BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA. DESDE LA INFANCIA A LA ADULTEZ. ENFOQUE DIAGNOSTICO Y TERAPÉUTICO

BRONCHIECTASIS NO CYSTIC FIBROSIS. FROM CHILDHOOD TO ADULT. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Dr. Felipe Reyes C.

Neumólogo Adulto, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dra. Gilda Müller S.

Pediatra, Hospital Félix Bulnes.

ABSTRACT

Bronchiectasis is a suppurative lung disease with heterogeneous phenotypic characteristics. It is defined as abnormal dilation of the bronchi, losing the existing relationship between bronchial sizes and accompanying artery. According to their form, they can be cylindrical, varicose, saccular or cystic. According to its location, they could be diffuse or localized. The diagnosis of bronchiectasis is usually suspected in patients with chronic cough, mucopurulent bronchorrea, and recurrent respiratory infections. The etiology can be varied, being able to classify in cystic fibrosis bronchiectasis, when there is cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutation and not cystic fibrosis, being post infectious the most frequent. Its relationship with childhood is unknown. Severe respiratory infections can predispose in a susceptible subject the so-called theory of the "vicious circle" and the development of these. Persistent bacterial bronchitis in children has been described as a probable cause of not cystic fibrosis bronchiectasis in adults. The treatment is based on the management of symptoms and the prevention of exacerbations. The evidence is poor and many treatments are extrapolated from cystic fibrosis bronchiectasis. We are going to describe the diagnostic and therapeutic approach of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults.

Key words: Bronchiectasis, Cystic fibrosis, and exacerbations.

RESUMEN

La bronquiectasia es una enfermedad pulmonar supurativa con características fenotípicas heterogéneas. Se define como la dilatación anormal de los bronquios, perdiendo la relación existente entre tamaño bronquial y arteria que acompaña. Según su forma, pueden ser clasificadas en cilíndricas, varicosas, saculares o quísticas y según su etiología presentarse de forma difusa o localizada. El diagnóstico de bronquiectasias se sospecha generalmente en pacientes con tos crónica, broncorrea mucosa, mucopurulenta e infecciones respiratorias recurrentes. La etiología es variada, pudiendo clasificarse en bronquiectasias fibrosis quística, aquellas que se encuentran en el contexto de la mutación del gen regulador transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y no fibrosis quística, de etiologías diversas, siendo post infecciosas la gran mayoría. No se conoce con certeza su relación con la infancia, es sabido que infecciones respiratorias severas pueden predisponer en un sujeto susceptible, a la llamada teoría del "circulo vicioso" y el desarrollo de estas. La bronquitis bacteriana persistente en niños se ha descrito como una causa probable del desarrollo de bronquiectasias no fibrosis quística en adultos. El tratamiento se basa en el manejo de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones. La evidencia es escasa y la mayoría de las terapias se han investigado en las bronquiectasias tipo fibrosis quística. En este trabajo se explicará el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico de los adultos portadores de bronquiectasias no fibrosis quística.

Palabras clave: bronquiectasia, fibrosis quística, exacerbaciones.

INTRODUCCIÓN

La bronquiectasia es una enfermedad pulmonar supurativa con características fenotípicas heterogéneas (1).

En términos estructurales, se define como una dilatación permanente y anormal de los bronquios, debido a inflamación bronquial crónica, resultado de un círculo vicioso de infección recurrente, inflamación y daño de la pared bronquial. La dilatación se determina relacionando el tamaño de la vía aérea con la arteria pulmonar que la acompaña, relación bronco-arterial por convención $> 1-1.5$ es anormal (2). La relación

bronco-arterial aumenta con la edad. En niños preescolares, el límite superior normal es hasta 0.7. El diámetro de la vía aérea también aumenta al aumentar el volumen pulmonar debido a fenómenos de atrapamiento aéreo, por lo que es importante tenerlo presente a la hora de evaluar la presencia de bronquiectasias en la TCAR (3).

