

FENOTIPOS EN BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUISTICA (BQNFQ). UN ANÁLISIS DE CLUSTERS.

J. Hernández Borge, J. Rodríguez López, N. Matallana Encinas, S. Hernández Gómez, R. Morante Espada, A. Sanz Cabrera.
Hospital Universitario de Badajoz.

Premio Beca del 49º Congreso Neumosur, año 2023

RESUMEN

Objetivos: Identificar fenotipos clínicos de pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística (BQNFQ) mediante un análisis de clústers y analizar las diferencias entre ellos en términos de morbimortalidad.

Método: Cohorte de pacientes con BQNFQ incluidos tras un ingreso hospitalario (2006-2014) con seguimiento hasta diciembre de 2018. Se empleó un análisis de clúster mediante un procedimiento bietápico. Se realizó un análisis comparativo y de supervivencia entre los distintos clústers.

Resultados: Se incluyeron 205 pacientes (60% hombres, edad media $64,8 \pm 14$). Se obtuvieron tres clústers: A) mujeres (81,1%), con buena función pulmonar, un grado moderado de disnea, de exacerbaciones anuales previas y con extensión radiográfica importante. Sin tabaquismo o Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada. B) fumadores (98,4%), EPOC (100%), con mala función pulmonar, mayor grado de disnea, de exacerbaciones anuales previas y de insuficiencia respiratoria a la inclusión. C) fumadores (98,5%), menor porcentaje de EPOC (44,1%), menor grado de disnea, mejor función pulmonar y menor número de exacerbaciones anuales previas. Encontramos diferencias significativas entre los distintos clústers estudiados en la edad (>70 años: A 51,4%, B 42,9%, C 29,4%; $p = 0,003$), años de evolución tras inicio de síntomas ($11,1 \pm 10,4$ vs $8,6 \pm 5,5$ vs $5,7 \pm 6$, $p = 0,005$), sintomatología (tos crónica 75,7% vs 81% vs 58,8%, $p = 0,013$), tipo de BQ (quísticas: 40,5% vs 25,4% vs 10,3%, $p = 0,0005$), tratamiento (doble broncodilatación: 32,4% vs 92,1% vs 39,7%; $p = 0,0005$), corticoides inhalados: 51,4% vs 90,5% vs 44,1%, $p = 0,0005$), aislamientos microbiológicos (44,6% vs 44,4% vs 17,6%, $p = 0,001$) y exacerbaciones anuales posteriores ($1,7 \pm 2,3$ vs $2,5 \pm 1,9$ vs $0,6 \pm 1,2$, $p = 0,0005$). Al final del seguimiento la mortalidad fue, significativamente, superior en el clúster B. La supervivencia media en el clúster B fue de 58,9 meses frente a 68,5 y 80,9 meses en el A y C, respectivamente (log rank test: $p = 0,003$).

Conclusiones: Es posible identificar fenotipos clínicos en pacientes con BQNFQ mediante un análisis de clústers.

Palabras clave: Bronquiectasias no fibrosis quística, fenotipo, exacerbación, rasgos tratables, análisis de clúster, pronóstico.

PHENOTYPES IN NON-CYSTIC FIBROSIS BRONCHIECTASIA (CNFQ). A CLUSTER ANALYSIS.

ABSTRACT

Objectives: to identify clinical phenotypics of patients with non cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) with cluster analysis and analyse the differences between them.

Methods: cohort of patients with NCFB included after a hospital admission (2006-2014) with prospective follow-up until December 2018. A cluster analysis was used using a two-stage procedure. A comparative and survival analysis (Kaplan Meier) was performed.

