

Bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística

Dra. Viviana Lezana⁽¹⁾, Dr. Juan Carlos Arancibia⁽²⁾

1. *Pediatría Broncopulmonar, Universidad de Valparaíso. Hospital Naval Almirante Nef*

2. *Pediatría Broncopulmonar, Hospital Gustavo Fricke*

Resumen

Las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística (FQ) son causa frecuente de morbimortalidad de acuerdo a la severidad de la patología subyacente. Su diagnóstico precoz en base a la clínica y el scanner, toda vez que se haya descartado una FQ, es clave para el manejo oportuno y sistemático de los distintos tipos asociados a las diversas etiologías que se menciona. Se han realizado avances en el estudio genético de los factores intrínsecos presentes en poblaciones específicas. El manejo adecuado de la patología de base, cuando se descubre, no siempre resulta exitoso y el tratamiento definitivo es motivo de investigación. Por ahora, el uso de antibióticos sistémicos e inhalados más fisioterapia son las únicas herramientas que han demostrado eficacia en mejorar síntomas y calidad de vida en la mayoría de los casos. Se presenta una revisión actualizada de las causas de bronquiectasias no relacionadas con FQ, incidencia y prevalencia, aspectos clínicos más relevantes, junto a las evidencias y controversias sobre su tratamiento.

Palabras Claves: Bronquiectasias no asociadas a FQ, etiología, diagnóstico y tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Hace aproximadamente dos décadas las bronquiectasias no asociadas a FQ se consideraban una enfermedad respiratoria huérfana ("orphan disease") debido a su baja frecuencia en países desarrollados⁽¹⁾. Actualmente se reconoce la importancia de este grupo de bronquiectasias, como causa de morbilidad respiratoria, en países en vías de desarrollo y países desarrollados⁽¹⁻⁵⁾.

El espectro de causas de bronquiectasias no asociadas a FQ es amplio, e incluye enfermedades genéticas, infecciosas, autoinmunes, aspirativas, etc. Existe un grupo de ellas en las que no se logra definir etiología, a pesar de una completa investigación de laboratorio, son las bronquiectasias idiopáticas cuyo porcentaje de presentación es variable en diferentes series^(6,7). Se ha demostrado que identificar una causa específica permite modificar el tratamiento y por lo tanto, mejorar el pronóstico^(6,7). El desafío, para el clínico de hoy, es reconocer precozmente la presencia de bronquiectasias, ocupar la mejor herramienta para el diagnóstico, enfocar el estudio a causas subyacentes e iniciar un tratamiento específico si es posible. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer causas de bronquiectasias no FQ y sus aspectos clínicos más importantes.

GENERALIDADES

Definición, incidencia y prevalencia

La palabra "bronquiectasia" es un término anatomopatológico, se caracteriza por la presencia de dilatación bronquial, des-

trucción del componente elástico y muscular de la pared bronquial, inflamación y colonización bacteriana crónica⁽⁸⁾. Existen pocos reportes sobre incidencia y prevalencia de bronquiectasias no FQ; se estima que éstas son bajas en países desarrollados y mayores en países en vías de desarrollo. Dos estudios, en población menor de 15 años, reportan una incidencia de 3.7/100000 en Nueva Zelanda y 0.5/100000 en Finlandia^(9,10). Edward y colaboradores comunican una prevalencia de 1/6000 en la población pediátrica general⁽³⁾.

En algunas regiones del mundo constituyen una causa importante de morbimortalidad, como es el caso de Nueva Zelanda, Australia, Islas del Pacífico^(3,9), Turquía⁽¹⁾ y Alaska⁽⁵⁾. Se ha identificado una predisposición racial para el desarrollo de bronquiectasias no FQ, específicamente en niños de etnia Maori y niños nativos de Alaska^(5,9,10). La patogenia es desconocida en estos casos, se ha sugerido que factores genéticos podrían jugar un rol importante; la alta tasa de consanguinidad en estas regiones apoya esta idea⁽¹¹⁾. La deficiencia de TAP (transportador asociado a la presentación de antígenos) se ha asociado con el desarrollo de bronquiectasias⁽¹¹⁾. El déficit de TAP es un síndrome infrecuente, se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio superior: rinitis purulenta, pólipos nasales, sinusitis, otitis; y compromiso del tracto respiratorio inferior: neumonía recurrente y desarrollo de bronquiectasias⁽¹¹⁾. Las proteínas TAP 1 y TAP 2 tienen un rol importante en la inmunidad mediada por células T, actúan facilitando el transporte de péptidos a través de la membrana del retículo endoplásmico por un mecanismo ATP dependiente, estos péptidos se relacionan con el procesamiento y presentación de antígenos^(11,12). Los genes que codifican las proteínas TAP 1 y 2 se localizan en el cromosoma 6 y presentan polimorfismo genético. Se ha sugerido, que este polimorfismo genético

Correspondencia: Dra. Viviana Lezana. Pediatría Broncopulmonar, Universidad de Valparaíso. Hospital Naval Almirante Nef. E-mail: vivianalezana@vtr.net

jugaría un rol en la patogénesis de bronquiectasias^(11,13).

