

Bronquiectasias no relacionadas a fibrosis quística en un hospital universitario. Relación entre compromiso funcional y extensión anatómica

Correspondencia:

Ricardo Adrián Gómez Tejada
Domicilio Postal: Ramos Mejía 1050 5° A CABA - CP 1405
E-mail: ryagomeztejada@live.com.ar

Recibido: 13.03.2014

Aceptado: 18.07.2014

Autores: Ricardo Adrián Gómez Tejada, Juan Ignacio Enghelmayer, Ricardo Pablo Mosquera, Andrea Cánepa, Carlos Luna

Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

Resumen

Introducción: Las bronquiectasias (BQ) son una enfermedad supurativa, de creciente prevalencia rasgos fenotípicos heterogéneos y diagnóstico por Tomografía de alta resolución (TACAR). Objetivos del presente trabajo: a) comparar el compromiso anatómico por TACAR con los parámetros espirométricos estándar, b) evaluar las exacerbaciones registradas en relación a los tratamientos recibidos, c) describir los hallazgos microbiológicos obtenidos.

Materiales y Métodos: Se estudiaron retrospectivamente las historias clínicas de 33 pacientes ambulatorios estables con BQ no relacionadas a Fibrosis Quística. Se registraron las exacerbaciones durante el año anterior a la consulta. Todos los pacientes tenían TACAR con cuantificación de lóbulos pulmonares afectados, espirometría con broncodilatadores y cultivo de esputo.

Resultados: A) No hubo diferencias significativas en extensión lobar para FEV1 en mililitros ($p \leq 0.180$); FEV1% predicho ($p \leq 0.102$); cociente FEV1/FVC ($p \leq 0.680$); las diferencias fueron significativas para FVC % predicho ($p \leq 0.037$). B) las exacerbaciones (≤ 1 , $n = 5$; ≥ 2 , $n = 28$) fueron eventos frecuentes; hubo 24/33 pacientes con tratamiento de corticoides inhalados; 9/33 con corticoides sistémicos y 29/33 con antibióticos C) los aislamientos bacteriológicos se realizaron en 11/33 pacientes: 6 para *P. Auriginosa*, 2 *S. Neumoniae*, 2 *S. aureus* (1 MS, 1MR), 1 *S. viridans*. Las Prevalencias Relativas no indican influencia de la terapéutica con corticoides inhalados (0.558), corticoides sistémicos (0.668) y antibióticos (0.412) respecto al número de exacerbaciones.

Conclusiones: la evaluación de FVC % predicho por espirometría puede resultar un recurso simple para evaluar el compromiso anatómico en BQ no fibroquística. Los efectos de la terapéutica convencional sobre la prevalencia de exacerbaciones clínicas no pudieron demostrarse con este diseño.

Palabras clave: Bronquiectasias. Tomografía computada de alta resolución. Pruebas de función pulmonar

Abstract

Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in a University Hospital. Relationship between Functional Involvement and Anatomical Extension

Introduction: Bronchiectasis is a permanent abnormal dilatation of an airway and the diagnosis should be made by computed tomography (HRCT). Objectives: a) to compare the HRCT anatomical involvement with standard spirometric parameters, b) to assess recorded exacerbations with regard to treatment received, c) to describe the microbiological findings.

Methods: Clinical records of 33 stable outpatients with non cystic fibrosis bronchiectasis were retrospectively studied. Exacerbations were recorded during the year prior to the first visit. HRCT with quantification of affected lobes, spirometry and sputum culture were performed to all patients.

Results: A) There were no significant differences in lobar extension for FEV1 (milliliters) ($p \leq 0.180$), FEV1 % predicted ($p \leq 0.102$); FEV1/FVC ratio ($p \leq 0.680$). The differences were significant for FVC % predicted ($p \leq 0.037$). B) Exacerbations (≤ 1 , $n = 5$; ≥ 2 , $n = 28$) were frequent events. There were 24/33 patients treated with inhaled corticosteroids; 9/33 with systemic corticosteroids and 29/33 with antibiotics. C) Bacteriological isolations were reported in 11/33 patients: 6 for *P. Aeruginosa*, 2 *S. Pneumoniae*, 2 *S. aureus*, 1 *S. viridans*. Relative frequencies showed no influence of treatment with inhaled corticosteroids (0.558), systemic corticosteroids (0.668) and antibiotics (0.412) regarding exacerbations.

