



Actualización en bronquiectasias 2020

Las bronquiectasias como enfermedad compleja

Rosa M. Girón^{a,*}, Adrián Martínez-Vergara^b, Grace Oscullo Yépez^c y Miguel Angel Martínez-García^d

^a Unidad de Bronquiectasias-Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Valencia, España

^d Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2020

Aceptado el 26 de mayo de 2020

On-line el 9 de julio de 2020

Palabras clave:

Bronquiectasias
Rasgos tratables
Fenotipo
Complejidad
Endotipo
Gravedad
Actividad
Biomarcador
Impacto

Keywords:

Bronchiectasis
Treatable traits
Phenotype
Complexity
Endotype
Severity
Activity
Biomarker
Impact

R E S U M E N

Las bronquiectasias (BQ) son una enfermedad tanto heterogénea en su presentación como compleja en su naturaleza. Una variable única no es capaz de captar el impacto total que las BQ producen sobre el individuo. Algunos autores han observado la presencia de algunos fenotipos clínicos más homogéneos en su clínica, pronóstico o respuesta al tratamiento, como el paciente con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, el paciente «exacerbador» o el *overlap* (BQ + enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). Otros autores han desarrollado escalas multidimensionales que tratan de clasificar la gravedad o el pronóstico, teniendo en cuenta diferentes aspectos de la enfermedad como la clínica, la función pulmonar, la extensión radiológica o el perfil microbiológico entre otros. Finalmente, se están desarrollando herramientas clínicas que van un paso más allá y valoran las BQ como una enfermedad compleja, teniendo en cuenta no solo su gravedad, sino también su actividad biológica y la forma que el paciente tiene de vivir la enfermedad (impacto). Para ello, además de las puntuaciones multidimensionales de gravedad, se han venido desarrollando diferentes cuestionarios de calidad de vida específicos o se han validado para esta enfermedad aquellos que eran utilizados en otras patologías respiratorias, fundamentalmente EPOC. Por otro lado, se siguen investigando biomarcadores biológicos válidos que se relacionen con *outcomes* de importancia en BQ.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bronchiectasis as a Complex Disease

A B S T R A C T

Bronchiectasis is a disease that is both heterogeneous in form and complex in nature. The overall impact of bronchiectasis on the individual cannot be captured by a single variable. Some authors have observed the presence of some more homogeneous clinical phenotypes in terms of symptoms, prognosis or response to treatment in, for example, patients with chronic *P. aeruginosa* bronchial infection, exacerbators or patients with bronchiectasis and COPD overlap. Other authors have developed multidimensional scales that attempt to classify severity or prognosis, taking into account different aspects of the disease, such as symptoms, lung function, radiological extension, and microbiological profile, among others. Finally, clinical tools are being developed that go a step further and consider bronchiectasis as a complex disease, taking into account not only its severity, but also its biological activity and impact on the patient's way of life. To this end, multidimensional severity scores and different specific quality of life questionnaires have been developed, and those used in other respiratory pathologies, mainly COPD, have been validated for this disease. On another front, the search continues for valid biological biomarkers associated with outcomes of importance in bronchiectasis.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmgron@separ.es (R.M. Girón).

Introducción

Las bronquiectasias (BQ) constituyen un síndrome clínico caracterizado por síntomas respiratorios crónicos, tos con expectoración variable, de mucosa a purulenta, y recurrentes exacerbaciones¹⁻³. Se caracterizan por una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial consecuencia de una inflamación en su pared, a veces amplificada por la infección bronquial crónica (IBC), y son secundarias a múltiples etiologías: postinfecciosa, idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), inmunodeficiencias, discinesia ciliar primaria y enfermedades sistémicas inflamatorias, entre otras⁴.

El interés por las BQ va en aumento, ya sea por el incremento progresivo en su prevalencia, fruto de la mayor edad en la población general con más riesgo de presentarlas y las mejoras en el diagnóstico por el uso generalizado de tomografía de alta resolución (TCAR) o por ser las BQ una enfermedad con alta morbimortalidad y consumo de recursos^{5,6}. La pluralidad en su presentación y evolución, la extensión del daño estructural, la tendencia que producen a la infección bronquial, hemoptisis o exacerbación, así como las características del propio sujeto, hacen de las BQ una enfermedad compleja y heterogénea⁷⁻⁹.

Para identificar pacientes con un peor pronóstico o aquellos que van a responder a determinadas terapias, surgió la necesidad de estratificar a los enfermos en fenotipos clínicos. El término «fenotipo» define las características observables en un individuo fruto de la interacción entre genética (genotipo) y el medio ambiente. El término «endotipo», explica los mecanismos fisiopatológicos que condicionan un determinado genotipo. Categorizar a los pacientes en diferentes fenotipos clínicos ayuda a individualizar el seguimiento y el tratamiento^{10,11}. Existe experiencia previa en caracterizar los fenotipos en distintas patologías respiratorias, como la EPOC y el asma. Sin embargo, en BQ, hay descritas distintas tentativas según la serie de enfermos evaluados. Martínez-García et al.¹² identificaron cuatro fenotipos en cinco centros españoles: mujeres con enfermedad leve; mujeres de edad avanzada y sobrepeso con BQ leves; varones de edad avanzada con enfermedad grave e IBC, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, y frecuentes exacerbaciones; y pacientes de edad avanzada con enfermedad grave sin exacerbaciones. Por su parte, Aliberti et al.¹³ clasificaron en cuatro fenotipos un grupo de pacientes de cinco centros europeos: pacientes graves con IBC por *P. aeruginosa*; con enfermedad moderada e IBC por otros microorganismos; pacientes con hipersecreción sin aislamientos bacterianos y, por último, las llamadas BQ secas, es decir, pacientes con imágenes radiológicas de BQ sin síntomas secundarios. Posteriormente, dado que la exacerbación pulmonar es la complicación más frecuente que presentan los enfermos con BQ, con implicaciones en calidad de vida y mortalidad, fue sugerida la existencia de un «fenotipo exacerbador», considerado como aquel que presenta más de dos o tres exacerbaciones anuales, según las series^{14,15}.

