

Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?

M.A. Martínez García

Unidad de Neumología. Hospital General de Requena. Requena. Valencia. España.

Han pasado ya casi 2 siglos desde que Laënnec realizara la primera descripción clínica de un paciente con bronquiectasias¹, más de 80 años desde que se introdujera la broncografía como método diagnóstico estándar y más de medio siglo desde que Reid, basándose en la comparación entre los hallazgos histológicos y broncográficos, describiera y clasificara a las bronquiectasias de una forma aproximada a como se conocen hoy día². Actualmente se definen las bronquiectasias como la dilatación y destrucción de la pared bronquial, irreversible y en ocasiones progresiva, que se produce como consecuencia de un círculo vicioso patogénico compuesto por la lesión de los mecanismos de defensa local, la infección y la inflamación de la vía respiratoria³. Se caracterizan por una inflamación de predominio neutrofilico y mononuclear con decenas de mediadores celulares que modulan la respuesta inflamatoria tanto aguda como crónica y que perpetúan la lesión bronquial^{4,5}. La expectoración crónica purulenta, la afectación funcional habitualmente en forma de obstrucción al flujo aéreo, las múltiples agudizaciones de perfil infeccioso, en ocasiones por microorganismos poco habituales⁶, y la aparición de disnea en estadios avanzados suelen dominar el cuadro clínico y provocar un deterioro progresivo de la calidad de vida en estos pacientes^{1,7}. Aun hoy día se desconoce la etiología de las bronquiectasias en la mitad de los casos⁸. El presente editorial está dedicado a las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística, entidad que, dadas sus especiales características, suele estudiarse de forma separada.

En su historia bicentenaria, las bronquiectasias han pasado por varias etapas desde un punto de vista epidemiológico. En la era preantibiótica su prevalencia y mortalidad eran muy elevadas, falleciendo los pacientes antes de los 40 años de edad. Esta elevada prevalencia corría paralela a la existente para algunas enfermedades infecciosas generadoras de bronquiectasias como la tuberculosis o los procesos pulmonares necrosantes⁹. Más

tarde, gracias al desarrollo de la medicina preventiva, especialmente de las inmunizaciones y del arsenal antibiótico, descendió de forma importante su incidencia¹⁰. Esta situación de bonanza epidemiológica relajó la atención científica y comercial para una enfermedad que se pensó reducto del pasado y condenada a la extinción. A finales de la década de 1980 Barker, en una puesta al día sobre el tema, alertó a la comunidad científica al definir las bronquiectasias como “una enfermedad huérfana”¹¹, recogiendo la definición establecida por Brewer unos años antes para aquellas enfermedades que habían sufrido un olvido científico y una desidia comercial, fundamentalmente en lo referente a su actualización terapéutica, como consecuencia de una supuesta baja prevalencia¹².

En la actualidad, 15 años después, el progreso científico y tecnológico, así como el retorno de antiguas enfermedades olvidadas, ha despertado viejos demonios. Si bien aún hoy no existen estudios que determinen la prevalencia real de las bronquiectasias de una forma fiable, parece más que probable que en el Tercer Mundo y en áreas deprimidas sanitariamente del Primer Mundo siguen siendo una causa importante de morbimortalidad¹³. En el mundo industrializado, la sustitución progresiva desde finales de la década de 1980 de la broncografía por la tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax¹⁴, el resurgimiento de viejas enfermedades, la aparición de nuevas situaciones médicas como la tuberculosis pulmonar, el establecimiento de la epidemia del sida en la década de 1980 o el advenimiento de la era de los trasplantes de órganos y del tratamiento inmunodepresor¹ y, por último, la creciente longevidad de la población¹⁵ han propiciado que la prevalencia actual de las bronquiectasias sea probablemente mucho mayor de la esperada.

Sin embargo, a pesar de esta nueva situación epidemiológica, sigue sin existir un interés suficiente de la comunidad científica hacia las bronquiectasias, sobre todo en cuanto a su actualización terapéutica. En este sentido, según la base de datos MEDLINE, desde 1975 hasta la actualidad tan sólo se han realizado 41 ensayos clínicos, 20 veces menos que los realizados sobre neumonía, 25 veces menos que sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y 100 veces menos que sobre el asma, diferencias muy importantes a pesar de

Correspondencia: Dr. M.A. Martínez García.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena.
Pasaje Casablanca, s/n. 46230 Requena. Valencia. España.
Correo electrónico: med013413@nacom.es

Recibido: 28-12-2004; aceptado para su publicación: 18-1-2005.

