

## **MATERIAL ON LINE. ANEXOS**

### **Anexo 1. Metodología**

#### **Objetivos**

Esta guía de práctica clínica (GPC) pretende servir como instrumento para disminuir la incertidumbre y la variabilidad en el uso de estrategias diagnósticas y el tratamiento de los pacientes con bronquiectasias en el paciente adulto.

Para ello esta GPC:

1. Presenta una revisión narrativa de la epidemiología, fisiopatología, etiología, factores pronóstico así como de las principales estrategias y pruebas diagnósticas comúnmente utilizadas en los pacientes con bronquiectasias.
2. Ha realizado un conjunto de recomendaciones clínicas para facilitar la toma de decisiones respecto al uso de técnicas diagnósticas, clasificación de la gravedad y estrategias terapéuticas que permitan reducir las consecuencias negativas de la enfermedad así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La guía no incluye recomendaciones aplicables a pacientes con fibrosis quística así como tampoco a niños con bronquiectasias de cualquier origen.

#### **Usuarios**

Los potenciales usuarios de esta guía son aquellos profesionales de la salud implicados en el cuidado y el manejo de los pacientes adultos con bronquiectasias independiente de su especialidad incluidos el personal de atención primaria y enfermería.

La metodología empleada para desarrollar esta Guía de Práctica Clínica ha seguido directrices del Manual Metodológico del Sistema Nacional de Salud para la elaboración de Guías de Práctica Clínica [Actualización del Manual Metodológico 2016]. De forma general, las etapas realizadas han sido:

#### **Constitución del grupo de trabajo**

El grupo elaborador de la guía está formado por profesionales de atención especializada de Neumología, rehabilitación, microbiología, nutrición, radiología y metodología. El coordinador fue elegido por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), quien a su vez eligió al grupo de trabajo multidisciplinar para la confección de la misma con el visto bueno del Comité Científico de SEPAR.

#### **Formulación de las preguntas clínicas**

Las preguntas fueron estructuradas siguiendo el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces [Outcomes]) y debatidas por el grupo

de elaborador durante una reunión de trabajo presencial. En esta reunión se identificaron los diferentes apartados de la GPC y se elaboraron las preguntas, priorizando éstas de acuerdo con los objetivos, alcance, población diana, áreas clínicas y usuarios potenciales de la GPC. Para evaluar los efectividad de las diferentes estrategias terapéuticas se priorizaron los desenlaces claves de interés para los pacientes.

### **Búsqueda bibliográfica**

Se diseñó una estrategia de búsqueda para identificar GPC, revisiones sistemáticas (RS) y otros documentos de síntesis crítica de literatura científica así como búsquedas específicas de estudios individuales (ensayos clínicos aleatorizados u observacionales).

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas sin límites lingüísticos ni temporales:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (*The Cochrane Library*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment (HTA) Database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- MEDLINE (accedido mediante PubMed)
- EMBASE

La búsquedas se actualizaron entre febrero de 2016 y febrero de 2017

### **Selección de los estudios y evaluación de la calidad de la evidencia**

Para la selección de las referencias se realizó un cribado inicial por título y resumen para determinar su pertinencia respecto a las preguntas a responder en la GPC. Las referencias consideradas pertinentes fueron evaluadas a texto completo para determinar su calidad e inclusión en la GPC.

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo las directrices del grupo internacional de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*) [1-3]. Todo el proceso de evaluación permitió clasificar la calidad de la evidencia para cada desenlace en cuatro categorías: alta, moderada, baja, o muy baja.

### **Elaboración de las recomendaciones**

A partir del resumen de la evidencia disponible para cada pregunta clínica, se formularon las recomendaciones siguiendo la metodología GRADE [1 - 3]. Para determinar la dirección (a favor o en contra de una intervención) y la fuerza de las recomendaciones (fuertes o débiles), se ponderaron los resultados de la calidad global de la evidencia disponible, el balance entre los beneficios y los riesgos de cada uno de las intervenciones evaluadas, y el uso de recursos y costes asociados.

## **Revisión externa**

Con el objeto de mejorar la calidad, evaluar la pertinencia y aplicabilidad de las recomendaciones, así como la claridad, congruencia e información subyacente, un grupo de revisores externos elegido por el órgano de comunicación científica de SEPAR (Archivos de Bronconeumología) de diferentes disciplinas revisará el borrador del documento. Los comentarios derivados de esta revisión externa serán discutidos posteriormente con el grupo de autores.

## **Actualización**

Está prevista una actualización de la guía cada 5 años, o en un plazo de tiempo inferior si aparece nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía.

## **Limitaciones**

Por una parte existe una limitación de espacio que la propia publicación precisa. Ello hace que una parte importante de la información solo estará disponible online. Por otro lado, desde un punto de vista metodológico en ocasiones se han tenido que establecer recomendaciones basadas en la opinión de expertos o en la evidencia científica acumulada para otras patologías de la vía aérea a falta de evidencia científica específica en bronquiectasias y que, según los expertos, podrían ser aprovechables para pacientes con bronquiectasias, siempre exponiendo este hecho cuando ha sido necesario.

## **Conflictos de interés**

Miguel Ángel Martínez ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Gilead, Novartis, Glaxo, Praxis, Teva y Zambon. Asimismo ha sido investigador principal de proyectos financiados por Praxis y Zambón y participado en reuniones de análisis de resultado de ensayos clínicos organizadas por Bayer y Grifols.

Luis Máiz ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Gilead, Novartis, Zambón y Praxis.

Casilda Oliveira ha participado en actividades de formación o comités de expertos patrocinadas por Gilead, Praxis, Novartis, Teva y Zambon.

Rosa Maria Girón Moreno ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Gilead, Teva y Zambon..

Marina Blanco Aparicio ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Zambón, Praxis Pharmaceutical y ha sido investigador principal de ensayo clínico sobre antibioterapia inhalada patrocinado por Bayer.

David de la Rosa ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Praxis, Zambon y Teva

Rafael Cantón ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Gilead, MSD, Novartis y Zambon. Asimismo ha sido investigador principal de proyectos financiados por AZ y MSD y participado en reuniones de análisis de resultado de ensayos clínicos organizadas por Bayer.

Montserrat Vendrell ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Praxis, Zambon, Novartis y Chiesi. Ha sido investigador principal de proyectos financiados por Praxis, Zambon y Chiesi. Ha participado en reuniones de Grifols y Raptor pharmaceuticals.

Eva Polverino ha sido investigadora principal de ensayos clínicos promovidos por BAYER, GRIFOLS, INSMED, CHIESI; ha participado en reuniones de análisis de resultado de ensayos clínicos organizadas por Bayer e Insmmed"; ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Zambon

Javier de Gracia ha participado en reuniones de formación patrocinadas por Gilead, Novartis y Zambon. Asimismo ha sido investigador principal de proyectos financiados Bayer y Gilead

Concepción Prados ha participado en reuniones organizadas por Gilead, Praxis, Zambón, Teva y Vertex

## Referencias

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
2. Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. *MedClin (Barc)*. 2013;140(8):366-73.
3. Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravittles M, Martinez L. Quality and strength: the GRADE system for formulating recommendations in clinical practice guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2013 Jun;49(6):261-7

## Anexo 2. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

En pacientes con bronquiectasias se recomienda...	Recomendación	Calidad de la evidencia
La tomografía computarizada de tórax de alta resolución como método diagnóstico así como para valorar la morfología, extensión y progresión de la enfermedad	<b>Fuerte</b>	<b>Elevada</b>
E-FACED obtenido anualmente para valorar la progresión clínica de la enfermedad	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
La erradicación <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con infección bronquial inicial por este microorganismo	<b>Fuerte</b>	<b>Baja</b>
El tratamiento antibiótico prolongado en todos los pacientes que presenten una infección bronquial crónica por <i>P. aeruginosa</i> .	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
El tratamiento antibiótico prolongado en aquellos pacientes con una infección bronquial crónica por otros microorganismos potencialmente patógenos que además presenten al menos 2 exacerbaciones o una hospitalización el año previo o un deterioro marcado de la función pulmonar o un deterioro de la calidad de vida evidenciado por un incremento del volumen, la purulencia del esputo, la disnea o la tos.	<b>Fuerte</b>	<b>Baja</b>
La utilización de antibióticos inhalados frente a las administraciones sistémicas debido	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>

tanto a su elevada efectividad como seguridad		
El uso de macrólidos a dosis inmunomoduladoras en pacientes en fase de estabilidad clínica pero con al menos dos agudizaciones anuales a pesar del tratamiento de base correcto	<b>Fuerte</b>	<b>Elevada</b>
No utilizar corticoides inhalados de rutina salvo en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial, asma o broncorrea importante no controlable con otros tratamientos.	<b>Moderada</b>	<b>Baja</b>
El empleo de beta adrenérgicos de acción corta (salbutamol o terbutalina) antes de la fisioterapia respiratoria para facilitar el drenaje de secreciones y del empleo de antibióticos inhalados	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
El empleo de beta-adrenérgicos de acción prolongada en aquellos pacientes que cursen con obstrucción al flujo aéreo sintomática siempre y cuando las ventajas superen los efectos adversos, así como para permitir una reducción en la dosis de esteroides inhalados	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
No utilizar inhibidores de la elastasa neutrofílica, antileucotrienos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 o atorvastatina en pacientes salvo en casos de comorbilidades en las que estuviese indicadas.	<b>Debil</b>	<b>Baja</b>

Programas de fisioterapia respiratoria en pacientes en fase estable con tos productiva. La elección de la técnica debe tener en cuenta la preferencia del paciente, su habilidad, comorbilidad y su interferencia en la vida diaria. Debe de realizarse dentro de un entrenamiento global de rehabilitación pulmonar realizándose al menos dos veces al día.	<b>Fuerte</b>	<b>Baja</b>
No utilizar mucolíticos de forma rutinaria	<b>Debil</b>	<b>Baja</b>
Sustancias hipertónicas en pacientes con expectoración espesa, superior a 10ml al día o con $\geq 2$ exacerbaciones al año.	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
El entrenamiento muscular (dentro de programas de rehabilitación pulmonar), en pacientes estables, no fumadores y con disnea mayor de 1 según mMRC.	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
La valoración nutricional periódica	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
El uso de oxigenoterapia siguiendo las directrices habituales de las enfermedades crónicas de la vía aérea que cursan con insuficiencia respiratoria	<b>Fuerte</b>	<b>Baja</b>

La cirugía en pacientes con bronquiectasias localizadas de difícil manejo clínico	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
Tanto la vacuna antigripal anual como la antineumocócica	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
Seguir un programa educacional global de información y automanejo	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>
El tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en pacientes seleccionados	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>



### ANEXO 3. Preguntas PICO de la normativa

	<b>Pregunta PICO 1. Tratamiento de la infección bronquial inicial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase de estabilidad clínica e infección bronquial inicial en fase estable por <i>P. aeruginosa</i>
<b>Intervención</b>	Tratamiento con antibióticos durante al menos 2 semanas
<b>Comparación</b>	Principal: Placebo Otros comparadores: entre diferentes antibióticos, entre diferentes pautas posológicas
<b>Desenlaces</b>	Erradicación del microorganismo Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Función pulmonar (FEV1 y FVC%) Síntomas (disnea [MRC], tos [LCQ] y expectoración) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Efectos adversos (número y %)

#### Preguntas clave:

1. ¿Doy o no antibióticos en la colonización bronquial inicial por *P. aeruginosa*?
2. ¿A qué perfil de pacientes exactamente? ¿Sólo en colonización inicial por *P. aeruginosa*?
3. ¿Hay un antibiótico o combinación de antibióticos con una mayor evidencia?
4. ¿Cómo se define erradicación en criterios temporales?
5. ¿Cuánto tiempo?
6. ¿Qué dosis?
7. ¿Qué pauta/s?

8. ¿Tengo que hacer pruebas en el seguimiento? ¿Cuáles?

8. ¿En qué circunstancias se deben de utilizar combinaciones de antibióticos?

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 1. Tratamiento de la infección bronquial inicial

**Recomendación consistente. Calidad de la evidencia baja.** Se recomienda la erradicación *P. aeruginosa* en pacientes con BQ.

Autores/Nombre del estudio (año)	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Fármaco; posología	Control	Bacteria	Resultados	Seguridad
Orriols (2015)	Aleatorizado, único enmascaramiento	35	Inclusión: pacientes > 18 años con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticados por TCAR con un primer aislamiento de PA en esputo	Tras el aislamiento: ciclo de ceftazidima iv más tobramicina iv durante 14 días, seguido de TNS; 300 mg, 2 veces al día, continuo por 3 meses	Placebo	PA	↓ Número de exacerbaciones, número de hospitalizaciones y días de ingreso hospitalario; tendencia no significativa a disminución de días de tratamiento antibiótico; no diferencias en el recuento de leucocitos, PCR, VSG, FVC, FEV <sub>1</sub> , PO <sub>2</sub> ni PCO <sub>2</sub> ; mayor tasa de erradicación de PA y de la mediana de tiempo de recurrencia de la misma	↑ broncoespasmo; no aumento de resistencias de PA; no efectos secundarios renales ni auditivos