Conclusions: Evaluation of FVC % predicted can be a simple resource to assess the anatomic involvement in non-cystic fibrosis bronchiectasis. The effects of conventional therapy on the prevalence of clinical exacerbations could not be demonstrated with this study design.

Key words: Bronchiectasis. High resolution computed tomography of the lungs. Respiratory function tests

Introducción

Las bronquiectasias (BQ), son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared. Descriptas inicialmente por Laennec¹, su incidencia y prevalencia han variado según el período de análisis y los lugares geográficos de referencia. Las BQ no fibroquísticas (BQ no FQ) tienen rasgos fenotípicos heterogéneos y diagnóstico mandatorio por Tomografía computada de alta resolución (TACAR). En el pasado fueron consideradas una “*enfermedad huérfana*”. Esto se relaciona con a) subestimación de incidencia y prevalencia de la patología², b) capacidad para causar morbilidad y mortalidad³, c) escasa disponibilidad de recursos para investigación y tratamiento.

Diferenciadas de la patología bronquiectásica en la Enfermedad Fibroquística (FQ), las Bronquiectasias no FQ son un grupo heterogéneo, con patogenia resultante de noxas diferentes^{2, 4} y con escaso número de estudios clínicos randomizados que evalúen modalidades terapéuticas. Nuevos trabajos de screening son necesarios para enfocar la heterogeneidad epidemiológica, geográfica y de recursos diagnósticos en BQ no FQ⁵.

Los análisis de incidencia y prevalencia de BQ no FQ han variado según el período de análisis y los lugares geográficos de referencia. En el Reino Unido se ha señalado un descenso de las admisiones

hospitalarias desde 1950 atribuible al uso de antibióticos. Sin embargo, la incidencia general tiene variaciones geográficas considerables: desde 3.7/100.000 en niños de Nueva Zelanda hasta 52/100.000 en adultos de Estados Unidos. Pasteur y cols⁵ indicaron que aunque las formas clínicas severas de BQ no FQ estarían disminuyendo, la incidencia real no sigue esa tendencia. Según los autores, hasta 30% de los pacientes diagnosticados como EPOC y/o Bronquitis Crónica en centros de atención primaria han confirmado cambios patológicos de bronquiectasias al estudiarse con TACAR.

Los análisis de prevalencia son significativos. En Estados Unidos, Seitz y cols⁶ hallaron en bases de datos nacionales de pacientes ambulatorios, un incremento anual de prevalencia en BQ no FQ de 8,7% entre 2000 y 2007. Advierten “picos” de prevalencia en personas entre 80 y 84 a. de edad. Es motivo de controversia si existe un mayor número de pacientes con BQ no FQ o si se reconocen mejor las bronquiectasias con la difusión de TACAR como herramienta diagnóstica. Las BQ no FQ imponen un formidable costo económico: 1) más largas estadías hospitalarias, en cada nueva internación; 2) incremento del número de consultas ambulatorias; 3) mayores requerimientos de tratamiento médico-farmacológico.⁷ En el estadio crónico de las enfermedades respiratorias, el desarrollo de BQ puede ser un proceso multifactorial⁸. Aunque no disponemos de estadísticas comparables en nuestro

país, el envejecimiento poblacional y la creciente difusión del diagnóstico por TACAR hacen mandatorio poner foco a este problema en nuestro medio.

Las mediciones espirométricas se han correlacionado recientemente con la severidad del compromiso anatómico en TACAR y con desenlaces (“outcomes”) como mortalidad y hospitalizaciones^{9,10}.

En este trabajo, el objetivo primario fue comparar retrospectivamente el compromiso anatómico definido por TACAR con los parámetros espirométricos estándar. El objetivo secundario fue evaluar la prevalencia de los tratamientos realizados en relación a las exacerbaciones clínicas previas y a los hallazgos microbiológicos.

Materiales y métodos

La muestra estudiada (n = 33 pacientes) procede de la revisión de historias clínicas del Archivo de Consultorios Externos (Hospital de Clínicas “José de San Martín”) entre marzo de 2006 a junio de 2011. Los criterios de inclusión fueron: a) presencia de rasgos clínicos compatibles con BQ: tos, esputo, disnea; b) no registrar ingreso hospitalario por BQ o enfermedad concomitante durante el año previo; c) verificar criterios de TACAR para diagnóstico de bronquiectasias¹¹ (diámetro interno del bronquio mayor que el del vaso acompañante, ausencia de estrechamiento de los bronquios hacia la periferia de los pulmones). Los pacientes con antecedentes de FQ fueron excluidos. De 41 historias clínicas evaluadas inicialmente, 5 no se incorporaron a la muestra por demostrar ingresos hospitalarios recientes; 1 carecía del informe de TACAR por los especialistas en imágenes y 2 tenían datos espirométricos incompletos.