Results: 205 patients were included (60% men, mean age 64.8 ± 14). Three clusters were obtained: A) women (81.1%), with good lung function, a moderate degree of dyspnea, previous annual exacerbations, and significant radiographic extension. No smoking or associated Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). B) smokers (98.4%) COPD (100%), with poor lung function, higher degree of dyspnea, previous annual exacerbations and respiratory failure at inclusion. C) smokers (98.5%), less COPD (44.1%), lower degree of dyspnea, better lung function, and fewer previous annual exacerbations. We found significant differences between the different cluster studied in age (>70 years: A 51.4%, B 42.9%, C 29.4%; $p = 0.003$), years of evolution after onset of symptoms (11.1 ± 10.4 vs 8.6 ± 5.5 vs 5.7 ± 6 $p = 0.005$), symptoms (chronic cough 75.7% vs 81% vs 58.8%, $p = 0.013$), type of BQ (cystics BQ: 40.5% vs 25.4% vs 10.3%, $p = 0.0005$), treatment (dual bronchodilation: 32.4% vs 92.1% vs 39.7%; $p = 0.0005$, inhaled corticosteroids: 51.4% vs 90.5% vs 44.1%, $p = 0.0005$), microbiological isolates (44.6% vs 44.4% vs 17.6%, $p = 0.001$) and subsequent annual exacerbations (1.7 ± 2.3 vs 2.5 ± 1.9 vs 0.6 ± 1.2 , $p = 0.0005$).

Conclusions: it is possible to identify clinical phenotypes in patients with NCFB with clusters analysis. In our experience, phenotype B (smoker-COPD) was the one associated with higher mortality.

Keywords: non-cystic fibrosis bronchiectasis, phenotype, exacerbation, treatable traits, pseudomonas aeruginosa, cluster analysis, prognosis.

INTRODUCCIÓN

La presentación clínica de los pacientes con bronquiectasias (BQ) es muy variable debido a su gran heterogeneidad etiológica, clínica y evolutiva¹. Por ello, la identificación de fenotipos clínicos en BQ se está convirtiendo en un área de gran interés en la actualidad.

Existen estudios que evidencian el papel fundamental de la microbiología, incluida la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y otros patógenos, la presencia diaria de producción de esputo y la de exacerbaciones frecuentes, como los principales impulsores para clasificar a los pacientes con bronquiectasias en distintos fenotipos clínicos².

Además, se ha demostrado que estos fenotipos exhiben diferencias en términos, no solo de inflamación

Recibido: 10.07.2023 Aceptado: 29.10.2023

Dr. Jacinto Hernández Borge
jacinto.borge@telefonica.net

o biomarcadores en esputo, sino también en calidad de vida y resultados clínicos a largo plazo³. La identificación precoz de los mismos podría permitir llevar a cabo una medicina más personalizada, aplicando estrategias terapéuticas en función del riesgo de evolución desfavorable.

Existen experiencias previas en la identificación de fenotipos clínicos en BQ¹ aunque no han sido demasiado útiles en la práctica clínica habitual. Una forma de identificar estos fenotipos es mediante el análisis de clústers. En el presente estudio se pretende identificar fenotipos clínicos en una serie consecutiva de pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística (BQNFQ) incluidos tras un ingreso hospitalario, analizando si existen diferencias entre los mismos en términos de presentación, manejo terapéutico y evolución a largo plazo.

OBJETIVO Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo en el que incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias no fibrosis quística (BQNFQ) tras un ingreso hospitalario en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Badajoz entre enero de 2006 y diciembre de 2014. Posteriormente los pacientes fueron seguidos hasta diciembre de 2018 salvo muerte previa (no hubo pérdidas en el seguimiento). Para crear la cohorte de estudio se revisaron todos los informes de alta hospitalaria del servicio durante el periodo indicado, incluyendo todos los pacientes con diagnóstico de BQNFQ tanto en los antecedentes personales como en el diagnóstico al alta. El motivo de ingreso pudo o no estar relacionado con esta patología (estudio diagnóstico, exacerbación y otras causas).

Se analizaron múltiples variables como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el diagnóstico etiológico, la presencia de tabaquismo, el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), el volumen de expectoración de forma cuantitativa en vaso, el tipo de bronquiectasias (cilíndricas o quísticas), la presencia o no de insuficiencia respiratoria a la inclusión en el estudio, la presencia de aislamientos microbiológicos previos (específicamente de PAy otros gérmenes), la gravedad de la obstrucción (FEV1 < o > 50%), el número de lóbulos pulmonares afectados, el grado de disnea (mMRC) y el número medio de exacerbaciones anuales previas. Para determinar el número de clústers se empleó un procedimiento de clúster bietápico incluyendo como variables categóricas: el sexo, el IMC, la presencia de diagnóstico etiológico, la presencia de tabaquismo, de

presencia de insuficiencia respiratoria, el aislamiento previo de PA, el FEV1 (< o > 50%), y la extensión de las BQ (mayor o menor a dos lóbulos). Como variables continuas se incluyeron: la edad, el grado de disnea (*Modified Medical Research Council* [mMRC]) y el número medio de exacerbaciones anuales previas. Estas variables fueron incluidas por considerarse de importancia a la hora de definir la gravedad y el pronóstico de esta enfermedad a la vista de trabajos previos²⁻⁶.

