece que está implicado el desorden autoinmune sistémico presente en los mismos. Habitualmente se presentan como infecciones de repetición con tos productiva purulenta abundante sin antecedentes claros de problemas respiratorios en la infancia y la presencia concomitante de la enfermedad inflamatoria con sus signos y síntomas sistémicos<sup>1,40</sup>.

## Bibliografía

1. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 346. 1383-93.
2. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 969-78.
3. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950;5: 233-47.
4. Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41. 407-9.
5. Hospital Episode Statistics 2002-2003. Department of Health. NHLBI. UK; 2003-2004
6. Keistinen T, Säynäjäkangás O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2784-7.
7. Brewer GJ. The orphan drug/orphan disease problem: has it been resolved? *Pharm Int Dec.* 1984; 5. 297-300.
8. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol.* 2003; 47: 215-20.
9. Agarwal R. Bronchiectasis in acute pneumonia. Pseudobronchiectasis. *Chest.* 2007; 132: 2054-5.
10. Bronchial disorders. En King DW, editor. *Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract.* Washington: American registry of pathology and the armed forces institute of pathology 2002; 382-92.
11. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007; 28:289-96.
12. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* (en prensa)
13. Cole P. Bronchiectasis. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, editores. *Respiratory Medicine*, 2nd Edn. Vol. 2. London. WB Saunders Co., 1995; p.1286-316.
14. Angrill J, Agustí C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1628-32.
15. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12:820-4

16. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax*. 2001; 56:366-72.
17. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, 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.
18. Watt AP, Brown V, Courtney J, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59: 231-236.
19. Owen CA, Campbell EJ, Hill SL, et al. Increased adherence of monocytes to fibronectin in bronchiectasis. Regulatory effects of bacterial lipopolysaccharide and role of CD11/CD 18 integrins. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 626-631
20. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147: 6-15.
21. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 400-407.
22. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:650-5.
23. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Inflamación sistémica en las bronquiectasias. Papel del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  como marcador de gravedad. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 8-14
24. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, et al. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir. J* 2000; 16:146-149.
25. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, et al. Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000; 16: 691-696
26. Tsang KW, Chan K, Ho PL, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 2000; 117: 420-426
27. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1889-1893
28. Tsang KW, Leung R, Fung PC, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Correlation with clinical parameters. *Chest*. 2002; 121: 88-94.
29. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-988
30. Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 319-322.
31. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 991-994.

32. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998; 53: 867-870.
33. Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1277-84.
34. Marostica PJC, Fischer GB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:275-80.
35. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-Phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60:558-63.
36. Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest*. 2005;127:197-204.
37. De Gracia J, Vendrell M, Álvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004; 4: 745-53.
38. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:459-67.
39. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:1215-21.
40. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest*. 1999; 116:1063-74.
41. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15:41-48.
42. Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Perpiñá-Tordera M, et al. Bronquiectasias en pacientes mayores de 65 años. Estudio de los valores séricos de las subclases de inmunoglobulina G. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:525-9.
43. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 605-9.
44. Shah PL, Mawdsley S, Nash K, et al. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999; 14:1340-4.
45. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999; 92:34-48.
46. Howard V, Greene JM, Pahwa S, et al. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006;118:201-8.
47. Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, et al. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax*. 1998; 53: 463-468.

48. Rodrigo MJ, Vendrell M, Cruz MJ, et al. Utility of the antibody response to a conjugated *H. influenzae* type b vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1462-5.
49. Chapel H, Geha R, Rosen F, for the IUIS PID Classification Committee. Primary Immunodeficiency Diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132: 9-15.
50. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.* 2007;92:1136-40.
51. Armengot M, Carda C, Escribano A, et al. Estudio del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar nasales en pacientes con síndrome de Kartagener. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 11-5.
52. Jolis R, Sauret J, Coromina J, et al. Determinación del aclaramiento mucociliar nasal mediante el test de la sacarina en diversas enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 1992; 28: 217-220.
53. Karadag B, James AJ, Gültekin E, et al. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 1999; 13:1402-5.
54. Díaz Sánchez C, López Viña A. Aspergillus y pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 114-22
55. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common Nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653-1672