En la década de los 50, Reid describió (4) los análisis histológicos de piezas quirúrgicas, demostrando que la enfermedad implicaba una destrucción progresiva de la arquitectura de la pared bronquial. Categorizó las bronquiectasias en diferentes patrones, aún usados: bronquiectasias cilíndricas (dilatación leve con aumento del diámetro transversal de los bronquios), varicosas (dilataciones bronquiales tortuosas e irregulares) y quísticas o saculares (dilataciones bronquiales terminadas sacos ciegos).

Correspondencia:

Dr. Felipe Reyes

freyes.cartes@gmail.com

EPIDEMIOLOGIA

Hay una escasez de datos epidemiológicos de bronquiectasia no fibrosis quística (BNFQ), debido al sub registro y sub diagnóstico de la enfermedad.

En términos globales, las bronquiectasias son más frecuentes en varones antes de la pubertad y en mujeres luego de la pubertad y en la adultez (5).

En los países desarrollados la incidencia ha bajado debido a los programas de vacunación, programas de tuberculosis y disponibilidad de antibióticos y de atención médica más precoz. La prevalencia fluctúa entre 0.42/100.000 a los 18-34 años y 27/100.000 en mayores de 75 años. En el Reino Unido se observó una incidencia y prevalencia cada vez mayor para los grupos de mayor edad entre el 2004 – 2013 (6).

En Chile, la información es escasa. En el año 2005 se publicaron 18 casos con diagnóstico de bronquiectasias, edad promedio de $44 \pm 13,9$, predominio del sexo masculino (55%) y tabaquismo en $> 50\%$ de los pacientes (7). Destacando población más joven que lo descrito en la literatura. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 22 ± 9 años.

Las BNFQ implican una carga económica significativa. Requieren estadías hospitalarias prolongadas, muchas veces en unidades de alta complejidad, visitas ambulatorias frecuentes y tratamiento prolongado. A pesar de lo cual, en Chile no se encuentra incluido en las Garantías Explícitas de Salud (GES).

En un estudio de cohorte en Alemania, describieron una tasa de mortalidad entre el 10 y 16% durante un período de observación de aproximadamente 4 años (9). Los pacientes con bronquiectasias idiopáticas tuvieron menores tasas de mortalidad, (3,4% a 3,3 años) en comparación con bronquiectasias de otra causa (9). La causa observada de muerte se debió principalmente a insuficiencia respiratoria. La disminución del VEF₁ y la disnea se han correlacionado con el aumento de la mortalidad. Otros factores de riesgo independientes de mortalidad descritos son: colonización de la vía aérea por *Pseudomonas sp*, IMC bajo, sexo masculino, edad avanzada y la EPOC (9).

FISIOPATOLOGIA

Teoría de ciclo vicioso

Es la teoría más aceptada para explicar la evolución de las bronquiectasias (10). En este modelo, un individuo predispuesto desarrolla una respuesta inflamatoria ante una infección pulmonar o lesión tisular. La inflamación resultante es parcialmente responsable del daño estructural a las vías respiratorias. Las anomalías estructurales permiten la estasis del moco, lo que favorece una infección crónica continua y el ciclo vicioso persiste. Los neutrófilos desempeñan un papel importante en el daño tisular en la bronquiectasia, son reclutados en las vías respiratorias en respuesta a la infección, por las quimiocinas bacterianas IL-8, IL-17, LTB₄, y TNF- α . Una vez en las vías respiratorias, los neutrófilos activados liberan la cathepsina G y elastasa, causando daño epitelial, reducción del movimiento ciliar, hiperplasia de las glándulas mucosas, y el aumento de la secreción de moco. Este daño y el estancamiento mucociliar posterior, permite la colonización de bacterias y el reclutamiento de nuevos neutrófilos, perpetuándose el mecanismo (Figura 1).

Figura 1. Esquema del rol de los neutrófilos en el daño tisular producido en la bronquiectasia. Son reclutados en las vías respiratorias en respuesta a la infección, por las quimiocinas bacterianas IL-8, IL-17, LTB₄, y TNF- α . Una vez en las vías respiratorias, los neutrófilos activados liberan la cathepsina G y elastasa, causando daño epitelial, reducción del movimiento ciliar, hiperplasia de las glándulas mucosas, y el aumento de la secreción de moco.