Se realizó un análisis comparativo entre los distintos clústers obtenidos para lo que se empleó el test de Chi-cuadrado para variables categóricas y la t-Student o ANOVA para variables continuas. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. Posteriormente se estudió la supervivencia de los pacientes al final del seguimiento mediante el método de Kaplan-Meier (Log-rank test), para valorar las principales diferencias entre los clústers.

Todas estas operaciones estadísticas fueron llevadas a cabo con el paquete estadístico SPSS (*IBM corporation, Armonk, Nueva York*), versión 23.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Badajoz.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 205 pacientes con BQNFQ tras un ingreso hospitalario en el servicio de Neumología del Hospital Universitario de Badajoz entre 2006 y 2014, siendo varones un 60%. La edad media de estos pacientes fue de 64,8 años \pm 14 años. El procedimiento de clústers obtuvo tres grupos, con un tamaño similar entre ellos (clúster A: 36,1%, 74 pacientes; clúster B: 30,7%, 63 pacientes; clúster C: 33,2%, 68 pacientes). La importancia relativa de las variables incluidas en la formación de los clústers se muestra en la **figura 1**. Se observó que las variables más determinantes a la hora de generar los clústers en nuestro estudio fueron el tabaquismo, la presencia de EPOC y el sexo de los pacientes analizados.

El clúster A estaba formado mayoritariamente por mujeres (81,1%), con buena función pulmonar (FEV1 > 50% en un 71,6% de los casos), con un moderado grado de disnea (clase 2 \pm 0,8 de la mMRC) y de exacerbaciones anuales previas (1,9 \pm 2 /año), con una afectación radiográfica importante (>2 lóbulos afectados en un 67,6% de las pacientes). En este grupo destacaba la ausencia de tabaquismo o EPOC asociada (**tablas 1, 2 y 3**).

El clúster B estaba formado por hombres en un 92,1%. Casi la totalidad eran fumadores (98,4%) y un 100% padecían una EPOC. El 69,8% tenían un FEV1 <50% y mayor grado de disnea ($2,6 \pm 0,7$ de la mMRC) y de exacerbaciones anuales previas ($2,6 \pm 2,1$ / año) que el grupo anterior. Así como mayor porcentaje de insuficiencia respiratoria ($PaO_2 < 60$ mm Hg en un 74,6%) (tablas 1,2 y 3).

El clúster C, como en el grupo anterior, estaba formado mayoritariamente por varones (75%) y fumadores (98,5%) con menor grado de disnea ($1,5 \pm 0,9$ de la mMRC), mejor función pulmonar (98,5% presentaban una FEV1 >50%) y menor número de exacerbaciones anuales previas ($0,87 \pm 1,4$ exacerbaciones/año). Este grupo fue el que tenía menor extensión radiográfica, con una afectación menor de 2 lóbulos pulmonares en un 61,8% de los pacientes (tablas 1,2 y 3).

Encontramos diferencias significativas entre los distintos clústers obtenidos en la edad, años de evolución tras inicio de síntomas, sintomatología (tos, sibilantes, expectoración), tipo de BQ (cilíndricas, quísticas), tratamiento instaurado (broncodilatadores, antibióticos inhalados), aislamientos microbiológicos y exacerbaciones anuales posteriores. Se observó que los pacientes pertenecientes al clúster B presentaban más sintomatología (tos crónica, expectoración, sibilantes) que los otros clústers, así como mayor porcentaje de insuficiencia respiratoria ($pO_2 < 60$ mmHg en un 74,6%), aislamientos de PA (28,6%) y uso de tratamiento farmacológico inhalado (doble broncodilatación con anticolinérgicos y β_2 adrenérgicos de acción prolongada [LAMA+LABA], corticoides inhalados y antibiótico inhalado).

