



Original

Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español



Casilda Olveira^{a,*}, Alicia Padilla^b, Miguel-Ángel Martínez-García^c, David de la Rosa^d, Rosa-María Girón^e, Montserrat Vendrell^f, Luis Máiz^g, Luis Borderías^h, Eva Polverinoⁱ, Eva Martínez-Moragón^j, Olga Rajas^k, Francisco Casas^l, Rosa Cordovilla^m y Javier de Graciaⁿ

^a Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^b Unidad de Neumología, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERes), Valencia, España

^d Unidad de Neumología, Hospital Plató, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Josep Trueta. Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^h Servicio de Neumología, Hospital General San Jorge, Huesca, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

^j Servicio de Neumología, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

^k Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^l Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^m Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

ⁿ Servicio de Neumología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de septiembre de 2016

Aceptado el 4 de diciembre de 2016

On-line el 21 de enero de 2017

Palabras clave:

Bronquiectasias
Etiología
Función pulmonar
Idiopáticas
Fenotipo clínico

R E S U M E N

Introducción: Las bronquiectasias son la consecuencia final de múltiples patologías. Establecer la etiología tiene implicaciones clínicas y pronósticas. El objetivo fue evaluar la etiología de las bronquiectasias en una amplia muestra de pacientes, su posible relación con factores demográficos, clínicos o de gravedad, así como analizar las diferencias entre las idiopáticas, las postinfecciosas y las debidas a otras causas.

Métodos: Estudio multicéntrico, transversal, del Registro Histórico Español de la SEPAR (RHEBQ-SEPAR). Se incluyeron prospectivamente pacientes adultos con bronquiectasias seguidos por neumólogos. Para el estudio etiológico se siguieron las recomendaciones y pruebas diagnósticas protocolizadas en el registro que posteriormente fueron recogidas en la normativa SEPAR de bronquiectasias.

Resultados: Se analizaron 2.047 pacientes de 36 centros españoles. La edad media fue de 64,9 años y el 54,9% fueron mujeres. La etiología se identificó en el 75,8% de los casos (postinfecciosa: 30%; fibrosis quística: 12,5%; inmunodeficiencias: 9,4%; EPOC: 7,8%; asma: 5,4%; discinesia ciliar: 2,9%, y enfermedades sistémicas: 1,4%). Las distintas etiologías presentaban diferencias demográficas, clínicas y microbiológicas. Las bronquiectasias postinfecciosas y las secundarias a EPOC y asma presentaban más riesgo de tener peor función pulmonar. Los pacientes con bronquiectasias postinfecciosas eran mayores y se diagnosticaban más tarde. Las bronquiectasias idiopáticas predominaban en mujeres no fumadoras y se asociaban a mejor función pulmonar, mayor índice de masa corporal y menor frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que las de causa conocida.

Conclusiones: La etiología de las bronquiectasias se ha identificado en una gran proporción de los pacientes incluidos en el RHEBQ-SEPAR. Se pueden reconocer diferentes fenotipos relacionados con las distintas causas.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casi1547@separ.es (C. Olveira).

Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry

ABSTRACT

Keywords:
Bronchiectasis
Etiology
Lung function
Idiopathic
Clinical phenotype

Introduction: Bronchiectasis is caused by many diseases. Establishing its etiology is important for clinical and prognostic reasons. The aim of this study was to evaluate the etiology of bronchiectasis in a large patient sample and its possible relationship with demographic, clinical or severity factors, and to analyze differences between idiopathic disease, post-infectious disease, and disease caused by other factors.

Methods: Multicenter, cross-sectional study of the SEPAR Spanish Historical Registry (RHEBQ-SEPAR). Adult patients with bronchiectasis followed by pulmonologists were included prospectively. Etiological studies were based on guidelines and standardized diagnostic tests included in the register, which were later included in the SEPAR guidelines on bronchiectasis.

Results: A total of 2,047 patients from 36 Spanish hospitals were analyzed. Mean age was 64.9 years and 54.9% were women. Etiology was identified in 75.8% of cases (post-infection: 30%; cystic fibrosis: 12.5%; immunodeficiencies: 9.4%; COPD: 7.8%; asthma: 5.4%; ciliary dyskinesia: 2.9%, and systemic diseases: 1.4%). The different etiologies presented different demographic, clinical, and microbiological factors. Post-infectious bronchiectasis and bronchiectasis caused by COPD and asthma were associated with an increased risk of poorer lung function. Patients with post-infectious bronchiectasis were older and were diagnosed later. Idiopathic bronchiectasis was more common in female non-smokers and was associated with better lung function, a higher body mass index, and a lower rate of *Pseudomonas aeruginosa* than bronchiectasis of known etiology.

Conclusions: The etiology of bronchiectasis was identified in a large proportion of patients included in the RHEBQ-SEPAR registry. Different phenotypes associated with different causes could be identified.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las bronquiectasias (BQ) son la consecuencia final de múltiples procesos patológicos. El espectro etiológico y el porcentaje de BQ idiopáticas varía dependiendo de la procedencia de los sujetos y del protocolo diagnóstico¹⁻¹¹. Está justificada la búsqueda de las causas con un protocolo extenso de pruebas diagnósticas, ya que establecer la etiología tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas¹²⁻¹⁴. En una revisión¹ que analizó 35 estudios europeos, 8 asiáticos, 6 de Oceanía, 5 sudamericanos, uno norteamericano y uno africano, las causas globales identificadas con más frecuencia fueron: postinfecciosas: 29,9%; inmunodeficiencias: 5%; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): 3,9% (aunque fue criterio de exclusión en muchos estudios)¹⁻⁴; enfermedades del tejido conectivo (ETC): 3,8%; aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): 2,6%; disfunción ciliar (DC): 2,5%, y asma: 1,4%. El 44,8% se clasificaron como idiopáticas. Lonni et al.⁹ han publicado la mayor cohorte hasta el momento, con 1.258 pacientes europeos. En España no se han publicado datos globales centrados en la etiología de las BQ (aunque se han comunicado datos de etiología en otros estudios)¹⁵⁻²⁰. El Registro Histórico Español de BQ de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (RHEBQ-SEPAR) se creó en 2002 para establecer criterios uniformes de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con BQ y para conocer los diferentes aspectos de esta patología en España. Era una base de datos electrónica, accesible en la página web de SEPAR (www.separ.es/bronquiectasias) y en la que se invitó a participar a todos los neumólogos. El objetivo del estudio fue evaluar la etiología de las BQ en una amplia cohorte de pacientes (incluidos en el RHEBQ-SEPAR) que es la mayor publicada hasta ahora y una muestra bastante homogénea y representativa de los pacientes controlados por los neumólogos. Además, analizar la posible relación entre las diferentes etiologías y factores demográficos, clínicos o de gravedad, así como las diferencias existentes entre los pacientes con BQ idiopáticas respecto a aquellos con BQ postinfecciosas y debidas al resto de causas.