White (2012)	No aleatorizado, retrospectivo	30	Pacientes > 18 años con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticados por TCAR con al menos un intento de erradicación de PA en esputo o con dos cultivos positivos para PA pero sin haber recibido terapia erradicadora	Régimen iv: ceftazidima iv, 2 g, 3 veces al día, más gentamicina iv, 4 mg/kg/día, ambos durante 2 semanas, seguido de COL inhalada, 2 millones de U, 2 veces al día, durante 3 meses ± ciprofloxacino vo, 500 mg, 2 veces al día, durante 3 meses Régimen vo: ciprofloxacino vo, 500 mg, 2 veces al día, durante 3 meses más COL inhalada, 2 millones de U, 2 veces al día, durante 3 meses Hubo variaciones del protocolo por alergia, intolerancia a los antibióticos o a discreción de los médicos	Estudio pre-post intervención	PA	Mayor tasa de erradicación de PA y de la mediana de tiempo de recurrencia de la misma; ↓ número de exacerbaciones; mejoría sintomática; no disminución de ingresos hospitalarios; no diferencias en FVC, FEV <sub>1</sub>	↑ Tos, broncoespasmo, disnea; no aumento de resistencias a PA; no efectos secundarios renales ni auditivos
Valerius (1991)	Aleatorizado, controlado con	26	Pacientes con FQ de 2 a 9 años	Ciprofloxacino vo, 250-750	No tratamiento	PA	En el grupo de tratamiento: ↓ la	No efectos secundarios. No

	placebo, grupos paralelos		con un cultivo reciente de PA que nunca han recibido tratamiento antiPA	mg, 2 veces al día y COL inhalada, 1 millón de U cada 3 semanas al inicio y con cada aislamiento de PA, durante 27 meses			infección crónica por PA y menos aislamientos de PA	resistencias a ciprofloxacino ni coinfección por otras bacterias mutirresistentes
Wiesemann (1998)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos	22	Pacientes con FQ de 4 a 18 años, con cultivo de esputo o aspirados orofaríngeos negativos para PA y con anticuerpos negativos frente a PA durante 1 año que tuvieron una primoinfección posterior por PA	Tobramicina inhalada (formulación iv), 80 mg, 2 veces al día	Placebo	PA	En el grupo de tratamiento: ↓ del tiempo de aclaramiento de PA de las vías aéreas, no cambios en los parámetros espirométricos, VSG, IgG e IgE	No efectos secundarios
Gibson (2003)	Aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo	21	Pacientes entre 6 meses y 6 años, con FQ con un aislamiento de PA en BAL en los 12 meses previos al estudio	TNS, 300 mg, 2 veces al día, 28 días	Placebo	PA	↓ UFC de PA en esputo, mayores tasas de erradicación (erradicación de PA en un 100% en el grupo con TNS frente a un 7,4% en el placebo); no cambios significativos en parámetros	No efectos adversos

							inflamatorios ni clínicos (saturación arterial de oxígeno, peso, score de Shwachman)	
Ratjen/ELITE (2010)	Aleatorizado, controlado con placebo, grupos paralelos	123	Pacientes con FQ ≥ 6 meses, con infección precoz por PA	TNS, 300 mg, 2 veces al día durante 28 días	TNS; 300 mg, 2 veces al día durante 56 días	PA	No diferencias en la mediana de tiempo de recurrencia de PSA, proporción de pacientes sin PA al final del primer mes de tratamiento, FEV <sub>1</sub> , FVC y FEF <sub>25-75</sub> , peso, talla, IMC, número y duración de los ingresos hospitalarios por infecciones respiratorias	No efectos adversos
Treggiari/EPIC (2011)	Aleatorizado, controlado con placebo, grupos paralelos	306	Pacientes con FQ de 1 a 12 años y un primer aislamiento de PA	Cuatro grupos de tratamiento: TNS, 300 mg, 2 veces al día durante 28 días, seguido de placebo o ciprofloxacino vo, 15-20 mg/kg/día, 2	Dos grupos: uno basado en tratamiento según cultivos y otro con terapia cíclica,	PA	No diferencias entre los grupos en el tiempo a la primera exacerbación que requirió tratamiento iv, en la proporción de cultivos positivos a PA, frecuencia	No diferencias entre los grupos en la frecuencia de efectos adversos, excepto en los pacientes con ciprofloxacino vo, que tuvieron más tos

				veces al día, cada 3 meses, durante 18 meses			de exacerbaciones, nº y días de hospitalización, empleo de antibióticos vo, inhalados o iv, peso, talla, FVC, FEV <sub>1</sub> , FEF <sub>25-75%</sub> , cambios en los patrones de resistencia, presencia de morfotipos mucosos de PA, emergencia de microorganismos resistentes a aminoglucósidos y ciprofloxacino	
Taccetti (2012)	Aleatorizado, controlado con placebo, grupos paralelos	223	Pacientes con FQ > 1 año y un primer aislamiento de PA o una nueva infección por PA	COL inhalada, 2 millones de U, dos veces al día, más ciprofloxacino vo, 15 mg/kg/día, 2 veces al día, ambos durante 28 días	TNS; 300 mg, 2 veces al día, más ciprofloxacino vo, 15 mg/kg/día, 2 veces al día, ambos durante 28 días	PA	No diferencias en la tasa de erradicación de PSA a los 6 meses de finalizar el tratamiento ni en el FEV <sub>1</sub>	Aumento de los aislamientos de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Proesmans (2013)	Aleatorizado, controlado con placebo, grupos paralelos	58	Pacientes < 18 años con FQ y un primer aislamiento de PA (en esputo, aspirado orofaríngeo o BAL)	TNS, 300 mg, 2 veces al día, durante 28 días	COL inhalada; 2 millones de U, dos veces al día, más ciprofloxacino vo, 30 mg/kg/día ambos	PA	No diferencias en la tasa de erradicación de PSA y mediana de tiempo de recurrencia de PSA, no diferencias en FEV <sub>1</sub> , IMC y	No efectos adversos

					durante 3 meses		anticuerpos frente a PA	
Tiddens (2015)	Abierto	105	Pacientes con FQ de 3 meses a < de 18 años, con FEV <sub>1</sub> ≥ 80% del teórico y con primoinfección por PA en los 30 días previos al cribado	AZLI, 75 mg, 3 veces al día, durante 28 días	No tratamiento	PA	Mayor porcentaje de erradicación de PA en el grupo tratado	Mayor frecuencia de tos, no cambios significativos en la sensibilidad de PA a AZLI y a otros antibióticos

FQ: fibrosis quística; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; TNS: solución de tobramicina para inhalación; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; iv: intravenosa; vo: vía oral; BAL: lavado broncoalveolar; COL: colistimetato de sodio; IMC: índice de masa corporal; FEF<sub>25-75</sub>: flujo espiratorio medio; AZLI: aztreonam lisina para inhalación

## Referencias

Orriols R, Hernando R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration*. 2015;90(4):299-305.

White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012 Mar;106(3):356-60.

Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991 Sep 21;338(8769):725-6.

Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998 Feb;25(2):88-92.

Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B; Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group.. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):841-9.

Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group.. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):286-91.

Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW; Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Sep;165(9):847-56

Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for P aeruginosa Eradication in Cystic Fibrosis.. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012 Oct;67(10):853-9

Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jan;12(1):29-34

Tiddens HA, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, H G M A, Bresnik M, Derchak A, Lewis SA, Oermann CM; ALPINE study investigators.. Open label study of inhaled aztreonam for Pseudomonas eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. *J Cyst Fibros*. 2015 Jan;14(1):111-9



	<b>Pregunta PICO 2. Tratamiento con antibióticos inhalados</b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias e infección bronquial crónica en fase estable
<b>Intervención</b>	Tratamiento con antibióticos inhalados al menos 3 meses
<b>Comparación</b>	Principal: placebo Otros comparadores: otros antibióticos inhalados
<b>Desenlaces</b>	Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Volumen y purulencia del esputo Función pulmonar (FEV <sub>1</sub> y FVC%) Cambios en el perfil microbiológico (nombre, %) Síntomas (disnea [MRC], tos [LCQ]) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Efectos adversos

**Preguntas clave:**

1. ¿Doy o no antibióticos inhalados?
2. Si los doy, ¿cuál de ellos? ¿Utilizo uno u otro según ciertas circunstancias?
3. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?, ¿Sólo en infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*?, ¿También en la colonización inicial por MPP o *P. aeruginosa*?
4. ¿Cuánto tiempo?
5. ¿Qué dosis?
6. ¿Dónde debe administrarse la primera dosis?
7. ¿Tengo que hacer pruebas en el seguimiento?, ¿Cuáles?.
8. ¿Utilizo periodos *on-off*?
9. ¿En qué circunstancias se pueden utilizar combinaciones de antibióticos inhalados?.
10. ¿En qué orden se dan en relación a la fisioterapia, mucolíticos, broncodilatadores y otros fármacos.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 2. Tratamiento con antibióticos inhalados

**Recomendación consistente, nivel de la evidencia moderada.** Se recomienda el tratamiento antibiótico prolongado en todos los pacientes que presenten una infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*.

**Recomendación consistente. Calidad de evidencia baja.** Se recomienda el tratamiento antibiótico prolongado en aquellos pacientes con una infección bronquial crónica por otros MPP que además presenten al menos 2 exacerbaciones o una hospitalización el año previo o un deterioro marcado de la función pulmonar o un deterioro de la calidad de vida evidenciado por un incremento del volumen, la purulencia del esputo, la disnea o la tos.

**Recomendación consistente. Calidad de evidencia moderada.** Debido tanto a la elevada efectividad (reducción significativa de la carga bacteriana, disminución de la inflamación local, mejora la calidad de vida y disminución del número de agudizaciones), y seguridad (altas concentraciones del antibiótico en el lugar de la infección con mínimos efectos secundarios sistémicos y menor tasa de resistencias) se recomienda la utilización de antibióticos inhalados frente a las administraciones sistémicas.

Autores/Nombre del estudio (año)	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión y exclusión	Fármaco; posología Dispositivo de inhalación (clase)	Control	Posología Duración	Bacteria	Resultados	Seguridad
Stockley (1985) <sup>1</sup> ; Hill (1986) <sup>2</sup> ; Hill (1988) <sup>3</sup>	Tres estudios abiertos	6 (6 con antibiótico inhalado) <sup>1</sup> ; 33 (3 con inhalado) <sup>2</sup> ; 10 (5 con inhalado) <sup>3</sup>	Pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ y esputo purulento tras fracaso del tratamiento con amoxicilina oral	Amoxicilina inhalada (formulación iv); 500 mg, 2 veces al día Nebulizador no especificado <sup>2</sup> , jet (Bard Inspiron Mini-Neb) <sup>1,3</sup>	Tratamiento sintomático	Continua 4 meses	Cualquier MPP	↓ Volumen y purulencia del esputo; ↓ elastasa neutrofílica; ↑ flujo espiratorio máximo	No efectos secundarios
Orriols (1999)	Multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado	15 (7 con antibiótico inhalado)	Pacientes adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ, con ≥ 3 esputos positivos para PA en el año previo al inicio del estudio, tratados con al menos un ciclo de ciprofloxacino en los 3 meses previos por una exacerbación	Ceftazidima (formulación iv); 1 g/12 h y tobramicina (formulación iv) 100 mg/12 h Nebulizador jet (System 22 Acorn)	Tratamiento sintomático	Continua 12 meses	PA	↓ Número de hospitalizaciones y días de ingreso hospitalario; no erradicación de PA; no diferencias en FEV <sub>1</sub> , FVC ni toma de antibióticos orales	↑ Tos, broncoespasmo, disnea; no aumento de resistencias de PA; no efectos secundarios renales ni auditivos
Barker (2000)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	74 (37 con tobramicina y 37 con placebo)	Inclusión: pacientes ≥ 18 años, con bronquiectasias diagnosticados por TC y esputo purulento con > 10 <sup>4</sup> UFC/g de PA. Exclusión: pacientes con FQ, ABPA,	TNS; 300 mg, 2 veces al día Nebulizador jet (PARI LC Plus)	Placebo	1 ciclo <i>on-off</i> de 4 semanas Duración del estudio: 8 semanas	PA	↓ UFC de PA en esputo (erradicación de PA en un 35%); mejoría del estado general; no cambios significativos en el FEV <sub>1</sub>	↑ Disnea, sibilancias, dolor torácico; aparición de resistencias a tobramicina en el 11% de pacientes

			exacerbación que precisara tratamiento médico o haber recibido antibióticos en las dos semanas anteriores al inicio del estudio						
Drobnic (2005)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, con un mes de lavado	30	Inclusión: pacientes adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticados por TCAR y con $\geq 3$ esputos con PA en los 6 meses anteriores al inicio del estudio. Exclusión: pacientes con alergia a tobramicina, PA en esputo resistente a tobramicina o creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL	Tobramicina, inhalada (formulación iv); 300 mg, 2 veces al día Nebulizador jet (System 22 Acorn)	Placebo Nebulizador jet	Continuo; 2 ciclos de 6 meses cada uno, con un mes de lavado entre ellos Duración del estudio: 13 meses	PA	↓ Número de hospitalizaciones y días de ingreso hospitalario; ↓ nº de UFC de PA en esputo; no diferencias en calidad de vida, nº de exacerbaciones, toma de antibióticos y función pulmonar; no aumento de resistencias a PA	Broncoespasmo en el 10% de pacientes
Scheinberg (2005)	No aleatorizado	41	Inclusión: pacientes $\geq 18$ años, con bronquiectasias diagnosticados por TCAR, con esputo purulento, antecedentes de PA en esputo y $\geq 4$ ciclos de antibióticos por exacerbación en el año previo, incluyendo un ciclo con antibióticos iv.	TNS; 300 mg, 2 veces al día Nebulizador jet (PARI LC Plus)	Placebo	3 ciclos <i>on-off</i> de 2 semanas, seguidos de 40 semanas de seguimiento Duración del estudio: 52 semanas	PA	Mejoría clínica y en el CRSG; erradicación de PA en el 22%	Tos, broncoespasmo; resistencia a tobramicina en el 5% de pacientes