Al final del seguimiento la mortalidad fue, significativamente, superior en el clúster B (50,8% vs 35,1% vs 22,1%, en el A y C, respectivamente). La supervivencia media en meses en el clúster B fue de 58,9 meses frente a 68,5 y 80,9 meses en el A y C, respectivamente (log rank test: $p = 0,003$) (figura 2).

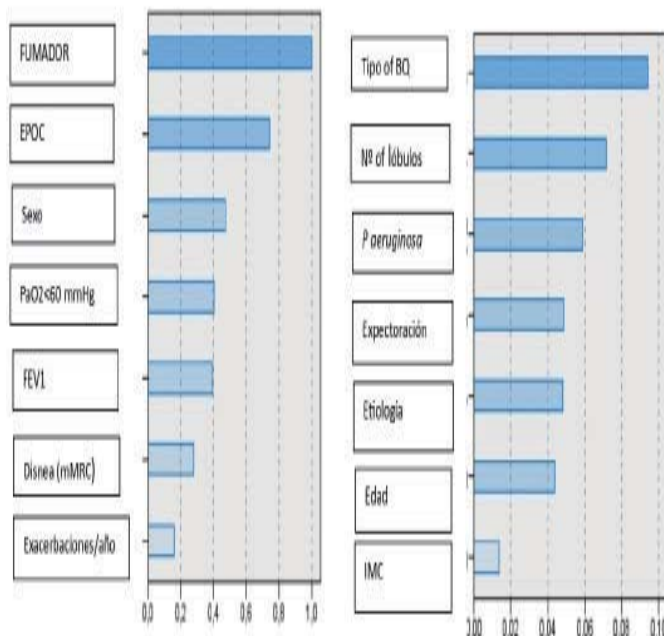


Figura 1: Importancia relativa de las variables en la formación de los clústers.

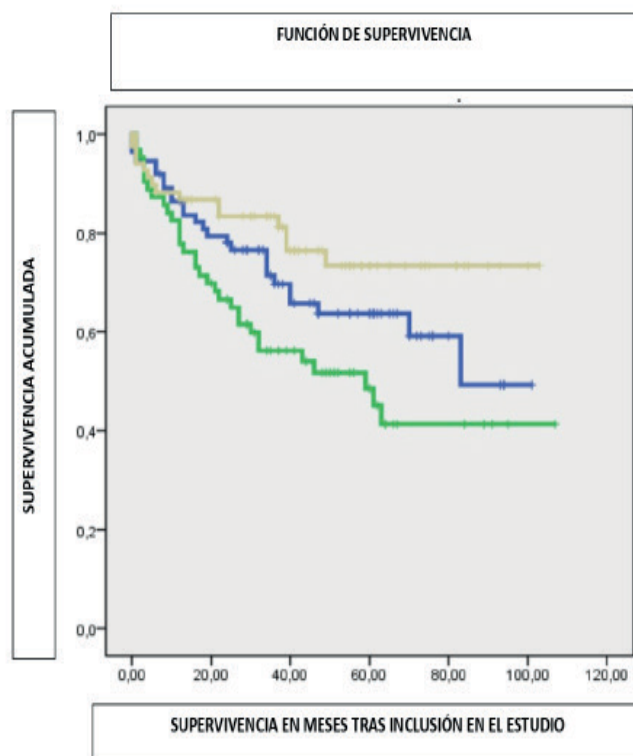


Figura 2: Curvas de supervivencia de los clústers obtenidos (log-rank test, $p = 0,003$).

Azul: Clúster A
Verde: Clúster B
Beige: Clúster C

Tabla 1: Características epidemiológicas de los clústers.