Tabla 1

Distribución por comunidades autónomas de los pacientes incluidos

Comunidad autónoma	n (%)
Andalucía	283 (13,8)
Aragón	88 (4,3)
Asturias	51 (2,5)
Baleares	6 (0,3)
Canarias	46 (2,2)
Cantabria	5 (0,2)
Castilla León	40 (2)
Cataluña	930 (45,4)
Comunidad Valenciana	178 (8,7)
Galicia	28 (1,4)
Madrid	380 (18,6)
País Vasco	12 (0,6)

Métodos

Diseño y población

Estudio multicéntrico, transversal, de los pacientes incluidos en el RHEBQ-SEPAR. Se incluyeron prospectivamente, de 2002 a 2011, pacientes adultos con BQ seguidos en las consultas de neumología de 36 centros de 11 comunidades autónomas españolas (tabla 1). Se establecieron recomendaciones de diagnóstico y seguimiento para la inclusión y la recogida de los datos que fueron posteriormente publicadas en la normativa SEPAR de BQ (NSBQ)¹². Cada paciente fue revisado por el equipo de coordinación del RHEBQ antes de ser validado. En caso de omisiones o inconsistencias, se solicitaban las correcciones oportunas al investigador como control de calidad.

Los participantes recibieron información detallada y se les garantizó la confidencialidad con disociación de los datos identificativos y utilización de códigos alfanuméricos. El análisis de la información se hizo de forma agregada. Los usuarios del registro se comprometieron a cumplir la Ley de Protección de Datos²¹.

Criterios diagnósticos de bronquiectasias

Las BQ podían ser diagnosticadas por criterios clínico-radiológicos, broncografía o tomografía computarizada (TC) siguiendo los criterios de Naidich et al.²². Se clasificaron en localizadas, bilaterales o difusas (≥ 4 lóbulos). Los pacientes diagnosticados solo por criterios clínico-radiológicos fueron excluidos.

Criterios etiológicos

Para el estudio etiológico, el RHEBQ-SEPAR requería las siguientes variables y pruebas diagnósticas¹²: características socio-demográficas; antecedentes familiares; tabaquismo o exposición a tóxicos; radioterapia o quimioterapia previa; infertilidad; infecciones pulmonares (virus, neumonías, micobacterias...) o de otra localización en la infancia o previas a la inclusión en el registro; coexistencia de otras patologías (diagnosticadas según guías específicas) como rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, atopia, asma, ABPA, EPOC, enfermedades hematológicas, inflamatoria intestinal, ETC o trasplante. Se recogían también variables clínicas (edad de inicio de los síntomas, tos, esputo...) y exploración física. Se registraban la espirometría (flujo espiratorio forzado [FEV₁] en mililitros y como porcentaje del teórico)²³, radiografía de senos, cultivos de esputo (con estudio para bacterias, hongos y micobacterias) y valores analíticos como inmunoglobulinas, $\alpha 1$ -antitripsina (si estaba disminuida se aconsejaba genotipado), anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide. Si se sospechaba inmunodeficiencia, se completaba con subclases de inmunoglobulinas y producción de anticuerpos y, con sospecha clínica de asma y/o ABPA, pruebas cutáneas y RAST-aspergillus. En pacientes con historia familiar o sospecha de fibrosis quística (FQ), prueba del sudor y estudio genético y, si referían infertilidad masculina, seminograma. Ante la sospecha de DC (si no presentaban dextrocardia) se aconsejaban pruebas para valorar el aclaramiento mucociliar (sacarina, seroalbúmina-marcada u óxido nítrico) y, si el cribado era positivo, estudio de ultraestructura ciliar¹². Los pacientes con síntomas de reflujo se evaluaban con pHmetría. Para el síndrome de uñas amarillas debían presentar uñas distróficas con coloración amarilla (sin infección micótica) junto con BQ y sinusitis¹².

Con la TC era posible identificar *situs inversus*, anomalías traqueobronquiales, BQ postobstructivas o enfisema. En BQ localizadas, sin antecedentes que lo justificaran, se aconsejaba fibrobroncoscopia.

Antes de clasificar unas BQ como idiopáticas, debían ser negativas al menos las siguientes pruebas diagnósticas: estudio inmunológico, prueba del sudor, IgE total, prick cutáneo, RAST-aspergillus, aclaramiento mucociliar, $\alpha 1$ -antitripsina, ANA y factor reumatoide¹².

Para considerar las BQ como de causa postinfecciosa se requería historia clara de infecciones respiratorias previas, presentando clínica sugestiva de BQ posterior al episodio, TC compatible y negatividad de las pruebas descritas anteriormente¹².

Evaluación microbiológica y clasificación de gravedad

Se consideró infección bronquial crónica (IBC): 3 o más cultivos positivos para un microorganismo en 6 meses¹². Se recogieron datos de los 12 meses previos a la inclusión en el registro.

Se clasificó a los pacientes, en función del FEV₁, en 3 grupos: los que presentaban FEV₁% > 80%, entre 50-80% y < 50%.