Los linfocitos también tienen un papel en la progresión de las bronquiectasias. Whitwell y Col (11), fueron los primeros en describir "bronquiectasias foliculares", caracterizadas por folículos linfoides dentro de la pared bronquial que, con la progresión de la enfermedad, se agrandan y obstruyen las vías respiratorias pequeñas. Estos folículos linfoides son similares a los descritos en la EPOC y representan centros germinales ectópicos con linfocitos T y B, los que son activados por las células Th17.

Desde la infancia al adulto

La predisposición a infecciones respiratorias en la infancia puede contribuir al continuo desde los discretos cambios inflamatorios en la vía aérea pequeña de niños, hasta el desarrollo de la bronquiectasia en adultos.

Por una parte existen las infecciones agudas graves que pueden dejar secuelas en la vía aérea y posterior desarrollo de bronquiectasias, como la Tuberculosis, el Adenovirus, Virus respiratorios sincicial etc. Sin embargo la forma subaguda o crónica es la más difícil de identificar. La tos productiva crónica en niños (diaria, por más de 4 semanas) se ha denominado Bronquitis bacteriana persistente (BBP) (12). Aunque es más común en niños preescolares, la BBP también se diagnostica en niños mayores. Se define como la infección de las vías respiratorias objetivada con cultivo corriente y neutrofilia en LBA o esputo inducido. Los patógenos típicos son el *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*. Muchos pacientes remiten completamente con un solo tratamiento antibiótico, pero otros necesitan cursos repetidos o prolongados. La fisiopatología no está clara; es posible que una infección viral inicial pueda causar una parálisis inmune local transitoria en algunos casos. En otros, puede haber una causa iatrogénica, como una prescripción inapropiada de corticosteroides inhalados (ICS) que son inmunosupresores locales (12). Es importante constatar la resolución de la BBP, para evitar el desarrollo de bronquiectasias (13, 14). Hay muchos elementos de la microbiología y la fisiopatología en común entre la BBP y las bronquiectasias, pudiendo ser extremos de un mismo espectro de enfermedad pulmonar supurativa crónica (14).

CLÍNICA

El diagnóstico de bronquiectasias se sospecha generalmente en pacientes con tos crónica, broncorrea mucosa, mucopurulenta e infecciones respiratorias recurrentes.

La tos está presente en el 90-96% de los pacientes y la expectoración en el 75%, con un volumen diario medio de 30-40 ml en el adulto, en el momento del diagnóstico (15). Otros síntomas comunes incluyen disnea, hemoptisis, dolor torácico y sibilancias. La hemoptisis es un síntoma de alarma y está presente en el 25-30% de los casos, habitualmente en contexto de exacerbaciones infecciosas (15).

El examen físico, puede ser normal o presentar abundantes roncus y/o sibilancias, según la cantidad de secreciones dentro del bronquio y la patología subyacente. Si las vías respiratorias están despejadas y no hay colapso lobar, es posible que no haya signos físicos. Cuando las bronquiectasias están en lóbulos superiores, se favorece el drenaje de secreciones, disminuyendo la broncorrea y la signología pulmonar.

ETIOLOGÍA

Las bronquiectasias pueden reflejar no solo un daño pulmonar local, si no también, enfermedades sistémicas que afectan el pulmón.

Las causas pueden ser divididas en dos grandes grupos; bronquiectasias fibrosis quística, si bien es más frecuente su manifestación desde la infancia, no debemos olvidar que la presentación en adultos puede ser diferente, con un cuadro más sutil y centrado solo en el pulmón (ejemplo en la figura 2). Las otras etiologías se han denominado en general BNQ, las causas son variadas y dependen del entorno del paciente y edad de presentación. En la Tabla 1 se presentan las etiologías más frecuentes.

Figura 2. Se observa un corte de TCAR de un hombre de 40 años con bronquiectasias cilíndricas centrales. Como parte del estudio destaca un test del sudor positivo, sin compromiso pancreático ni malabsortivo.