Los datos fueron analizados en un análisis transversal, considerando la presencia de tos, esputo, disnea y/o hemoptisis. Se consignaron las exacerbaciones, definidas como incremento de síntomas más deterioro espirométrico en los 6 meses previos al análisis.

Dos radiólogos calificaron el compromiso lesional en base al tipo y extensión lobular de las BQ en las TACAR, de acuerdo a Lee JH y col.⁹ como: 1) grado leve (n° de lóbulos afectados menor o igual a 2) o grado severo (n° de lóbulos afectados igual o mayor a 3). Las TACAR definieron la presencia o no de bronquiectasias centrales.

Se realizaron espirometrías antes y después de broncodilatadores, con espirómetro computarizado MedGraphics-Breeze Suite 6.4.1. Los valores predi-

chos para las variables espirométricas fueron los de NHANES III¹². Los resultados pre broncodilatadores cumplieron criterios de reproducibilidad de la ATS y se expresan en la Tabla 2. La comorbilidad asma-Hiperreactividad Bronquial (HRB) fue definida en este trabajo como un cambio post Broncodilatador del FEV₁ mayor o igual a 200ml o al 12% del valor pre broncodilatadores (Ver referencia en Tabla 1). Las espirometrías se clasificaron según los patrones ventilatorios estándar de la ATS¹² y fueron calculados medianas y rangos del primero a tercer cuartil para las variables espirométricas FEV₁, FVC y cociente FEV₁/FVC. Adicionalmente se han expresado FEV₁, FVC (% predicho) y FEV₁/FVC % como media y desviación estándar. Se realizó la bacteriología de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y gérmenes comunes. Se tabularon los pacientes según el sexo y la edad por medianas y rango. Se consignaron los datos

TABLA 1. Bronquiectasias no fibroquísticas. Descripción de la muestra estudiada (n = 33)

Edad (años)	Mediana	66
	Rango en cuartiles 1 a 3	49-70
Sexo	Masculino	7 (21)
	Femenino	26 (79)
Tabaquismo	Nunca fumador	24 (73)
	Ex fumador	6 (18)
	Fumador actual	3 (9)
Infecciones previas	Forma única (*)	15
	Formas mixtas (&)	17
Comorbilidades	Sin comorbilidades	11 (33)
	Con comorbilidades (#)	22 (66)

Referencias: Los números entre paréntesis corresponden a % de la muestra;

(*) casos con infección tuberculosa previa;

(&) casos con más de una infección registrada previa: sarampión 8, coqueluche 4, varicela 3, influenza 2.

(#) comorbilidades: asma-hiperreactividad bronquial 15 casos; hipertensión arterial 6; insuficiencia cardíaca 3; hepatitis crónica 1; linfoma de Hodgkin 1; reflujo gastroesofágico 2. (varios pacientes tenían más de una comorbilidad)

TABLA 2. Espirometrías (n = 33)

	Mediana	Rango (Cuartil 1 a 3)	Media/Desv standard
FVC (ml)	1890	1450-2410	
FVC (% pred.)	71	53-91	71.67/23.66
FEV ₁ (ml)	1440	910-1660	
FEV ₁ (% pred.)	66	43-76	63.67/24.87
FEV ₁ /FVC (%)	65	55-74	66.48/12.39

de tabaquismo en categorías: nunca fumador, ex fumador y fumador actual. Las infecciones previas y comorbilidades fueron informadas como casos o episodios, según correspondiera. Se incluyeron los aislamientos bacteriológicos disponibles de esputo.

El análisis de compromiso lobar por TACAR comparado con FEV1 (como porcentaje del predicho), FVC (como porcentaje del predicho) y FEV1 en ml. y cociente FEV1/FVC (%) se realizó con test de Student para variables continuas con el software GraphPad-Prism 6. Las exacerbaciones clínicas se evaluaron como Prevalencia Relativa frente a la exposición (tratamiento) de antibióticos (ATB), corticoides inhalados (CIhs) y sistémicos (Csis) consignados en la Historia Clínica, usando tablas de contingencia para variables categóricas. Se aseguró a los pacientes la confidencialidad de identidad y datos según las disposiciones corrientes del Hospital. Los datos presentes se usaron exclusivamente para este estudio.