En las últimas décadas, la incidencia de bronquiectasias no FQ secundarias a infección del tracto respiratorio inferior (ITRI), ha disminuido notoriamente en países desarrollados si se compara con países en vías de desarrollo^(1,3,5,8,9,14). La disminución de la incidencia en estas regiones se debe a la mejoría de las condiciones de vida de la población, el desarrollo de inmunización para *Bordetella pertussis* y sarampión, y el uso de antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, las bronquiectasias no FQ relacionadas a factores endógenos, siguen siendo un problema aún en países desarrollados^(2,4,15).

FISIOPATOLOGÍA

El evento fisiopatológico más importante es el círculo vicioso que se produce entre infección, inflamación y daño transmural. El daño de la vía aérea se produce por alteración del *clearance* mucociliar, colonización bacteriana, infección recurrente y una respuesta inflamatoria mediada por células (infiltración de neutrófilos, linfocitos T, células procesadoras de antígenos y macrófagos)⁽¹⁶⁾. La liberación de mediadores inflamatorios resulta en destrucción del tejido elástico, adelgazamiento del cartílago bronquial y broncomalacia^(8,16,17). De forma paralela, la inflamación crónica produce una proliferación anormal de arterias bronquiales y el desarrollo de comunicaciones arteriovenosas que predispone en algunos pacientes a hemoptisis recurrente^(8,16). Cuando la causa es una enfermedad subyacente los eventos fisiopatológicos iniciales son específicos.

Las bronquiectasias se pueden clasificar desde el punto de vista patológico o según su apariencia radiológica. Las bronquiectasias cilíndricas y tubulares se caracterizan sólo por dilatación bronquial y su presencia se asocia frecuentemente al antecedente de neumonía. En las bronquiectasias varicosas, existe dilatación bronquial asociada a daño de la pared bronquial y compromiso del parénquima pulmonar adyacente. Cuando ocurre una dilatación progresiva de la vía aérea se forman quistes y sáculos dando una imagen de racimo en la radiología convencional; este tipo de bronquiectasias se denominan saculares y quísticas⁽¹⁷⁾.

ETIOLOGÍA

Las causas de bronquiectasias no FQ se presentan en la (Tabla 1). A pesar de efectuar una investigación de laboratorio completa, la causa de bronquiectasias no FQ se desconoce en 20-50% de los casos^(3,6,9). En el grupo de etiología conocida los factores extrínsecos son los más frecuentes, específicamente las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) (*B. pertussis*, sarampión, adenovirus, tuberculosis)^(3,6,9,14). Los factores intrínsecos, no infecciosos, han aumentado en frecuencia en países desarrollados debido a la disminución de factores exógenos^(2,4,7,15). La frecuencia de cada uno de ellos es variable, dependiendo de: factores étnicos, grupo etario y nivel de complejidad del centro de salud para realizar estudios específicos. Las causas más frecuentes en estudios que involucren niños son: inmunodeficiencias primarias,

Tabla 1.- Etiología de bronquiectasias no asociadas a FQ

<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones del tracto respiratorio inferior <ul style="list-style-type: none"> - Pertussi - Sarampión - Adenovirus - Tuberculosis
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias <ul style="list-style-type: none"> Primarias <ul style="list-style-type: none"> - Panhipogamaglobulinemia - Inmunodeficiencia común variable - Déficit de subclases de inmunoglobulina G - Déficit en la respuesta de anticuerpos específicos Secundarias <ul style="list-style-type: none"> - SIDA - Cáncer, quimioterapia, trasplantes
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome aspirativo <ul style="list-style-type: none"> - Reflujo gastroesofágico - Aspiración de cuerpo extraño - Disfunción de la deglución
<ul style="list-style-type: none"> • Disquinesia ciliar primaria
<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de α-1 antitripsina
<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillosis broncopulmonar alérgica
<ul style="list-style-type: none"> • Defectos congénitos <ul style="list-style-type: none"> - Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier Kuhn) - Deficiencia de catílago (Síndrome de Williams Campbell)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> - Artritis reumatoidea - Lupus
<ul style="list-style-type: none"> • Otras: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria del intestino : Colitis ulcerosa - síndrome de Young (disquinesia ciliar secundaria) - síndrome de uñas amarillas (uñas amarillas y linfedema)

síndrome aspirativo, disquinesia ciliar primaria, síndrome del lóbulo medio, asma bronquial^(1,3,6,7,9,16).

Según su distribución las bronquiectasias pueden ser focales o difusas. Las causas de bronquiectasias focales son fundamentalmente dos: asociadas a ITRI y obstrucción bronquial. La obstrucción bronquial puede ser secundaria a: cuerpo extraño, adenopatías peribronquiales y tumor endobronquial⁽⁸⁾. La obstrucción de la vía aérea favorece las infecciones recurrentes y al desarrollo de bronquiectasias distales al sitio de

obstrucción. El diagnóstico precoz de obstrucción bronquial es importante ya que permite una intervención oportuna según la causa (ej. fibrobroncoscopia o cirugía).