Estudio estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico **R²⁴. Para los análisis comparativos se excluyeron los pacientes con FQ. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central

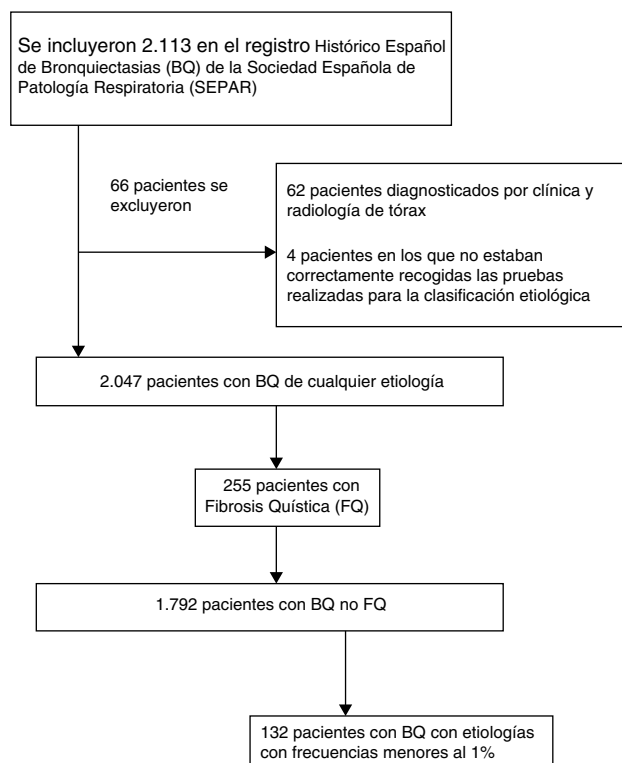


Figura 1. Diagrama de flujo.

y dispersión para variables cuantitativas (media y desviación estándar) y distribución de frecuencias para las cualitativas. Para la comparación de variables resultado respecto a variables independientes cuantitativas, se utilizó la prueba de t de Student (o ANOVA en caso de 3 o más categorías), y la prueba de chi-cuadrado para variables independientes categóricas. Se construyeron modelos de regresión logística multivariada para valorar la gravedad de la función pulmonar y las BQ idiopáticas, mediante modelo por pasos hacia delante (Wald), con criterio de entrada $p < 0,1$ y de salida 0,05, valorando la odds ratio con el respectivo IC95%. En dichos modelos se incluyeron como variables independientes aquellas con significación estadística en el análisis bivariado. Para algunos análisis comparativos se incluyeron aquellas BQ no FQ (BQNFQ) cuya causa representaba una frecuencia mayor del 1%. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Población estudiada

Se incluyeron en el RHEBQ-SEPAR 2.113 pacientes, reclutados en 36 centros de 11 comunidades autónomas españolas. Se excluyeron 62 pacientes diagnosticados por radiología simple y 4 en los que no estaban recogidas las pruebas realizadas para la clasificación etiológica (fig. 1 y tabla 1). De ellos, 255 pacientes (12,5%) presentaban FQ²⁵, y por sus especiales características se excluyeron para el resto de los análisis (tabla 2). Las características de los pacientes con BQNFQ se muestran en la tabla 3. La edad media fue de 64,9 años, el 54,9% fueron mujeres y el 38,4% presentaban historia de tabaquismo.

Etiología de las bronquiectasias

La etiología de las BQ se identificó en el 75,8% de los pacientes, siendo la causa conocida más frecuente la postinfecciosa (30%).

Tabla 2
Etiología de las bronquiectasias

Etiología	n = 2.047 (100%)
Postinfecciosas	613 (30)
TBC	380 (18,6)
No TBC	233 (11,4)
Idiopática	496 (24,2)
Fibrosis quística	255 (12,5)
Inmunodeficiencias primarias	192 (9,4)
EPOC	160 (7,8)
Asma	110 (5,4)
Discinesia ciliar	60 (2,9)
Enfermedades sistémicas o del tejido conectivo	29 (1,4)
Aspiración	20 (0,9)
Reflujo gastroesofágico	13 (0,6)
Inhalación de gases	6 (0,3)
Inhalación de drogas	4 (0,2)
ABPA	18 (0,9)
Malformaciones congénitas	14 (0,7)
Patología traqueobronquial	11 (0,5)
Síndrome Swyer-James	3 (0,1)
Inmunodeficiencias secundarias	11 (0,5)
VIH	4 (0,2)
Postrasplante	4 (0,2)
Neoplasias	3 (0,1)
Déficit alfa 1 antitripsina	10 (0,5)
Obstrucción bronquial	6 (0,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	5 (0,2)
Infarto pulmonar por TEP	5 (0,2)
Síndrome de Young	5 (0,2)
Síndrome de uñas amarillas	4 (0,2)
Rinosinusitis purulenta	4 (0,2)
Panbronquiolitis	2 (0,1)
Quiste hidatídico	2 (0,1)
Otros	2 (0,1)

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TBC: tuberculosis; TEP: tromboembolismo pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Las frecuencias de las distintas causas se muestran en la [tabla 2](#). En la [tabla 4](#) se resumen las diferencias clínicas en función de la etiología. Los pacientes con EPOC presentaron la mayor media de edad ([fig. 2 A](#)), mientras que los pacientes con BQ por DC fueron los más jóvenes. Predominaba el sexo femenino en pacientes con BQ idiopáticas, postinfecciosas, ETC y asma, y el masculino en los que tenían inmunodeficiencias primarias (IDP) y, fundamentalmente, EPOC ([fig. 2 B](#)). Los pacientes con BQ por IDP y DC presentaron más rinosinusitis. Las debidas a DC, IDP y ETC fueron predominantemente bilaterales ([tabla 5A](#)).

Aspectos microbiológicos

Presentaban IBC el 34,8% de los pacientes con BQNFO, siendo *Pseudomonas aeruginosa* (PA, 20,5%) y *Haemophilus influenzae* (HI, 11,8%) los microorganismos más frecuentes. Las diferentes etiologías presentaban distintos patrones microbiológicos ([tablas 4 y 5B](#)). Los pacientes con DC presentaron las mayores tasas de IBC por distintos microorganismos y los asmáticos, las menores. La IBC por PA fue más frecuente en las debidas a DC y EPOC y menos en IDP y asma.