			Exclusión: pacientes con toma previa de TNS, con tabaquismo activo en los 6 meses previos al inicio del estudio, toma de antibióticos en las dos semanas previas o toma de cualquier fármaco en investigación las 4 semanas previas; pacientes con FQ o ABPA, alergia a aminoglucósidos, antecedentes de enfermedad renal o cáncer, hallazgos radiológicos inexplicables						
Steinfort (2007)	No aleatorizado	18	Inclusión: pacientes con bronquiectasias o EPOC grave con aislamientos repetidos de bacterias Gram negativas multirresistentes en esputo con los siguientes criterios: muchas exacerbaciones o exacerbaciones que hayan requerido ingreso hospitalario, dificultad para el control de síntomas	COL inhalada; 30 mg, 2 veces al día Tipo de nebulizador no especificado	Tratamiento sintomático	Continua Duración media del tratamiento inhalado: 41 meses	Bacilos Gram negativos multirresistentes en esputo	Mejoría de CVRS; declive menos pronunciado de la función pulmonar	No efectos secundarios; no resistencia a COL

			y gran volumen de esputo entre exacerbaciones						
TR02-107 (2009)	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	64 (44 con amikacina y 20 con placebo)	Inclusión: pacientes $\geq 18$ años, con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticadas por TCAR, con infección broncopulmonar crónica por PA, con una $SaO_2 \geq 90\%$ y capaces de expectorar $\geq 0,5$ g de esputo Exclusión: pacientes con FQ, ABPA, aspiración de cuerpo extraño, infección pulmonar por TB o por MNT, trasplantados pulmonares, $FEV_1 < 50\%$ del teórico, toma de antibióticos las 4 semanas antes del estudio, cirrosis biliar primaria con hipertensión pulmonar	Amikacina liposomal inhalada; 280 mg o 560 mg, una vez al día Nebulizador de malla (eFlow)	Placebo	1 ciclo de 4 semanas seguido de 28 días de seguimiento Duración del estudio: 8 semanas	PA	Resultados no publicados	Resultados no publicados
Dhar (2010)	No aleatorizado, retrospectivo	19	Inclusión: pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticadas por TCAR que recibieron	COL inhalada; 1-2 millones de U, 2 veces al día Nebulizador jet (no especificado)	Tratamiento sintomático	Continuo Duración media del tratamiento 21,2 meses	PA	↓ Frecuencia de exacerbaciones y de hospitalizaciones; ↓ volumen de esputo y aislados de PA en esputo	No efectos secundarios

			tratamiento con COL durante un mínimo de 6 meses Exclusión: tratamiento crónico con azitromicina el mes previo					(erradicación de PA en un 16%); no diferencias en el FEV <sub>1</sub>	
Murray (2014)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	65 (27 con gentamicina y 30 con placebo)	Inclusión: pacientes adultos clínicamente estables con bronquiectasias diagnosticadas por TCAR, con infección bronquial crónica, con ≥ 2 exacerbaciones el año previo y con un FEV <sub>1</sub> > 30% del teórico Exclusión: pacientes con FQ, enfermedad pulmonar activa (TB, sarcoidosis, ABPA), EPOC, asma mal controlado, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, alteraciones vestibulares o hipersensibilidad a aminoglucósidos	Gentamicina inhalada, (formulación iv); 80 mg, 2 veces al día Nebulizador jet (Ventstream)	Placebo	Continuo 12 meses	Cualquier MPP	↓ de las UFC de MPP; ↑ erradicación bacteriana; ↓ purulencia del esputo; ↓ inflamación de las vías aéreas; ↓ del número de exacerbaciones; ↑ tolerancia al ejercicio; mejoría en la puntuación de los cuestionarios de Leicester y CRSG; no diferencias en FEV <sub>1</sub> , FVC y FEF <sub>25-75%</sub>	Broncoespasmo en el 21,9% (con dos exclusiones del estudio); elevación de las concentraciones séricas de gentamicina, que precisaron reducción de dosis en un paciente, no resistencias de PA a gentamicina; no nefrotoxicidad ni ototoxicidad
Wilson (2013)	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	124 (60 con ciprofloxacino y 64 con placebo)	Inclusión: pacientes ≥ 18 años, con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticadas por	Ciprofloxacino en polvo seco inhalado; 32,5 mg, una vez al día	Placebo	1 ciclo de tratamiento de 4 semanas, seguido de	Cualquier MPP	↓ de las UFC de MPP; ↑ erradicación bacteriana; ↓ volumen y	Resistencia a ciprofloxacino en el 10% de los pacientes; no aumento de

	con placebo		TCAR, con $\geq 2$ exacerbaciones que precisaron antibióticos sistémicos o una hospitalización con antibióticos iv el año previo, estables clínicamente en los 30 días previos al inicio del estudio y en cuyo esputo ( $\geq 5$ ml) creciesen MPP. Exclusión: pacientes con infección activa por MNT, hemoptisis significativa, uso de antibióticos nebulizados de mantenimiento o empleo de antibióticos sistémicos por exacerbación las 4 semanas previas a la aleatorización	Inhalador de polvo seco (T-326)		12 semanas de seguimiento Duración del estudio: 16 semanas		purulencia del esputo; $\downarrow$ neutrófilos séricos totales; no diferencias en las concentraciones séricas de PCR; no mejoría del FEV <sub>1</sub> ; no disminución de exacerbaciones; no diferencias en el CRSG	efectos secundarios
Serisier/Estudio ORBIT-2 (2013)	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	42 (20 con ciprofloxacino y 22 con placebo)	Inclusión: pacientes adultos clínicamente estables con bronquiectasias diagnosticadas por TAC, con infección bronquial crónica por PA, con $\geq 2$ exacerbaciones que precisaran	Ciprofloxacino liposomal con ciprofloxacino no liposomal inhalado; 150 mg (liposomal), 60 mg (no liposomal), una vez al día Nebulizador	Placebo	3 ciclos <i>on-off</i> de 4 semanas Duración del estudio: 24 semanas	PA	$\downarrow$ de las UFC de PA; $\downarrow$ del número de exacerbaciones; $\uparrow$ tiempo a la primera exacerbación por protocolo; no diferencias en FEV <sub>1</sub> , CRSG, test de marcha	No aumento de efectos secundarios, no aparición de resistencias a PA



			antibióticos el año previo y con al menos un cultivo de PA sensible a ciprofloxacino Exclusión: pacientes con FQ, aspergilosis broncopulmonar o infección por MNT	jet (PARI LC Sprint)				de 6 minutos	
Haworth/Estudio Promis (2013)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	144 (73 con COL y 71 con placebo)	Inclusión: pacientes $\geq 18$ años clínicamente estables con bronquiectasias diagnosticadas por TC, con $\geq 2$ cultivos de esputo con PA en los 12 meses previos al inicio del estudio y un cultivo con PA en la visita de aleatorización	COL inhalado; 1 millón de U, dos veces al día Nebulizador de malla (I-neb)	Placebo	Continuo 6 meses	PA	No diferencias en el tiempo medio a la primera exacerbación, excepto en los pacientes adherentes (que tomaron $\geq 80\%$ de las dosis); $\uparrow$ CRSG; $\downarrow$ de las UFC de PA	No efectos secundarios significativos; no resistencias a PA, no aparición de patógenos emergentes
Barker/Estudios AIR-BX 1 y AIR-BX 2 (2014)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, seguido de un estudio abierto	266 en AIR-BX1 (134 con AZLI y 132 con placebo) y 274 en AIR-BX2 (136 con AZLI y 138 con placebo)	Inclusión: pacientes $\geq 18$ años, con bronquiectasias no asociadas a FQ diagnosticadas por TAC, crecimiento de bacterias Gram negativas en muestras de esputo o broncoscopia (excluyendo <i>H influenzae</i> ), expectoración crónica, FEV <sub>1</sub> $\geq 20\%$ postbroncodilatador y ausencia de	AZLI; 75 mg, 3 veces al día Nebulizador de malla (eFlow)	Placebo	2 ciclos <i>on-off</i> de 4 semanas, seguido de un estudio abierto de 4 semanas y de otras 8 semanas de seguimiento Duración de cada estudio: 28 semanas	Cualquier bacteria Gram negativa, excepto <i>H influenzae</i>	No diferencias en el CCVB-R en la semana 4 en el AIR-BX1, pero sí en el AIR-BX2; no diferencias en ninguno de los estudios en el CCVB-R en la semana 12; no reduce el tiempo a la primera exacerbación; $\downarrow$ de las UFC de los MPP	$\uparrow$ N° de efectos adversos (disnea, tos y aumento del volumen de esputo) respecto a placebo; $\uparrow$ retirada del estudio de los pacientes con AZLI por efectos adversos

			infiltrados radiológicos de reciente aparición. Exclusión: hospitalización dentro de las dos semanas previas al inicio, hospitalización previa por hemoptisis, tratamiento previo por exacerbación o hemoptisis las dos semanas previas al inicio, inhalación previa de AZLI, tratamiento con oxígeno > 2 lpm, tratamiento activo frente a MNT o TB en el año previo						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup>De Stockley et al (1985); <sup>2</sup>De Hill et al (1986); <sup>3</sup>De Hill (1988)

FQ: fibrosis quística; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; iv: intravenosa; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; TAC: tomografía computarizada; UFC: unidades formadoras de colonias; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; TNS: solución de tobramicina para inhalación; CRSG: cuestionario respiratorio de Saint George; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COL: colistimetato de sodio; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; TB: tuberculosis; MNT: micobacterias no tuberculosas; PCR: proteína C reactiva; AZLI: aztreonam lisina para inhalación; CCVB-R: cuestionario de calidad de vida de bronquiectasias, dominio respiratorio

## Referencias

Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. Clin Ther. 1985;7:593-9.

Hill SI, Morrison HM, Burnett D, et al. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. Thorax. 1986;41:559-65.

- Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax*. 1986 Jul;41(7):559-65
- Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999 Jul;93(7):476-80.
- Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, Boersma WG, De Soyza A, Shao L, Zhang J, Haas L, Lewis SA, Leitzinger S, Montgomery AB, McKeivitt MT, Gossage D, Quittner AL, O'Riordan TG. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):738-49.
- Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):39-44
- Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1420-6.
- Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*. 2007;37:495-8.
- Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2010;65:553.
- Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):491-9.
- Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, Alder J, Reimnitz P, Hampel B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J*. 2013 May;41(5):1107-15.
- Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, Cipolla D, Bruinenberg P, Gonda I; ORBIT-2 investigators. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013 Sep;68(9):812-7.
- Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr 15;189(8):975-82.
- Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Dalen J, Wells CD, Quan J. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481-5.

<b>Pregunta PICO 3. Tratamiento con macrólidos</b>	
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase estable
<b>Intervención</b>	Tratamiento con macrólidos durante al menos 3 meses.
<b>Comparación</b>	Placebo
<b>Desenlaces</b>	Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Cambios en la función pulmonar ((FEV <sub>1</sub> y FVC) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Volumen de esputo (ml) y purulencia Erradicación de patógenos (patógeno y %) Aislamiento de nuevos patógenos (patógeno y %) Aparición de resistencias a macrólidos u otros antibióticos (%) Aparición de efectos adversos (tipo y %)

**Preguntas clave:**

1. ¿Doy o no macrólidos?
2. Si los doy, ¿cuál de ellos?
3. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?
4. ¿Cuánto tiempo?
5. ¿Qué dosis?
6. ¿Tratamiento continuo o durante determinados meses al año (al menos 6 meses)?
7. ¿Tengo que hacer pruebas previas?, ¿Cuáles?
8. ¿Tengo que hacer pruebas en el seguimiento?, ¿Cuáles?

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 3. Tratamiento con macrólidos

**Recomendación consistente. Calidad de la evidencia elevada.** Se recomienda en los pacientes con BQ en fase de estabilidad clínica pero con al menos dos agudizaciones anuales a pesar del tratamiento de base correcto

Estudio (año)	Tipo de estudio	Nº	Criterio inclusión	Comparativa	Resultados finales (primero variable principal) (A versus B/C)
Won et al.	ECA	141	> 18 años, al menos una exacerbación que requiera antibioterapia en el año, previo, diagnóstico de BQ por TC, firma del consentimiento informado	A. Acitromicina 500mg/d, L-X-V versus B. Placebo Duración: 6-12 meses	<p>A LOS 6 MESES</p> <p>Cambio significativo del valor absoluto de FVC postbroncodilatador (<math>p &lt; 0,007</math>)</p> <p>Concentración de la PCR (<math>p &lt; 0,06</math>)</p> <p>Reducción en el número de neutrófilos (<math>p &lt; 0,022</math>) y eosinófilos (<math>p &lt; 0,038</math>) y en número de células epiteliales bronquiales (<math>p &lt; 0,025</math>)</p> <p>No se han encontrado cambios en otras variables funcionales, en el cuestionario de calidad de vida St. George, ni en datos del hemograma y otras células bronquiales</p> <p>A LOS 12 MESES</p> <p>Se han encontrado cambios significativos en los valores absolutos pre (<math>p &lt; 0,049</math>) y postbroncodilatadores de FVC (<math>p &lt; 0,026</math>)</p> <p>Se ha visto una reducción del número de células bronquiales epiteliales (<math>p &lt; 0,007</math>)</p> <p>No se han visto cambios significativos en otras variables funcionales, en el cuestionario de calidad de vida St. George, ni en datos del hemograma y otras células bronquiales</p>
Altenburg et al. (2013)	ECA	83	> 18 años con BQ diagnosticadas por	A. Acitromicina 250 mg/d	<p>Menor número de exacerbaciones en el grupo A (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>En un modelo mixto, se encuentra un incremento a los 3 meses, del</p>

			broncografía o TC	B. Placebo Duración: 12 meses	porcentaje del predicho del FEV1 en el grupo con acitromicina (p<0,047)  Los efectos secundarios gastrointestinales ocurren en el 40% del grupo A frente al 5% del placebo, pero ninguno tuvo que abandonar el tratamiento.  El 88% del grupo A desarrolló resistencia a macrólidos frente al 26% en el grupo placebo.
Serisier et al. (2013)	ECA	117	No fumadores en el momento del estudio, > 18 años con BQ, con >1 exacerbación en el año previo	A.Eritromicina 250 mg/12h B. Placebo  Duración: 12 meses divididos en 48 semanas con 4 semanas de lavado	Disminución en el número de exacerbaciones en el grupo de tratamiento (p<0,003), especialmente en el subgrupo con infección bronquial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (p<0,02)  La eritromicina reduce el peso/24 h del esputo (p<0,01)  La eritromicina reduce el declive del porcentaje del predicho del FEV1 (p<0,04)  El grupo con eritromicina desarrolló más resistencia a los macrólidos (p<0,001)
Shi et al (2014)	Metaanálisis	7 ECR + 6 estudios		A. Grupo macrólidos B. Grupo control  Duración >= 6 meses	Reducción número de exacerbaciones, sobre todo en el subgrupo de tratamiento de > o= 6 meses  No más efectos adversos que en grupo control

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; TC: Tomografía computarizada; BQ: Bronquiectasias; PCR: Proteína C reactiva.

## Referencias

Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):660-7.

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9.

Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, Biga S, Schlebusch S, Dash P, Bowler SD. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1260-7.

Shi ZL, Peng H, Hu XW, Hu JG. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Aug;28(2):171-8

	<b>Pregunta PICO 4. Tratamiento con corticoides inhalados (CI) (solos o en combinación con broncodilatadores [LABA]) en fase estable</b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase estable
<b>Intervención</b>	Tratamiento con CI (con/sin LABA) al menos 3 meses
<b>Comparación</b>	Principal: Placebo (o no utilizarlos) Otros comparadores: <i>versus</i> no utilizarlos CI a otras dosis y CI/LABA
<b>Desenlaces</b>	Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Cantidad de esputo (ml) Síntomas (disnea MRC, y tos LCQ) Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Función pulmonar ((FEV <sub>1</sub> y FVC%) Cambios en el perfil microbiológico (nombre, nuevos microorganismos,%) Beta dos de rescate (número de dosis) Efectos adversos

#### Preguntas clave:

1. ¿Doy o no CI?
2. Si los doy, ¿cuál de ellos?, ¿en combinación con LABA?
3. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?
4. ¿Cuánto tiempo?
5. ¿Qué dosis?
6. ¿Existe riesgo en la utilización de CI en pacientes con infección bronquial crónica?
7. ¿En qué orden se dan en relación a la fisioterapia, mucolíticos, antibióticos inhalados y otros fármacos?



## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 4. Tratamiento con esteroides inhalados con/sin broncodilatadores

**Recomendación moderada, nivel de la evidencia bajo.** No se recomienda el uso de corticoides inhalados de rutina, tan solo en los pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial, asma o broncorrea importante no controlable con otros tratamientos.

**Recomendación consistente, nivel de la evidencia moderado.** Se recomienda el empleo de beta adrenérgicos de acción corta (salbutamol o terbutalina) antes de la fisioterapia respiratoria para facilitar el drenaje de secreciones y del empleo de antibióticos inhalados

**Recomendación consistente, nivel de la evidencia moderado.** Se recomienda el uso de beta-adrenérgicos de acción prolongada en aquellos pacientes que cursen con obstrucción al flujo aéreo sintomática siempre y cuando las ventajas superen los efectos adversos, así como para permitir una reducción en la dosis de esteroides inhalados

Estudio	Tipo de estudio	Nº	Criterio inclusión	Comparativa	Resultados finales (primero variable principal) (A versus B/C)
Martínez-García et al (2012)	ECA	40	BQ por TCAR clínicamente activas con obstrucción al flujo aéreo	A. Formoterol-budesonida (18/640 mcg al día) versus B. Budesonida (1600 mcg al día) Duración: 12 meses	Mejoría de la calidad de vida (SGRQ) (-5,3 solo en el grupo B; p=0,005) Mejoría de la disnea (TDI 1,39 vs 0,1; p=0,001) Mayor número de días libres de tos (15.3% vs 3%; p=0,001) Menos dosis de beta dos a demanda (-3,3 vs -0,2; p=0,001) No cambios en parámetros funcionales No cambios en el perfil microbiológico No cambios en el número de agudizaciones Reducción de los efectos secundarios, n (12 vs 37; p<0.05) especialmente reducción de irritación faríngea, disfonía y boca seca
Martínez-García et al (2006)	ECA	93	BQ por TCAR clínicamente activas con obstrucción al flujo aéreo	A. Fluticasona 1000 mcg al día B. Fluticasona 500 mcg al día C. No corticoides inhalados Duración: 6 meses	Mejoría de la calidad de vida en el grupo B (SGRQ), (45.3 vs 35.3; p=0,005) Mejoría de la disnea solo en el grupo B (TDI +1.24; p=0.02) Menor producción de esputo en el grupo B (-9.7 ml; p=0.001) Más días sin tos en el grupo B (-24%; p=0.001) Menor uso de SABA en el grupo B (-2,72; p=0.001) No cambios en la función pulmonar No cambios en el número de exacerbaciones No cambios en el perfil microbiológico Más efectos secundarios en el grupo B vs A (19 vs 7; p=0.004) especialmente boca seca, irritación local y disfonía

Hernando et al (2012)	ECA	77	BQ por TCAR clínicamente activas	A.800 mcg de budesonida al día B. Placebo Duración: 6 meses	No cambios en la función pulmonar No cambios en la perfil microbiológico Disminución de eosinófilos en esputo (p=0.02) No cambios en moléculas séricas pro-inflamatorias No cambios en número o gravedad de exacerbaciones No cambios en la calidad de vida (SGRQ) No cambios en el score de síntomas respiratorios
Elborn et al (1992)	ECA	20	BQ por TCAR	A.1500 mcg de beclometasona al día B. Placebo Duración: 3 meses	Reducción de la cantidad de esputo (-18%; p=0.003) Mejoría del pico flujo espiratorio (p=0.03) y del FEV1 (p=0.03) Mejoría de la tos (p=0.02)
Tsang et al (2005)	ECA	86	BQ por TCAR	A.1000 mcg de fluticasona al día B. Placebo Duración: 6 meses	<b>Disminución del volumen de esputo de 24 horas (OR 2,5 (1,1-6))</b> Incremento del % de pacientes con tos (76,7 vs 60,5; p=0.03) No mejoría de otros síntomas No cambios en la función pulmonar <b>No cambios en el número de exacerbaciones</b> salvo aquellos con infección por <i>P. aeruginosa</i> (OR 13.3 (1.8-100.2)) No cambios en la purulencia del esputo Mejor respuesta en pacientes con mayor broncorrea (>30 ml día), mayor número de exacerbaciones (la menos dos año) y mayor purulencia del esputo.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución; SABA; Beta adrenérgico de acción corta; SGRQ; St George Respiratory Questionnaire; TDI: Transition Dyspnea Index.

#### Referencias:

Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med.* 2006 Sep;100(9):1623-32.

Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012 Feb;141(2):461-8

Hernando R, Drobic ME, Cruz MJ, Ferrer A, Suñé P, Montoro JB, Orriols R. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm.* 2012 Aug;34(4):644-50

Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 1992 Mar;86(2):121-4.

Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, Ooi CC, Yuen KY. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Sep;158(3):723-7.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 5. Técnicas de drenaje de secreciones

**Recomendación consistente, Evidencia Baja.** Se recomiendan en pacientes con bronquiectasias en fase estable con tos productiva. La elección de la técnica debe tener en cuenta la preferencia del paciente, su habilidad, comorbilidad y su interferencia en la vida diaria. Mejor dentro de un entrenamiento global de rehabilitación pulmonar realizándose al menos dos veces al día.

AUTORES (AÑO)	TIPO	PACIENTES	CRITERIOS INCLUSIÓN	COMPARATIVA	RESULTADO
Thompson et al 2002	Estudio Aleatorizado y cruzado	17	Pacientes con BQ productivas estables	Sesiones 2 veces al día durante 4 semanas: A)Ciclo activo (9pacientes) B)Flutter®(13 pacientes)	A y B, similares en cuanto a cantidad de esputo ( 26,6g vs23,5g), cuestionario de calidad de vida, pico espiratorio máximo y disnea medida por escala de Borg,  Mayor preferencia de los pacientes a tratamiento B
Patterson et al 2007	Estudio Aleatorizado y cruzado	20	Pacientes con BQ en agudización	Recibían antibióticos y sesiones dos veces al día, 10-14 días (entrenamiento 1sesión 30 min)  Acapella® (10pacientes)  Técnicas de drenaje habituales usadas( Flutter, PEP, Ciclo activo, Drenaje autógeno, nada)	Tratamiento A, mayor cantidad de secreción que B pero no significativa ( 5,8ml vs 3,2ml),. No cambios en función pulmonar, saturación de oxígeno ni disnea

Murray MP. y col., (2009)	ECA	20	<p>-BQ</p> <p>-Estabilidad clínica,</p> <p>-TCAR</p> <p>-No realizadores de fisioterapia</p>	<p>-A: Uso de OPEP- Acapella® con tres series de 10 respiraciones seguidas de 2-3 espiraciones forzadas dos veces al día 20-30 min durante tres meses.</p> <p>-B: Cuidados médicos estándar sin intervención de fisioterapia.</p>	<p>-No diferencia frecuencia de exacerbaciones.</p> <p>- Mejoría clínica calidad de vida (LCQ ySGRQ) en el grupo A.</p> <p>- No diferencias significativas en FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75%</sub></p> <p>-Aumento significativo volumen de esputo grupo A.</p> <p>- No se encuentran efectos adversos.</p>
Nicolini A. y col., (2013)	ECA	37	<p>-BQ Estabilidad clínica,</p> <p>-TCAR</p> <p>Expectoración diaria &gt;20 ml.</p> <p>-FEV<sub>1</sub> de 1 a 1.7 l.</p> <p>-Disnea II mMRC</p>	<p>-A: HFCWO Frecuencia 13-15 Hz, presión de 2 a 5 cmH<sub>2</sub>O 30 minutos dos veces al día cinco días/semana durante quince días.</p> <p>-B: Maniobras ETGOL, PEP, OPEP 45 minutos dos veces al día cinco días /semana durante quince días.</p> <p>-C: Cuidados médicos estándar.</p>	<p>-Mejoría calidad de vida medido CAT grupo A.</p> <p>- Mejoría significativa grupo A en FEV<sub>1</sub>, FVC comparado con control</p> <p>-Reducción de RV en grupo B</p> <p>-No diferencias entre grupos niveles PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub></p> <p>-Mejoría en síntomas como disnea, tos y esputo grupos A y B.</p> <p>-Aumento significativo volumen esputo grupos A y B.</p>

Svenningsen S. y col. (2013)	ECA	14	-BQ -TCAR	-A: PEP con Aerobika®, de 10 a 20 maniobras con el dispositivo seguido de 2 a 3 toses, cuatro veces al día durante tres semanas.  -B: No técnica de drenaje.	-No mejoría test de calidad de vida  - No diferencias significativas entre grupos en FEV <sub>1</sub> , FVC , TLC  -Mejoría significativa en grupo A facilidad expectoración y frecuencia tos.  - No se encuentran efectos adversos.
Figuereido PHS. y col. (2012)	ECA Aleatorizado, cruzado	9	-BQ. -Estabilidad clínica. -TCAR.  -Expectoración productiva.	- A: Una sesión con PEP Flutter® en sedestación 15 min seguido de maniobras de tos 5 min.  B- Una sesión con una PEP simulada con el mismo protocolo.  Periodo de lavado de una semana entre intervenciones	-Aumento significativo volumen de esputo grupos A y B  - No se encuentran efectos adversos.
Guimaraes FS. y col. (2012)	ECA Randomizado, cruzado	10	-BQ.  -Hallazgos radiológicos  -Expectoración productiva.	-A: Una sesión con PEP-Flutter® durante quince minutos con paciente sentado.  -B: Una sesión de ELTGOL sobre el pulmón afectado	-Reducción significativa de la FRC y tras la intervención A y B  - No variación FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, FEF <sub>25-75%</sub> , FVC, CI.  - Aumento del peso de esputo tras sesión en grupo B.

				<p>hasta el volumen residual.</p> <p>Periodo de lavado de una semana.</p> <p>-C: No intervención en quince minutos y posterior cinco minutos de tos activa.</p> <p>Previa a cada sesión administración de cinco minutos y sesión de tos activa.</p>	
Patterson y col ( 2005)	Estudio randomizado cruzado	20	<p>-BQ</p> <p>-Estabilidad clínica</p> <p>-Expectoración productiva</p>	<p>Grupos A y B: Una sesión 40 min con OPEP tipo Acapella® junto a técnicas de ciclo activo.</p> <p>-Grupo A: Dos sesiones de 30 minutos de Ciclo activo</p> <p>-Grupo B: Dos sesiones de 30 min de Acapella®</p>	<p>-No diferencias significativas peso esputo</p> <p>-Mayor número de pacientes prefirieron Acapella®</p>
Naparaju S y col. (2010)	Estudio randomizado cruzado	30	<p>-BQ</p> <p>-Expectoración mayor a 30 ml/día</p> <p>-Excluidos si</p>	<p>-Primer día: Instrucción OPEP Acapella® y técnicas de potenciación musculatura inspiratoria : Threshold®</p> <p>-Segundo día: OPEP o</p>	<p>-Diferencia significativa de volumen de esputo tras Acapella® -diferencia media 0.703 ml</p> <p>- Mayor sensación subjetiva de</p>

			hemoptisis, fracturas costales o infarto de miocardio reciente	Potenciación musculatura inspiratoria -Tercer día: Si segundo OPEP tercero Thershold <sup>®</sup> y vice versa	Aclaramiento de secreciones - No diferencias en cuanto confort entre ambos dispositivos
Lee Al y col (2015) Revisión sistemática	5 ECA de 51 estudios Controlados, paralelos y cruzados	105	-BQ -Estabilidad clínica	Objetivo Primario: Determinar los efectos de las técnicas de Aclaramiento mucociliar Determinar sin la ACTs son seguras para los pacientes Si las ACTs tienen efectos beneficiosos en cuanto a la fisiología y los síntomas	-Las ACTs pueden mejorar la expectoración de moco - Mejoran algunos parámetros de la función pulmonar -Mejoran la calidad de vida-Test de Leicester - Son técnicas seguras - No disminuye el número de agudizaciones pero no es conocido si influye en la duración de las mismas

**ECA:** Estudios clínicos Aleatorizado; **BQ:** Bronquiectasias; **TCAR:** TAC de alta resolución; **mMRC:** escala de disnea modificada de la MRC; **OPEP:** Presión espiratoria positiva oscilante; **LCQ:** Leicester Cough Questionnaire; **SGRQ:** St George's Respiratory Questionnaire ; **HFCWO:** Compresión torácica de alta frecuencia; **ELTGOL:** Espiración lenta con glotis abierta; **PEP:** Técnicas presión espiratoria positiva; CRF: capacidad residual funcional; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, FE<sub>25-75%</sub> Flujo meso espiratorios, CI: Capacidad Inspiratoria, **ACTs** Técnicas de Aclaramiento mucociliar.



## Referencias

- Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the Flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2002 May;57(5):446-8.
- Patterson JE, Hewitt O, Kent L, Bradbury I, Elborn JS, Bradley JM. Acapella versus 'usual airway clearance' during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis*. 2007;4(2):67-74.
- Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O, Bradbury I, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus Acapella. *Respiration* 2005 May; Jun; 72(3): 239-42
- Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009 Nov;34(5):1086-92.
- Naraparaju S, Vaishali K, Venkatesan P, Acharya V. A comparison of the Acapella and a threshold inspiratory muscle trainer for sputum clearance in bronchiectasis-A pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2010 Aug;26(6):353-7. doi: 10.3109/09593981003596616. PubMed PMID: 20658921
- Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2013 Apr 4;13:21
- Svenningsen S, Paulin G, Wheatley A, Pike D, Suggett J, McCormack D, et al. Oscillating positive expiratory pressure therapy in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Chest* 2013;144(741A):741.
- Figueiredo PH, Zin WA, Guimarães FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother Res Int*. 2012 Mar;17(1):12-20.
- Guimarães FS, Moço VJ, Menezes SL, Dias CM, Salles RE, Lopes AJ. Effects of ELTGOL and Flutter VPR1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Rev Bras Fisioter*. 2012 Apr;16(2):108-13.
- Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3

	<b>Pregunta PICO 6. Mucolíticos</b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase estable e hipersecreción bronquial crónica
<b>Intervención</b>	Mucolíticos (Bromhexina, erdoestina, Dnasa, N-acetilcisteina) al menos 30 días
<b>Comparación</b>	Principal: Placebo Otros comparadores: <i>versus</i> no utilizarlos
<b>Desenlaces</b>	Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Volumen de esputo (ml) Viscosidad (Likert 1-10) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Síntomas ( disnea [MRC], tos [LCQ]) Función pulmonar (FEV <sub>1</sub> , FVC, VR, CI) Efectos adversos
<b>Comentario /</b>	Hay una revisión Cochrane de RCT de 2014 con utilización de GRADE

#### Preguntas clave:

1. ¿Doy o no mucolíticos?
2. Si los doy, ¿cuál de ellos?, ¿Hay un mucolítico recomendable según la situación?
3. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?
4. ¿Cuánto tiempo?
5. ¿Qué dosis?
6. ¿Los doy junto con fisioterapia respiratoria?