Las bronquiectasias difusas usualmente se deben a enfermedades subyacentes⁽⁶⁾. La identificación de la causa permite hacer cambios específicos en el tratamiento en un porcentaje importante de pacientes^(6,7). Definir la causa y dirigir el tratamiento de forma específica mejora el pronóstico, como es el caso del reemplazo de inmunoglobulinas en algunas inmunodeficiencias primarias, uso de bloqueadores de la bomba de protones o tratamiento quirúrgico antirreflujo en pacientes con reflujo gastroesofágico severo, instalación de gastrostomía y rehabilitación de la deglución en el síndrome aspirativo, manejo conjunto con otorrinolaringólogo cuando se asocia patología de vía aérea superior, entre otros⁽⁷⁾.

CAUSAS ESPECÍFICAS

Se desarrolla a continuación, algunas de las causas de bronquiectasias no FQ.

Causas infecciosas

En países desarrollados se ha observado una disminución en la prevalencia de bronquiectasias secundarias a ITRI. La existencia de un programa de inmunización adecuado, el uso de antibióticos de amplio espectro y la mejoría de las condiciones socioeconómicas han sido determinantes en la disminución de las infecciones como etiología^(1,3,5,8,9,14). Sin embargo, el antecedente de ITRI sigue presente en los estudios etiológicos en un porcentaje variable. Pasteur y colaboradores⁽⁶⁾, en un estudio sobre etiología en población adulta, reportó el antecedente de neumonía en 43%, infección por *B. pertussis* en 32% y sarampión en 20% de los casos. Los estudios pediátricos mencionan a las ITRI como responsable del 4-70% de los casos^(1,3,6,9,14), los agentes etiológicos frecuentemente mencionados son: adenovirus, *B. pertussis*, tuberculosis y virus sarampión.

En nuestro país y el cono sur, la neumonía grave por adenovirus (ADV), específicamente el serotipo 7h^(18,19), se asocia a secuelas pulmonares graves como bronquiectasias, atelectasia crónica, bronquiolitis obliterante y pulmón hiperlúcido^(19,20,21,22). El ADV es un importante agente etiológico de ITRI en el niño, corresponde al 2-8% del total de las ITRI y 10-12% de los pacientes que requieren hospitalización^(23,24). Los pacientes hospitalizados tienen una mortalidad de 7-15% y un alto porcentaje de secuelas pulmonares (25 - 30%)^(18,23,24). Se han descrito factores de riesgo del paciente relacionados a una mayor letalidad y al desarrollo de secuelas pulmonares; los más conocidos son: menor de 12 meses, antecedente de hospitalización reciente por ITRI, enfermedad subyacente como inmunodepresión⁽²⁵⁾, antecedente de neumonía y/o síndrome bronquial obstructivo previo (SBO), e infección nosocomial por ADV^(18,23,24,26). Arce y colaboradores⁽²⁷⁾, en un estudio nacional sobre secuelas debidas a infección por ADV evaluadas mediante tomografía axial computada, encontró la presencia de bronquiectasias

en 15 de 23 pacientes estudiados. En todos los casos las bronquiectasias fueron cilíndricas y en la mayoría se asociaron a la presencia de atelectasia. En otras regiones de América del sur, se ha comunicado la presencia de bronquiectasias en 50% de los niños que sufrieron ITRI grave por ADV⁽¹⁴⁾.

Inmunodeficiencias (ID)

La frecuencia de ID, como causa de bronquiectasias, es variable y oscila entre 0-17%, según la población y el centro en estudio^(6,7,9,14). Las ID primarias de tipo humoral son las que se relacionan más frecuentemente con el desarrollo de bronquiectasias: agamaglobulinemia ligada a X (XLA), inmunodeficiencia común variable (CVID), déficit de subclase de inmunoglobulinas y defectos en la producción de anticuerpos específicos son mencionadas como causas en la literatura^(6,7,9,14).

El déficit humoral es el tipo más frecuente de ID primaria, corresponden al 70% de las ID primarias⁽²⁸⁾, se caracteriza por un defecto en la producción de anticuerpos aumentando la susceptibilidad a infecciones piógenas recurrentes; los gérmenes principalmente involucrados son bacterias encapsuladas (*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. Aureus*)⁽²⁸⁾. Las infecciones respiratorias recurrentes son la principal forma de presentación (neumonía recurrente, otitis recurrente, sinusitis recurrente). Las bronquiectasias resultan del compromiso mural de la vía aérea secundaria a infecciones frecuentes.

Los niños con XLA están protegidos los primeros 6 a 9 meses de vida debido al traspaso de inmunoglobulina G desde la madre, las infecciones se inician precozmente con la caída de los niveles de inmunoglobulinas. Estos pacientes presentan infecciones pulmonares recurrentes y frecuentemente desarrollan bronquiectasias⁽²⁸⁾. El tratamiento consiste en el reemplazo endovenoso de inmunoglobulinas y uso precoz de antibióticos frente a cuadros infecciosos.