Etiología de las bronquiectasias y función pulmonar

Del total de pacientes con BQNFO, presentaban un FEV₁ > 80% el 35,7%; FEV₁% entre 50–80% un 37,2%, y FEV₁% < 50% un 27,1%. Los pacientes con EPOC presentaban la mayor alteración de la función pulmonar y los pacientes con inmunodeficiencias, la menor ([tablas 4 y 6](#)). En el modelo de regresión logística ([tabla 7A](#)) 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. Las etiologías con mayor riesgo de

Tabla 3
Características clínicas, espirométricas y microbiológicas de los pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Total	n = 1.792
Datos clínicos	
Edad	64,9 ± 18,4
< 50, n (%)	377 (21)
50-75, n (%)	787 (43,9)
> 75, n (%)	628 (35)
Edad al diagnóstico	50,4 ± 20,8
Mujer, n (%)	983 (54,9)
IMC	24,9 ± 4,8
< 20, n (%)	217 (12,1)
20-25, n (%)	667 (37,2)
25-30, n (%)	645 (36)
≥ 30, n (%)	263 (14,7)
Fumadores/exfumadores, n (%)	686 (38,3)
Sinusitis, n (%)	428 (24,8)
Aspecto del esputo	
Mucoso, n (%)	577 (38,4)
Mucopurulento, n (%)	591 (39,3)
Purulento, n (%)	334 (22,2)
Localización de las bronquiectasias	
Localizadas, n (%)	500 (27,9)
Bilaterales, n (%)	881 (49,2)
Difusas, n (%)	408 (22,8)
Datos espirométricos	
FEV ₁ %	67,3 ± 23,9
FEV ₁ % > 80%, n (%)	599 (35,7)
FEV ₁ % 50-80%, n (%)	624 (37,2)
FEV ₁ % < 50%, n (%)	454 (27,1)
FVC%	71,7 ± 19,5
FEV ₁ /FVC%	70,2 ± 15,4
Datos microbiológicos	
Infección bronquial crónica, n (%)	623 (34,8%)
Infección bronquial crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	362 (20,5%)
Infección bronquial crónica por otros microorganismos, n (%)	239 (13,5)
Tratamiento con antibiótico inhalado, n (%)	187 (11,3)

IMC: índice de masa corporal; n: número; %: porcentaje.

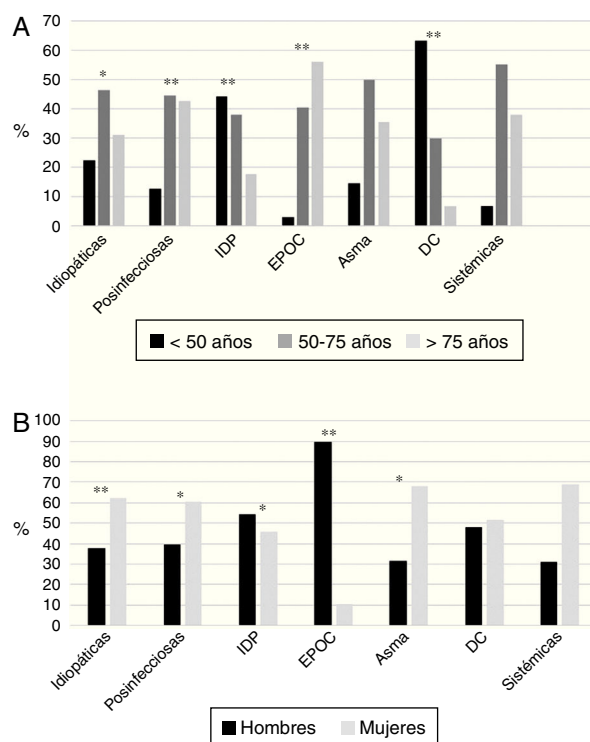


Figura 2. (A) Edad según etiología. * p < 0,05; ** p < 0,001. DC: discinesia ciliar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IDP: inmunodeficiencias primarias. Resultados expresados como porcentajes. (B) Sexo según etiología. * p < 0,01; ** p < 0,001. DC: discinesia ciliar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IDP: inmunodeficiencias primarias. Resultados expresados como porcentajes

Tabla 4
Características clínicas según la etiología de las bronquiectasias

Pacientes	Idiopáticas (n = 496)	Postinfecciosas (n = 613)	Inmunodeficiencias primarias (n = 192)	EPOC (n = 160)	Asma (n = 110)	Discinesia ciliar (n = 60)	Sistémicas (n = 29)	p ANOVA
Edad (años)	63,9 ± 17,4	69,1 ± 16,4	53,8 ± 18,7	76,5 ± 10,3	66,8 ± 16,9	42,9 ± 18,8	70 ± 13,8	< 0,001
Edad al diagnóstico (años)	49,3 ± 19,2	53,6 ± 19,7	39,9 ± 19,9	65,7 ± 10,9	56,2 ± 16,9	22,1 ± 18,1	58,5 ± 15,2	< 0,001
Mujeres	309 (62,3)	370 (60,4)	88 (45,8)	17 (10,6)	75 (68,2)	31 (51,7)	20 (69)	< 0,001
Tabaquismo	163 (32,9)	208 (33,9)	64 (33,3)	154 (96,2)	31 (28,4)	14 (23,3)	8 (27,6)	< 0,001
IMC	25,3 ± 4,7	24,9 ± 4,7	23,1 ± 4,4	25,5 ± 4,1	26,5 ± 4,9	23,8 ± 6,1	25,2 ± 4,2	< 0,001
Rinosinusitis	129 (26,7)	100 (17)	76 (42)	11 (7,1)	33 (31,1)	43 (75,4)	2 (7,1)	< 0,001
FEV ₁ %	73,3 ± 22,6	65,6 ± 23,1	77,7 ± 21,9	46,8 ± 19	63,4 ± 23,4	67,1 ± 24,2	71,4 ± 22,7	< 0,001
FEV ₁ /FVC%	72,8 ± 14	69,6 ± 14,8	77,9 ± 14,4	56,5 ± 15,1	66,4 ± 13,5	73,2 ± 14,7	70,8 ± 14,3	< 0,001
Expectoración crónica	246 (49,6)	325 (53)	70 (36,5)	104 (65)	53 (48,2)	51 (85)	13 (44,8)	< 0,001
Hemoptisis	24 (4,8)	38 (6,2)	2 (1)	4 (2,5)	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0)	< 0,001
Infección bronquial crónica por algún MPP	157 (31,7)	216 (35,2)	69 (35,9)	54 (33,8)	31 (28,2)	41 (68,3)	9 (31)	< 0,001
Infección bronquial crónica por PA	85 (17,2)	140 (23)	21 (11,8)	39 (24,4)	14 (12,7)	27 (45)	8 (27,6)	< 0,001
Infección bronquial crónica por HI	52 (10,6)	62 (10,2)	34 (19,1)	13 (8,1)	14 (12,7)	14 (23,3)	1 (3,4)	< 0,001
ATB inhalado	50 (11,1)	54 (9,7)	14 (7,4)	21 (14,3)	5 (4,8)	21 (39,6)	3 (10,3)	< 0,001