En general, los fenotipos publicados^{12,13} no han sido demasiado útiles en la práctica clínica habitual. Probablemente, los fenotipos más robustos sean el del paciente con IBC por *Pseudomonas aeruginosa*¹³ y el del exacerbador frecuente¹⁴, a los que podrán sumarse por sus peculiaridades específicas el de los pacientes con BQ asociadas a EPOC¹⁶⁻¹⁸ y el de los inmunocomprometidos.

Para aproximarnos al objetivo «medicina de precisión» (definida como terapia individualizada según los rasgos genéticos, biomarcadores, fenotipos y aspectos psicológicos), abordaremos en este capítulo las BQ desde la perspectiva de la gravedad, actividad e impacto (fig. 1), así como de sus rasgos tratables^{8,9}.

Gravedad

Esta dimensión incluye la medición de aquellas variables asociadas al daño de la enfermedad sobre los órganos diana a los que afecta. En el caso concreto de las BQ, sería importante valorar: etiología, alteración de la función pulmonar, daño estructural pulmonar (extensión en la TCAR), edad y comorbilidades de la persona que las padece. Muchas de estas variables han sido incluidas en diferentes scores multidimensionales publicados⁹.

Etiología

Numerosas enfermedades pueden desarrollar BQ, influyendo en sus manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico. Dentro de todas las causas que pueden originar esta enfermedad, es relevante identificar aquellas con tratamiento específico ya que podría mejorar el pronóstico. Las diferentes etiologías van a variar en función del país de origen y, de forma más ostensible, en relación al continente de origen. Por esta razón, son importantes los registros nacionales e internacionales, ya que nos permiten conocer la realidad de cada país. En los continentes en vías de desarrollo (algunos países de Asia, América del Sur y África) predominan las causas postinfecciosas y las idiopáticas en mayor proporción¹⁶.

Olveira et al.¹⁷ publicaron los datos del primer registro español (Registro Histórico) que fue pionero en todo el mundo. Posiblemente, este estudio presentó un sesgo de selección dado que muchos de los centros que incluyeron pacientes eran unidades de referencias en fibrosis quística e inmunodeficiencias, por lo cual el porcentaje relativo de estas enfermedades pudo estar hipertrofiado con respecto a otras series. Las etiologías con mayor riesgo de presentar peor función pulmonar fueron las BQ postinfecciosas y las secundarias a EPOC y asma. Las BQ que se diagnosticaban a mayor edad presentaban una mejor función pulmonar.

De la Rosa et al.¹⁸ analizaron en este mismo registro histórico español, las peculiaridades de las BQ asociadas a EPOC en comparación al resto de las etiologías, destacando en los EPOC, mayor edad, peor función pulmonar y mayor mortalidad.

En el Registro Español Informatizado de Pacientes con BQ (RIBRON) más reciente, que recoge datos en el periodo de 2015 a 2019, las causas postinfecciosas, las idiopáticas, las secundarias a EPOC y a asma, las inmunodeficiencias y las relacionadas con enfermedades genéticas e inflamatorias sistémicas, fueron las etiologías más frecuentes. Dos tercios de los pacientes eran mujeres y presentaron peculiaridades propias y menor gravedad que los hombres. En los próximos meses dispondremos de publicaciones interesantes sobre el seguimiento de estos pacientes¹⁹.

El European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (Registro EMBARC) recogió datos de BQ de 23 países europeos. La etiología más frecuente fue la idiopática, seguida de las postinfecciosas; una alta proporción de pacientes tenían diagnóstico de inmunodeficiencias, ABPA, infección por micobacterias ambientales y déficit de alfa 1 antitripsina¹⁶.

Función pulmonar

De los parámetros de función pulmonar, el FEV1 es el más aceptado como marcador de obstrucción al flujo aéreo. En el estudio de Olveira et al. del registro histórico¹⁷, los factores de riesgo asociados a una peor función pulmonar fueron: el sexo femenino, la mayor edad, un menor índice de masa corporal (IMC) y la presencia de IBC. Así mismo, las etiologías que se relacionaron con una peor función pulmonar fueron las BQ postinfecciosas, las asociadas a asma y las secundarias a EPOC; las relacionadas con mejor función

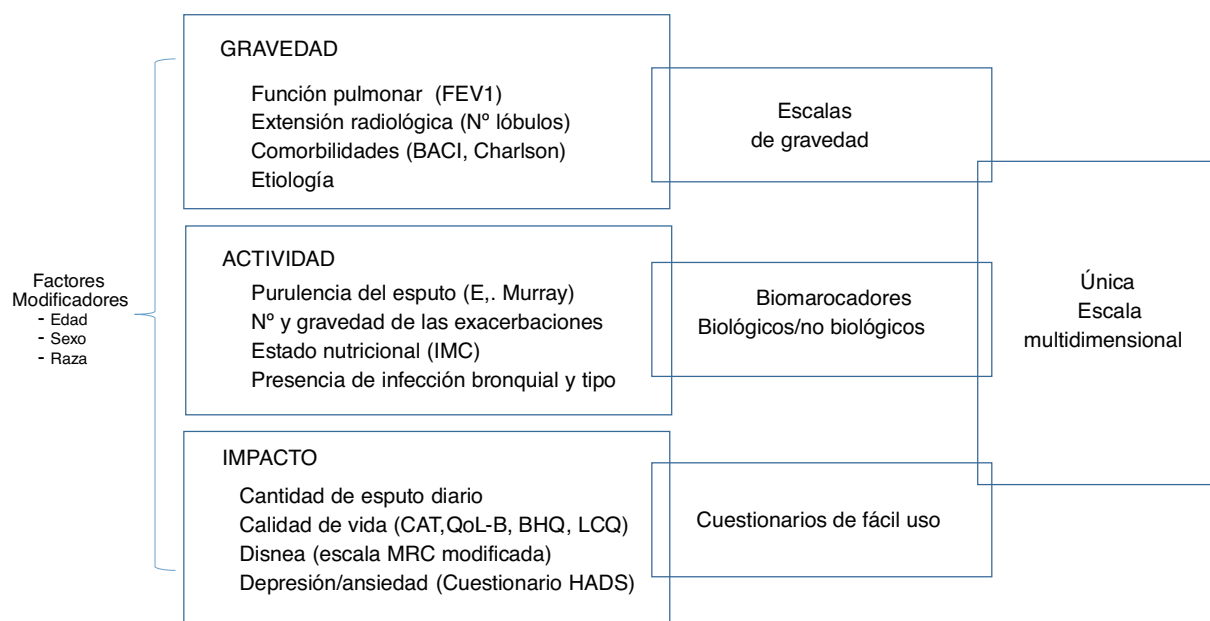


Figura 1. Propuesta de valoración multidimensional de las bronquiectasias (gravedad + actividad + impacto).

pulmonar fueron las BQ asociadas a inmunodeficiencias primarias y las idiopáticas.