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 6. Tratamiento con mucolíticos

**Recomendación débil, evidencia baja.** La evidencia existente es insuficiente para recomendar el uso rutinario de mucolíticos en pacientes con bronquiectasias

Autores (año)	Tipo de estudio	Nº	Criterios de inclusión	Comparativa	Resultados finales ( primero o variable principal)
<b>Bromhexina</b> Olivieri et al (1991)	ECA	45 (43placebo)	Adultos con BQ con exacerbación y expectoración >20ml	Bromhexina 30mg/12h, 15 días vs placebo	Bromhexina facilita y reduce la expectoración en un 21.5%  Mejora la auscultación pulmonar (p<0,05).  Aumento del FEV <sub>1</sub> en 184ml ( -149,76-517.75ml) .
<b>Erdosteína</b> Crisafulli et al 2007	Abierto Paralelo	15 (15 placebo)	Adultos con BQ estables y expectoración >30ml	Erdosteína 225 mg/12h + fisioterapia respiratoria 15 días vs placebo + fisioterapia respiratoria	Erdosteína mejora el FEV <sub>1</sub> en 200ml (40-360ml) y en un 4,5% (-3.11-12,11%) (p<0,05).  Aumenta el volumen de esputo mucoso (<0,05).
<b>rhDNasa</b> O`Donell et al (1998)	ECA	173 (176 placebo)	Adultos con BQ (RX,TC broncografía, o ≥ 2 episodios neumonía bacteriana en el mismo lóbulo)  FEV <sub>1</sub> entre 30-80% y expectoración >15ml	rhDNasa 2.5mg/12h 24semanas vs placebo	Mayor riesgo de exacerbaciones en grupo rhDNasa respecto a placebo (0,66 vs 0,56).  Deterioro del FEV <sub>1</sub> en -1,9% en el grupo rh Dnasa comparado placebo (p<0,05) .  Mayor riesgo de hospitalizaciones: OR 5,54 (0,25-123,08) en grupo rhDNasa vs 0 en placebo.  Más casos de "síndrome gripal" y producción de anticuerpos OR 28,19 (3,77 a 210,85) en el grupo rhDnasa.

Wilkinson et al 2014	4 estudios (incluye los 3 estudios previos)	528	Adultos con BQ	Bromhexina vs placebo versus placebo, 2 estudios RhDNase vs placebo (12 y 24 semanas) Erdosteína con fisioterapia vs fisioterapia sola	Pocos estudios con diferentes diseños. Sólo permite un análisis descriptivo de cada estudio. No hay evidencias para recomendar el uso mucolíticos en pacientes con BQ no FQ

ECA: estudio controlados con placebo y aleatorizados, BQ: bronquiectasias, RX: radiografía de tórax, TC: tomografía computarizada, FEV1: volumen espiratorio en el primer segundo, rhDNasa: DNasa recombinante humana, OR: odd ratio FQ: fibrosis quística

#### References:

Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration*. 1991;58(3-4):117-21.

Crisafulli E, Coletti O, Costi S, Zanasi E, Lorenzi C, Lucic S, Fabbri LM, Bertini M, Clini EM. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):2001-9.

O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998 May;113(5):1329-34.

Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 2;(5):CD001289.

	<b>Pregunta PICO 7. Agentes hipertónicas</b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase estable e hipersecreción bronquial crónica
<b>Intervención</b>	Agentes hiperosmolares (manitol, suero hipertónico) al menos 15 días
<b>Comparación</b>	Principal: Placebo Otros comparadores: <i>versus</i> no utilizarlos
<b>Desenlaces</b>	Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Volumen de esputo (ml) Viscosidad (Likert 1-10) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Síntomas (disnea [MRC], tos [LCQ]) Función pulmonar (FEV1 y FVC) Efectos adversos
<b>Comentario</b>	Hay una revisión Cochrane de RCT de 2014 con utilización de GRADE

#### Preguntas clave:

1. ¿Doy o no agentes hiperosmolares?
2. ¿Mejor manitol o suero fisiológico hipertónico? ¿Hay un agente hiperosmolar recomendable según la situación?
3. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?
4. ¿Cuánto tiempo?
5. ¿Qué dosis?
6. ¿Qué concentración de SSH es la más recomendable?
7. ¿Los doy junto con fisioterapia respiratoria o mucolíticos?
8. ¿Premedicación con broncodilatadores?

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA. Pregunta PICO 7. Tratamiento con sustancias hipertónicas

**Recomendación consistente, evidencia moderada.** Las sustancias hipertónicas se recomiendan en pacientes con bronquiectasias con expectoración espesa, superior a 10ml al día o con  $\geq 2$  exacerbaciones al año Se aconseja administrarlas precedidas de un broncodilatador de acción corta. Se debe realizar una prueba de tolerancia antes de su indicación, en la que no se observe una caída del FEV1 superior o igual al 10%

Autores (año)	Tipo de estudio	Nº	Criterios de inclusión	Comparativa	Resultados finales ( primero o variable principal)
<b>Manitol</b> Bilton D et al 2013	ECA	231(112 placebo)	Adultos con BQ (TCAR.) FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50% o $\geq$ 1l con Tolerancia a Manitol (No $\downarrow$ saturación de Oxígeno $\geq$ 10% o $\downarrow$ FEV <sub>1</sub> $\geq$ 20%)	Manitol 320mg/12 vs Manitol 50mg (placebo), 12 semanas 52 semanas estudio abierto	Reducción en 4.3 g del peso de esputo a las 12 semanas p<0 ,002) a favor del grupo placebo  Mayor uso de antibióticos (50 de 112 [45%]) en grupo placebo que en el grupo manitol (85 of 231 [37%]).(NS)  No diferencias en calidad de vida (SGRQ)  Un subgrupo de pacientes del grupo manitol mostró menos tapones mucosos en el TCAR a las 12 semanas  (p<0,048)
Bilton et al 2014 Manitol	ECA	233 (228 placebo)	Adultos con BQ FEV <sub>1</sub> $\geq$ 40% and $\leq$ 85% y $\geq$ 1L y puntuación SGRQ $\geq$ 30 y un mínimo de 2 exacerbaciones en el año previo y 4 en los 2	Manitol vs Placebo	Manitol no reduce exacerbaciones  (Tasa 0,92, p=0,31) aunque sí prolonga el tiempo hasta primera exacerbación (p=0,022).  Manitol mejora calidad de vida medida por SGRQ

<p>Hart A 2014</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>5 estudios</p> <p>(incluye los 2 estudios previos)</p>	<p>833</p>	<p>años previos</p> <p>Adultos con BQ</p>		<p>(-2,4 ) p=0,046</p> <p>Ventajas del manitol al aumentar tiempo hasta la primera exacerbación (tiempo medio hasta la exacerbación 165 vs 124 días, para manitol y placebo respectivamente (HR: 0.78, 95% IC: 0,63 to 0,96, P = 0,022).</p> <p>El número de días de antibióticos era significativamente menor para manitol (RR:0,76, 95%IC 0,58 a 1,00, P = 0,0496). Sin embargo la tasa anual de exacerbaciones no era diferente en los dos grupos</p> <p>El manitol mejora la calidad de (diferencia de medias (MD) -2.05; 95% IC -3.69 a -0.40).</p> <p>El análisis de efectos adversos no revela diferencias entre manitol y placebo (OR: 0.96; 95% IC 0,61 to 1,51).</p>
<p><b>Solución salina hipertónica</b></p> <p>Kellet et al</p> <p>2005</p>	<p>Estudio cruzado a 4 tratamientos</p>	<p>24</p>	<p>Adultos con BQ (TCAR) con dificultad para expectorar esputo espeso y 1 exacerbación en 6 meses previos. Toleraban el suero salino 7% no ↓FEV<sub>1</sub> de 10%)</p>	<p>Una sesión de 4 tratamientos con periodo de lavado de 1 semana</p> <p>1)CA</p> <p>2) Terbutalina nebulizada seguida 10min de CA</p>	<p>El SSH dreña más secreciones que el SSI (P &lt; 0,002), reduce la viscosidad (P &lt; 0,0002), así como que facilita la expectoración (p&lt;0,0001)</p> <p>Mejora discreta del FEV<sub>1</sub> (P = 0,043) y FVC (P= 0,011) entre los tratamientos a favor SSH</p> <p>El % de cambio respecto al basal superior en SSH</p>

<p>Kellet et al 2011</p>	<p>Estudio cruzado aleatorizado con placebo simple ciego.</p>	<p>32</p>	<p>Adulto con BQ con tolerancia a SSH (no↓FEV<sub>1</sub> 7%)</p>	<p>3) Terbutalina nebulizada seguido 10minnebulizado SSI(0.9%) y CA</p> <p>(4) Terbutalina nebulizada seguida de 10min de nebulizado SSH y CA</p> <p>Nebulizado HS (4 ml)/24h vs nebulizado 4ml SI 0.9% /24h ( placebo) durante 3 meses con periodo de lavado 1 mes</p>	<p>que SSI en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>: 15,1vs 1,8 (p &lt; 0,01)y FVC: 11,2 vs 0,7( p &lt; 0,01)</li> <li>-SGRQ mejora también significativamente respecto a la basal (SSH: 6,0, SSI: 12; p &lt; 0,05).</li> <li>-Reducción tasa anual de ciclos de antibióticos por pacientes SSH: 2,4, SSI: 5.4 y de visitas a urgencias por año (SSH: 2,1 vs SSI: 4,9 )</li> <li>-Mejora la viscosidad en esputo y facilidad para la expectoración (escala analógica)</li> </ul>
<p>Nicolson 2012</p>	<p>Estudio aleatorizado</p>	<p>40</p>	<p>Adulto con BQ (TCAR) 2 exacerbaciones previas por año en los 2 años previos. Tolerancia al SSH (FEV<sub>1</sub> no↓15%)</p>	<p>Nebulización SSH (6%) o SSI (0.9%)/12h durante12 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La tasa exacerbaciones y la mejoría clínica en calidad de vida es similar en ambos grupos.</li> <li>-FEV<sub>1</sub> aumenta en ambos grupos después de 6 meses (media de 90 ml) sin diferencia en los dos grupos (p&lt; 0,394).</li> <li>-FEF<sub>25-75%</sub> mejora en todos los puntos (la media de incremento a los 12 meses era de 187 ml, sin diferenciar en los dos grupos (p &lt; 0,705)-Reducción en la colonización en los dos grupos (p &lt;0,046).</li> </ul>



Hart et al 2014 Revisión sistemática	4 estudios (incluyen 3 previos)	113	Adultos con BQ	SSH vs SSI	Los estudios son limitados. NO permiten sacar conclusiones sólidas

ECA: estudio controlados con placebo y aleatorizados, BQ: bronquiectasias, TCAR tomografía computarizada, de alta resolución FEV1: volumen espiratorio en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, FEF<sub>25-75%</sub>: flujos meso espiratorios, CA: ciclo activo SGRQ: cuestionario respiratorio St George HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, RR: tasa de riesgo, OR: Odd ratio, SSH: suero salino hipertónico, SSI: suero salino isotónico,

#### Referencias:

Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, Thompson BR, Milne D, Charlton B; B301 Investigators.. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2013 Jul;144(1):215-25.

Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, O'Dochartaigh C, van Haren EH, Vidal LO, Welte T, Fox HG, Wu J, Charlton B; B-305 Study Investigators.. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1073-9.

Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 12;(5):CD002996.

Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1831-5.

Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005 Jan;99(1):27-31.

Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012 May;106(5):661-7.

	<b>Pregunta PICO 8. Entrenamiento muscular (programas de ejercicio)</b>
<b>Población</b>	Paciente adulto con bronquiectasias en fase estable
<b>Intervención</b>	Programas de ejercicio durante al menos 4 semanas
<b>Comparación</b>	Principal: Placebo Otros comparadores: <i>versus</i> no utilizarlos; entre diferentes programas de ejercicio
<b>Desenlaces</b>	Capacidad de esfuerzo (prueba de 6 minutos, incremental shuttle walking test u otra prueba de esfuerzo) Calidad de vida (Específico: QoL-B) e inespecíficos (SGRQ) Agudizaciones (Número y tiempo libre de agudizaciones) Volumen de esputo (ml) Síntomas (disnea [MRC y Borg], tos [LCQ], expectoración) Función pulmonar (PIM, PEM, FEV1 y FVC)

**Preguntas clave:**

1. ¿Es recomendable o no el entrenamiento muscular?
2. ¿Cuál es el programa de ejercicio más recomendable?
3. ¿Cómo se realizan el entrenamiento de la musculatura inspiratoria y periférica?
4. ¿A qué perfil de pacientes exactamente?
5. ¿Cuánto tiempo?
6. ¿Qué pauta (ciclos periódicos)?
7. ¿Mejor junto a fisioterapia respiratoria, mucolíticos o agentes hiperosmolares?

## Pregunta PICO 8. Entrenamiento muscular (programas de ejercicio)

**Recomendación consistente, evidencia moderada.** El entrenamiento muscular, dentro de programas de rehabilitación pulmonar (RP), se recomienda en pacientes estables, no fumadores y disnea mayor de 1 según mMRC.