ATB: antibiótico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HI: *Haemophilus influenzae*; IMC: índice de masa corporal; MPP: microorganismo potencialmente patógeno; n: número; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; %: porcentaje.

Los valores mayores y menores se resaltan en negrita.

Tabla 5A
Localización de las bronquiectasias según la etiología

	Localizadas (n = 459)	Bilaterales (n = 829)	Difusas (n = 370)	p
<i>Idiopáticas, n (%)</i>	121 (24,5)	260 (52,6)	113 (22,9)	ns
<i>Postinfecciosas, n (%)</i>	221 (36,1)	260 (42,4)	132 (21,5)	< 0,001
TBC, n (%)	150 (39,5)	154 (40,5)	76 (20)	
No TBC, n (%)	71 (30,5)	106 (45,5)	56 (24)	
<i>Inmunodeficiencias primarias</i>	31 (16,1)	112 (58,3)	49 (25,5)	0,001
<i>EPOC, n (%)</i>	40 (25)	91 (56,9)	29 (18,1)	ns
<i>Asma, n (%)</i>	33 (30)	62 (56,4)	15 (13,6)	ns
<i>Discinesia ciliar, n (%)</i>	10 (16,7)	29 (48,3)	21 (35)	0,027
<i>Sistémicas, n (%)</i>	3 (10,3)	15 (51,7)	11 (37,9)	0,040

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ns: no significativo; TBC: tuberculosis.

Tabla 5B
Infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) según la etiología

	PA sí (n = 334)	PA no (n = 1.305)	p
Idiopáticas n (%)	85 (25,4)	408 (31,3)	< 0,05
Postinfecciosas n (%)	140 (41,9)	469 (35,9)	< 0,05
Inmunodeficiencias primarias n (%)	21 (6,3)	157 (12)	< 0,01
EPOC n (%)	39 (11,7)	121 (9,3)	ns
Asma n (%)	14 (4,2)	96 (7,4)	< 0,05
Discinesia ciliar n (%)	27 (8,1)	33 (2,5)	< 0,001
Sistémicas n (%)	8 (2,4)	21 (1,6)	ns

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 6
Función pulmonar según la etiología

	FEV ₁ > 80% n = 557	FEV ₁ 50-80% n = 577	FEV ₁ < 50% n = 417	p
Idiopáticas, n (%)	212 (46,4)	157 (34,4)	88 (19,3)	< 0,001
Postinfecciosas, n (%)	171 (29,9)	238 (41,7)	162 (28,4)	0,001
Inmunodeficiencias primarias, n (%)	102 (54,8)	59 (31,7)	25 (13,4)	< 0,001
EPOC, n (%)	8 (5,3)	55 (36,2)	89 (58,6)	< 0,001
Asma, n (%)	32 (32)	37 (37)	31 (31)	ns
Discinesia ciliar, n (%)	21 (36,2)	20 (34,5)	17 (29,3)	ns
Sistémicas, n (%)	11 (40,7)	11 (40,7)	5 (18,5)	ns

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo; ns: no significativo.

Tabla 7A
Regresión logística. Características asociadas a peor función pulmonar

	β	p	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
Sexo					
Hombre		< 0,001	1,00		
Mujer	0,84		2,31	1,81	2,95
Edad					
Edad	0,03	< 0,001	1,03	1,02	1,03
Edad al diagnóstico	-0,028	< 0,001	0,973	0,96	0,985
IMC					
20-25		0,021	1,00		
< 18,5	0,55		1,73	1,08	2,77
18,5-20	0,80		2,22	1,29	3,82
25-30	0,13		1,14	0,87	1,50
≥ 30	0,09		1,09	0,76	1,56
Etiología					
Idiopáticas		< 0,001	1,00		
Postinfecciosas	0,58		1,78	1,36	2,34
IDP	-0,33		0,72	0,50	1,05
EPOC	2,11		8,22	3,86	17,52
Asma	0,73		2,07	1,28	3,36
DC	0,58		1,78	0,95	3,33
Sistémicas	0,16		1,17	0,51	2,66
Infección bronquial crónica					
No		< 0,001	1,00		
Sí	0,82		2,27	1,77	2,93

DC: discinesia ciliar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IDP: inmunodeficiencias primarias; IMC: índice de masa corporal.

Variable dependiente: FEV₁ < 80% vs FEV₁ \geq 80%

R cuadrado de Nagelkerke: 0,233.

presentar peor función pulmonar eran las BQ postinfecciosas y las secundarias a EPOC y asma. Las BQ que se diagnosticaban a mayor edad presentaban mejor función pulmonar.