	CLÚSTER A	CLÚSTER B	CLÚSTER C	P
Sexo masculino	19,9%	92,1%	75%	0,005
Edad >70 años	51,4%	42,9%	29,4%	0,003
IMC <20	13,5%	23,8%	17,6%	NS
Comorbilidad	87,5%	93,7%	85,3%	NS
HTA	37,8%	42,9%	29,4%	NS
DM	23%	17,5%	14,7%	NS
Cardiopatía	15,7%	33,3%	23,5%	NS
Neoplasia	14,9%	15,9%	17,6%	NS
Nefropatía	4,1%	4,8%	7,4%	NS
Enfermedad neurológica	10,8%	9,5%	5,9%	NS
Deo etiológico*	67,6%	100%	77,9%	0,0005
Postinfecciosas	33,8%	30,2%	29,4%	NS
EPOC-asma	6,8%	57,1%	36,8%	
Inmunodeficiencia	2,7%	3,2%	1,5%	
Enfermedad sistémica	16,2%	0%	5,9%	
Discinesia-ABPA	2,7%	0%	2,9%	
Otras	5,4%	6,3%	1,5%	
FEV1 <50%	28,4%	69,8%	1,5%	0,0005
Disnea (mMRC)	2 ± 0,8	2,6 ± 0,7	1,5 ± 0,9	0,0005
Exacerbaciones año previo	1,9 ± 2	2,6 ± 2,1	0,87 ± 1,4	0,0005
Tabaquismo previo o actual	5,4%	98,4%	98,5%	0,0005
EPOC	1,4%	100%	44,1%	0,0005
Años tras inicio de síntomas	11,1 ± 10,4	8,6 ± 5,5	5,7 ± 6	0,005

IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, mMRC: modified Medical Research Council, EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y las cuantitativas como media±desviación estándar

*Presencia de diagnóstico etiológico. Enfermedad sistémica, incluyendo artritis reumatoidea, Síndrome de Sjogren, vasculitis no especificada y colitis ulcerosa. Otras, incluyendo secuestro pulmonar, acalasia y neumatoaspiración.

Tabla 2: Características clínicas y radiográficas de los clústers.

	CLÚSTER A	CLÚSTER B	CLÚSTER C	P
Tos crónica	75,7%	81%	58,8%	0,013
Expectoración	64,9%	77,8%	50%	0,04
Volumen expectoración >20 ml/día	23%	26,8%	5,9%	0,005
Sibilancias	41,9%	61,9%	38,2%	0,014
Hemoptisis	43,2%	23,8%	25%	0,02
PaO2 <60mm Hg	28,4%	74,6%	4,4%	0,000
BQ quísticas	40,5%	25,4%	10,3%	0,000
BQ bilaterales	79,7%	81%	64,7%	0,053
>2 lóbulos afectados	67,6%	47,6%	38,2%	0,002
>4 lóbulos afectados	33,8%	15,9%	13,2%	0,005
Hipertensión pulmonar	17,6%	27%	4,4%	0,002

PaO2: presión arterial de oxígeno, BQ: bronquiectasias. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes.

Tabla 3: Tratamiento y evolución de los clústers.

	CLÚSTER A	CLÚSTER B	CLÚSTER C	P
LAMA	25,7%	93,7%	42,6%	0,0005
LABA	55,4%	98,4%	47,1%	0,0005
LAMA+LABA	32,4%	92,1%	39,7%	0,0005
Corticoides inhalados	51,4%	90,5%	44,1%	0,0005
Macrólidos en pauta	14,9%	15,9%	4,4%	0,07
OCD	17,6%	65,1%	1,5%	0,0005
ATB inhalados	12,2%	20,6%	1,5%	0,002
Aislamientos microbiológicos	44,6%	44,4%	17,6%	0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,3%	28,6%	7,4%	0,003
Otros gérmenes	20,3%	15,9%	10,3%	
FACED				0,0005
1	40,5%	20,6%	79,4%	
2	41,9%	33,3%	16,1%	
3	17,6%	46%	4,4%	
BSI >11 puntos	48%	81%	25%	0,0005
Ciclos ATB/año	3,15 ± 2,8	3,62 ± 2,7	1,88 ± 1,7	0,0005
Ciclos corticoides sistémicos/año	2,19 ± 3,3	3,56 ± 2,9	1,5 ± 2,6	0,001
Ingresos previos por exacerbación	1,93 ± 2,2	3,14 ± 3,2	0,99 ± 1,4	0,0005
Exacerbaciones anuales posteriores	1,7 ± 2,3	2,5 ± 1,9	0,6 ± 1,2	0,0005
Exitus al final seguimiento	35,1%	50,8%	22,1%	0,003
Causa respiratoria	50%	59,4%	40%	
Causa cardíaca	7,7%	9,4%	13,3%	
Neoplasia	15,4%	15,6%	26,7%	
Otras causas	26,9%	15,6%	20%	