Las células plasmáticas están encargadas de la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos, en la CVID la maduración de células B a células plasmáticas, frente a una estimulación antigénica, es insuficiente o está ausente⁽²⁸⁾. La disfunción de los linfocitos T helper, necesarios para una normal producción de anticuerpos, se describe en algunos pacientes con CVID⁽²⁹⁾. El diagnóstico en estos pacientes, a diferencia de los pacientes con XLA, puede ser más tardío incluyendo escolares, adolescentes y adultos⁽²⁸⁾. El tratamiento es similar al de XLA.

La relevancia del déficit de subclases de inmunoglobulinas, en infecciones respiratorias recurrentes y el desarrollo de bronquiectasias, es menos claro^(6,17). Esto se debe a que el rango de sus valores normales no está definido y por otro lado se ha descrito déficit severo en sujetos normales⁽³⁰⁾. Las dificultades para generar anticuerpos específicos frente a la estimulación con antígenos polisacáridos, teniendo niveles de inmunoglobulinas normales, corresponde a una inmunodeficiencia primaria de tipo funcional⁽³¹⁾ también relacionada con el desarrollo de bronquiectasias.

En los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) la principal causa de morbimortalidad son las ITRI, 50% de los pacientes mueren por complicaciones pulmonares⁽³²⁾. Los niños con SIDA tienen una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales, fúngicas y por protozoos⁽²⁸⁾. A pesar del alto riesgo de infecciones respiratorias por gérmenes oportunistas (*pneumocystis jiroveci*, *mycobacterias*), la etiología más frecuente es la bacteriana⁽²⁸⁾.

Las bronquiectasias pueden ser secundarias a infecciones bacterianas recurrentes, a infección grave por *pneumocystis jiroveci*, a infección crónica por *Mycobacterium tuberculosis* o atípicos, a infección grave por virus o a una neumonía linfocítica intersticial⁽³³⁻³⁵⁾, la severidad de la inmunodepresión se asocia con la aparición de bronquiectasias⁽³⁴⁾.

Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La ABPA es una reacción de hipersensibilidad al *Aspergillus* principalmente al *A. fumigatus*. Se ve típicamente en pacientes con asma bronquial de larga evolución y en pacientes con FQ. La prevalencia estimada de ABPA en pacientes asmáticos cortico-dependientes es 1-14%⁽³⁶⁻³⁸⁾.

No existe claridad sobre la patogenia en la ABPA. Factores genéticos se han relacionado con la patogenia de ABPA. Ciertos antígenos HLA (HLA-DR2/DR5) aumentan la susceptibilidad a ABPA^(36,37); en pacientes con ABPA y sin FQ se ha reportado una mayor frecuencia de mutaciones en el gen de CFTR⁽³⁹⁾, por último se han encontrado polimorfismos genéticos asociados: en el receptor \pm de la IL-4⁽⁴⁰⁾ y en la región reguladora del gen de la IL-10⁽⁴¹⁾. Lo que se propone es un rol importante de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas) que expresan HLA DR2/DR5, un aumento de la síntesis de IL-10, y aumento de la respuesta a IL-4⁽³⁷⁾.

Adicional a los factores genéticos, los pacientes con asma bronquial son más susceptibles por la mayor cantidad de mucus que tienen en su vía aérea. Las pequeñas esporas de *Aspergillus*, que proviene del ambiente, son difícilmente aclaradas de la vía aérea por el exceso de mucus, de esta forma proliferan y liberan antígenos proteicos. Se produce una respuesta inmune de tipo Th2 con la liberación de citoquinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), aumento de la síntesis de IgE e infiltración de eosinófilos^(37,42). Esta respuesta inflamatoria provoca injuria de la pared bronquial y empeora el manejo del asma bronquial.

El diagnóstico de ABPA es una combinación de parámetros clínicos, radiológicos y serológicos. Son criterios diagnósticos: deterioro clínico y radiológico, Ig G o IgE específica para *A. fumigatus*, prick test positivo para *A. fumigatus*, Ig E total > 1000 ng/ml, precipitinas séricas positivas para *A. fumigatus*^(37,43,44). Los corticoides son el pilar del tratamiento del ABPA, se administra prednisona diariamente (0.5 mg/kg/d) por 2 semanas seguido con la administración en días alternos por 6 a 8 semanas. Poca evidencia sugiere beneficios del tratamiento antifúngico (itraconazol), el variconazol y otros azoles actualmente en estudio deben ser evaluados^(37,43).

Diskinesia ciliar primaria (DCP)

La diskinesia ciliar primaria (DCP) también se menciona en la literatura en un porcentaje variable (0-13%) como causa de bronquiectasia^(1,3,6,7,9). Es un trastorno genético con herencia principalmente autosómica recesiva, se caracteriza por defectos ultraestructurales específicos de los cilios que recubren el epitelio respiratorio. La ausencia de brazo externo e interno de dineína es el defecto más frecuente en la DCP⁽⁴⁵⁾. El *clearance* mucociliar, mecanismo de defensa básico del tracto respiratorio, requiere de una adecuada producción de mucus, de fluido periciliar, y una actividad ciliar coordinada. Los defectos de la ultraestructura ciliar determinan alteraciones de la motilidad ciliar y de esta forma un *clearance* mucociliar deficiente. Como consecuencia de lo anterior se producen infecciones respiratorias recurrentes de la vía aérea superior e inferior como: sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía. Las bronquiectasias y atelectasias son las complicaciones pulmonares más frecuentes^(46,47). El diagnóstico precoz de DCP permite un manejo más oportuno evitando sus complicaciones.