Autores (año)	Tipo de estudio	Nº	Criterios de inclusión	Comparativa	Resultados finales ( primero o variable principal)
Liaw et al 2011	Estudio aleatorizado 1 tratamiento vs control	26	Adultos con BQ (TCAR) estables	A: EMI (13p) 30 minutos, 5 veces semana, 8 semanas B: Control (13p) Diferencias significativas de edad entre A y B	Al realizar ajuste estadístico por la diferencia de edad, solo observa mejora significativa en grupo A, en la Presión inspiratoria máxima y Presión espiratoria máxima
Newal et al 2005	Estudio aleatorizado 2 tratamiento vs control (no intervención)	32	Adultos con BQ (TCAR) estables descartaba pacientes con enfisema	A: RP + simulación EMI (RP-SEMI) (11p) B: RP+ EMI (RP-EMI) (12p) C: control (9p) RP: Programa de 8 semanas, 3 veces por semana de 45 min. Entrenamiento MMII al 80% del pico de la frecuencia cardíaca máxima. Cinta (15 min, cicloergómetro (15min) y escaleras (15 min). Ejercicio en casa: caminar 45min EMI: realizaba en domicilio, 2 veces al día 15 minutos durante 8 semanas	A y B mejoran significativamente la prueba de la caminata de carga progresiva. 96,7 metros (95% IC 59,6 a 133,7) y 124,5 metros (95% IC 63,2 a 185,9), respectivamente. Mejora la resistencia al ejercicio de 174,9% (95% IC 34,7 to 426,1) y 205,7% (95% IC 31,6 to 310,6). No diferencias en pico VO <sub>2</sub> en el ejercicio (1,96 con B, 0,35 con A vs -1.91ml/min/kg en control) Mejora significativa de la fuerza de músculos inspiratorios en el grupo B (↑21,4 cm H <sub>2</sub> O, 95% IC 9,3 to 33,4; p = 0,008) y A (↑12.0 cm H <sub>2</sub> O, 95% IC 1.1 a 22,9; p = 0,04), aunque la magnitud era similar (p = 0.220). Se mantenía la capacidad de ejercicio a los 3 meses de finalizar el entrenamiento en el grupo B pero no en el grupo A
Mandal et al 2012	Aleatorizado a 2 tratamiento Intervención vs Grupo control	35	Adultos con BQ estables (TCAR) y limitación al ejercicio y expectoración purulenta o mucopurulenta.	A. Grupo Control: Fisioterapia respiratoria (8 semanas) B. Grupo intervención Fisioterapia respiratoria +RP (8 semanas). FR: 10-30min /12h PEP oscilatoria (Acapella®) RP: ligero calentamiento y 30min (10min en diferentes aparatos) al 85% de VO <sub>2</sub>	B respecto a grupo control mejora a las 8 y 20 semanas: -La prueba de la caminata de carga progresiva en 56,7 m (p < 0,03) vs 80m p < 0,04) -La prueba de la marcha en 193,3 m (p < 0,01) vs 247,5m (p < 0,003) La puntuación de LCQ en 2,6 puntos (p < 0,001) vs 4,4 puntos (p < 0,001) SGRQ en 8 puntos (p < 0,001) vs 4 puntos (p < 0,001).

				maximo+ entrenamientos progresivo de brazos y piernas	
Lee et al 2014	Aleatorizado a 3 tratamientos	85	Adultos con BQ (TCAR) con disnea mMRC $\geq 1$ y $\geq 2$ exacerbaciones en el año previo durante 2 años	A: Ejercicio supervisado y revisión técnicas de drenaje de secreciones durante 8 semanas B: Control	El Grupo A respecto a B : -Mejora la prueba de la caminata de carga progresiva (diferencia de 62 m, 95% IC 24 to 101 m) y la prueba de la marcha de los 6 min (diferencia de 41 m, 95% IC 19 to 63 m), pero la mejoría no se mantiene a los 6 o 12 meses. -Reduce la disnea (p = 0,009) y fatiga (p = 0,01) pero no impacta en la tos (LCQ) -Reduce el número de exacerbaciones agudas (media de 1) vs (media de 2) a los 12 meses de seguimiento (p = 0,012) -Aumenta el periodo libre hasta primera agudización a los 8 meses (95% IC 7 a 9 meses) vs 6 meses (95%IC 5 to 7 meses), (p = 0,047).
Lee et al 2016 Revisión sistemática	4 Estudios (incluye 3 estudios de los previos)	164	Adultos con BQ estables	RP Entrenamiento con ejercicio físico (EF) 8 semanas	RP y EF iniciados en fase estable : -Mejora la prueba de la caminata de carga progresiva (diferencia de medias: 67m; 95% IC 52 to 82m) -Mejora calidad de vida (diferencia de medias - 4,65, 95% CI -6,7 a -2,6 puntos) inmediatamente después de la intervención, pero el beneficio no perdura 6 meses. EF, reduce exacerbaciones (media 2 versus 1, p=0,013). No efectos en la tos (LCQ) (diferencia de medias 1,3, 95% IC 15 -0,9 de 3,4 puntos) o síntomas psicológicos. RP que se inicia durante una exacerbación y que continúa al alta: No mejora la capacidad de ejercicio, calidad de vida ni reduce las exacerbaciones o mortalidad.
Zanini et al 2015	Estudio Retrospectivo	108	Adultos con BQ estables	PR, 15 sesiones 3 semanas, 30-40 min -Entrenamiento MMII con cicloergómetro o cinta (60-70% de frecuencia cardiaca máxima alcanzado	Después de PR, mejora significativa de 6MWD, y puntuaciones en TDI, y EQ-VAS (p < 0.001). Ser varón, FEV <sub>1</sub> /VC <70%, y tener >2 agudizaciones en el año previo eran factores independiente para predecir respuesta del PR en

				en 6MWD) -Entrenamiento MMSS con cicloergómetro de brazos o pesas ligeras -TD - EMI -Educacion	la mejoría en 6MWD
--	--	--	--	--	--------------------

RP: rehabilitación pulmonar EMI: entrenamiento musculatura inspiratoria, SEMI: simulación de EMI, MMII: miembros inferiores LCQ: Leicester Cough Questionnaire, SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, PEP: presión positiva espiratoria oscilatoria, MRCm: Medical Research Council modificada, VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno, EF: entrenamiento físico, IC: intervalo de confianza. PR: Programa de rehabilitación, 6MWD: prueba de la caminata de los 6 minutos, MMSS: miembros superiores, TD: técnicas de Drenaje, FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio en el primer segundo, FVC: capacidad forzada; TDI: índice de Disnea Transicional. EQ-VAS: Escala analógica de EuroQol, ,

### Referencias:

Liaw MY, Wang YH, Tsai YC, Huang KT, Chang PW, Chen YC, Lin MC. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2011 Jun;25(6):524-36.

Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005 Nov;60(11):943-8

Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, Turnbull K, Mac Quarrie S, Hill AT. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med.* 2012 Dec;106(12):1647-54

Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, Rautela L, Stirling RG, Thompson PJ, Holland AE. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2014 Apr 15;15:44.

Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016

Zanini A, Aiello M, Adamo D, Cherubino F, Zampogna E, Sotgiu G, Chetta A, Spanevello A. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. *Respiration.* 2015;89(6):525-33.

## ANEXO 4. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

*Referentes a estudios relativos a bronquiectasias no debidas a fibrosis quística del adulto publicados a partir de 1990 y divididos por epígrafes en el mismo orden que la normativa. Se descartan casos clínicos y editoriales.*

### EPIDEMIOLOGÍA - COSTES

-Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of Bronchiectasis. *Clin Pulm Med.* 2005;12:205-9.

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

-Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1805-7.

-Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):186-93.

-European Commission. Policy\_European Commission. [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm). [acceso 2 de mayo de 2016].

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

-Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a us health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11:299-304.

-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 Apr 12. [Epub ahead of print].

-Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tubercul Lung Dis* 2004; 8: 691-702.

-Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2015 Nov 5. pii: ERJ-01033-2015. doi: 10.1183/13993003.01033-2015.

-Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: Analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp*

Med 2010; 222: 237-242

## **FISIOPATOLOGÍA**

-Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6–15

-Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P et al. - Bronquiectasias, inflamación sistémica y factor de necrosis tumoral alfa: factores asociados. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(1):8-14.

-Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396-406.

-Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes. Macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax.* 1998;53:685-91.

-Watt AP, Brown V, Courtney J, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax.* 2004;59:231-6.

-Tsang KW, Chan K, Ho P, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest.* 2000;117:420-6.

-Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012 Jun;33(2):211-7.

-Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis. *Thorax* 2012;67:1006-1013.

-Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol.* 2013 Aug;55(1):27-34.

-Angrill J, Agustí C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1628-32.

-King PT, Hutchinson P, Holmes PW, et al. Assessing immune function in adult bronchiectasis. *Clin Exp Immunol.* 2006 Jun;144(3):440-6.

-Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12:820-4

-Chalmers JD, McHugh BJ, Doherty C et al. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2013 May;1(3):224-32.

## **ETIOLOGIA GENERAL**

-Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martinez MA, Girón R, Máiz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.

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

-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. Doi: 10.1111/resp.12832

-Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1215–1221.

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

-Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J, Rosales E, Pesci A, Restrepo MI, Torres A, Aliberti S. Etiology of Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. Ann Am Thorac Soc. 2015 ;12:1764-70

-Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A, García M, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. Chest. 2005;127:197-204.

-De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, et al. Genotype-Phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax. 2005;60:558-63

-Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:459-67.

-Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Bronchiectasis. Pulmonary complications of HIV. ERS Monogr 2014;66:247-252.

-Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest. 1999;116(4):1063–74.

-Olveira C, Padilla A, Martinez-Garcia MA, De la Rosa D, Girón R, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the historical Spanish Registry of Bronchiectasis. Arch Bronconeumol 2016 (in press).

## **BRONQUIECTASIAS Y EPOC**

-O'Brien CO, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635-642.



-Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznick RH, Wedzicha JA. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-407.

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

-Garcia-Vidal C, Almagro P, Román V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1072-8.

-Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122-36.

-Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2012; 61: 307-12

-Steward JI, Maselli DJ, Anzueto A. Clinical impact of CT radiological feature of bronchiectasis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A3656.

-Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, Ballestín J, Sánchez IV, Selma Ferrer MJ, Dalfo AR, Valdecillos MB. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 823-31

-Tulek B, Kivrak AS, Ozbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J* 2013; 20: 91-6

-Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH. COPD-related bronchiectasis; Independent impact on disease course and outcomes. *COPD* 2014; 00: 1-10

-Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JWJ, Mali WP, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax* 2015; 70: 725-32

-Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwistle JJ, Pavord ID, Brightling CE, Siddiqui S. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011; 140: 634-42

-Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, Perpiñá-Tordera M. Factors associated

with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011; 140: 1130-37.

-Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, Monsó E, Montón C. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 103.

-Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, Xu JF. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Scientific Reports* 5: 10961. DOI: 10.1038/srep10961

-Doria da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Corso Pereira M. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obst Pulm Dis* 2016; 11: 503-13

-Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, Sin DD, Coxson HO, Kirby M, Hogg JC, Raju R, Road J, O'Donnell DE, Maltais F, Hernandez P, Cowie R, Chapman KR, Marciniuk DD, FitzGerald JM, Aaron SD; Canadian Respiratory Research Network and the CanCOLD Collaborative Research group. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166745

-Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A; BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45:310-313

-Martinez-Garcia MA, Selma-Ferrer MJ, Navarro-Soriano C, Muñoz-Reina A. Bronchiectasis phenotype in COPD patients. *Clin Pulm Med* 2015; 22: 123-27

-Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obst Pulm Dis* 2015; 10: 1465-1475.

-Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 2016; DOI:10.1371/journal.pone.0150532

-Sadigov AS, Akhundov S. Bronchiectasis associated with COPD: does it increase the mortality rate in patients with severe disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 189;2014:A4257.

-Katsura H, Ogata M, Kida K. Factors determining outcome in elderly patients with severe COPD on long-term domiciliary oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 58: 195-201

## **BRONQUIECTASIAS Y ASMA**

-Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of High-Resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136: 1521-1528.

-Walker C, Gupta S, Hartley R, et al. Computerized tomography scans in severe asthma: Utility and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 42-47.

-Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996; 6: 199-206.

-Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188: 829-33.

-Paganin F, S enet erre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: Influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-114.

-Bumbacea D, Campbell D, Nguten L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 122-128.

-Kang HR, Choi GS, Park SJ, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbations. *Tuberc Respir Dis* 2014; 77: 209-214.

-Lujan M, Gallardo X, Amengual MJ, Bosque M, Mirapeix RM, Domingo C. Prevalence of bronchiectasis in asthma according to oral steroid requirement: Influence of immunoglobulin levels. *BioMed Research international* 2013; Article ID 109219. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/109219>.

## **ASPECTOS CLINICOS**

-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.

-AnwarGA, McDonnellMJ, 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.

## **ASPECTOS FUNCIONALES**

-Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996;9:1601–4.

-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.

-Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, Lin ZM, Zheng JP, Chen RC, Zhong NS. Characterization of lung function impairment in adults with bronchiectasis. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e113373.

### **CALIDAD DE VIDA**

-Oliveira C, Cordeiro da Costa J, Martinez-Garcia MA. Como valorar la gravedad y el pronóstico de las bronquiectasias. En: *Monografías de archivos de bronconeumología*. Update 2015 en Bronquiectasias. 10-18.

-Martínez-García MA, et al. 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.

-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.

-Murray MP, Turnbull K, Mac Quarrie S, Pentland JL, Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis BQ. *Eur Respir J* 2009; 34: 125–131

-Oliveira C, Oliveira G; Espildora F; Giron RM; Muñoz G; Quittner AL; Martinez-Garcia MA. Validation of a Quality of Life Questionnaire for bronchiectasis: Psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res*. 2014 May;23(4):1279-92.

-Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, Martínez-García MA. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry* 2014 May-Jun;36(3):277-83.

-Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, O'Riordan TG, Barker AF. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax* 2014;0:1–9.

-Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Muñoz G, Buxo M, de Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Giron R, et al. *Chronic Respiratory Disease*. In press. DOI: 10.1177/1479972316632005

-Mc Cullough AR, Tunney MM, Quittner AL, Elborn JS, Bradley JM, Hughes CM. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014,14:107.

-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.

-Courtney J, Kelly M, 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.

-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;122:2030-37.

-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.

-Girón RM, Fernandes G, Cisneros C, Gómez-Punter RM, Segrelles G, Ancochea J. Trastornos psicológicos y calidad de vida en pacientes con bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2013

-Hernández C, et al. Función pulmonar, CV y colonización bronquial en con BQ no FQ. *Med Clin* 2002;118:130-4.

-Wilson CB, et al Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with BQ. *Eur Respir J* -1997; 10: 1754–1760 .

-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 Jul 21. pii: respcare.03906. [Epub ahead of print]

-Martínez-García M A, Soler-Cataluña J J, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Tordera M. P. Clinical efficacy and safety of budesonide formoterol in non-cystic fibrosis BQ. *Chest Journal*. 2012, 141, 461–468.

-Spinou A, Fragkos KC, Lee KK, Elston C, Siegert RJ, Loebinger MR, Wilson R, Garrod R, Birring SS. The validity of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016 Aug;71(8):683-94.

### **ASPECTOS ANALITICOS**

-Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, Wilson R. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1998 Oct;12(4):820-4.

-Martínez-García M, Soler-Cataluña J, 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

-Hsieh MH, Fang YF, Chen GY, Chung FT, Liu YC, Wu CH, Chang YC, Lin HC. The role of the high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pulm Med*. 2013;2013:795140.

-Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Carratalá A, Yago M, Pastor MJ. Bronquiectasias, inflamación sistémica y factor de necrosis tumoral alfa: factores asociados. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):8-14

-Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in

non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 1;186(7):657-65.

-Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Jul;8(4):282-97.

-Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.

## **ASPECTOS RADIOLOGICOS Y SCORES**

-Dodd JD, Lavelle LP, Fabre A, Brady D. Imaging in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Apr; 36:194-206.

-Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics*. 2015; 35:1011-30.

-Tiddens HA, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis?. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1490-5.

-Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Bult N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. *Radiology*. 2014;273:597-605.

-Vult von Steyern K, Björkman-Burtscher IM, Geijer M. Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: an untangling review of the multitude of scoring systems. *Insights Imaging*. 2013 Dec;4:787-98.

-Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology*. 1993;188: 829–33.

-Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;6:437-44.

-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.

-Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, Ho JC, Chan PK, Lee JC, et al. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology*. 2002;225:663–72.

-Hill LE, Ritchie G, Wightman AJ, Hill AT, Murchison JT. Comparison between conventional interrupted high-resolution CT and volume multidetector CT acquisition in the assessment of bronchiectasis. *Br J Radiol*. 2010;83:67-70.

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

### **ASPECTOS ETIOLOGICOS**

-Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108(4):955-61.

-Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology*. 2002;7(1):63-6.

-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(2):739-45.

-Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. Ann Thorac Med*. 2011;6(3):131-6.

-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(4):1113-22

-Amorim A, Bento J, Vaz AP, Gomes I, de Gracia J, Hespanhol V, et al. Bronchiectasis: a retrospective study of clinical and aetiological investigation in a general respiratory department. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2015;21(1):5-10

-Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1680-6.

-Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 28 (10):1465-75.

-Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594-8.

-Amorim A, Gamboa F, Sucena M, Cunha K, Anciaes M, Lopes S, et al. Recommendations for aetiological diagnosis of bronchiectasis. *Rev port Pneumol* 2016: in press.

-Athanasio R. Airway disease: similarities and differences between asthma, COPD and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1335-43.

-Lee KH, Lee JS, Lynch DA, Song KS, Lim TH. The radiologic differential diagnosis of diffuse lung diseases characterized by multiple cysts or cavities. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26(1):5-12.

-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(5):1565-72.

-Ip M, Lauder IJ, Wong WY, Lam WK, So SY. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. *Respiration*. 1993;60(1):45-50.

-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(6):917-24

-Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SL, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. *Clin Med Res*. 2015;13(1):12-9

-Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-7.

-Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *Am J Roentgenol*. 1999;173(1):53-8.

-Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl. 1):i1–58

## **MICROBIOLOGIA**

-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 Nov;12(11):1602-11.

-Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114:1594–8.

-Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28:974–9.

-Ryall B, Davies JC, Wilson R, Shoemark A, Williams HD. *Pseudomonas aeruginosa*, cyanide accumulation and lung function in CF and non-CF bronchiectasis patients. *Eur Respir J*. 2008;32:740–7.

-Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rano 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.



-Caballero E, Drobnic ME, Pérez MT, Manresa JM, Ferrer A, Orriols R. Anti-Pseudomonas aeruginosa antibody detection in patients with bronchiectasis without cystic fibrosis. *Thorax*. 2001; 56:669-74.

-Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol*; 2013; 55:27–34.

-De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:650-5.

-Dickson RP, Huffnagle GB. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog*. 2015; 11:e1004923.

-Fernández-Olmos A, García-Castillo M, Maiz L, Lamas A, Baquero F, Cantón R. In vitro prevention of Pseudomonas aeruginosa early biofilm formation with antibiotics used in cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40:173-6.

-Fernández-Olmos A, García-Castillo M, Morosini MI, Lamas A, Máiz L, Cantón R. MALDI-TOF MS improves routine identification of non-fermenting Gram negative isolates from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2012; 11:59-62.

-Ferrer A, Llorenç V, Codina G, De Gracia J. Nocardiosis y bronquiectasias. ¿Una asociación frecuente? *Enf Infec Microbiol Clin*. 2005; 23:62-6.

-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.

-Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36:225-35.

-Høiby N. Antibodies against Pseudomonas aeruginosa in patients with bronchiectasis: helpful or harmful? *Thorax* 2001; 56:667-8.

-Huang YJ, Erb-Downward JR, Dickson RP, Curtis JL, Huffnagle GB, Han MK. Understanding the role of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease: principles, challenges, and future directions. *Transl Res*. 2016 pii: S1931-5244(16)30100-1

-Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, Greenberger PA, Kariuki B, Kita H, Kurup VP, Moss RB, Niven RM, Pashley CH, Slavin RG, Vijay HM, Wardlaw AJ. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129:280-91.

-Loebinger MR, Shoemark A, Berry M, Kemp M, Wilson R. Procalcitonin in stable and unstable patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2008; 5:155-60.

-Macià MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20:981-90.

-Máiz L, Girón R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:437.

-Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García M.A. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015; 89: 396-403.

-Morosini MI, García-Castillo M, Loza E, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Cantón R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J Clin Microbiol*. 2005.;43:4480-5.

-Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol*. 2010; 59:829-33.

-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.

-Nguyen LD, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. *Front Microbiol*. 2015; 6:89.

-Purcell P, Jary H, Perry A, Perry JD, Stewart CJ, Nelson A, Lanyon C, Smith DL, Cummings SP, De Soyza A. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiol*. 2014; 14:130.

-Purcell P, Jary H, Perry A, Perry JD, Stewart CJ, Nelson A, Lanyon C, Smith DL, Cummings SP, De Soyza A. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiol*. 2014; 14:130.

-Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, Burr LD, Serisier DJ. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:988-96.

-Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, Ennis M, Boucher RC, Wolfgang MC, Elborn JS. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:1118-26.

-Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis. *Thorax*. 2012; 67:1006-13.

-Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1998;12:820-4.

## **PRONOSTICO Y SCORES MULTIDIMENSIONALES**

-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;32:1565–72.

-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 Nov;12(11):1602-11.

-Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Loebinger MR, Wilson R, Hansell DM. Pulmonary hypertension in patients with bronchiectasis: prognostic significance of CT signs. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):1300-4.

-Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997 Dec;10(12):2784-7.

-De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J, Dupont LJ, Fardon TC, Rutherford RM, Hill AT, Chalmers JD. Bronchiectasis Rheumatoid overlap syndrome (BROS) is an independent risk factor for mortality in patients with bronchiectasis: A multicentre cohort study. *Chest*. 2017 Jan 13. pii:S0012-3692(17)30009-0. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.024. [Epub ahead of print]

-McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Wilson R, Loebinger MR, Skrbic D, Obradovic D, De Soyza A, Ward C, Laffey JG, Rutherford RM, Chalmers JD. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016 Dec;4(12):969-979.

-Tang X, Bi J, Yang D, Chen S, Li Z, Chen C, Wang G, Ju M, Wang J, Wang Y, Gong R, Bai C, Zhuo H, Jin X, Song Y. Emphysema is an independent risk factor for 5-year mortality in patients with bronchiectasis. *Clin Respir J*. 2015 Dec 10. doi: 10.1111/crj.12432. [Epub ahead of print]

-Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):482-9..

-Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):287-96.

-Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):843-9.

-Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, Karabiyikoglu G. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007 Jul;101(7):1390-7.

-Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1293-6.

-Kolbe J, Wells AU. Bronchiectasis: a neglected cause of respiratory morbidity and mortality. *Respirology*. 1996 Dec;1(4):221-5. Review.

-Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, de Gracia J, Vendrell M, Prados-Sánchez C, Grambicka G, Corso Pereira M, Lundgren FL, Fernandes De Figueiredo M, Arancibia F, Rached SZ. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 18;12:275-284.

-McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, Ward C, Laffey JG, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Skrbic D, Obradovic D, Cowman S, Loebinger MR, Rutherford RM, De Soyza A, Chalmers JD. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*. 2016 Aug 11. pii: thoraxjnl-2016-208481. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208481. [Epub ahead of print]

-Guan WJ, Chen RC, Zhong NS. The bronchiectasis severity index and FACED score for bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):382-4.

-Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):482-9.

-Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015 Mar 31;9:46-51

-Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):576-85.

-Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, Oliveira C. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014 May;43(5):1357-67. -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.

-Rosales-Mayor E, Polverino E, Raguer L, et al. Comparison of two prognostic (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *Plos One* 2017 (in press)

## **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN BRONQUIAL**

-Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2016 Nov;10(6):731-739.

-Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, Boersma WG, De Soyza A, Shao L, Zhang J, Haas L, Lewis SA, Leitzinger S, Montgomery AB, McKeivitt MT, Gossage D, Quittner AL, O'Riordan TG. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Sep;2(9):738-49.

-Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Apr 15;189(8):975-82.

-Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, Cipolla D, Bruinenberg P, Gonda I; ORBIT-2 investigators.. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013 Sep;68(9):812-7.

-Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, Alder J, Reimnitz P, Hampel B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J.* 2013 May;41(5):1107-15.

-Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):491-9. doi: 10.1164/rccm.201005-0756OC.

-Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest.* 2005 Apr;127(4):1420-6.

-Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):39-44.

-Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Daltsen J, Wells CD, Quan J. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481-5.

-Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999 Jul;93(7):476-80.

-Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jun;155(6):2024-9. PubMed PMID: 9196111. 98: Crowther Labiris NR, Holbrook AM, Chrystyn H, Macleod SM, Newhouse MT. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1711-6.

-Couch LA. Treatment With tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2001 Sep;120(3 Suppl):114S-117S.

-Hnin K, Nguyen C, Carson KV, Evans DJ, Greenstone M, Smith BJ. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 13;(8):CD001392.

-Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD001392.

-Wurzel D, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Masters IB, Chang AB. Short courses of antibiotics for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD008695.

-Fjaellegaard K, Sin MD, Browatzki A, Ulrik CS. Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults - A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2016 Aug 9. pii: 1479972316661923. [Epub ahead of print]

-Currie DC, Garbett ND, Chan KL, Higgs E, Todd H, Chadwick MV, Gaya H, Nunn AJ, Darbyshire JH, Cole PJ. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med*. 1990 Aug;76(280):799-816.

-Rayner CF, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother*. 1994 Jul;34(1):149-56.

-Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 1;186(7):657-65.

-Mandal P, Sidhu MK, Donaldson LS, Chalmers JD, Smith MP, Turnbull K, Scott J, Hill AT. Eight-weekly intravenous antibiotics is beneficial in severe bronchiectasis. *QJM*. 2013 Jan;106(1):27-33.

## MACROLIDOS

-Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, Lin ZM, Zhong NS, Chen RC. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 6;9(3):e90047.

Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, Ya-Nan Y, Si-Te F. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Oct;29(1):80-8.

-Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014 Apr;19(3):321-9.

-Shi ZL, Peng H, Hu XW, Hu JG. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Aug;28(2):171-8.

-Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2015 Mar 27;15:160.

-Hare KM, Grimwood K, Chang AB, Chatfield MD, Valery PC, Leach AJ, Smith-Vaughan HC, Morris PS, Byrnes CA, Torzillo PJ, Cheng AC. Nasopharyngeal carriage and macrolide resistance in Indigenous children with bronchiectasis randomized to long-term azithromycin or placebo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Nov;34(11):2275-85. doi: 10.1007/s10096-015-2480-0.

-Liu J, Zhong X, He Z, Wei L, Zheng X, Zhang J, Bai J, Zhong W, Zhong D. Effect of low-dose, long-term roxithromycin on airway inflammation and remodeling of stable noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:708608. doi: 10.1155/2014/708608.

-Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, Burr LD, Serisier DJ. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Dec;2(12):988-96.

-Lourdesamy Anthony AI, Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology*. 2014 Nov;19(8):1178-82. doi: 10.1111/resp.12375.

-Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, Masters IB, Diaz A, McCallum GB, Mobberley C, Tjhung I, Hare KM, Ware

RS, Chang AB. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Oct;1(8):610-20.

-Diego AD, Milara J, Martinez-Moragón E, Palop M, León M, Cortijo J. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2013 Oct;18(7):1056-62.

-Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, Biga S, Schlebusch S, Dash P, Bowler SD. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1260-7.

-Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9.

-Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):660-7.

-Valery PC, Morris PS, Grimwood K, Torzillo PJ, Byrnes CA, Masters IB, Bauert PA, McCallum GB, Mobberly C, Chang AB. Azithromycin for Indigenous children with bronchiectasis: study protocol for a multi-centre randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2012 Aug 14;12:122.

-Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, Amsden GW. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med*. 2005;4(2):117-22. PubMed PMID: 15813663.

-Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, Ooi GC, Amitani R, Tanaka E. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):361-4. PubMed PMID: 10065682.

-Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1997 May;10(5):994-9.

## **BRONCODILADORES Y/O CORTICOIDES INHALADOS**

-Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD000996.

-Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;(6):CD010327.



-Kolbe J, Wells A, Ram FS. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000996. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000996. Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003572.

-Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002155. PMID: 11687145.

-Hernando R, Drobic ME, Cruz MJ, Ferrer A, Suñé P, Montoro JB, Orriols R. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm.* 2012 Aug;34(4):644-50. doi: 10.1007/s11096-012-9659-6. PubMed PMID: 22684355.

-Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012 Feb;141(2):461-8.

-Li XL, Cai SX, Zhao HJ, Dong LM, Shen XB, Liu LY, Hu GD. [Therapeutic effect of tiotropium bromide powder inhalation in patients with stable bronchiectasis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 May;30(5):1072-4.

-Guran T, Ersu R, Karadag B, Karakoc F, Demirel GY, Hekim N, Dagli E. Withdrawal of inhaled steroids in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther.* 2008 Dec;33(6):603-11.

-Mostafapour E, Mousavi SA, Shahmiri SS, Fereshtehnejad SM. Effects of combination of fluticasone propionate and salmeterol xinafoate on lung function improvement in patients with bronchiectasis. *Lijec Vjesn.* 2009 Nov;131 Suppl 6:8-11.

-Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med.* 2006 Sep;100(9):1623-32.

-Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, Tipoe GL, Ko C, Yan C, Lam WK, Chan-Yeung M. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax.* 2005 Mar;60(3):239-43.

-Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Khong PL, Leung R, Mak JC, Tipoe GL, Ko C, Lam WK. Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Nov;8(11):1301-7.

-Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology.* 1999 Dec;4(4):423-6.

-Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 1992 Mar;86(2):121-4.

-Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, Ooi CC, Yuen KY. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):723-7.

## **OTROS TRATAMIENTOS**

-Stockley R, De Soyza A, Gunawardena K, et al. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis. *Respir Med* (2013) 107, 524e533.

-Mandal P, Hill AT. Bronchiectasis: breaking the cycle of inflammation and infection. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar; 1(1):e5-6.