la conocida mayor prevalencia de estas últimas enfermedades en la población general. Más significativo resulta que, si bien la tendencia en los últimos 5 años (2000-2004) en la investigación terapéutica de estas enfermedades es a que el número de estudios vaya aumentando (en el caso de la EPOC), o al menos a que se mantenga estable (en el caso del asma o la neumonía), en el caso de las bronquiectasias se produce el fenómeno contrario: tan sólo se han realizado 13 ensayos clínicos en los últimos 5 años, la misma cifra que en los 2 años anteriores (1998-1999). Aún más, según las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, apenas existen estudios con un nivel de evidencia suficiente que demuestren un efecto beneficioso de fármacos como los betaadrenérgicos de acción corta o larga, los corticoides inhalados u orales, los anticolinérgicos, algunos mucolíticos o las metilxantinas, o de otros tratamientos como la fisioterapia respiratoria o la ventilación mecánica no invasiva¹⁶. Algunos de estos tratamientos, sin embargo, siguen administrándose de forma habitual a pacientes con bronquiectasias, tanto en fase estable como en las agudizaciones, tal como se prescriben en otras enfermedades de la vía respiratoria para las que sí han demostrado ser beneficiosos. Esta forma de tratamiento “por extrapolación”, sin embargo, no debería ser prueba en ningún caso de eficacia. Sólo basta recordar que la ADN-asa, un fármaco mucolítico que ha demostrado cierta efectividad en la fibrosis quística, no es efectivo, e incluso podría resultar peligroso, en las bronquiectasias de otro origen¹⁷. Quizá sea el tratamiento antibiótico el mejor estudiado hasta el momento, si bien todavía quedan situaciones pendientes de resolver acerca del tipo, la vía de administración y la duración adecuados, sobre todo en pacientes que muestran una colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, posiblemente el microorganismo más devastador en términos de morbimortalidad y calidad de vida en estos pacientes y uno de los más frecuentes^{18,19}. Estos hechos contrastan con algunos datos recientes del Departamento de Salud del Reino Unido que muestran, sin embargo, que las bronquiectasias presentan un impacto sanitario importante. Así, el 78% de los pacientes que consultan en urgencias por exacerbación son hospitalizados, mientras que un tercio de ellos, con una edad media de 60 años, presentan al menos una agudización anual que precisa de hospitalización con una duración media de 10,5 días²⁰. Por otra parte, la mortalidad de los pacientes con bronquiectasias se sitúa entre la calculada para la EPOC y el asma (el 25% de los pacientes bronquiectásicos fallecen a los 9 años del diagnóstico)²¹ y es similar a la calculada, por ejemplo, para la esclerosis múltiple²⁰.

Dejando a un lado el desolador panorama actual de la investigación terapéutica en las bronquiectasias, no todo son malas noticias en los últimos años. Algunos autores han realizado notables aportaciones al conocimiento de algunos aspectos fisiopatológicos y de la correspondencia clínica de esta “otra” enfermedad obstructiva de la vía respiratoria. Watt et al⁴ encontraron que en períodos de exacerbación existe un incremento significativo de neutrófilos, de enzimas proteolíticas como la elastasa y de algunas citocinas proinflamatorias y quimioatrayen-

tes en esputo, como la interleucina 8 o el factor de necrosis tumoral alfa, asociado a un descenso de las citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10. Los autores postulan que este desequilibrio de mediadores podría ser un importante mecanismo de progresión de las bronquiectasias y posible diana de tratamientos antibióticos o antiinflamatorios. Otros estudios han encontrado recientemente incrementos de las concentraciones de radicales libres en aire exhalado, como el peróxido de hidrógeno²², el monóxido de carbono²³ o el óxido nítrico²⁴, incluso en fase clínicamente estable, incrementos poco modificables en algunos casos por los tratamientos antibiótico o antiinflamatorio, lo que apoya la presencia de una inflamación bronquial crónica subyacente refractaria al tratamiento. Por otra parte, Zheng et al²⁵ valoraron la participación de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y de la E-selectina en la migración de los neutrófilos hacia las vías respiratorias y sus correlaciones clínicas y funcionales, mientras que Chan et al²⁶ analizaron los factores moduladores del equilibrio en la actividad elastasa/antielastasa en la génesis de las bronquiectasias. Otro aspecto bien estudiado en los últimos años es el que hace referencia a la evolución clínica y funcional en estos pacientes. Sheehan et al²⁷ observaron que algunos hallazgos en la tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax, como el mayor grosor de la pared bronquial, inducen un deterioro posterior acentuado de la función pulmonar, mientras que Koulouris et al²⁸ establecieron relaciones cruzadas entre la mayor extensión, la mayor disnea, la peor función pulmonar y el descenso de la capacidad de ejercicio en pacientes con bronquiectasias bilaterales. Angrill et al⁵ demostraron que la obstrucción bronquial, las bronquiectasias de larga evolución o las formas quísticas son factores de riesgo para la colonización bronquial crónica por microorganismos potencialmente patógenos como *Haemophilus influenzae* y *P. aeruginosa* relacionados con un mal pronóstico. Por último, Martínez-García et al⁷ observaron recientemente que la disnea, la cantidad de esputo diario producido y la obstrucción al flujo aéreo son los determinantes independientes más importantes de la calidad de vida de los pacientes con bronquiectasias estables, para lo cual utilizaron el primer cuestionario en español validado para su uso en pacientes con bronquiectasias, el St. George's Respiratory Questionnaire²⁹.