LAMA: anticolinérgico inhalado de larga duración; LABA: β2 adrenérgico de larga duración; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria; ATB: antibióticos; FACED: escala FACED para valoración de la gravedad de las bronquiectasias; BSI: bronchiectasisseverityindex. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y las cuantitativas como media ±desviación estándar

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios revelan que las bronquiectasias son más frecuentes en mujeres (63 - 68%), aunque se ha visto que la prevalencia aumenta en ambos sexos con la edad⁴. En nuestra cohorte objetivamos una edad media de 64,8 años (±14 años) y observamos que la mayoría de pacientes del clúster A eran mujeres (81,1%) y un 51,4% tenían más de 70 años. Por otro lado, los clústers B y C estaban formados mayoritariamente por varones (92,1 y 75%, respectivamente), con un porcentaje menor de pacientes mayores de 70 años (52,9% y 22,4%).

En cuanto al diagnóstico etiológico de las BQNFQ, lo encontramos en un 67,6%, 100% y 77,9% (clústers A, B y C respectivamente) en nuestro estudio. A pesar de la variedad de pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad, concluimos que la herramienta más importante a nuestro alcance es una correcta y exhaustiva historia clínica. Un estudio realizado por Anwar *et al.*⁵ identificó la causa de las BQNFQ en un 57%, afectando al manejo terapéutico en solo un 7% de los casos. Pese a ello, recomiendan pruebas complementarias para el diagnóstico de Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y determinar los niveles totales de IgG, IgA e IgM, para detectar una posible inmunodeficiencia combinada, ya que ambas patologías pueden ser tratadas específicamente. Deberíamos considerar la etiología de dichas BNFQ, ya que se ha demostrado que la historia natural de estas podría cambiar dependiendo de la existencia de algunas de estas condiciones y su control clínico (por ejemplo, las asociadas a artritis reumatoide o al síndrome de superposición bronquiectasias-EPOC)⁶⁻⁸.

El análisis de conglomerados o de clústers es un método estadístico para clasificar variables heterogéneas en grupos relativamente homogéneos que se ha utilizado para identificar diferentes fenotipos clínicos en pacientes con enfermedades de las vías respiratorias como el asma y la EPOC. Normalmente, utiliza información clínica relevante para agrupar a los pacientes. Martínez-García *et al.*⁶ exploraron la heterogeneidad de la presentación clínica de las BQNFQ utilizando un análisis de conglomerados en un gran número de pacientes, encontrando cuatro fenotipos clínicos y objetivando mayor morbimortalidad en pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo, mayor número de exacerbaciones y mayores porcentajes de pacientes con infección bronquial crónica y EPOC asociada. En nuestro estudio, el clúster B incluyó un 100% de pacientes con EPOC, de los cuales un 74,6% estaban en insuficiencia respiratoria, siendo el porcentaje más elevado de todos los clústers. La asociación entre bronquiectasias y EPOC ha sido estudiada por varios autores, quienes han concluido que la presencia de las mismas aumenta la gravedad y la mortalidad de los pacientes con EPOC, sin estar del todo clara la relación causa-efecto entre las mismas⁶.

El problema con el concepto de fenotipo clínico es que las diferencias entre los individuos se pueden superponer en la práctica clínica, de modo que la presencia y tratamiento de un fenotipo no excluye la presencia y tratamiento de otro. En nuestro estudio, algunas de las variables analizadas estaban presentes en un porcentaje similar en varios clústers, como puede ser el tabaquismo (98,4% en el clúster B y 98,5% en el clúster C). Martínez-García *et al.*⁸ proponen la realización de un panel de