-De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):1021-32.

-Mandal P, Chalmers JD, Graham C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 455–463.

-Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 27;(1):CD007525.

-Corless JA, Warburton CJ. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002174.

-Steele K, Greenstone M, Lasserson JA. Oral methyl-xanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002734.

-Lasserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002162.

-Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002163.

-Kenny DT, Chang AB. Singing for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;(2):CD007729.

-Chalmers JD, Loebinger M, Aliberti S. Challenges in the development of new therapies for bronchiectasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Apr;16(6):833-50

-Bilton D, Loebinger MR, Wilson R. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: an evidence-base for new therapies. *Lancet Respir Med*. 2014 Dec;2(12):958-60.

## **NUTRICIÓN**

-Schols A M, Ivone M. Ferreira IM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society Statement. *Eur Respir J.* 2014 (6):1504-20.

-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. *JADA* 2012;112:1999–2006.

-Oliveira G, Oliveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement combined with pulmonary rehabilitation improves body composition, bone mineral density, muscle strength and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clinical Nutrition* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.10.001>

-Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, Karabiyikoglu G. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2007; 101, 1390–1397.

-Yılmaz D, Capan N, Canbakan S, et al. Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat-free mass index: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* (2015). DOI 10.1186/s12937-015-0020-5

-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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2015 00(00): 1-10, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20154135>

-Cano NJ.M, Pichard C, Roth H, Court-Fortune EI, Gerard-Boncompain M, Cuvelier A, and the the Clinical Research Group of the Societe Francophone de Nutrition Enterale et Parenterale. C-Reactive Protein and Body Mass Index Predict Outcome in End-Stage Respiratory Failure. *Chest* 2004; 126:540–546.

-Cano NJ.M, Pichard C, Court-Fortune I, et al, and the Clinical Research Group of the Societe Francophone de Nutrition Enterale et Parenterale. Survival of patients with chronic respiratory failure on long-term oxygen therapy and or non-invasive ventilation at home. *Clinical Nutrition* 34 2015. 739-744

-Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):335-40

-Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53–59.

-Oliveira G; García-Luna PP ; Pereira JL; Rebollo I; García-Almeida JM; Serrano P; Irlés JA; Muñoz-Aguilar A; Molina MJ; Tapia MJ. Recommendations of the GARIN Group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 2012;27:1837-1849.

-Ferreira IM1, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998. doi: 10.1002/14651858.CD000998.pub3.

## **REHABILITACIÓN RESPIRATORIA**

-Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 23;(11):CD008351.

-Lee AL, Williamson HC, Lorensini S, Spencer LM. The effects of oscillating positive expiratory pressure therapy in adults with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2015 Feb;12(1):36-46.

-Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jun 16. pii: S0003-9993(16)30246-5

-Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002166.

-Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Database Syst Rev*. 2011;(7):CD000045.

-Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, Lin ZM, Zheng JP, Chen RC, Zhong NS. Impulse oscillometry in adults with bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):657-65. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-280OC.

-Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, Rautela L, Stirling RG, Thompson PJ, Holland AE. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2014 Apr 15;15:44. doi: 10.1186/1465-9921-15-44..

-Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2013 Apr 4;13:21. doi: 10.1186/1471-2466-13-21. PubMed PMID: 23556995.

-Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, Turnbull K, Mac Quarrie S, Hill AT. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med*. 2012 Dec;106(12):1647-54. doi: 10.1016/j.rmed.2012.08.004.

-Guimarães FS, Moço VJ, Menezes SL, Dias CM, Salles RE, Lopes AJ. Effects of ELTGOL and Flutter VPR1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Rev Bras Fisioter*. 2012 Apr;16(2):108-13. English, Portuguese.

-Tambascio J, de Souza LT, Lisboa RM, Passarelli Rde C, de Souza HC, Gastaldi AC. The influence of Flutter®VPR1 components on mucus transport of patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1316-21. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.017.

- Paneroni M, Clini E, Simonelli C, Bianchi L, Degli Antoni F, Vitacca M. Safety and efficacy of short-term intrapulmonary percussive ventilation in patients with bronchiectasis. *Respir Care*. 2011 Jul;56(7):984-8. doi: 10.4187/respcare.01098.
- Liaw MY, Wang YH, Tsai YC, Huang KT, Chang PW, Chen YC, Lin MC. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2011 Jun;25(6):524-36. doi: 10.1177/0269215510391682.
- Figueiredo PH, Zin WA, Guimarães FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother Res Int*. 2012 Mar;17(1):12-20. doi: 10.1002/pri.507.
- Naraparaju S, Vaishali K, Venkatesan P, Acharya V. A comparison of the Acapella and a threshold inspiratory muscle trainer for sputum clearance in bronchiectasis-A pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2010 Aug;26(6):353-7. doi: 10.3109/09593981003596616.
- Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009 Nov;34(5):1086-92. doi: 10.1183/09031936.00055509.
- Patterson JE, Hewitt O, Kent L, Bradbury I, Elborn JS, Bradley JM. Acapella versus 'usual airway clearance' during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis*. 2007;4(2):67-74..
- Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2007;4(1):23-30.
- Maa SH, Tsou TS, Wang KY, Wang CH, Lin HC, Huang YH. Self-administered acupressure reduces the symptoms that limit daily activities in bronchiectasis patients: pilot study findings. *J Clin Nurs*. 2007 Apr;16(4):794-804.
- Patterson JE, Bradley JM, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques (incorporating postural drainage and vibration) versus test of incremental respiratory endurance. *Chron Respir Dis*. 2004;1(3):127-30.
- Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):943-8. PubMed PMID: 15994254
- Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the Flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2002 May;57(5):446-8..
- Bradley J, Moran F. Pulmonary rehabilitation improves exercise tolerance in patients with bronchiectasis. *Aust J Physiother*. 2006;52(1):65.
- Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O, Bradbury I, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus Acapella. *Respiration*. 2005 May-Jun;72(3):239-42.

-Conway JH, Fleming JS, Perring S, Holgate ST. Humidification as an adjunct to chest physiotherapy in aiding tracheo-bronchial clearance in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 1992 Mar;86(2):109-14.

## **MUCOLÍTICOS y AGENTES HIPEROSMOLARES**

-Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 12;(5):CD002996.

-Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 2;(5):CD001289.

-Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, O'Dochartaigh C, van Haren EH, Vidal LO, Welte T, Fox HG, Wu J, Charlton B; B-305 Study Investigators.. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1073-9.

-Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, Thompson BR, Milne D, Charlton B; B301 Investigators.. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2013 Jul;144(1):215-25.

-Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012 May;106(5):661-7. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.

-Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1831-5. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.

-Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Young IH. Effect of increasing doses of mannitol on mucus clearance in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):765-72.

-Crisafulli E, Coletti O, Costi S, Zanasi E, Lorenzi C, Lucic S, Fabbri LM, Bertini M, Clini EM. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):2001-9.

-Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005 Jan;99(1):27-31.

-Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Chan HK, Young IH. The 24-h effect of mannitol on the clearance of mucus in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2001 Feb;119(2):414-21.

-O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998 May;113(5):1329-34.

- Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Aug;154(2 Pt 1):413-7.

-Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration*. 1991;58(3-4):117-21.

-Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Chan HK, Bautovich G. Inhalation of dry 79atol 79atolog improves clearance of mucus in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1843-8..

### **COMPLICACIONES y COMORBILIDADES**

-Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Mullol J. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*. 2009 May;64(5):790-7.

-Guan WJ, Gao YH, Li HM, Yuan JJ, Chen RC, Zhong NS. Impacts of Co-Existing Chronic Rhinosinusitis on Disease Severity and Risks of Exacerbations in Chinese Adults with Bronchiectasis. *PloS One*. 2015 Sep;10(9):e0137348

-McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, Ward C, Mokoka M, Breen DP, O'Regan A, Gilmartin JJ, Bruzzi J, Rutherford RM. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2015 Jul;20(5):749-57.

-Mandal P, Morice AH, Chalmers JD, Hill AT. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respir.Med*. 2013; 107:1008–13.

-Giron Moreno RM, Fernandes Vasconcelos G, Cisneros C, et al. Presence of anxiety and depression in patients with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:415–420.

-Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JR, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial 79atologia79e79 and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013 Jan;68(1):39-47.

-Geri G, Dadoun S, Bui T, Del Castillo Pinol N, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Risk of infections in bronchiectasis during disease-modifying treatment and biologics for rheumatic diseases. *BMC Infect Dis*. 2011 Nov 2;11:304

-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.

### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Fan LC, Liang S, Lu HW, Fei K, Xu JF. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Dec 2;5:17382

Corless JA, Warburton CJ. Surgery vs non-surgical treatment for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002180

## **PROFILAXIS (VACUNACIÓN)**

-O'Grady KA, Grimwood K, Cripps A, Mulholland EK, Morris P, Torzillo PJ, Wood N, Smith-Vaughan H, Revell A, Wilson A, Van Asperen P, Richmond P, Thornton R, Rablin S, Chang AB. Does a 10-valent pneumococcal-Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine prevent respiratory exacerbations in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013

-Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006316.

Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006218.

-Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014-15 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:691-7.

-Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002733.

-Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization P. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59 (2010), pp. 1102–1106.

-Curcio D, Cane A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis* 2015;37:30-5.

-Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD006316.

-Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26(33):4284–9.



-Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, et al. Pneumococcal conjugate 81atologia81e in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2016 ;15(3):279-93

-Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal 81atologia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.

-Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Garcia Rojas A, Perez Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre vacunación anti-neumococica en el adulto con 81atologia de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:232–52.

-Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-7.

-Lavery KA, O'Neill B, Parker M, Elborn JS, Bradley JM. Expert patient self-management program versus usual care in bronchiectasis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(8):1194-201.

## **EDUCACIÓN**

-McCullough A, Thomas ET, Ryan C, Bradley JM, O'Neill B, Elborn S, Hughes C. Interventions for enhancing adherence to treatment in adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 18;(11):CD011023.

Lavery KA, O'Neill B, Parker M, Elborn JS, Bradley JM. Expert patient self-management program versus usual care in bronchiectasis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Aug;92(8):1194-201

## **TRATAMIENTO DOMICILIARIO**

-Bedi P, Sidhu MK, Donaldson LS, Chalmers JD, Smith MP, Turnbull KA, Pentland JL, Scott J, Hill AT. Prospective cohort study of the use of domiciliary intravenous antibiotics in bronchiectasis. *Primary Care Respiratory Medicine* (2014) 24, 14090; doi:10.1038/npjpcrm.2014.90; published online 23 October 2014.

-Chapman AL, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C et al. On behalf of the BSAC/BIA OPAT Project Good Practice Recommendations Working Group. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1053–1062.

-Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines*. *Clin Infect Dis*.2004;38:1651-72.

-Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 12. Art. No.: CD001917

-Goodfellow AF, Wai AO, Frighetto L, Marra C, Ferreira B, Chase L, et al. Quality of-Life assesment in an out patient parenteral antibiotic program. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1851-5.

-Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital based practice: a retrospective study describing experience and evolution over 10 years. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:407-13.

-Martínez-Meca A, San Juan D, Fernández Peñalba ML, Gómez de María I, Requeijo E, Merchán C, Viro MÁ, Girón R.M. Seguridad del tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en pacientes adultos con fibrosis quística. *Rev Patol Resp* 2008; 11(2): 61-66.

-Peláez-Cantero MJ, Madrid-Rodríguez A, Urda-Cardona AL, Jurado Ortiz A. Tratamiento antimicrobiano parenteral domiciliario: análisis prospectivo de los últimos 12 años. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(2):86-91.

-Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Percutaneous lines for delivering intravenous antibiotics in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD008243. DOI: 10.1002/14651858.CD008243.pub2

## **AGUDIZACIONES**

-Venning V, Bartlett J, Jayaram L. Patients hospitalized with an infective exacerbation of bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: Clinical, physiological and sputum characteristics. *Respirology*. 2017 Feb 24. doi: 10.1111/resp.13005. [Epub ahead of print] PubMed

-Ma Y, Niu Y, Tian G, Wei J, Gao Z. Pulmonary function abnormalities in adult patients with acute exacerbation of bronchiectasis: A retrospective risk factor analysis. *Chron Respir Dis*. 2015 Aug;12(3):222-9.

-Chawla K, Vishwanath S, Manu MK, Lazer B. Influence of pseudomonas aeruginosa on exacerbation in patients with bronchiectasis. *J Glob Infect Dis*. 2015 Jan-Mar;7(1):18-22.

-Arcaro G, Vianello A. The successful management of a patient with exacerbation of non-cystic fibrosis bronchiectasis and bilateral fibrothorax using a venovenous extracorporeal carbon dioxide removal system. *Respir Care*. 2014 Dec;59(12):e197-200.

-Kapur N, Masters IB, Morris PS, Galligan J, Ware R, Chang AB. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan;47(1):68-75.

-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.

-Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis

bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2015;16:16.

-Tsang KW, Chan WM, Ho PL, Chan K, Lam WK, Ip MS. A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999;14:1206-9.

-Chan TH, Ho SS, Lai CK, Cheung SW, Chan RC, Cheng AF, Chan CH. Comparison of oral ciprofloxacin and amoxicillin in treating infective exacerbations of bronchiectasis in Hong Kong. *Chemotherapy.* 1996;42:150-6

-Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2009;33:312-8.

-Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006;130:1503-10.

-Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010 Jun;104(6):816-21

-Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One [revista electrónica]* 2013 Aug 1;8(8):e71109. Disponible en doi: 10.1371/journal.pone.0071109.

-Rogers GB, Zain NMM, Bruce KD, Burr LD, Chen AC, Rivett DW, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):496–503.

## **ESCALONES ASISTENCIALES.**

-Caine N, Sharples LD, Hollingworth W, French J, Keogan M, Exley A, Hodgkins D, Bilton D. A randomised controlled crossover trial of nurse practitioner versus doctor-led outpatient care in a bronchiectasis clinic. *Health Technol Assess.*

-Sharples LD, Edmunds J, Bilton D, Hollingworth W, Caine N, Keogan M, Exley A. A randomised controlled crossover trial of nurse practitioner versus doctor led outpatient care in a bronchiectasis clinic. *Thorax.* 2002 Aug;57(8):661-6.

-French J, Bilton D, Campbell F. Nurse specialist care for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD004359.

## **GUIDELINES**

-Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, Cantón R,

Coll R, Escribano A, Solé A. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. Arch Bronconeumol. 2008 Nov;44(11):629-40.

-Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, Holland AE, O'Mara P, Grimwood K; extended voting group.. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. Med J Aust. 2015 Jan 19;202(1):21-3. 25588439.

-Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group.. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58.