Comparación de las características de los pacientes con bronquiectasias idiopáticas frente a los que presentaban bronquiectasias postinfecciosas

Los pacientes con BQ postinfecciosas eran mayores y se diagnosticaban más tarde. En aquellos con BQ idiopáticas predominaron las mujeres y la afectación bilateral; presentaron menor frecuencia de IBC por PA, mayor de rinosinusitis y mejor función pulmonar (figs. 3 A y 3 B).

Comparación de las características de los pacientes con bronquiectasias idiopáticas frente a los que presentaban bronquiectasias no fibrosis quística de causa conocida

Las BQ idiopáticas eran más frecuentes en mujeres no fumadoras y se asociaban a mejor función pulmonar, mayor IMC y menor frecuencia de IBC por PA que las de causa conocida (figs. 4 A y 4 B). En el análisis de regresión logística (tabla 7B) las BQ idiopáticas se asociaron a un mayor IMC, mejor función pulmonar y al sexo femenino.

Discusión

Este estudio evaluó la etiología de las BQ (aplicando un protocolo homogéneo y extenso de pruebas diagnósticas) en la mayor muestra de pacientes con BQ publicada hasta ahora. Aunque no podemos establecer con certeza la prevalencia de las diferentes etiologías, al tratarse de un registro voluntario donde no estarían incluidos consecutivamente todos los pacientes posibles, la muestra es bastante representativa de los pacientes españoles con BQ, ya que participaron unidades de neumología de diferentes comunidades autónomas españolas.

La etiología de las BQ se identificó en una gran proporción de los pacientes incluidos en el RHEBQ-SEPAR (75,8%), ya que se

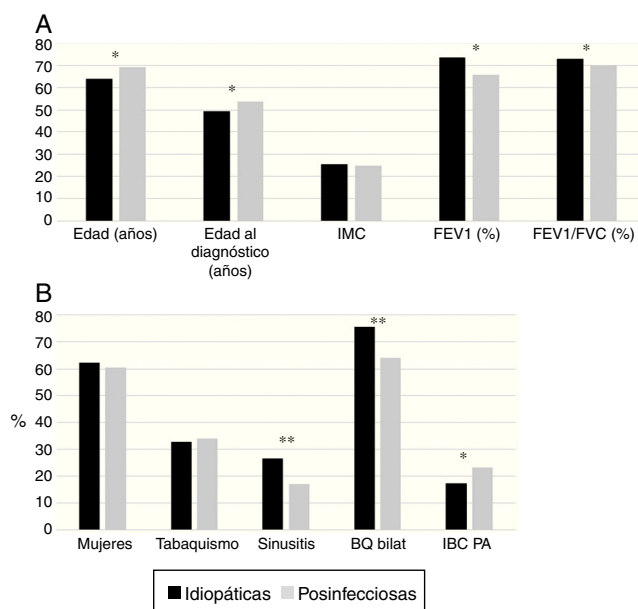


Figura 3. (A) Comparación de las características de los pacientes con bronquiectasias idiopáticas frente a los que presentaban bronquiectasias postinfecciosas. * $p < 0,001$. IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como medias. (B) Comparación de las características de los pacientes con bronquiectasias idiopáticas frente a los que presentaban BQ postinfecciosas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. BQ bilat: bronquiectasias bilaterales y difusas; IBC PA: infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Resultados expresados como porcentajes.

recomendaba un amplio abanico de pruebas etiológicas¹² y eran pacientes seguidos por neumólogos que suelen seguir las recomendaciones de la SEPAR. Las distintas cohortes publicadas han mostrado resultados dispares (26-90%) por las diferentes poblaciones evaluadas, los criterios para definir las etiologías, el estudio diagnóstico realizado y el lugar donde se controlaba al paciente¹⁻¹¹. Las BQ idiopáticas eran más frecuentes si los pacientes analizados procedían de consultas generales^{1,10,11,26} frente a los procedentes

Tabla 7B
Regresión logística. Características asociadas a bronquiectasias idiopáticas

	β	OR	IC95%	p
IMC	0,026	1,026	1,003-1,049	0,026
FEV ₁	0,014	1,014	1,009-1,019	< 0,001
Sexo (mujer)	0,245	1,278	1,013-1,611	0,038

FEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal. Variable dependiente: idiopáticas vs no idiopáticas.

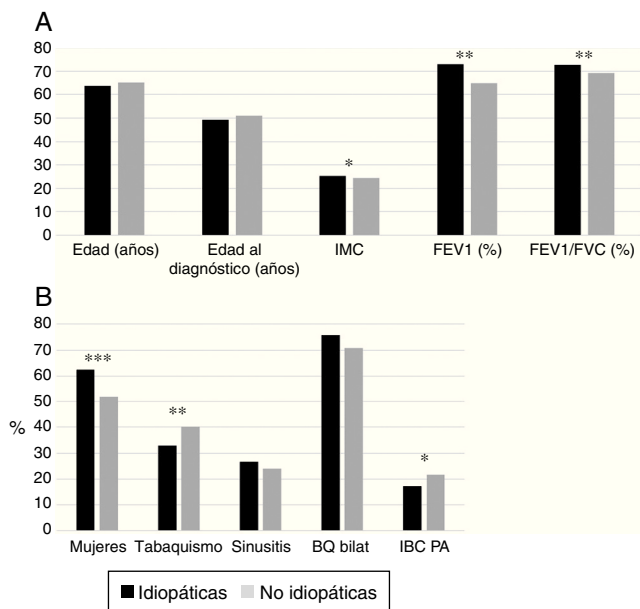


Figura 4. (A) Comparación de las características de los pacientes con BQ idiopáticas frente a los que presentaban bronquiectasias no fibrosas de causa conocida. n = 1.792. * p < 0,05; ** p < 0,001. IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como medias. (B) Comparación de las características de los pacientes con bronquiectasias idiopáticas frente a los que presentaban bronquiectasias no fibrosas de causa conocida. n = 1792. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001. BQ bilat: bronquiectasias bilaterales y difusas; IBC PA: infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Resultados expresados como porcentajes.

de unidades de neumología o específicas^{1,2,4,7,9,15,27}, como es el caso de los pacientes incluidos en el RHEBQ-SEPAR. Gao et al.¹, en la revisión que incluye los estudios publicados de todos los países, encuentran un 44,8% de BQ idiopáticas y, analizando solo los europeos, un 41,1%.