variables determinadas, agrupadas en tres bloques, para establecer distintos subgrupos de pacientes y así realizar una “huella dactilar clínica” con las variables recogidas para avanzar en una medicina de precisión terapéutica a la hora de tratar a estos pacientes. El primer bloque trataría de la gravedad, incluyendo el FEV1, la extensión radiológica, las comorbilidades y la etiología⁸. Esta última sería interesante incluirla en nuestro estudio para mejorar nuestra capacidad para abordar la complejidad y heterogeneidad del BNFQ en la práctica clínica, mejorar la calidad de la atención brindada a los pacientes y facilitar el estudio de las mismas como un síndrome clínico heterogéneo. El segundo bloque trataría sobre la actividad del proceso biológico, con variables como el IMC, la purulencia del esputo, la presencia de infección bronquial y de exacerbaciones, y, por último, el tercer bloque nos daría información sobre el impacto en la percepción de enfermedad en los pacientes, con variables como síntomas depresivos, disnea, calidad de vida y volumen de la expectoración, para las cuales proponen índices y escalas validadas⁸. Numerosos pacientes presentan un marcado deterioro en las escalas de calidad de vida (HRQoL), con limitaciones moderadas o graves en sus actividades diarias. La calidad de vida tiende a empeorar en presencia de exacerbaciones y en personas con comorbilidades, colonización bacteriana y hospitalizaciones frecuentes⁹. La incorporación de una evaluación de la calidad de vida en pacientes con BQNFQ en la práctica clínica diaria debería ser implementada, teniendo en cuenta que esta herramienta puede conducir a una individualización del tratamiento, mejorando así la morbimortalidad de estos pacientes.

Algunos estudios afirman que las exacerbaciones se asociaron con un mayor riesgo de muerte, medido a través del *St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ), y se relacionaron con los ingresos hospitalarios durante el seguimiento y fueron consideradas como el predictor más fuerte de futuras exacerbaciones⁷. La reducción de las exacerbaciones es uno de los objetivos clave del tratamiento de las bronquiectasias. Chalmers *et al.*⁷ sugieren que, sin tratamiento, pacientes con exacerbaciones frecuentes continuarán con las mismas, y que eso tendrá consecuencias negativas para la calidad de vida, el consumo de la asistencia sanitaria y la mortalidad; así como que las exacerbaciones graves se han relacionado a la disminución acelerada de la función pulmonar. Esto apoya el uso de terapias que han demostrado reducir las exacerbaciones, incluyendo macrólidos, antibióticos inhalados, terapias mucoactivas y rehabilitación pulmonar.

Varias comparaciones recientes entre el IMC y el índice FACED (FEV1, edad, colonización, extensión, disnea) encontraron que el FACED no predijo con precisión el riesgo futuro de exacerbaciones, lo que sugiere que no fue un predictor válido de la gravedad de la enfermedad⁷. La mayoría de las exacerbaciones de las bronquiectasias se cree que son causados por una infección bacteriana, pero también hay evidencia de que las exacerbaciones están asociados con infecciones virales o ambientales, por lo que es importante identificar esos "rasgos tratables" e incidir sobre ellos con una medicina individualizada. Así mismo, se ha observado que, con un cuidado óptimo, las bronquiectasias cilíndricas tempranas en niños o adolescentes son potencialmente reversibles^{10, 11}.

Las exacerbaciones son entidades clínicas mal definidas, por lo que sería conveniente estandarizar los criterios de una exacerbación en los diferentes estudios que existen en la literatura para que sean comparables entre ellos. Por todo, sería importante priorizar la exacerbación en el manejo clínico terapéutico de estos pacientes con BQNFQ¹².

También se ha observado que tanto el número de exacerbaciones como la presencia de infección bronquial, particularmente por PA, se asocian con una mayor mortalidad en bronquiectasias, especialmente debida a causas respiratorias^{6, 13}. Esto es concordante con los resultados de mortalidad de nuestro estudio, ya que los pacientes pertenecientes al clúster B padecía infección por PA en un 28,6%, el porcentaje más alto de los tres clústers analizados. Por ello, existe la necesidad de una estandarización etiológica para el abordaje diagnóstico de las bronquiectasias, ya que todavía existe un infradiagnóstico y un retraso en el diagnóstico de las mismas¹². También es importante analizar aspectos como la erradicación y los antecedentes personales, dada la alta prevalencia y la morbilidad que implican ciertos patógenos, especialmente en pacientes con EPOC. Buscot *et al.*¹³ subrayan la necesidad de establecer cohortes longitudinales que incluyan pacientes en la red EMBARC (*European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration*) para ampliar estos estudios. La presencia de bronquiectasias quísticas y la mayor extensión de las bronquiectasias también se han relacionado con el aumento de mortalidad, aunque más débilmente⁶.