En el trabajo realizado sobre datos del registro RIBRON, en el que se analizan la pérdida de función pulmonar y los posibles factores que intervienen, se describe una pérdida anual de FEV1 de unos -31,6 mL y factores como la edad, la IBC por *P. aeruginosa*, las exacerbaciones graves y los valores más altos de FEV1 inflúan en el deterioro (datos no publicados)²⁰.

Se ha observado un declive en FEV1 superior a 100 mL anuales asociado a la IBC, especialmente por *P. aeruginosa* u otros microorganismos potencialmente patógenos (MPP)²¹.

También otro factor que influye en el valor del FEV1 es la existencia de exacerbaciones, especialmente en aquellos enfermos con más de tres exacerbaciones anuales, en los que la mayoría presentan valores por debajo de 70% de FEV1¹⁴. En los *scores* de gravedad en BQ, el valor del porcentaje de FEV1 representa un ítem importante en la puntuación total en casos con FEV1 ≤ 50%²².

Radiología

La TCAR es la técnica de elección tanto para el diagnóstico como para valorar la morfología, extensión y progresión de las bronquiectasias. Por otro lado, también ayuda a la toma de decisiones terapéuticas y al diagnóstico de hallazgos coexistentes. Para el diagnóstico se aconseja seguir los criterios descritos por Webb y Naidich et al.²³. Se utilizan comúnmente los protocolos de adquisición de baja radiación (< 1 mSv), volumétricos, sin contraste y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución con espesores de 1-1,25 mm cada 10 mm en inspiración máxima. Las imágenes en espiración pueden ayudar a valorar la presencia de atrapamiento aéreo, de broncomalacia y de alteraciones en la pequeña vía aérea. Se utiliza como signo fundamental, la demostración de una dilatación bronquial tomando como referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente, si bien hasta un 20% de individuos sanos pueden presentar este criterio radiológico¹⁻³.

De los múltiples sistemas de puntuación radiológica existentes, se recomienda por su sencillez la puntuación de Reiff modificada²⁴. Esta puntuación se basa en el cociente: diámetro de la luz bronquial/diámetro del vaso adyacente (0 puntos ≤ 1; 1 punto = 1-2; 2 puntos = 2-3; 3 puntos ≥ 3) en cada uno de los seis lóbulos

pulmonares. En el caso de necesitar información radiológica más detallada, se recomienda el sistema de puntuación modificada de Bhalla et al.²⁵, que contempla además ítems de engrosamiento de la pared bronquial, atrapamiento aéreo, bullas, consolidación y gravedad general. Sin embargo, la correlación entre ambas puntuaciones es muy elevada.

Los hallazgos radiológicos de las BQ se asocian a la etiología, síntomas, frecuencia de exacerbaciones y riesgo de muerte¹⁰. Las BQ basales se pueden observar en las formas idiopáticas, asociadas a EPOC o a aspiración. Las BQ en lóbulo medio y lingula se asocian a infección por micobacterias ambientales y a la discinesia ciliar primaria, mientras que las centrales con ABPA o traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn). Finalmente, las BQ en lóbulos superiores son más sugestivos de fibrosis quística y etiología post-tuberculosa¹⁻³. Tanto la existencia de BQ quísticas como el número de lóbulos afectados son factores independientes de exacerbaciones graves, por lo cual es importante verificar estos hallazgos¹⁰.

Edad y comorbilidades

A medida que avanza la edad se describe un aumento en el número de comorbilidades. La media de edad de los pacientes con BQ se sitúa en torno a los 60-70, aunque presenta grandes variaciones con respecto a la situación geográfica. Así en RIBRON, en el análisis de los 1.912 pacientes¹⁹ la edad media fue de 67,6 ± 15,2 años, y también en el Registro EMBARC con 2.596 enfermos analizados, fue de 67 (57-74) años. Sin embargo, esta edad media varía en regiones con menos recursos económicos en donde existe un menor control y prevención de la infección; así en países como la India la edad media es de 56 (41-66) años²⁶.

Para la valoración de las comorbilidades que acompañan a la enfermedad disponemos de herramientas para su cuantificación conjunta, como el índice de Charlson²⁷, o el índice BACI (*Bronchiectasis Aetiology Comorbidities Index*)²⁸. El índice BACI, específico de BQ, fue descrito por McDonnell et al. y es útil para estratificar por riesgo a los pacientes diagnosticados de BQ, así como para predecir exacerbaciones e ingresos hospitalarios. El intervalo de puntuación va de 2 a 55 puntos y considera las siguientes comorbilidades: enfermedad metastásica, neoplasias hematológicas, EPOC, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal,

enfermedad hepática, enfermedad del tejido conectivo, anemia ferropénica, diabetes, asma, hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica y cardiopatía isquémica. Clasifica en riesgo 0 si no hay ninguna comorbilidad, riesgo intermedio si la puntuación va de 1 a 5 y riesgo alto si es ≥ 6 . En un estudio publicado en 2016, se observó una buena correlación entre el índice BACI y otras escalas como BSI y FAGED²⁸.

El diagnóstico de BQ aumenta con la edad, al igual que las comorbilidades, por lo cual es interesante contemplarlas a la hora de evaluar la gravedad global de la enfermedad.

Scores multidimensionales

Actualmente, se dispone de tres *scores* multidimensionales que han sido validados para valorar la gravedad de las BQ: FAGED^{20,29,30}, E-FAGED³¹ y el BSI³².

El score FAGED incluye cinco variables dicotómicas: FEV1 ($< 50\%$ o $\geq 50\%$), edad (< 70 años o ≥ 70 años), presencia de colonización crónica por *P. aeruginosa*, disnea según la escala mMRC (0-II o III-IV) y número de lóbulos pulmonares afectados en la TAC de tórax (1-2 lóbulos o ≥ 2 lóbulos). La puntuación va de 0 a 7, un mayor valor traduce mayor gravedad de la enfermedad. Mediante este *score* es posible clasificar las BQ en leves (0-2 puntos), moderadas (3-4 puntos) o severas (5-7 puntos)²⁰.