En nuestro estudio las causas conocidas más frecuentes fueron las postinfecciosas (30%), seguidas de FQ, IDP, EPOC, asma, DC y ETC, en la línea de otros estudios^{1,4,8,9,12,15,26,27}. De los 35 estudios europeos revisados por Gao et al.¹ (6.364 pacientes), de media, las postinfecciosas suponían el 31,2%; IDP: 5,3%; EPOC: 5,2%; ETC: 4%; ABPA: 2,8%; DC: 2,7%; asma: 7%, e inflamatoria intestinal: 1%. En España¹⁵⁻²⁰, en un estudio cuyo objetivo fue construir y validar el sistema de puntuación FACED¹⁵, que incluyó 839 pacientes de 7 unidades específicas de BQ, en las que se seguía también el protocolo diagnóstico de la NSBQ¹², el 37% fueron idiopáticas, el 29,3% postinfecciosas, el 8,3% inmunodeficiencias, el 3,5% EPOC, el 3,2% DC y el 2,1% ETC. Sin embargo, en un estudio estadounidense⁷ (106 pacientes) se identificaron los factores causales en más del 90% de los casos, siendo los más frecuentes los trastornos inmunitarios y las ETC, probablemente porque era un centro muy especializado y se realizó una evaluación inmunológica exhaustiva⁷. Por otro lado, el RHEBQ-SEPAR estaba implementado por neumólogos, y en nuestro medio patologías como las ETC, y en algunos casos las inmunodeficiencias y el asma atópico o la ABPA, son seguidas también

por otros especialistas, lo que podría condicionar las menores tasas de algunas de estas patologías en nuestra serie.

En nuestra muestra, las infecciones siguen siendo la causa más frecuente de BQ, y de ellas, las secundarias a tuberculosis. Sin embargo, es posible que algunos de los casos de BQ postinfecciosas pudieran tener alguna alteración de la inmunidad o alteración genética no detectada²⁸ que los hiciera más susceptibles a las infecciones, fundamentalmente en aquellos con rinosinusitis concomitante^{2,4}. En la revisión sistemática¹, en adultos, de las postinfecciosas, la tuberculosis fue también la etiología predominante y era más frecuente en Asia que en Europa^{1,6,10,11,29}. En niños, las neumonías eran las principales causas³⁰. En países en vías de desarrollo^{1,6,29} o en comunidades indígenas^{5,31} las infecciones tienen un mayor prevalencia debido a las peores condiciones socioeconómicas.

La FQ suponía también un alto porcentaje, ya que el RHEBQ-SEPAR incluía todas las causas de BQ y cada vez son más los pacientes adultos con FQ seguidos por neumólogos en las unidades de FQ³², y la mayoría de ellas participaron en el registro.

Asimismo, la frecuencia de IDP también fue elevada (mayor que lo publicado en Europa^{1,9} aunque menor de lo encontrado en Estados Unidos)⁷, ya que se aconsejaba un amplio estudio para descartar o apoyar este diagnóstico¹² antes de clasificar las BQ como idiopáticas.

En nuestra muestra, el 7,8% de los pacientes con BQ presentaron como causa la EPOC. Los estudios clásicos sobre etiología no incluían la EPOC²⁻⁴, pero los más recientes, tras la publicación de los estudios de Patel et al.³³ y Martínez-García et al.^{34,35} que demostraron que más del 50% de los pacientes con EPOC moderada y grave presentaban BQ, la frecuencia descrita ha aumentado (11-15%)^{8,9,27,36}. Como se esperaba, los pacientes con EPOC eran fundamentalmente varones, con historia de tabaquismo, presentaban mayor edad, mayor frecuencia de IBC por PA y peor función pulmonar.

Se encontraron diferencias clínicas en función de la etiología, con resultados similares a los publicados en otras series^{9,15,27}. Los pacientes con DC presentaban las mayores tasas de IBC por distintos microorganismos y los asmáticos, las menores^{1,4,9}. La DC y las IDP presentaban con más frecuencia rinosinusitis, en concordancia con otros estudios^{1,2}.

En nuestra muestra solo el 27% de los pacientes presentaron un FEV₁ < 50% y en el análisis multivariante las etiologías más asociadas a una peor función pulmonar fueron las BQ postinfecciosas, por asma y, fundamentalmente, las secundarias a EPOC. Los pacientes con IDP y con BQ idiopáticas eran los que tenían mejor función pulmonar. Lonni et al.⁹ valoraron la relación entre los diferentes niveles de gravedad y las distintas etiologías de las BQ y no encontraron grandes diferencias, salvo por una mayor frecuencia de formas graves en las secundarias a EPOC y menor en las BQ idiopáticas, al igual que en nuestro estudio. La asociación entre EPOC y BQ condiciona un fenotipo clínico más grave y con peor pronóstico^{9,34-36}, aunque se discute si es una relación de causalidad³⁷ o una comorbilidad³⁸.

Al comparar las BQ idiopáticas con las postinfecciosas, las idiopáticas se diagnosticaban antes, tenían más clínica de rinosinusitis, eran predominantemente bilaterales, tenían mejor función pulmonar y menor frecuencia de IBC por PA, similar a lo encontrado en

estudios previos^{1,4}. En las BQ postinfecciosas el retraso diagnóstico podría estar en relación con un tiempo variable entre la infección inicial causante de las BQ y la posterior sobreinfección que provocaría la aparición de nuevos síntomas^{4,8,12}.