Resultados

Las características generales de la muestra, antecedentes y enfermedades concomitantes se describen en Tabla 1. La rasgos clínicos de bronquiectasias (tos, esputo y disnea) estaban presentes en todos los pacientes; 13/33 refirieron episodios de expectoración hemoptoica. Hubo exacerbaciones en todos los pacientes: ≤ 1 en 5 pacientes y ≥ 2 en 28 pacientes. Las espirometrías demostraron los siguientes patrones ventilatorios: normal en 9 pacientes (27,3%), obstructivo severo en 9 (27,3%), obstructivo leve en 3 (9,12%), obstructivo moderado en 2 (6,10%), restrictivo leve en 5 (15,2%), restrictivo moderado en 3 (9%), y restrictivo severo en 2 (6,10%). Los valores espirométricos se muestran en la tabla 2. Se halló en las TACAR extensión lesional leve en 22 pacientes (67%); hubo extensión lesional severa en 11 (33%). Se demostraron bronquiectasias centrales en 2 pacientes (6%).

No se demostraron diferencias significativas entre los grados de compromiso lobar descriptos y FEV1 expresado en ml ($p \leq 0.180$), FEV1 expresado como porcentaje del predicho ($p \leq 0.102$), ni para el cociente FEV1/FVC ($p \leq 0.680$). En cambio, el grado de compromiso lobar por TACAR demostró diferencias significativas para FVC (porcentaje del predicho), ($p \leq 0.037$).

Las exacerbaciones clínicas fueron eventos frecuentes. Dentro de la población estudiada, solo 5 pacientes tuvieron 1 o menos exacerbaciones en los últimos 12 meses previos a la primer consulta, mientras que 28 pacientes tuvieron 2 o más reaguizaciones en ese mismo lapso. Asimismo, durante ese periodo 24/33 pacientes recibieron tratamiento con CIhs, 9/33 con Csis y 29/33 con ATB. Las Prevalencias Relativas para exacerbaciones (entre pacientes que habían recibido CIhs, Csis, y ATB vs. los que no habían recibido dichos tratamientos) fue respectivamente 1.12, 1.01 y 1.19.

Se obtuvieron rescates bacteriológicos en 11/33 pacientes: 6 para *P. Auriginosa*, 2 *S. Neumoniae*, 2 *S. aureus* (1 *Meticilino Sensible* y 1 *Meticilino Resistente*), 1 *S. viridans*.

Discusión

La relación entre la extensión anatómica y el compromiso funcional respiratorio ha sido estudiada por Roberts y cols. mediante TACAR en ambas fases de la respiración¹⁰. El grosor de la pared bronquial y la extensión de zonas con atenuación de la densidad en TACAR, correlacionan con la severidad de obstrucción al flujo aéreo medido por FEV1. Por otra parte, la dilatación progresivamente severa de la pared bronquial mostró asociación con grados menos marcados de obstrucción al flujo aéreo, sugiriendo la coexistencia de cierta restricción ventilatoria o de pérdida volumétrica parcial. Lee y cols demostraron que FVC, FEV1 y FEV1/FVC se asociaron significativamente con un puntaje en TACAR que incluye elementos de severidad (grado y extensión de BQ), hallazgos en las imágenes (tipo de BQ, presencia de enfisema) sin que ningún parámetro espirométrico sea específico. Así, destacan que la FVC y el FEV1 %pred. se asociaron con el número de segmentos pulmonares afectados y con las características de las lesiones bronquiectásicas más avanzadas⁹. A su vez, las mediciones espirométricas y el compromiso multilobular por TACAR (entre otros indicadores) fueron destacados por Chalmers y cols¹³ como predictores independientes de mortalidad y admisiones hospitalarias en un estudio multicéntrico reciente.

En este trabajo, la extensión del compromiso anatómico evaluado por TACAR demostró relación con la disminución de la FVC expresada en % predicho. El patrón ventilatorio obstruc-

tivo fue un hallazgo frecuente (15/33 pacientes, 45% de la muestra); además, la disminución de la FVC estuvo ampliamente extendida en la muestra –tabla 2– sugiriendo su superposición con grados leves de obstrucción según FEV1% pred. y FEV1/FVC.

Atelectasia, enfermedad pleural o cicatrización parenquimatosa post infección previa son factores a considerar para explicar restricción en series con pacientes que tienen antecedentes de tuberculosis, casi el 50% de la presente muestra. En otras series de BQ no FQ con exclusión de tuberculosis, se describieron procesos inflamatorios peribronquiales extendidos desde focos con bronquiolitis en vías aéreas pequeñas y medianas. Esto llevaría a fibrosis local, tracción de vías respiratorias parcialmente obstruidas y disminución del atrapamiento aéreo, ocasionando cambios restrictivos¹⁰.