El score E-FAGED surge de añadir al FAGED la presencia de exacerbaciones graves pasadas en el último año (sumando en tal caso dos puntos más) y ha demostrado una excelente capacidad para pronosticar exacerbaciones futuras, sobre todo las graves, y el fenotipo exacerbador en las BQ³¹. Estudios publicados demuestran que estos índices multidimensionales, sencillos de utilizar e interpretar, presentan una capacidad predictiva independientemente de las características de los pacientes y de la etiología de las BQ.

El BSI (*Bronchiectasis Severity Index*) es un *score* que tiene en cuenta variables como edad, IMC (índice de masa corporal), FEV1, presencia de colonización crónica por *P. aeruginosa*, extensión radiológica, tipo de bronquiectasias (cilíndricas o quísticas), grado de disnea según la escala mMRC, ingresos hospitalarios, agudizaciones antes del diagnóstico y colonización por otros microorganismos. El rango de puntuación va de 0 a 26: enfermedad leve 0-4, moderada 5-8 y grave ≥ 9 ³². Este *score* es más complejo y precisa de calculadora en línea (<http://www.bronchiectasisseverity.com>), si bien se relaciona con un mayor número de *outcomes* relevantes en BQ.

Actividad

Este parámetro hace referencia al nivel de activación biológica de la enfermedad en un momento determinado y es independiente de su gravedad. Por lo tanto, la «actividad» debe ser valorada por un biomarcador (sea o no biológico), relacionado estrechamente con el sustrato endotípico, que en caso de las BQ se centraría en el binomio inflamación-infección⁹. Algunos marcadores de inflamación-infección son relativamente fáciles de obtener y se utilizan en la práctica diaria para medir la actividad de la enfermedad, como la purulencia (escala de Murray) y el volumen de esputo, marcadores serológicos como la proteína C reactiva (PCR) o el fibrinógeno, y otros más complejos y costosos como la elastasa del neutrófilo (NE) en esputo^{33,34}. Se incluirían también, dentro del apartado de actividad, la presencia de IBC por los distintos MPP, especialmente *P. aeruginosa*, por las consecuencias clínicas y aumento de parámetros de inflamación que conlleva. Pero, probablemente la variable más relevante relacionada con una mayor actividad de la enfermedad sería la presencia de exacerbaciones, especialmente las graves que requieren ingreso hospitalario. El estado nutricional se va deteriorando como consecuencia del

incremento de actividad de la enfermedad por lo que es un parámetro importante a tener también en cuenta^{8,9}.

Escala de Murray

El color del esputo es un buen predictor de la colonización bacteriana. Así, en el trabajo de Murray et al.³⁵ describieron la existencia de MPP solo en el 5% de los esputos mucoides, en el 43,5% de los mucopurulentos y en el 86% de los purulentos. También es importante la valoración semicuantitativa de la expectoración diaria, pudiendo emplear como referencia el contenedor estéril (100 mL), la cuchara sopera (10 mL) o de café (5 mL).

Infección bronquial crónica

La vía aérea en las BQ esta predispuesta a la infección por diferentes patógenos, a ello contribuye la alteración del sistema de aclaramiento mucociliar junto con la disregulación del sistema inmune. Las bacterias más frecuentemente aisladas, llamadas MPP, son *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, y otros gramnegativos (*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia spp.* and *Klebsiella spp.*) y grampositivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*)¹⁻³.

La IBC se define como el aislamiento de tres o más cultivos consecutivos positivos para un mismo MPP en un periodo de al menos seis meses en muestras separadas entre sí por al menos un mes. La IBC se considera uno de los factores más importantes que contribuyen al fenotipo de un enfermo con BQ, influyendo en la clínica, las exacerbaciones y el riesgo de muerte¹⁻³. La media de las exacerbaciones anuales es de $1,29 \pm 0,9$ en pacientes en ausencia de IBC, se elevan a $2,04 \pm 1,4$ cuando existe IBC y a $2,85 \pm 1,5$ si la IBC es causada por *P. aeruginosa* o incluso superior si se trata de *S. aureus* resistente a meticilina¹⁰. Este mal pronóstico que se origina en la IBC por *P. aeruginosa*^{19,36,37} se corroboró en el metaanálisis realizado por Finch et al.³⁸, que analizó 21 estudios observacionales que incluyeron 3.683 enfermos con BQ. Los pacientes con IBC por *P. aeruginosa* en comparación con el resto de los pacientes presentaron: un 15% menos de porcentaje de FEV1, peor calidad de vida (medida por el cuestionario de St. George), una exacerbación adicional pulmonar al año, siete veces más riesgo de hospitalizaciones y tres veces más riesgo de mortalidad. En el trabajo de Araujo et al.³⁹, en el que se analizaron 2.596 pacientes con BQ de 10 centros de Europa e Israel, tras cinco años de seguimiento y un 15% de los enfermos con IBC por *P. aeruginosa*, concluyeron que este último parámetro contribuyó como factor independiente a una peor calidad de vida, frecuentes exacerbaciones e ingresos hospitalarios, pero solo se acompañó de un incremento de la mortalidad cuando se asociaba a frecuentes exacerbaciones ($\geq$ dos al año). Existe un pequeño subgrupo de pacientes con IBC por *P. aeruginosa* sin exacerbaciones pulmonares que presenta una menor mobimortalidad pero que hay que vigilar estrechamente por las implicaciones habituales de este patógeno, en cualquier caso, el porcentaje relativo de estos pacientes habitualmente escaso depende de las características epidemiológicas del país en el que se realice el estudio^{39,40}.

Otro factor que contribuye a la patogenia de la enfermedad es la carga bacteriana. Sibila et al.⁴¹ realizaron un reanálisis del ensayo clínico fallido de aztreonam lisina en aerosol en pacientes con BQ y diferentes IBC. En él se clasificaron los enfermos de forma arbitraria, según el número de unidades formadoras de colonias (UFC/g). Se consideró carga bacteriana baja, valores inferiores a 10^5 UFC/g, moderada con 10^5 - 10^6 UFC/g, y alta carga con niveles superiores a 10^7 UFC/g. Los autores concluyeron que la mejoría en la calidad de vida (objetivo principal del estudio), era solo evidente en los pacientes con carga bacteriana alta, por lo que quizás la medición de la carga bacteriana pueda ser útil y factible a realizar como marcador de gravedad.