Aspiración pulmonar crónica (APC)

La APC se refiere a los síntomas respiratorios crónicos o recurrentes provocados por el pasaje de alimentos, contenido gástrico y/o saliva a la vía aérea inferior⁽⁴⁸⁾. Los síntomas incluyen tos crónica, sibilancias, neumonías recurrentes, sofocación con alimentos o secreciones, compromiso pondoestatural, y signos radiológicos de daño pulmonar crónico incluyendo bronquiectasias⁽⁴⁹⁾. La APC resulta de una disfunción de la deglución, de un reflujo gastroesofágico (RGE) o una incapacidad para proteger la vía aérea de la aspiración de saliva.

La relación de causalidad de RGE y APC es controvertida, existen reportes que apoyan esta relación^(50,51) y otros que no la sustentan^(52,53). Morton y colaboradores⁽⁵⁴⁾ reportaron, en pacientes con parálisis cerebral, que el RGE no aumenta las ITRI si no se suma una disfunción de la deglución. La alteración de cualquier fase de la deglución (oral, faríngea, esofágica) resulta en aspiración. La APC debida a disfunción de deglución se ve principalmente en pacientes con enfermedad neurológica.

La aspiración de saliva es una forma de aspiración menos reconocida y generalmente diagnosticada cuando ya existe daño pulmonar. La cavidad oral contiene bacterias aeróbicas y anaeróbicas que si son aspiradas en cantidad suficiente pueden producir neumonías recurrentes o abscesos pulmonares. Si se tiene sospecha de aspiración, en pacientes sin alimentación oral y en quienes el RGE ha sido descartado como causa, se debe evaluar la aspiración de saliva⁽⁴⁸⁾.

El diagnóstico APC se apoya con la medición de lipófagos alveolares en lavado bronquioalveolar y el estudio contrastado o cintigrafía gastroesofágica. La videofluoroscopia para deglución y la visualización directa de la deglución con fibroscopio permiten objetivar trastornos de deglución. El diagnóstico de RGE se confirma con pHmetría esofágica y/o impedanciometría esofágica⁽⁴⁸⁾. El manejo depende de la causa: rehabilitación

de la deglución, gastrostomía como apoyo nutricional, tratamiento médico o quirúrgico de RGE y en pacientes con sialorrea significativa el uso de anticolinérgicos⁽⁵⁵⁾ o toxina botulínica⁽⁵⁶⁾.

Enfermedades inflamatorias del intestino (EII) - enfermedades del tejido conectivo

Las EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) tienen una variedad de manifestaciones extraintestinales. El compromiso de vía aérea en estos pacientes ocurre principalmente en bronquios mayores, las bronquiectasias se presentan hasta en un 66% de los casos y son más frecuentes en el sexo femenino⁽⁵⁷⁾, los síntomas se inician generalmente en la edad adulta pero el rango de edad es amplio⁽⁵⁷⁾. El compromiso pulmonar es causa de morbilidad en las enfermedades del tejido conectivo. Se ha comunicado el hallazgo de bronquiectasias, por tomografía computada de alta resolución (HRCT), en un 30% de los pacientes con artritis reumatoidea; en la mayoría de los pacientes la forma de presentación de esta complicación es subclínica^(17,58).

CLÍNICA : Bronquiectasias no FQ

Existe un retraso significativo entre el inicio de los síntomas respiratorios y el momento de establecer el diagnóstico. La duración de los síntomas antes del diagnóstico puede ir desde 1 mes hasta 11 años^(1,3). Los síntomas generalmente se inician a una edad temprana, estudios pediátricos reportan una edad promedio de inicio de 1 año y 2,3 años^(3,9), en población adulta se reporta una edad promedio de inicio de 14 años⁽⁶⁾.

Los síntomas y signos más frecuentes se enumeran en la (Tabla 2)^(6,7,17). Los síntomas y signos más frecuentes son: tos crónica, expectoración mucopurulenta abundante (broncorrea), dificultad respiratoria, disnea, hemoptisis, hipocratismo digital y síntomas asociados a la patología de base. La neumonía recurrente es la forma de presentación más característica. Los síntomas con frecuencia son vagos y no orientan al diagnóstico, es más difícil aún que sugieran una enfermedad subyacente⁽⁷⁾.

En la historia clínica es importante el antecedente de hospitalización por neumonía severa y/o neumonía recurrente. El hallazgo de bronquiectasias se asocia fuertemente con el número de neumonías previas y su severidad. La estadía hospitalaria prolongada, los requerimientos de oxígeno prolongados y la presencia de neumonías complicadas con atelectasia son factores de riesgo para desarrollar bronquiectasias⁽⁵⁹⁾. En pacientes en los que no existe evidencia de una causa infecciosa previa, se deben pensar en enfermedades subyacentes. La orientación clínica es la que determina el estudio a solicitar, siempre se debe descartar FQ si previamente no se ha estudiado.