El tabaquismo no resulta un factor confundidor en esta muestra predominantemente conformada por mujeres no fumadoras. En cambio, de la definición aplicada para Asma-Hiperreactividad Bronquial (elegida por aplicabilidad) podría sospecharse cierto sesgo diagnóstico.

El análisis retrospectivo de Prevalencias en esta muestra retrospectiva de corte transversal, indicó que las exacerbaciones fueron eventos frecuentes, con 84% de los pacientes (28/33) informando más de 1 exacerbación en los 12 meses previos al análisis.

Las prevalencias relativas obtenidas expresarían en este contexto que los pacientes con tratamiento de cualquier tipo (corticoides inhalados, corticoides sistémicos o antibióticos) eran pacientes con peor condición clínica, y por tanto más lábiles a pesar del mayor énfasis terapéutico. Finalmente, el aislamiento bacteriológico predominante con *P. aeruginosa* en el esputo sugiere una vulnerabilidad adicional en la muestra estudiada, de acuerdo al trabajo de Chalmers¹³.

El manejo actual en BQ no FQ requiere un enfoque multimodal para a) mejorar el clearance mucociliar; b) reducir la infección y la inflamación crónica; c) tratar adecuadamente las exacerbaciones⁴. El uso de nuevos agentes antibióticos inhalados para reducir la densidad bacteriana y la aplicación de macrólidos con acción antiinflamatoria requiere de amplios y mejores ensayos clínicos randomizados en BQ no FQ.

Conclusiones

Aceptadas las limitaciones del diseño de corte transversal y el tamaño de la muestra, este estudio plantea: 1° la evaluación de FVC % por espirometría puede resultar un recurso simple y fiable para evaluar el compromiso anatómico en BQ no FQ. 2° los efectos de la terapéutica convencional sobre la prevalencia de exacerbaciones clínicas no pudo demostrarse con este diseño. La actual relevancia de las exacerbaciones justifica emprender estudios farmacológicos prospectivos.

Conflictos de intereses: CML forma parte del Advisory Board de AstraZeneca, Bayer Health Care y Pfizer y participó como disertante para AstraZeneca, Bayer Health Care, Merk Sharp Dohme y Pfizer. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des poumon et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson et Chaude, 1819.
2. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010 Aug; 86 (1018): 493-501.
3. Martínez García MA. [Bronchiectasis: still an orphan disease?]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Aug; 41(8): 407-9.
4. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 647-56.
5. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non CF. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 1: i1-58.
6. 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 Aug; 142 (2): 432-9.
7. Weycker D, Edelsberg J, Oster G TG. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12: 205-9.
8. Giugno E; Schönfeld D; Ortíz C; Baremboin E; Carles D; Martínez Cortizas MA; Cano L. Bronquiectasias. Disponible en: http://www.aamr.org.ar/secciones/neumonologia_clinica_medicina_critica/bronquiectasias_seccion_clinica_aamr_1.pdf.
9. Lee J-H, Kim Y-K, Kwag H-J, Chang J-H. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. *J Korean Med Sci*. 2004; 19 (1): 62-8.
10. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000; 55 (3): 198-204.

11. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am.* 2002 Jan; 40 (1): 1-19.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov; 26 (5): 948-68.
13. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1; 189 (5): 576-85.

Glosario

ATB: Antibióticos

BAAR: Bacilos Acido-Alcohol resistentes

BQ no FQ: Bronquiectasias no fibroquísticas

CIHS: Corticoides inhalados

CSIS: Corticoides sistémicos

FQ: Enfermedad fibroquística

TACAR: Tomografía computada de alta resolución

HRB: Hiperreactividad bronquial.

Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in a University Hospital Relationship between Functional Involvement and Anatomical Extension

Authors: Ricardo Adrián Gómez Tejada, Juan Ignacio Enghelmayer, Ricardo Pablo Mosquera, Andrea Cánepa, Carlos Luna.

Hospital de Clínicas "José de San Martín". School of Medicine. University of Buenos Aires.