Los recientes avances tecnológicos microbiológicos con métodos moleculares de secuenciación masiva han facilitado el conocimiento del microbioma pulmonar, aunque todavía estas técnicas no están implementadas en la práctica clínica habitual, tan solo en estudios de investigación. Trabajos sobre microbioma pulmonar en BQ sugieren que una menor diversidad bacteriana se correlaciona con una menor función pulmonar y un mayor grado de inflamación, posiblemente como consecuencia del frecuente uso de antibióticos en estos enfermos¹⁰.

Número y gravedad de las exacerbaciones

El número y la gravedad de las exacerbaciones también podrían considerarse como un parámetro de actividad de la enfermedad no controlada a pesar del tratamiento. Por ello su registro es muy importante, y es posible que estos pacientes «agudizadores» conformen un fenotipo especial con unas peculiaridades pronósticas propias^{14,15}. Las exacerbaciones han mostrado presentar un impacto negativo en la historia natural de las BQ. El número y sobre todo la gravedad de las exacerbaciones se han asociado a una mayor severidad de la enfermedad, peor calidad de vida, más riesgo de IBC, un rápido declive de la función pulmonar, mayor inflamación sistémica, mayor coste y muerte prematura, por lo que constituyen un objetivo prioritario en las estrategias terapéuticas y de prevención de esta enfermedad^{14,15}.

La mayoría de las exacerbaciones son causadas por bacterias y virus. Se han identificado como factores de riesgo para la exacerbación, la elevación de la NE y determinados polimorfismos genéticos. Pacientes con tres o más exacerbaciones al año tienden a ser más hospitalizados y a presentar un incremento de la mortalidad¹⁴. Como sucede en otras etiologías como la EPOC o la fibrosis quística, una historia de exacerbaciones es un fuerte predictor de futuras exacerbaciones. Otros factores como comorbilidades, bacteriología, y extensión radiológica explican tan solo una pequeña parte de la frecuencia de exacerbaciones.

Elastasa neutrofílica y proteína C reactiva

Otro aspecto que también puede marcar la actividad de la enfermedad es la propia inflamación sistémica, la cual se ha asociado a un mayor grado de inflamación local y gravedad. Si bien no se ha determinado todavía un biomarcador específico y válido, la NE, o quizás la PCR o el fibrinógeno, puedan ser buenos biomarcadores con utilidad clínica.

La medición de la NE se ha relacionado con la gravedad y pronóstico de la enfermedad, y en menor medida con la respuesta al tratamiento. Las desventajas de esta medición son la existencia de otras moléculas con funciones similares (catepsina G y proteinasa 3) que podrían simular la capacidad proteolítica de NE, así como las antiproteasas, que podrían reducir sus niveles plasmáticos. Aunque la determinación de NE puede predecir futuras exacerbaciones y tiempo medio hasta la próxima exacerbación, no es útil para diferenciar la estabilidad de la agudización⁴². Se ha validado un método NEATstik®, que en unos 10 minutos determina los niveles de actividad NE; este sistema presenta un rango de puntuación de cero (< 8 µg/mL – 1 actividad de la elastasa) a 10 (máxima actividad), considerándose alto niveles de actividad con valores por encima de seis. De momento dado su alto coste no constituye un marcador que pueda emplearse en la práctica clínica habitual⁴³.

La concentración de PCR, especialmente si es superior a 2,7 mg/L, es un buen marcador pronóstico de exacerbaciones graves en pacientes con BQ, independientemente de la gravedad de la propia enfermedad. Es un parámetro fácil de realizar y de medir, podría ser un buen marcador para calcular la actividad de la enfermedad, por lo que su evaluación conjunta con otras variables permitiría una identificación temprana de los pacientes con riesgo elevado de

padecer exacerbaciones graves en el futuro y, en tal caso, establecer un tratamiento precoz⁴⁴.

Estado nutricional

Hay pocos trabajos que estudien la relación entre estado nutricional en pacientes con BQ y la mortalidad. La mayor inflamación sistémica, el incremento del gasto energético y la anorexia por las agudizaciones explican la desnutrición observada en las BQ. En el estudio de Qi et al.⁴⁵ concluyeron que el IMC es un factor independiente de mortalidad cuando está por debajo de 20 kg/m². Esta asociación podría ser explicada por la alteración del sistema inmune y por la debilidad muscular que origina la desnutrición⁴⁶. La depleción de masa libre de grasa en los pacientes con BQ se ha observado en un 31% de los enfermos con BQ según Oliveira et al. y se ha asociado a un aumento de citocinas proinflamatorias como la IL-6⁴⁷. Por lo tanto, es relevante reevaluar y vigilar el estado nutricional en los enfermos con BQ, al menos monitorizando su IMC y la pérdida de peso en el tiempo¹. Aunque el IMC no es el parámetro más adecuado para evaluar el estado nutricional, y sería más acertado el cálculo del índice de masa libre de grasa, en la práctica clínica habitual la determinación de este parámetro antropométrico queda reservado para pacientes con mayor riesgo¹.

Impacto sobre el paciente

Más allá de la gravedad o de la actividad biológica de las BQ, existe un tercer aspecto que tiene más que ver con la forma en la que el paciente vive su enfermedad. Este tipo de impacto de la enfermedad sobre el paciente en muchas ocasiones no se relaciona (al menos de una forma contundente) con la gravedad de la enfermedad⁷⁻⁹. Martínez-García et al. en un análisis factorial observaron como la disnea (marcador de impacto sobre el paciente), el grado de obstrucción o la extensión radiológica están disociados en muchos pacientes⁴⁸. Así, por ejemplo, pacientes con un escaso número y tamaño de las BQ observadas en el TCAR presentan sin embargo una gran cantidad de síntomas, especialmente disnea o gran cantidad de esputo, lo cual puede impactar de una forma importante sobre su calidad de vida⁴⁹. Contrariamente, en ocasiones observamos pacientes con grandes BQ difusas que no presentan un deterioro significativo de sus síntomas, del número de agudizaciones o de su disnea. Es por ello, que la medición del impacto de la enfermedad sobre el paciente es un parámetro que debería ser medido y monitorizado de forma continua dado que, además de ser independiente del resto de variables, también puede presentar implicaciones pronósticas o terapéuticas⁵⁰. En un reciente estudio en el que se describía una herramienta multidimensional para el análisis global de las bronquiectasias, los autores proponían la existencia de al menos tres parámetros que deben de ser valorados para cuantificar el impacto de la enfermedad sobre el paciente: el grado de disnea, la calidad de vida y el grado de ansiedad-depresión⁹.

Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro muy importante a la hora de valorar el impacto global de la enfermedad sobre el paciente. En la mayoría de las ocasiones, es además uno de los *outcomes* principales en muchos de los ensayos clínicos aleatorizados en BQ⁵¹. La forma más habitual de valorar la calidad de vida es mediante cuestionarios que incluyen información de diversa índole sobre las dimensiones de la vida habitual que pueden ser afectadas por la enfermedad, ya sea desde un punto de vista personal, colectivo, laboral o psicológico. En general, varios autores han demostrado que los pacientes con BQ presentan una peor calidad de

vida que la población general. Diversos factores han sido asociados a esta disminución de calidad de vida como: la edad^{52,53}, la colonización crónica por *P. aeruginosa*^{54,55}, el grado de disnea⁴⁹, el número de agudizaciones^{52,56,57}, con una peor función pulmonar^{49,53,57}, la hiperreactividad bronquial⁵⁸, un mayor daño estructural^{32,53,57}, la broncorrea diaria⁴⁹, la presencia de insuficiencia respiratoria^{52,57} y los síntomas de depresión y ansiedad^{59,60}.

Hasta hace unos años, debido a que no existían cuestionarios específicos y validados para su uso en BQ, se utilizaban otros que o bien eran utilizados para la valoración global de la calidad de vida (por ejemplo, el SF36)⁶¹, o bien eran más específicos, como el *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁶², que fue inicialmente validado para enfermedades crónicas de las vías aéreas, en especial la EPOC. Posteriormente, debido a la creciente importancia de las BQ, se han venido desarrollando nuevos cuestionarios específicos de esta enfermedad, o bien se han validado para su uso en BQ cuestionarios no desarrollados inicialmente para su uso en esta enfermedad.

Cuestionarios validados para bronquiectasias

Probablemente, el primer cuestionario no creado inicialmente para su uso en BQ, pero validado para diferentes idiomas, incluido el castellano, para esta enfermedad fue el SGRQ. Es un cuestionario autoadministrado (supervisado) que consta de 50 ítems repartidos en tres dimensiones: síntomas, actividad e impacto, y una puntuación total (de 0 a 100 puntos), indicando en sus puntuaciones más altas una peor calidad de vida. La puntuación se obtiene aplicando un algoritmo que precisa de una calculadora que se puede encontrar en la red⁶².

El SGRQ en español^{53,63} presenta una fuerte consistencia interna (por lo que se puede utilizar para comparar grupos de pacientes), y discrimina adecuadamente entre los distintos grados de gravedad de la enfermedad. La mínima diferencia clínicamente importante se ha establecido en cuatro unidades⁶⁴. Su principal problema radica en su longitud y en la dificultad para su valoración.

Como consecuencia de ello, recientemente De la Rosa et al. validaron la versión castellana del CAT (*COPD Assessment Test*) certificando que puede ser utilizado de una forma eficaz en pacientes con BQ⁶⁵. El CAT, inicialmente creado para su uso en pacientes con EPOC, es un cuestionario que consta de 10 sencillas preguntas y una única dimensión. Está siendo utilizado como una herramienta clave en algunas guías internacionales de la EPOC como la GOLD⁶⁶. Posteriormente, CAT también ha sido validado para diferentes idiomas en bronquiectasias⁶⁷.

Cuestionarios creados específicamente para bronquiectasias

Algunos autores han construido y validado nuevos cuestionarios para ser utilizados en bronquiectasias (incluidas las debidas a fibrosis quística) entre los que destacan el QoL-B, el LCQ (*Leicester Cough Questionnaire*) y el BHQ (*Bronchiectasis Health Questionnaire*).

El Quality-of-life Bronchiectasis (QOL-B)^{52,68} es un cuestionario autoadministrado que consta de 37 preguntas, repartidas en ocho escalas: capacidad física, limitaciones de rol, vitalidad, percepción de la salud, estado emocional, aislamiento social, carga del tratamiento y síntomas respiratorios. Las puntuaciones están estandarizadas de 0 a 100, indicando las más altas una mejor calidad de vida. No hay una puntuación total que integre todo el cuestionario. La mínima diferencia clínicamente importante se ha establecido entre 7 y 10 puntos, dependiendo de la escala. La versión inglesa se ha traducido al español para su uso en población hispanohablante de Estados Unidos y se ha adaptado, realizando pequeñas modificaciones, para hacerla más adecuada para población española (QOL-B® Spain V 3.0). La versión española ha demostrado su validez y fiabilidad para emplearla en pacientes con bronquiectasias, permite diferenciar adecuadamente los distintos grados de

severidad de la enfermedad, es reproducible y tiene buena sensibilidad al cambio^{52,68}.

El *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ)⁶⁹⁻⁷² fue inicialmente diseñado para medir el impacto de la tos crónica en la calidad de vida. Está validado tanto en inglés⁶⁹ como en castellano⁷² para su uso en pacientes con BQ. Consta de 19 preguntas repartidas en tres dominios: físico, psicológico y social, y presenta una puntuación total. A menor puntuación, mayor gravedad de la tos. Es capaz de identificar con fiabilidad cambios en la tos tras la administración de diferentes tratamientos como la fisioterapia o tratamientos antibióticos y en las agudizaciones⁶⁹⁻⁷². Se correlaciona bien con el SGRQ. Su principal desventaja radica en que, además de la tos, no valora otros aspectos importantes de la enfermedad.

Más recientemente fue construido y validado a diferentes idiomas el BHQ (*Bronchiectasis Health Questionnaire*) en su versión inglesa. Actualmente se está trabajando en su validación en español por el grupo de SEPAR. Presenta 10 ítems (cada uno de los cuales con una escala de siete puntos) con un score total de 0-100 puntos, siendo 100 el mejor estado posible. Presenta unas propiedades psicométricas adecuadas para su uso en bronquiectasias⁷³.