Los gérmenes que se encuentran con más frecuencia en el cultivo de expectoración son el *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*⁽⁷⁾. La identificación de un patógeno bacteriano, en esputo, se reporta en un 53-67 % en población pediátrica^(3,15) y 88-100% en adultos^(6,60). La colonización

Tabla 2.- Síntomas y signos bronquiectasias no fibrosis quística

- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior
- Tos crónica
- Broncorrea
- Hemoptisis
- Disnea
- Intolerancia al ejercicio
- Dolor pleurítico
- Crépitos
- Sibilancias
- Roncus
- Desarrollo pondoestatural deficiente
- Hipocratismo digital
- Deformidad torácica
- Síntomas y signos relacionadas a enfermedad de base

crónica con *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ocurre con más frecuencia en el adulto y en FQ, su presencia se asocia con deterioro clínico y funcional^(61,62).

Las pruebas de función pulmonar presentan generalmente un patrón mixto (obstructivo, restrictivo)^(1,5) en el niño. El estudio funcional no es de gran utilidad para evaluar pronóstico en el seguimiento, excepto en la exacerbación aguda, es más útil considerar el número de exacerbaciones infecciosas, número de hospitalizaciones y calidad de vida⁽⁶²⁾.

DIAGNÓSTICO

La primera aproximación frente a un paciente con sospecha de bronquiectasias es una buena historia clínica. La radiografía de tórax es la primera aproximación de imágenes, sin embargo puede ser normal, especialmente en las fases iniciales. El signo más específico es una vía aérea engrosada y dilatada que se visualiza como una trama lineal o tubular, o como una imagen anular o quística⁽¹⁷⁾. La broncografía fue considerada como el *gold standard* para el diagnóstico y para evaluar extensión y severidad; es un procedimiento invasivo no exento de riesgos, su evaluación está limitada a la vía aérea de un pulmón, no se visualiza parénquima pulmonar ni mediastino y su sensibilidad disminuye cuando el bronquio no se llena completamente⁽¹⁶⁾ (Figura 1).



Figura 1. Broncografía pulmonar del segmento izquierdo que revela dilataciones bronquiales del lóbulo superior izquierdo.

Actualmente la HRCT es la técnica de elección para el diagnóstico, tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 93%⁽⁶³⁾. El signo clave en la HRCT es el aumento del diámetro interno del bronquio en relación al vaso adyacente, los signos indirectos son pared bronquial engrosada, tapón mucoso y atrapamiento aéreo^(16,17) (Figura 2). La distribución que presentan las bronquiectasias en la HRCT no permite identificar una patología específica. El compromiso multilobar es el hallazgo más frecuente en series pediátricas, siendo los lóbulos inferiores y el lóbulo medio los más frecuentemente afectados⁽⁷⁾.

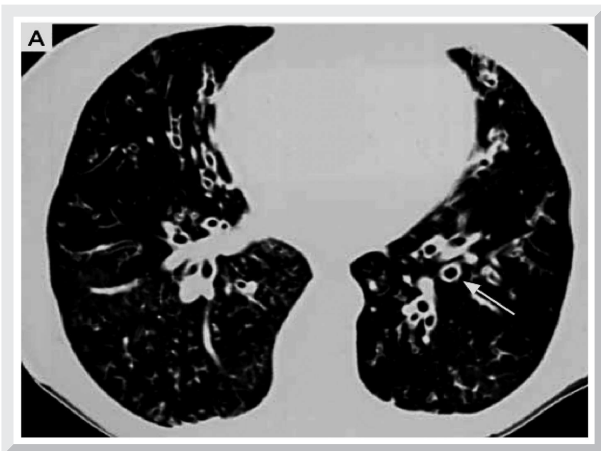


Figura 2.- Tomografía axial computada de alta resolución que revela la presencia de bronquiectasia cilíndrica en ambos campos pulmonares (flecha).

TRATAMIENTO

El reconocimiento de una etiología específica es parte del tratamiento, en estos casos el tratamiento está dirigido a la causa y se suma al tratamiento general. En adultos se ha reportado que la función pulmonar, específicamente en

pacientes con bronquiectasias secundarias a DCP, puede mantenerse estable con el uso oportuno de antibióticos y fisioterapia respiratoria regular⁽⁶⁴⁾. La frecuencia de exacerbaciones infecciosas es mayor si la enfermedad es más severa o las bronquiectasias no han sido manejadas en forma adecuada⁽¹⁵⁾. Un tratamiento médico intensivo (uso de antibióticos en forma precoz, fisioterapia y broncodilatadores) reduce el número de exacerbaciones infecciosas⁽¹⁵⁾.

El uso de tratamiento antibiótico de mantención no ha demostrado un claro beneficio⁽⁶⁵⁾. En una revisión Cochrane, sobre el uso de antibióticos prolongados en adultos y niños, se concluye que no tendrían beneficios en reducir el número de exacerbaciones y en mejorar la función pulmonar⁽⁶⁶⁾. Con respecto al uso de macrólidos por períodos prolongados, Cymbala y colaboradores⁽⁶⁷⁾, en un estudio randomizado no controlado, reportó una disminución significativa de las exacerbaciones usando azitromicina dos veces a la semana por seis meses.