Correspondence to:

Ricardo Adrián Gómez Tejada
Adress: Ramos Mejía 1050 5° A CABA - CP 1405
E-mail: ryagomeztejada@live.com.ar

Received: 13.03.2014

Accepted: 18.07.2014

Introduction

Bronchiectasis (BC) is the abnormal and irreversible dilation of the bronchi with alterations of the ciliary epithelium and chronic inflammation of the bronchial wall. Initially described by Laennec¹, its incidence and prevalence have varied according to the period analysis and geographic references. Non CF BC has heterogeneous phenotypic features and its diagnosis via HRCT is mandatory. It used to be considered an "orphan disease" because of a) the underestimation of its incidence and prevalence², b) its capacity to cause morbidity and mortality³, c) the scarce availability of resources for research and treatment.

Different from the BC in cystic fibrosis (CF), non CF BC is a heterogeneous condition caused by different noxae^{2, 4}. There are a scarce number of randomized clinical trials evaluating therapeutic modalities. New screening studies are necessary to focus on the epidemiological and geographical heterogeneity as well as the diagnostic resources for non CF BC⁵.

Analyses of non CF BC incidence and prevalence have varied depending on the period and geographic region. The United Kingdom has reported a decrease in hospitalizations thanks to the use of ATBs since 1950. However, the incidence varies considerably between populations: from 3.7/100,000 children in New Zealand to 52/100,000 adults in the USA. Pasteur et al⁵ claim that although severe clinical non CF BC would be decreasing, the real incidence does not follow this trend. According to the authors, up to 30% of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or chronic bronchitis diagnosed in primary care centers

have confirmed pathological changes of BC when studied by HRCT.

Prevalence analyses are significant. In the United States, Seitz et al⁶ found that non CF BC increased by 8.7% per year from 2000 to 2007 in the national outpatient database. They noticed prevalence peaked between ages 80 and 84 years. It remains controversial whether the increase is due to a greater number of non CF BC patients or better detection of the condition by the widespread use of HRCT as a diagnostic tool. Non CF BC represents a high economic impact: 1) longer stays in each new hospitalization; 2) increase in the number of outpatient consultations; 3) higher medical-pharmacological requirements.⁷ In the chronic stage of a respiratory disease, the development of BC can be multifactorial⁸. Even though there are no comparable statistics in our country, the aging population and the growing use of HRCT diagnosis urge us to focus on this problem.

Recently, spirometric measurements have been correlated with the extent of anatomical involvement detected by HRCT and outcomes such as mortality and hospitalizations^{9, 10}.

The primary objective of this study was to make a retrospective comparison of the anatomical involvement defined by HRCT with the standard spirometric parameters. The secondary objective was to evaluate the prevalence of the treatments used in relation to previous clinical exacerbations and microbiological findings.

Materials and Methods

The studied sample (n=33 patients) comes from the revision of the Outpatient Medical Records

at Hospital de Clínicas “José de San Martín” between March 2006 and June 2011. The inclusion criteria was: a) clinical features compatible with BC: cough, sputum, dyspnea; b) no hospitalizations for BC or concomitant disease in the previous year; c) verification of HRCT criteria for BC diagnosis¹¹ (internal bronchus diameter wider than its adjacent artery, the failure of the bronchi to taper as they move toward the periphery of the lung parenchyma) Patients with a history of CF were excluded. Out of the 41 clinical records initially evaluated, 5 were not included because of recent admissions to hospital; 1 lacked the CT report by the imaging specialists; and 2 lacked complete spirometric data.

A cross-sectional study of the data was performed, considering the presence of cough, sputum, dyspnea and/or hemoptysis. Exacerbations, defined as an increase of symptoms plus spirometric worsening in the 6 months prior to the analysis, were recorded.

Two radiologists graded the lesions based on type and extension of BC by HRCT according to Lee JH and colleagues⁹, as: 1) mild (number of affected lobes lower or equal to 2) o severe (number of affected lobes higher or equal to 3). HRCTs showed or ruled out central BC.

Spirometries were performed before and after bronchodilators with computerized spirometer MedGraphics-Breeze Suite 6.4.1. The predicted values for spirometric variables were based on NHANES III¹². Pre-bronchodilator results met the reproducibility criteria of the American Thoracic Society (ATS) (Table 2). The asthma / bronchial hyperreactivity (BHR) comorbidity was defined in this study as a post-bronchodilator change in FEV1 equal or greater than 200ml or 12% of the pre-bronchodilator values (see reference in Table 1). Spirometries were classified according to the ATS ventilatory standards¹² and medians and range values from first to third quartile were calculated for the spirometric variables FEV1, FVC and FEV1/FVC ratio. Additionally, FEV1, FVC percent predicted and FEV1/FVC ratio were expressed as median and standard deviation. Sputum bacteriology for acid-alcohol resistant bacilli (AFB) and common germs was performed. Patients were tabulated by age and sex. Smoking data were recorded in categories: never smoker, former smoker and current smoker. Previous infections and comorbidities were reported as cases or

episodes, as applicable. Data about sputum bacterial isolates were included if available.