Bronquiectasias post infecciosas

En adultos con bronquiectasias post infecciosas el mecanismo parece ser una infección significativa en la infancia, causa daño estructural al pulmón, permitiendo la infiltración bacteriana posterior que inhibe su adecuada eliminación. Esta infección persistente puede dar lugar a bronquiectasias.

Inmunodeficiencia pulmonar

Las bronquiectasias pueden ser la presentación de una inmunodeficiencia que puede afectar únicamente las defensas del pulmón o ser sistémicas (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave). La infección viral por inmunodeficiencia humana (VIH) es una inmunodeficiencia adquirida no iatrogénica. La inmunodeficiencia congénita puede ser más difícil de diagnosticar y el retraso en el diagnóstico es frecuente. Se han descrito más de 350 mutaciones genéticas diferentes que causan inmunodeficiencia.

Enfermedad alérgica de las vías respiratorias

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una complicación de la FQ en todas las edades y el asma en adultos,

Post infecciosa	Otras
Infecciones respiratorias inferiores en la niñez	Déficit de alfa 1
TBC	Inhalación y obstrucción
Neumonía necrosante en adultos	Cuerpo extraño
Trastornos inmunes	RGE
Inmunodeficiencia común variable	ABPA
VIH	Anomalías estructurales primarias
Artritis reumatoide	Dicinesia ciliar primaria
Espondilitis anquilosante	Síndrome de William –Campbell
Enfermedad inflamatorias intestinales	Marfan
Síndrome de Sjögren	Síndrome de Mounier -Kuhn

Tabla 1. Causas de bronquiectasias no fibrosis quística en el adulto. TBC: tuberculosis. RGE: reflujo gastroesofágico. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

rara vez en niños. ABPA es una de las formas clínicas de la enfermedad pulmonar por *Aspergillus* que incluye sensibilización, sibilancias, bronquitis por *Aspergillus* y obstrucción de las vías respiratorias. La ABPA está relacionada con una importante respuesta alérgica al *aspergillus* y la liberación de enzimas proteolíticas que pueden conducir a bronquiectasias proximales graves (17). En la figura 3 se detalla un ejemplo de esta enfermedad.

Figura 3. TCAR de un paciente asmático con mal control, destacando bronquiectasias cilíndricas, IgE elevada e IgE específica para *aspergillus* elevada, con excelente respuesta a terapia corticoesteroidal.

Enfermedad autoinmune

La colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide pueden estar asociadas a bronquiectasias. El mecanismo no se conoce con certeza, pero en este grupo de patologías, cobra mayor importancia en su génesis el rol de los linfocitos T y B.

DIAGNOSTICO

Radiografía de tórax: puede ser útil inicialmente pero no permite una adecuada caracterización.

TC de tórax de alta resolución (TCAR): ha reemplazado a la radiografía en el diagnóstico. La presencia de bronquios dilatados; con el diámetro interno del bronquio, mayor que el de su vaso acompañante; ausencia de estrechamiento bronquial hacia la periferia y engrosamiento de la pared de las vías aéreas, son elementos que sugieren bronquiectasias. Podemos encontrar tapones mucosos, imágenes en árbol en brote y un patrón de atenuación en mosaico, lo que orienta a inflamación de la vía aérea más pequeña.

Función pulmonar: la espirometría pre y post broncodilatador debe realizarse en todos los pacientes al diagnóstico y en el seguimiento. El hallazgo más frecuente es la limitación obstructiva, pero también se puede observar una CVF disminuida en la enfermedad avanzada (7).

Cultivo de expectoración y estudio de TBC y mycobacterias no TBC: cuando se realiza el diagnóstico y luego cada seis meses, ya que la colonización de la vía aérea se asocia a peor pronóstico clínico y exacerbaciones recurrentes, dificultando el manejo.