En nuestro análisis las variables analizadas que tuvieron más poder a la hora de determinar los clústers y su morbimortalidad, fueron el tabaquismo, la presencia de EPOC y el sexo de los pacientes. Al final del seguimiento la mortalidad fue, significativamente, superior en el clúster B (50,8% vs 35,1% vs 22,1%, en el A y C, respectivamente). La supervivencia media en meses en el clúster B fue de

58,9 meses frente a 80,9 meses en el C (*test log rank*: $p = 0,003$). Esto podría explicarse por lo anteriormente explicado, ya que este clúster estaba presente en el 92,1% de varones, el 100% de los pacientes con EPOC y el 98,4% de los pacientes con tabaquismo.

Las principales debilidades de nuestro estudio radican en su origen unicéntrico y en el hecho de que los pacientes fueron incluidos en la cohorte de seguimiento tras un ingreso hospitalario. Estos hechos, sin lugar a dudas, potenciaron ciertos aspectos como la elevada prevalencia de tabaquismo y EPOC en la serie, así como la inclusión de pacientes especialmente graves, a pesar de que no todos los ingresos estuvieron relacionados con una exacerbación. A pesar de lo anterior, creemos que el número de pacientes incluidos y el seguimiento estrecho de los mismos y su evolución posterior aportan datos de interés en el manejo a largo plazo de esta patología.

La aplicación de un análisis de clústers en nuestra serie de pacientes con BQNFQ nos permitió identificar tres grupos homogéneos de pacientes diferenciados por características clínico-epidemiológicas, radiográficas, exacerbaciones y mortalidad, lo que confirma la heterogeneidad clínica y pronóstica de esta enfermedad. En cualquier caso, como el análisis de conglomerados da lugar a hipótesis, se necesitan más estudios para ratificar la presencia de estos grupos de pacientes, así como su pronóstico y cómo se ven afectados por el tratamiento. Sin embargo, pensamos que la diferenciación en clústers en nuestro estudio podría ser útil tanto en la práctica clínica como en el diseño de futuros ensayos clínicos para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes con BQNFQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girón RM, Martínez-Vergara A, Oscullo Yépez G, Martínez-García MA. Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *Open RespirArch*. 2020;2 (3): 226–234.
2. Martínez-García MÁ, Máiz L, De la Rosa D. Capítulo 35: Bronquiectasias: diagnóstico y formas de presentación. En: *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Sociedad Española de neumología y cirugía torácica (SEPAR). 4ª edición. España. Eiosalud; 2021. ISBN: 978-84-124442-2-3.
3. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *EurRespir J* 2016; 47: 1037–1039 [DOI: 10.1183/13993003.00163-2016].
4. de la Rosa Carrillo D, Prados Sánchez C. Epidemiología y diversidad geográfica de las bronquiectasias. *Open RespirArch*. 2020; 2 (3): 215–225.
5. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J et al. Phenotype in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 1.001-1.007.

6. Martínez-García MA, Vendrell M, Girón R, Màiz-Carro L, de la Rosa Carrillo D, de Gracia J, Olveira C. The multiple faces of Non-cystic fibrosis bronchiectasis. A Cluster Analysis Approach. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (9): 1.468–1.475.
7. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT et al. Characterization of “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (11): 1.410–1.420.
8. Martínez-García MA, Aksamit TR, Agusti A. Clinical Fingerprinting: A Way to Address the Complexity and Heterogeneity of Bronchiectasis in Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (1): 14–19.
9. Mateus SP, Esteves Brandão Salles R, Costa W, Henrique da Costa C, Lopes AJ et al. Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year. *Rev Assoc Med Bras* 2022; 68(3): 329–336. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210710>.
10. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, Dawkins P, Holland AE, Kennedy E et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) position statement on chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children, adolescents and adults in Australia and New Zealand 2023; 1–11. DOI: 10.1111/resp.14479.
11. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018; 392: 866–79.
12. Chalmers JD. Bronchiectasis: Phenotyping a Complex Disease, COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 14: sup1, S12–S18, DOI: 10.1080/15412555.2017.1286171.
13. Buscot M, Pottier H, Marquette CH, Leroy S. Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. *Respiration* 2016; 92: 1–8. DOI: 10.1159/000446923