The analysis of lobar involvement by HRCT compared with FEV1 as percentage of predicted value, FVC as percentage of predicted value, FEV1 in ml. and FEV1/FVC ratio was performed with Student test for continuous variables with software GraphPad-Prism 6. Clinic exacerbations were evaluated as relative prevalence of treatment with ATB, ICS and SCS as recorded in the medical history. Contingency tables were used for categorical variables. Patients were assured of anonymity and confidentiality of research data according to current hospital provisions. The data herein were exclusively used for this study.

Results

General characteristics of the sample, history and concomitant diseases appear in table 1. The clinical features of BC (cough, sputum and dyspnea) were present in all patients; 13/33 showed episodes of hemoptoic expectoration. All patients showed exacerbations: ≤ 1 in 5 patients and ≥ 2 in 28 patients. Spirometries showed the following ventilatory patterns: normal in 9 patients (27.3%), severe obstructive in 9 (27.3%), mild obstructive in 3 (9.12%), moderate obstructive in 2 (6.10%), mild restrictive in 5 (15.2 %), moderate restric-

TABLE 1. Non-cystic fibrosis bronchiectasis description of the studied sample (n = 33)

Age (years)	median	66
	quartile range 1 to 3	49-70
Sex	Male	7 (21)
	Female	26 (79)
Smoker	Never smoked	24 (73)
	Former smoker	6 (18)
	Current smoker	3 (9)
Previous infections	Unique form (*)	15
	Mixed forms (&)	17
Comorbidity	Without comorbidity	11 (33)
	With comorbidity (#)	22 (66)

Reference: The numbers between brackets are the percentage of the sample.

(*) cases with previous TB infection;

(&) cases with more than one previous recorded infection: measles 8, pertussis 4, chickenpox 3, influenza 2.

(#) comorbidity: asthma-bronchial hyperreactivity 15, hypertension 6, cardiac insufficiency 3, chronic hepatitis 1, Hodgkin lymphoma 1, gastroesophageal reflux 2. (several patients suffered from more than one comorbidity)

TABLE 2. Espirometrías (n = 33)

	Median	Range (Quartile 1 to 3)	Median/standard deviation
FVC (ml)	1890	1450-2410	
FVC (% pred.)	71	53-91	71.67/23.66
FEV ₁ (ml)	1440	910-1660	
FEV ₁ (% pred.)	66	43-76	63.67/24.87
FEV ₁ /FVC (%)	65	55-74	66.48/12.39

tive in 3 (9%) and severe restrictive in 2 (6.10%). Spirometric values appear in table 2. Non CF BC showed mild extension of the lesion in 22 patients (67%) and severe extension in 11 (33%). Central BC was found in 2 patients (6%).

There were no significant differences between the described degrees of lobar involvement and FEV₁ in ml ($p \leq 0.180$), FEV₁ as percentage of predicted value ($p \leq 0.102$) or FEV₁/FVC ratio ($p \leq 0.680$). Instead, the degree of lobar involvement by HRCT showed significant differences for FVC (percentage of predicted value $p \leq 0.037$).

Clinical exacerbations were frequent. Within the population studied, only 5 patients had 1 or less exacerbations while 28 patients had 2 or more exacerbations in the 12 months prior to the first consultation. Moreover, during that period 24/33 patients were treated with ICS, 9/33 with SCS and 29/33 with ATB. Relative prevalence of exacerbations among patients treated with ICS, SCS and ATB against those who had not received such treatment was 1.12, 1.01 and 1.19, respectively.

Bacterial isolation was obtained in 11/33 patients: 6 for *P. aeruginosa*, 2 for *S. pneumoniae*, 2 for *S. aureus* (1 methicillin sensitive and 1 methicillin resistant), and 1 *S. viridans*.