Al comparar las BQ idiopáticas con las BQNFO de cualquier causa conocida, observamos que presentan un fenotipo especial, con menos tabaquismo, mayor IMC, mejor función pulmonar, menor frecuencia de IBC por PA y un claro predominio de mujeres, lo que confirma lo encontrado en las series publicadas en otras poblaciones con menor número de pacientes^{9,27}. Recientemente se han publicado varios estudios^{36,39} para intentar definir fenotipos específicos en las BQ relacionados con el pronóstico, y que contemplan factores como la edad, las agudizaciones o las colonizaciones por microorganismos, pero en los que también influyen las distintas etiologías. Martínez-García et al.³⁹ observaron que los fenotipos que se asocian a mejor pronóstico incluían un mayor número de pacientes con IDP, DC o BQ idiopáticas frente a los asociados a peor pronóstico, entre los que predominan los pacientes con EPOC. Aliberti et al.³⁶ también encontraron que los pacientes con BQ idiopáticas presentaban con mayor frecuencia fenotipos que tienen menos IBC por PA y son menos graves, y que los fenotipos con EPOC tienen más frecuencia de IBC por PA y mayor gravedad, lo que apoya nuestros resultados.

Limitaciones

Aunque nuestro estudio tiene importantes puntos fuertes, como el incluir la mayor muestra de pacientes con BQ seguidos por neumólogos de diferentes comunidades autónomas españolas y a los que se les realizaba un protocolo homogéneo y extenso de pruebas diagnósticas para evaluar las causas, también presenta limitaciones. En primer lugar, no se puede establecer la prevalencia exacta de las distintas causas, ya que no todos los pacientes con BQ están incluidos, aunque consideramos que la población analizada era lo suficientemente representativa. Por otro lado, el análisis de los datos fue transversal, por lo que son necesarios estudios longitudinales que puedan confirmar la relación de la etiología con la clínica y la evolución de la enfermedad. Por último, no estaba recogido el grado de disnea, por lo que no pudimos calcular los índices pronósticos FACED¹⁵ ni BSI⁴⁰ que hubieran dado una información más global de la gravedad.

Conclusiones

El presente estudio es el primer análisis del RHEBQ-SEPAR que ha explorado las causas de las BQ en la mayor muestra publicada hasta ahora. La etiología de las BQ se identificó en una gran proporción de los pacientes (75,8%), siendo las causas conocidas más frecuentes la postinfecciosa (30%), seguida de FQ, IDP, EPOC, asma, DC y ETC. Se pueden identificar diferentes fenotipos clínicos en relación con la etiología. Los pacientes con BQ idiopáticas presentaron una menor gravedad, mayor IMC, mejor función pulmonar, menor frecuencia de IBC por PA y un claro predominio de mujeres. Son necesarios estudios longitudinales que puedan confirmar la relación de la etiología con la clínica y la evolución de esta enfermedad.

Autoría

Casilda Oliveira, Alicia Padilla y Miguel Ángel Martínez-García han contribuido a la concepción y diseño del estudio, a la adquisición, análisis e interpretación de los datos y a la redacción del artículo, siendo los garantes del manuscrito. El resto de los autores han contribuido a la adquisición de los datos y a su revisión crítica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Francisco Rivas (Departamento de Investigación, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga) su contribución en el análisis estadístico de los datos.

Bibliografía

- 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.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coultan RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277–84.
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100:2183–9.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1163–70.
- Steinfurt DP, Brady S, Weisinger HS, Einsiedel L. Bronchiectasis in central Australia: A young face to an old disease. *Respir Med*. 2008;102:574–8.
- Bhatta N, Dhakal SS, Rizal S, Kralingen KWW, Niessen L. Clinical spectrum of patients presenting with bronchiectasis in Nepal: Evidence of linkage between tuberculosis, tobacco smoking and toxic exposure to biomass smoke. *Kathmandu Univ Med J*. 2008;6:195–203.
- Mc Shane PJ, Naureckas ET, Streck ME. Bronchiectasis in a diverse US population: Effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest*. 2012;142:159–67.
- 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.
- Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, de Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1764–70.
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology*. 2015;20:739–48.
- Qi Q, Wang W, Li T, Zhang Y, Li Y. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology*. 2015;20:917–24.
- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629–40.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, On behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guidelines Group. British Thoracic Society for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65:i1–58.
- Mc Shane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:647–56.
- Martínez-García MA, de Gracia J, Vendrell M, Girón RM, Maiz-Carro L, de la Rosa D, et al. Multidimensional approach to non cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357–67.
- Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;89:396–403.
- Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón RM, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for bronchiectasis: Psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res*. 2014;23:1279–92.
- 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.
- Muñoz G, Buxó M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez-García MA, Girón 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.
- De la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016, pii: 1479972316643698. [Epub ahead of print].
- Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [consultado 28 Dic 2016]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1999-23750
- Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:437–44.
- Roca J, Sanchis J, Agustí Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiotherol Respir*. 1986;22:217–24.
- R statistical. Department of Statistics, University of Auckland, Auckland, NZ [consultado 28 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.r-project.org/>
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132:589–95.

26. Amorim A, Bento J, Vaz AP, Gomes I, de Gracia J, Hespanhol V, Marques A. Bronchiectasis: A retrospective study of clinical and aetiological investigation in a general respiratory department. *Rev Port Pneumol*. 2015;21:5–10.
27. Buscot M, Pottier H, Marquette CH, Leroy S. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A 10-year cohort study in a French regional University Hospital Center. *Respiration*. 2016;92:1–8.
28. Boyton RJ, Reynolds CJ, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2013;171:117–23.
29. Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med*. 2011;6:131–6.
30. Brower KS, del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: A systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr*. 2014;14:4.
31. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis too High for a developing country. *Arch Dis Child*. 2005;90:737–40.
32. Oliveira C, Sole A, Girón RM, Quintana-Gallego E, Mondejar P, Baranda F, et al. Depression and anxiety symptoms in Spanish adult patients with cystic fibrosis: Associations with health-related quality of life. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;40:39–46.
33. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400–7.
34. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalán-Serra P, Agramunt-Lerma M, Ballestín-Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140:1130–7.
35. Martínez-García MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalán-Serra C, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823–31.
36. 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.
37. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20:9s–19s.
38. Hurst JR, Elborn JS, de Soyza A, BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2015;45:310–3.
39. Martínez-García MA, Vendrell M, Girón R, Mâiz-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.
40. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–85.