Existe poca información sobre el tratamiento de la exacerbación aguda en pacientes con bronquiectasias no FQ, su manejo ha sido extrapolado del utilizado en FQ⁽⁶⁵⁾. No existen trabajos sobre el esquema antibiótico a usar en niños, en adultos se sugiere que el tratamiento empírico debe cubrir *H. influenzae* y *P. aeruginosa*⁽⁶⁰⁾. Yang y colaboradores⁽⁶⁸⁾, a partir de una revisión sistemática en pacientes adultos, concluye que los pacientes con exacerbación respiratoria responden bien el uso de antibióticos de amplio espectro que cubran *PA*, *H. influenzae* y *Stafilococcus aureus*. Los antibióticos inhalados han sido evaluados en población adulta. El uso de tobramicina inhalada, en 40 pacientes adultos, demostró mejoría significativa de los síntomas respiratorios y de la calidad de vida, algunos pacientes presentaron tos, sibilancias y disnea⁽⁶⁹⁾.

El uso de rhDnase inhalada no ha demostrado ser efectiva en pacientes con bronquiectasias no FQ. O'Donnell y colaboradores⁽⁷⁰⁾, evaluó el uso de rhDNase, en pacientes adultos con bronquiectasias no FQ, demostrando aumento de las exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar. El uso de soluciones hipertónicas e hiperosmolares mejoran el clearance mucociliar, pero faltan evidencias sobre sus beneficios en pacientes con bronquiectasias⁽⁷¹⁾.

Dakistan y colaboradores⁽⁷²⁾, en un estudio randomizado controlado, reportó que la inhalación de manitol en polvo seco mejora el clearance de mucus en pacientes con bronquiectasias. En relación al uso de solución salina hipertónica al 7%, se ha demostrado que facilita la expectoración al mejorar las características del esputo⁽⁷³⁾.

CONCLUSIONES

Las bronquiectasias no asociadas a FQ son un problema prevalente que reviste importancia sanitaria en ciertas regiones y etnias, constituyéndose en un marcador de desarrollo. En algunas regiones su prevalencia se estima en 1/6000 en población pediátrica. La incidencia ha disminuido en países desarrollados.

Las causas de bronquiectasias son múltiples; entre ellas están las genéticas, autoinmunes, aspirativas e infecciosas, siendo estas últimas las más frecuentes en países en vías de desarrollo. Sin embargo, no es posible alcanzar un diagnóstico etiológico hasta en un 50% de los casos. La tríada infección-inflamación-daño transmural es la base fisiopatológica que explica el desarrollo de la mayor parte de las bronquiectasias.

El diagnóstico precoz, cuando existen causas específicas, mejora el pronóstico con un manejo adecuado. Aún cuando no existe hasta hoy una terapia curativa, el uso oportuno de antibióticos y fisioterapia mejoran significativamente los síntomas y la calidad de vida de quienes presentan este problema respiratorio.