Discussion

The relationship between anatomical extension and compromise of respiratory function was studied by Roberts and colleagues using HRCT in both stages of breathing¹⁰. Bronchial wall thickness and the extent of decreased attenuation in HRCT are correlated with the severity of the airflow obstruction measured by FEV₁. On the other hand, the progressive severe dilatation of the bronchial wall showed association with less pronounced degrees

of airflow obstruction, suggesting the coexistence of certain ventilatory restriction or partial volume loss. Lee and colleagues showed that FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC were significantly associated to a HRCT score that consisted of severe elements (degree and extension of BC) and findings in the images (BC type, presence of emphysema), but reported no specific spirometric parameter. Thus, they highlighted that the predicted FVC and FEV₁ were associated with the number of affected lung segments and most advanced BC lesions⁹. Also, Chalmers and colleagues¹³ described spirometric measurements and multilobar involvement by HRCT (among other indicators) as independent predictors of mortality and hospital admissions in a recent multicenter study.

In this work, the extension of anatomical involvement evaluated by CT showed a relationship with the reduction of FVC expressed as percentage of predicted value. The obstructive ventilatory pattern was a frequent finding (15/33 patients, 45% of the sample); furthermore, the reduction in FVC was widely extended in the sample (table 2), suggesting overlapping with mild degrees of obstruction according to FEV₁% predicted and FEV₁/FVC.

Atelectasis, pleural disease or parenchymatous scarring post previous infection should be taken into consideration to explain restriction in a series of patients with a history of TB (almost 50% of our sample). In other series of non CF BC without history of TB, peribronchial inflammatory processes extended from foci of bronchiolitis in small and medium airway. This would lead to local fibrosis, traction of partially obstructed airways and increase of air entrapment, causing restrictive changes¹⁰.

Smoking is not a factor of confusion in this sample, which is mainly comprised of non-smoking women. On the other hand, a kind of diagnosis-related bias may be suspected from the definition applied to asthma-BHR (chosen because of its applicability).

Retrospective analysis on prevalence in this retrospective cross-sectional sample showed that exacerbations were frequent, with 84% of the patients (28/33) reporting more than 1 exacerbation in the 12 months prior to analysis.

In this context, the relative prevalence obtained would suggest that patients receiving any kind of treatment (ICS, SCS or ATB) had the worst clinical condition and therefore were more labile despite the

greater therapeutic emphasis. Finally, the dominant *P. aeruginosa* in the sputum bacterial isolation suggests additional vulnerability in the studied sample, in concordance with Chalmers' work¹³.

The current management of non CF BC requires a multimodal approach to a) enhance mucociliary clearance; b) reduce infection and chronic inflammation and c) treat exacerbations properly⁴. The use of new inhaled antibiotic agents to reduce bacterial density and the use of anti-inflammatory macrolides requires wider and better randomized clinical trials in non CF BC.

Conclusions

Having accepted the limitations of the cross-sectional approach and the size of the sample, this study suggests the following: 1) the percentage of predicted FVC measured by spirometry may be a simple and reliable way to evaluate the anatomical involvement in non CF BC. 2) The effects of conventional treatment on the prevalence of clinical exacerbations could not be shown in this design. The current relevance of exacerbations justifies prospective pharmacological studies.

Conflicts of interest: CML is part of the Advisory Board of AstraZeneca, Bayer HealthCare and Pfizer and participated as a speaker for AstraZeneca, Bayer Health Care Merck Sharp Dohme and Pfizer. The other authors declare no conflicts of interest.

References

- De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des poumon et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson et Chaude, 1819.
- Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010 Aug; 86 (1018): 493-501.
- Martínez García MA. [Bronchiectasis: still an orphan disease?]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Aug; 41(8): 407-9.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 647-56.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non CFGG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 1: i1-58.
- 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 Aug; 142 (2): 432-9.
- Weycker D, Edelsberg J, Oster G TG. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12: 205-9.
- Giugno E; Schönfeld D; Ortíz C; Baremboin E; Carles D; Martínez Cortizas MA; Cano L. Bronquiectasias. Disponible en: http://www.aamr.org.ar/secciones/neumonologia_clinica_medicina_critica/bronquiectasias_seccion_clinica_aamr_1.pdf.
- Lee J-H, Kim Y-K, Kwag H-J, Chang J-H. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. *J Korean Med Sci*. 2004; 19 (1): 62-8.
- Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000; 55 (3): 198-204.
- McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*. 2002 Jan; 40 (1): 1-19.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov; 26 (5): 948-68.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1; 189 (5): 576-85.

Glossary

- ATB:** Antibiotics
AFB: Acid-alcohol resistant bacilli
Non CF BC: Non-fibrocystic bronchiectasis
ICS: Inhaled corticoids
SCS: Systemic corticoids
FC: Fibrocystic disease
HRCT: High-resolution computer tomography
BHR: Bronchial hyperreactivity