Estudio de FQ: la mayoría de las veces el diagnóstico de FQ se realiza en la infancia, sin embargo es preciso recordar que existen presentaciones que se caracterizan solo por compromiso pulmonar. En adultos con FQ algunas mutaciones de CFTR se manifiestan tardíamente y se comportan como pacientes con BNQ. En una serie de 122 pacientes con bronquiectasias idiopáticas, se encontró un 18% de mutaciones de CFTR heterocigotas y 12% homocigotas (14).

TRATAMIENTO (Figura 4)

Los estudios enfatizan en el tratamiento no farmacológico, que incluye modificaciones en el estilo de vida y terapia física. Al mismo tiempo, después de identificar la causa subyacente, la terapia farmacológica está dirigida a la reducción de la invasión microbiana con antibióticos, así

Figura 4. Tratamiento de las bronquiectasias.

BD: broncodilatadores, ICs: corticoide inhalados, ATB: antibióticos.

como al alivio sintomático con fármacos antiinflamatorios y agentes mucolíticos. Dejar de fumar y las vacunas son medidas preventivas eficaces que reducen el número de exacerbaciones. La detección temprana es el factor más importante que afecta el pronóstico (14).

Higiene vía aérea

El objetivo del aclaramiento de las vías respiratorias es movilizar las secreciones e interrumpir el círculo vicioso de la inflamación y la infección. Se utilizan para esto un agente inhalado (p. Ej., Solución salina hipertónica al 7%) junto con fisioterapia torácica o algún dispositivo como, válvula acapella o válvula flutter, los que crean flujo turbulento en la vía aérea para drenar las secreciones.

La solución salina hipertónica nebulizada y el manitol inhalado como un polvo seco mejoran la eliminación del moco, sin embargo no se logró beneficios en reducir exacerbaciones o mejoría de función pulmonar (18).

Terapia antiinflamatoria

Los corticosteroides sistémicos no alteran la tasa de disminución del VEF₁ en las bronquiectasias sin FQ. Solo aumentan efectos adversos, sin beneficio clínico. Los corticosteroides inhalados (ICS) tienen pobre evidencia en las BNQ (19).

La combinación de LABA (broncodilatadores de acción prolongada)-ICS puede mejorar marginalmente el control de síntomas, pero con mayor riesgo de hemoptisis (20).

Los ICS deben usarse con precaución y seleccionar a la población adecuada. Si pensamos que la fisiopatología de la inflamación es mas semejante a la EPOC, tal vez LABA + LAMA sería de mayor utilidad.

Macrólidos

Los macrólidos ejercen efectos inmunomoduladores en las respuestas inflamatorias del huésped sin supresión del sistema inmunitario. Los efectos inmunomoduladores de los macrólidos son numerosos e incluyen la modificación de la producción de moco, la inhibición de la producción de biopelículas, la supresión de los mediadores inflamatorios y la moderación del reclutamiento y función de los leucocitos (21, 22). Se han observado beneficios clínicos de la azitromicina tanto en pacientes con FQ como en pacientes con BNQ; en la reducción en la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias, la disminución del volumen de esputo durante 24 horas y mejoría en la calidad de vida (21).

Los macrólidos pueden prolongar el intervalo QT y causar arritmias cardíacas, taquicardia ventricular, y fibrilación ventricular a través de su efecto sobre el canal de potasio, aunque no se han encontrado estos efectos en los pacientes estudiados (22).

Antibióticos

Los antibióticos se utilizan en los siguientes escenarios:

- Intento de erradicar *Pseudomonas* y / o SAMR (*Stafilococcus aureus* resistente a la metilina).
- Suprimir la carga de la colonización bacteriana crónica
- Tratar las exacerbaciones.

Las pautas de BTS abogan por un intento de erradicar *Pseudomonas* y SAMR en la primera identificación, con un tratamiento antibiótico dirigido a interrumpir el círculo vicioso de infección, inflamación y daño de las vías respiratorias.