REFERENCIAS

- Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, et al. Bronchiectasis: still a problem. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175-8.
- Callahan CW, Redding GJ. Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 492-6.
- Edarws EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: Experience of a tertiary childre hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 111-117.
- Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK, et al. Bronchiectasis in Indigenous children in remote Australian communities. *Med J Aust* 2002; 177: 200-4.
- Singleton R, Morris A, Redding G et al. Bronchiectasis in Alaska native children: cause and clinical course. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 182-7.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden R, et al. An Investigation into Causative Factors in Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
- Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, Jaffe A. Non-CF bronchiectasis, does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* 2005; 26: 8-14.
- Rosen MJ. Chronic cough to bronchiectasis ACCP Evidence Based Clinical Practices Guidelines. *Chest* 2006; 129(1 suppl): 122S-131S.
- Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child* 2005; 90: 737-40.
- Säyäkangas O, Keistinen T, Tuuponen TO, et al. Evaluation of incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finish Hospital Discharge Register. *Cent Eur J Public Health* 1998; 6: 235-37.
- Dogru D, Gerçkerer F, Yalc E, et al. The Role of TAP1 and TAP2 Gene Polymorphism in Idiopathic Bronchiectasis in Children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 237-41.
- Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J, Gross WL, Cerundolo V. TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 173-178.
- Quadri SA, Singal DP. Peptide transport in human lymphoblastoid and tumor cells: effect of transporter associated with antigen presentation (TAP) polymorphism. *Immunol Lett* 1998; 61: 25-31.
- Marostica PC, Fischer GB. Non cystic fibrosis bronchiectasis : A perspective from South America. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 275-280.
- Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233-8.
- McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1-19.
- Barker AF. Bronchiectasis. *New Engl J Med* 2002; 346: 1383-91.
- Palomino M, Larrañaga C, Avendaño L: Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-31.
- Torres G, Larrañaga C, Lozano J, Ubilla C, Kajon A, Avendaño L F. Evolución clínica a largo plazo de la infección respiratoria aguda baja por adenovirus. *Acta Microbiológica* 1996; 7 (supl 1): 14-16.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Da Silva N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 341-50.
- Chang AB, Masel JP, Masters B. Post infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 23-9.
- Koppmann A, Escobar A, Valdés I. Neumonectomía en atelectasia masiva post infección por adenovirus. *Rev Chil Enferm Respir* 2006; 22: 45-51.
- Larrañaga C, Vicente M, Wu E, et al: Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 312-7.
- Peralta M, Torres M. Infecciones respiratorias bajas por Adenovirus en niños Hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64:3.
- Abarca K, Le Corre N, Perret C et al. Infección diseminada por adenovirus de curso fatal en un niño inmunocomprometido. *Rev Chil Infectol* 2008; 25: 127-132.
- Perez MJ, Kogan R, Maggi L et al. Seguimiento clínico y factores de riesgo en niños con enfermedades respiratorias por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 261-267.
- Arce JD, Mondaca RA, Mardones RR, Velozo PL, Parra GO. Secuelas Post-Infección por Adenovirus en niños: Evaluación con Tomografía Computada. *Rev Chil Radiol* 2002; 8: 154-163.
- Hollingsworth CL. Thoracic Disorders in the Immunocompromised Child. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 435-47.
- Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, et al. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993; 118: 720-30.
- Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 357-367.
- Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterised by impaired responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316:790-793.
- Marolda J, Paca B, Bonforte RJ, et al. Pulmonary manifestations of HIV infection in children. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 231-5.
- Amorosa JK, Miller RW, Laraya-Cuasay L, Gaur S, Marone R, Frenkel L, Noshier JL. Bronchiectasis in children with lymphocytic interstitial pneumonia and acquired immune deficiency syndrome. Plain film and CT observations. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 603-606.
- Sheikh S, Madiraju K, Steiner P, Rao M. Bronchiectasis in pediatric AIDS. *Chest* 1997; 112: 1202-1207.
- Zar HJ. Chronic Lung Disease in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1-10.
- Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99.
- Vimig C, Bus RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 67-71.
- Mauray V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-1259.
- Miller PW, Hamosh A, Macek M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 45-51.
- Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warriar MR. IL 4 alpha chain receptor (IL-4 Ralpha) polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy* 2006; 4:3.
- Brouard J, Knauer N, Boelle PY, et al. Influence of interleukin-10 on Aspergillus infection in patient with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2005; 191: 1988-91.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup WP, Knutsen AP, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis-State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation. Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37(suppl): S225-64.
- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: Spectrum of Disease, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 545-561.
- Greenberger PA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Allergic Clin Immunol* 2002; 110: 685-92.
- Moore A, Amselem S, Durier B, Escudier E. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 521-6.
- Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary Function and the Role of Cilia in Clearance. *J Aerosol Med* 2006; 19: 110-115.
- Eley L, Yates LM, Goodship JA. Cilia and Disease. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 308-314.
- Boesch RP, Dalnes C, Willging JP, Kaul A, et al. Advance in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J* 2006; 28: 847-861.
- Colombo JL, Sammut PH. Aspiration síndromes. In: Taussig LM, Landau LI, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis, Mosby, 1999; pp 435-443.
- Chen PH, Chang MH, Hsu SC. Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 16-22.
- Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastroesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005; 60: 488-491.
- Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 3A): 150S-156S.
- Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 197-200.
- Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 329-334.
- Mier RJ, Bacharch SJ, Lakin RC, Barker T, et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double blind dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1214-1218.
- Hassin-Baer S, Scheuer E, Buchman AS, Jacobson I, et al. Botulinum toxin injection for children with excessive drooling. *J Child Neurol* 2005; 20: 120-123.
- Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 13: 524-32.
- Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary Complications of Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med* 2008; 29: 149-164.
- Valery PC, Torzillo J, Mulholland K, Boyce NC. Hospital Based Case Control of Bronchiectasis in Indigenous Children in Central Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;

- 23: 902-908.
- 60) Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-44.
- 61) Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña M, Román-Sánchez P, et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565-72.
- 62) Byrnes C. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl): S255-S257.
- 63) Grenier P, Maurice R, Musset D, et al: Bronchiectasis: Assessment by thin-section CT. *Radiology* 1986; 161: 95-99.
- 64) Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: 2376-9.
- 65) Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis 4: Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2008, 63:269-276.
- 66) Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (2): CD001392.
- 67) Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA et al. The disease modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat. Respir Med* 2005; 4: 117-22.
- 68) Yang IA, Kim ST, Bell SC. Antibiotics in COPD, bronchiectasis and Cystic fibrosis. In: Gibson PG, ed. Evidence based respiratory medicine. Malden, Massachusetts; Blackwells 2005; 389-415.
- 69) Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patient with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420-1426.
- 70) O'Donnell AE, Barker AF, Llowite JS, Fick RB, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human Dnase I. *Chest* 1998; 113: 1329-34.
- 71) Wills P, Greenstons M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 (2): CD002996.
- 72) Daviskan E, Anderson SD, Eberl S, et al. Inhalation of dry powder mannitol improves clearance of mucus in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1843-8.
- 73) 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; 99: 27-31.