Disnea

Sin duda, la disnea es uno de los síntomas más incapacitantes en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares, incluidas las BQ. Es uno de los factores que más influye en la calidad de vida del paciente, y suele relacionarse con un incremento en la mortalidad, generalmente porque aparece en fases más avanzadas de la enfermedad. Si bien existen diferentes escalas para medir la disnea, tanto en reposo como mientras se realiza un determinado ejercicio, es la *Medical Research Council Scale* (MRC)⁷⁴ la más utilizada en pacientes con BQ. Esta escala evalúa de 0-4 puntos la disnea según diferentes situaciones: 0-disnea solo ante ejercicios extenuantes, hasta 4-disnea a mínimos esfuerzos.

Ansiedad y depresión

Uno de los aspectos más olvidados en la valoración integral del paciente con enfermedades crónicas de la vía aérea es el impacto de la misma sobre el estado psicológico del paciente, o sobre patologías psicológicas ya presentes previas al diagnóstico. Las BQ no son una excepción. La prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con bronquiectasias es muy elevada y de forma sistemática es uno de los factores que más se correlaciona con la calidad de vida del paciente e incluso sobre otros *outcomes* de importancia⁵⁹. No existe ningún cuestionario específico para el diagnóstico de depresión o ansiedad para bronquiectasias. Sin embargo, recientemente fue validada la versión en castellano de uno de los más utilizados en estudios con BQ, el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)^{75,76}. Este cuestionario es breve, sencillo de utilizar y está validado en población española. Ha demostrado una buena especificidad y sensibilidad para identificar trastornos psiquiátricos y ha sido ampliamente utilizado en los diferentes estudios^{59,60,77-81}. Es un cuestionario autoadministrado que se compone de una subescala de depresión y otra de ansiedad con siete ítems cada una. Cada ítem se puntúa de 0 a 3, por lo que 21 es la puntuación máxima de cada una de las subescalas. Una puntuación mayor o igual a 11 indica síntomas moderados-graves de depresión o ansiedad y, por tanto, clínicamente significativos. Una puntuación entre 8 y 10 indica síntomas leves^{75,76,82}.

Rasgos tratables en bronquiectasias

Una reciente propuesta en BQ, ya anteriormente descrita para otras enfermedades, es la de «rasgos tratables» (*treatable traits*)^{83,84}. Este concepto se basa fundamentalmente en el hecho que las BQ son



Figura 2. Rasgos tratables en pacientes con bronquiectasias.

una enfermedad multidimensional con afectación sistémica y que por lo tanto, para obtener un control óptimo del paciente, debe de ser tratada en todos aquellos aspectos (o rasgos) necesarios. En la figura 2 se observa como estos rasgos no solo englobarían el aspecto pulmonar en sus distintas vertientes (tratamiento de la infección bronquial, de la inflamación bronquial, exacerbaciones, etc.), sino también de los aspectos extrapulmonares, etiológicos o de estilo de vida del paciente.

Conclusiones

Las BQ son una enfermedad heterogénea en su presentación y compleja en su naturaleza. Ello ha llevado al análisis de diferentes fenotipos clínicos con rasgos clínicos, pronósticos o de respuesta al tratamiento semejantes. Sin embargo, poco se conoce del sustrato endotípico o fisiopatológico que explica estos diferentes grupos de pacientes. Algunos biomarcadores biológicos se han mostrado prometedores para identificar el pronóstico o la respuesta al tratamiento. Tanto la heterogeneidad como la complejidad de las BQ hacen que una variable única no sea capaz de captar el impacto global de la enfermedad sobre el paciente, por lo que algunos autores han propuesto herramientas más complejas pero completas. Por un lado, inicialmente, algunas puntuaciones multidimensionales se utilizan ya en la valoración de la gravedad de las BQ. Posteriormente, han nacido nuevos conceptos como la huella clínica o los rasgos tratables. La primera, hace referencia al esquema personalizado de efecto de la enfermedad sobre tres dimensiones clave que aportan información independiente: la gravedad, la actividad biológica (medida mediante biomarcadores biológicos o no biológicos) y el impacto sobre el paciente. Por otro lado, los rasgos tratables hacen referencia a todos aquellos aspectos que, más allá de la afectación pulmonar de las BQ, deben de ser tratados para conseguir un control óptimo del paciente, como los aspectos extrapulmonares, el estilo de vida, etiología y comorbilidades. Todo ello, no son sino diferentes pasos hacia una medicina personalizada en BQ.

Financiación

Realizado con el patrocinio de laboratorios TEVA.

Conflicto de intereses

La presente revisión, así como todo el monográfico del que forma parte, ha sido financiada por laboratorios TEVA. Este laboratorio no ha participado en ninguno de los pasos que se han seguido en la elaboración científica de ninguno de los capítulos.

Bibliografía

- Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:79–87.
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74:1–69.
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loe-binger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50:1700629, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
- Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon T, et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *Eur Respir J*. 2017;50:1701289, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01289-2017>.
- Martínez-García MA, Polverino E, Aksamit T. Bronchiectasis and chronic airway disease: it is not just about asthma and COPD. *Chest*. 2018;154:737–9.
- Guan WJ, Han XR, de la Rosa-Carrillo D, Martínez-García MA. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter. *Eur Respir J*. 2019;53:1802392.
- Martínez-García MA, Oliveira C, Máiz L, Girón RM, Prados C, de la Rosa D, et al. Las bronquiectasias: una enfermedad compleja y heterogénea. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:427–33.
- Martínez-García MA, Agustí A. Heterogeneity and complexity in bronchiectasis: a pending challenge. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:187–8.
- Martínez-García MA, Aksamit T, Agustí A. Clinical Fingerprinting: a way to address the complexity and heterogeneity of bronchiectasis in practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:14–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201903-0604PP>.
- Chalmers JD. Bronchiectasis: phenotyping a complex disease. *COPD*. 2017;14:S12–8.
- 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.
- Martínez-García MÁ, Vendrell M, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa Carrillo D, de Gracia J, et al. The multiple faces of non-cystic fibrosis bronchiectasis. A cluster analysis approach. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1468–75.
- Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47:1113–22.
- Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1410–20.
- Martínez-García MÁ, Athanazio R, Grambliska G, Corso M, Lundgren FC, Fernandes de Figueiredo M, et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:81–7.
- Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: a systematic literature review. *Respirology*. 2016;21:1376–83.
- 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.
- De la Rosa D, Martínez-García MA, Giron RM, Vendrell M, Oliveira C, Borderias L, et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1,790 patients from the Spanish bronchiectasis historical registry. *PLoS One*. 2017;12:e0177931.
- Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Máiz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: el registro español informatizado de bronquiectasias. Caracterización de los primeros 1.912 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2020;S0300-2896:30004-1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.021>.
- Martínez-García MA, Oscullo G, Posadas T, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, et al. Pseudomonas aeruginosa and lung function decline in patients with bronchiectasis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X:30212-3.
- Martínez-García MA, 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.
- Martínez-García MÁ, de Gracia J, Relat MV, Girón RM, Carro LM, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357–67.
- Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Airways diseases. En: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editores. High resolution CT of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 467–546.

24. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:261–7.
25. Bhalla M, Turioc N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179:783–8.
26. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1269–79.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
28. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:969–79.
29. de la Rosa Carrillo D, Athanazio R, Moreno RMG, Carro LM, Oliveira C, de Gracia J, et al. The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2018;4:00139–2017.
30. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, et al. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulm Med*. 2017;17:73.
31. Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275–84.
32. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonn S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–85.
33. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1195–204. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201810-1860SO>.
34. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity in associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1384–93.
35. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34:361–4.
36. Davies G, Wells AU, Hoffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28:974–9.
37. Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, De Soyza A, Elborn JS, Goeminne P, et al. Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2016;117:179–89.
38. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1602–11.
39. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51:1701953.
40. Martínez-García MA. *Pseudomonas aeruginosa* infection and exacerbations in bronchiectasis: more questions than answers. *Eur Respir J*. 2018;51:1702497.
41. Sibila O, Laserna E, Shoemark A, Keir HR, Finch S, Rodrigo-Troyano A, et al. Airway bacterial load and inhaled antibiotic response in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:33–41.
42. Oscullo Yopez G, Sierra-Párraga JM, Posadas Blazquez T, Martínez-García MÁ. Towards precision medicine in bronchiectasis: what is the role of neutrophilic elastase determination? *Eur Respir J*. 2019;53:1900765.
43. Shoemark A, Cant E, Carreto L, Smith A, Oriano M, Keir HR, et al. A point-of-care neutrophil elastase activity assay identifies bronchiectasis severity, airway infection and risk of exacerbation. *Eur Respir J*. 2019;53:1900303.
44. Posadas T, Oscullo G, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, et al. C-reactive protein concentration in steady-state bronchiectasis: prognostic value of future severe exacerbations. Data from the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON). *Arch Bronconeumol*. 2020;S0300-2896:30625–8.
45. Qi Q, Li T, Li JC, Li Y. Association of body mass index with disease severity and prognosis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48:715–24.
46. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1390–7.
47. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:1999–2006.
48. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, Lloris-Bayo A, González-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:2248–53.
49. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128:739–45.
50. 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.
51. Crichton ML, Aliberti S, Chalmers JD. A systematic review of pharmacotherapeutic clinical trial end-points for bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev*. 2019;28:180108. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0108-2018>.
52. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:165–75.
53. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:205–11.
54. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10:1754–60.
55. Hernández C, Abreu J, Jiménez A, Fernández R, Martín C. Pulmonary function and quality of life in relation to bronchial colonization in adults with bronchiectasis not caused by cystic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:130–4.
56. Courtney JM, Kelly MG, Watt A, Garske L, Bradley J, Ennis M, et al. Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2008;5:161–8.
57. Chan SL, Chan-Yeung MM, Ooi GC, Lam CL, Cheung TF, Lam WK, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the St. George Respiratory Questionnaire in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2002;122:2030–7.
58. Bulcun E, Arslan M, Ekici A, Ekici M. Quality of life and bronchial hyper-responsiveness in subjects with bronchiectasis: validation of the Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire in bronchiectasis. *Respir Care*. 2015;60:1616–23.
59. Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res*. 2013;22:597–605.
60. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:277–83.
61. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute; 1994.
62. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1321–7.
63. Martínez García MA, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña JJ. Internal consistency and validity of the Spanish version of the St. George's Respiratory Questionnaire for use in patients with clinically stable bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:110–7.
64. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's respiratory questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25–31.
65. De la Rosa Carrillo D, Oliveira C, García-Clemente M, Girón-Moreno RM, Nieto-Royo R, Navarro-Rolon A, et al. COPD assessment test in bronchiectasis: Minimum clinically important difference and psychometric validation: a prospective study. *Chest*. 2020;157:824–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.1916>.
66. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53:1900164.
67. Finch S, Laska IF, Abo-Leyah H, Fardon TC, Chalmers JD. Validation of the COPD Assessment Test (CAT) as an outcome measure in bronchiectasis. *Chest*. 2020;157:815–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.030>.
68. Quttnier AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax*. 2015;70:12–20.
69. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Pentland JL, Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34:125–31.
70. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–43.
71. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A Randomised controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:491–9.
72. Muñoz G, Buxó M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez-García MA, Giron R, et al. Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2016;13:128–36.
73. Spinou A, Siegert RJ, Guan WJ, Patel AS, Gosker HR, Lee KK, et al. The development and validation of the Bronchiectasis Health Questionnaire. *Eur Respir J*. 2017;49:1601532. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01532-2016>.
74. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93:580–6.
75. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
76. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277–83.
77. O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2002;96:686–92.
78. Özgün Niksarlioglu EY, Özkan G, Günlüoğlu G, Uysal MA, Gül S, Kilic L, et al. Factors related to depression and anxiety in adults with bronchiectasis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:3005–10.

79. Gao YH, Guan WJ, Zhu YN, Chen RC, Zhang GJ. Anxiety and depression in adult outpatients with bronchiectasis: associations with disease severity and health-related quality of life. *Clin Respir J*. 2018;12:1485–94.
80. Boussoffara L, Boudawara N, Gharsallaoui Z, Sakka M, Knani J. [Anxiety-depressive disorders and bronchiectasis]. *Rev Mal Respir*. 2014;31:230–6.
81. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016;71:26–34.
82. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:216–21.
83. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: towards precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47:410–9.
84. Boaventura R, Sibila O, Agusti A, Chalmers JD. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;52:1801269, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01269-2018>.