Hay una creciente evidencia de que los antibióticos inhalados a largo plazo pueden tener un papel importante en la terapia para BNQ. Disminuyen la carga bacteriana o erradicación de las bacterias de esputo y reducen el riesgo de exacerbaciones agudas. Los más utilizados son: amikacina, aztreonam, ciprofloxacina, gentamicina, colistina y tobramicina, por 1-12 meses. Se observa broncoespasmo tolerable en el 10% de los casos (23).

Tratamiento Quirúrgico

Está reservado para pacientes seleccionados, con el objetivo de remover áreas dañadas de parénquima pulmonar que actúan como foco inflamatorio y reservorio para microorganismos, con escasa penetración de ATB e infección e inflamación persistente (20).

Esta indicado en enfermedad localizada, resección anatómica, fracaso del tratamiento médico, síntomas severos, infecciones recurrentes y hemoptisis recurrente.

Inmunizaciones

Se recomienda vacunación antinfluenza anual y anti neumococo.

CONCLUSIONES

Las bronquiectasias son una enfermedad pulmonar supurativa con características fenotípicas heterogéneas. Pueden clasificarse en bronquiectasias fibrosis quística y no fibrosis quística, de etiologías diversas, siendo post infecciosas la gran

mayoría. Pueden originarse en edades pediátricas o en el adulto. La bronquitis bacteriana persistente en niños se ha descrito como una causa probable del desarrollo de bronquiectasias no fibrosis quística en adultos. El tratamiento se basa en el manejo de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones. La evidencia es escasa y la mayoría de las terapias se han investigado en las bronquiectasias tipo fibrosis quística.

REFERENCIAS

1. Laënnec RTH. On mediate auscultation, or a treatise on the diagnosis of diseases of the lungs and heart. Paris: J.-A. Brosson et J.-S. Chaudé; 1819, 36 (2): 81-90.
2. Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology – need to redefine bronchial dilatation. *Chest* 2011, 139(6):1445-1450.
3. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ueno N, Oishi S, Nojiri Y. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *Am. J. Roentgenol.* 2003, 180(2):513-8.
4. Reid L. Reduction in bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax.* 1950;5:223-247.
5. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in air-way diseases. *Respirology* 2016, Apr;21(3):449-59.
6. Quint J, Millett E, Joshi M, Navaratnam V, Thomas S, Hurst J, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):186-93.
7. Cereceda J, Samso C, Segura A, Sanhueza P. Bronquiectasias en adultos. Características clínicas. Experiencia de 5 años 1998-2003. *Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 171-178.
8. Diel, R, Ewing S, Blass S, et al. Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany – A healthcare insurance claims data analysis. *Respir Med.* 2019 May;151:121-127.
9. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir Res* 2012, Mar 16;13:21.
10. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6-15.
11. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952;7(3):213-239.
12. Marchant, JM, Masters, IB, Taylor, SM, Cox, NC, Seymour, GJ, Chang, AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132- 41.
13. Goyal V, Grimwood K, Marchant JM, Masters IB, Chang AB. Paediatric chronic suppurative lung disease: clinical characteristics and outcomes. *Eur J Pediatr.* 2016 Aug;175(8):1077-84.
14. Bush, A, Floto, RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology.* 2019; 1- 10. <https://doi-org.pucdechile.idm.oclc.org/10.1111/resp.13509>. [Epub ahead of print].
15. 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 (12): 2183 – 2189.
16. Martinez-Garcia, MA, Gracia, J, Vendrell Relat, M, Giron, RM, Maiz Carro, L, Rosa Carrillo, D, Oliveira, C. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1357- 67.
17. Moss R. Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Medical Mycology* 2005: S203-S206.
18. Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
19. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. 16;5:CD000996. doi: 10.1002/14651858.CD000996.pub3.
20. Lee, Burge, Holland, Airway clearance techniques for bronchiectasis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 Nov 23;(11):CD008351. doi: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.
21. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: Evidence and questions, Haworth, Charles S. et al., *Respiratory Medicine*, Volume 108, Issue 10, 1397 - 1408.
22. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ.* 2016;188(7):E120-E129.
23. Monteiro A, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review *European Respiratory Journal* Aug 2014. *European Respiratory Journal* 2014 44: 382-393.