Mención especial merece el reciente estudio de Patel et al³⁰, en el que los autores observaron que hasta el 50% de los pacientes con EPOC y un valor medio de volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 38% presentaron bronquiectasias habitualmente en lóbulos inferiores, cilíndricas y clínicamente silentes, pero con un tamaño y una extensión significativos. En estos pacientes existió una inflamación más pronunciada de la vía respiratoria relacionada con una mayor colonización bacteriana de la mucosa bronquial que inducía una duración más prolongada de las exacerbaciones de la EPOC que presentaban. Este hecho podría enlazar con las últimas hipótesis sobre una participación negativa en el pronóstico de la EPOC del número y de la gravedad de sus exacerbaciones³¹, así como de la coloniza-

ción bacteriana bronquial crónica^{32,33}, y abre un campo de investigación muy atrayente sobre el papel que desempeñaría la presencia de bronquiectasias en la historia natural de la EPOC.

Por lo tanto, basándonos en la definición de Brewer¹², las bronquiectasias han dejado de ser una enfermedad huérfana desde el punto de vista epidemiológico para permanecer huérfana de sospecha clínica, huérfana de interés comercial y, en definitiva, huérfana de investigación terapéutica. Son necesarios con urgencia estudios que demuestren la efectividad de los fármacos que se utilizan actualmente de forma masiva en estos pacientes sin una evidencia clara que lo justifique. Es obligación de la comunidad científica hacer que esta situación se normalice y de todos los profesionales incrementar el grado de sospecha clínica hacia una enfermedad más prevalente de lo esperado en la actualidad y que presenta unas características fisiopatológicas y terapéuticas propias. La última relación encontrada entre las bronquiectasias y otras enfermedades más “atrayentes” como la EPOC parece un excelente punto de partida.

BIBLIOGRAFÍA

- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346:1383-93.
- Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5:233-47.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
- Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax*. 2004;59:231-6.
- Angrill J, Agusti C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1628-32.
- Vilas A, Suárez J. Infección de bronquiectasias por *Flavimonas oryzihabitans* en paciente inmunocompetente. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:384-5.
- Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Determinants of quality of life in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. In press 2005.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulsen RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277-84.
- Perry KMA, Kings DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc*. 1940;41:531-48.
- Säynäjäkangäs O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med*. 1997;91:395-8.
- Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:969-78.
- Brewer GJ. The orphan drug/orphan disease problem: has it been resolved? *Pharm Int Dec*. 1984;5:297-300.
- Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:691-702.
- Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imag*. 1993;8:213-29.
- Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108:955-61.
- Barker AF. Treatment of bronchiectasis. En: UpToDate Online, Vol. 12.2, 2004. BDR, Inc., Wellesley, MA, USA. En <http://www.uptodate.com>
- Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis (Cochrane review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.; 2004.
- Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:481-5.
- Evans DJ, Greenstone M. Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis – do they improve outcome? *Respir Med*. 2003;97:851-8.
- Hospital Episode Statistics 2002-2003. Department of Health, NHLBI. UK; 2003-2004.
- Keistinen T, Säynäjäkangäs O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997;10:2784-7.
- Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:991-4.
- Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998;53:867-70.
- Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell D, Logan-Sinclair RB, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1889-93.
- Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Ho JC, Shum I, Ooi GC, et al. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2000;16:146-9.
- Chan SC, Shum DK, Ip MS. Sputum sol neutrophils elastase activity in bronchiectasis: differential modulation by syndecan-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:192-8.
- Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002;20:581-7.
- Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2003;21:743-8.
- Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George's Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:110-7.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400-7.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive lung disease: results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358-64.
- Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1090-5.
- Monsó E. Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algo se esconde debajo de la alfombra. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:543-6.