



TESIS DOCTORAL

TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON
BRONQUIECTASIAS ASOCIADAS A OTRAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS

Autor:

Gema Sánchez Muñoz

Directores:

Dra. Ana López de Andrés

Dr. Javier de Miguel Díez

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2020



Doña Ana López de Andrés, Profesora Titular del Departamento de Salud Pública y Materno Infantil, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado **“TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON BRONQUIECTASIAS ASOCIADAS A OTRAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS”** ha sido realizado bajo mi dirección por Doña Gema Muñoz Sanchez y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 24 de noviembre de 2020.

Prof. Ana López De Andrés



Don Javier de Miguel Díez, Profesor Titular del Departamento de Medicina,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado **“TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON BRONQUIECTASIAS ASOCIADAS A OTRAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS”** ha sido realizado bajo mi dirección por Doña Gema Muñoz Sanchez y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 24 de noviembre de 2020.

Dr. Javier de Miguel Díez

A mis padres, Luis y Estefanía, las mejores personas

que conozco. Gracias por estar siempre conmigo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
ACRÓNIMOS	3
PRÓLOGO.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Definición y conceptos.....	9
1.2. Recuerdo histórico.....	10
1.3. Epidemiología de las bronquiectasias.....	12
1.3.1. Prevalencia.....	12
1.3.2. Morbilidad y mortalidad.....	13
1.3.3. Carga económica.....	14
1.4. Fisiopatología de las bronquiectasias.....	15
1.5. Etiología de las bronquiectasias.....	17
1.6. Manifestaciones clínicas de las bronquiectasias.....	20
1.7. Diagnóstico de las bronquiectasias.....	23
1.8. Comorbilidades en las bronquiectasias.....	35
1.8.1. Bronquiectasias y EPOC.....	35
1.8.2. Bronquiectasias y asma.....	36
1.8.3. Bronquiectasias y neumonías.....	37
1.9. Tratamiento de las bronquiectasias.....	38
1.9.1. Tratamiento de la etiología.....	39
1.9.2. Tratamiento de la infección bronquial.....	40

1.9.2.1.	Tratamiento de la infección bronquial inicial.....	40
1.9.2.2.	Tratamiento de la infección bronquial crónica.....	41
1.9.3.	Tratamiento de la inflamación bronquial.....	44
1.9.4.	Tratamiento de la obstrucción bronquial.....	45
1.9.5.	Tratamiento nutricional.....	45
1.9.6.	Rehabilitación respiratoria.....	46
1.9.7.	Mucolíticos y sustancias hipertónicas.....	46
1.9.8.	Tratamiento de las complicaciones.....	47
1.9.9.	Tratamiento quirúrgico.....	47
1.10.	Pronóstico de las bronquiectasias.....	48
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
2.1.	Justificación del estudio.....	51
2.2.	Hipótesis.....	52
2.3.	Objetivos generales.....	52
2.4.	Objetivos específicos.....	52
3.	ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	55
3.1.	Proyecto 1.....	55
3.2.	Proyecto 2.....	73
3.3.	Proyecto 3.....	89
3.4.	Proyecto 4.....	101
4.	DISCUSIÓN.....	117
4.1.	Discusión conjunta de los proyectos.....	117
4.2.	Discusión del método.....	128

5. CONCLUSIONES	131
6. BIBLIOGRAFÍA	133
7. ANEXOS	147
7.1. Certificado de no necesidad del Comité de Ética.....	149
7.2. Formulario de solicitud de extracción de datos del RAE-CMBD.....	151

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto se ha desarrollado gracias a la colaboración de muchas personas, que han contribuido a que llegue a buen término. Por ello, desearía expresar mi agradecimiento a cada una de ellas en este espacio.

En primer lugar a mis directores de tesis, la Dra. Ana López de Andrés y el Dr. Javier de Miguel Díez, quienes con sus conocimientos y apoyo me guiaron en cada una de las etapas del proyecto. Ha sido un privilegio poder contar con sus conocimientos y su ayuda.

A todos los coautores de los artículos que conforman esta tesis, pero de manera especial al Dr. Javier de Miguel Díez, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo, sino también a lo largo de mi vida profesional. También quiero mencionar a mi compañero y amigo, el Dr. Fernando Pedraza Serrano, con quien he recorrido la mayor parte de mi actividad profesional y cuyo apoyo ha sido inestimable para mí.

Por último, quiero dar las gracias a mi marido, Pedro, y a mis hijas, Lucía y Valeria, por su paciencia y comprensión y por enseñarme a disfrutar de las cosas buenas cada día.

ACRÓNIMOS

ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
BQ	Bronquiectasias
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
DCP	Discinesia ciliar primaria
CIE	Codificación internacional de enfermedades
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9 ^a revisión, modificación clínica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FENO	Óxido nítrico exhalado
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis quística
GRD	Grupos relacionados con el diagnóstico
Ig	Inmunoglobulinas
IGRA	Interferon gamma release assay
Il	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
MNT	Micobacterias no tuberculosas
MPP	Microorganismos potencialmente patógenos

PCR	Proteína C reactiva
PPD	Prueba cutánea de derivado proteico purificado
RGE	Reflujo gastroesofágico
RHEBQ-SEPAR	Registro Histórico Español de BQ de la SEPAR
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TC	Tomografía computarizada
TNF- α	Factor de necrosis tumoral- α
TEGD	Tránsito esófagogastroduodenal
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
VSG	Velocidad de sedimentación globular

PRÓLOGO

La presente tesis doctoral se ha elaborado por compendio de publicaciones, atendiendo a los requisitos aprobados por el Comité de Dirección de la Escuela Internacional de Doctorado el 26 de mayo de 2016.

El trabajo está constituido por cuatro publicaciones científicas que cumplen los requisitos reflejados en el Artículo 23.3 de la Normativa Reguladora de los Estudios de Doctorado de la Universidad Rey Juan Carlos.

Además de lo anterior y, para garantizar la calidad de los artículos presentados, a continuación se indican las revistas en que han sido publicados cada uno de ellos, según quedan recogidas en el catálogo del *Journal Citation Reports* del *Science Citation Index (SCI)* en el año correspondiente a la publicación. Para cada artículo se señala el factor de impacto, el año de publicación, la disciplina científica en la que está incluida la revista en cuestión y su número de orden, así como el cuartil al que pertenece la revista dentro de su disciplina. Todos estos aspectos han sido recopilados de la base de datos del SCI.

- 1) **Sánchez-Muñoz G**, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). PLoS One. 2016 Sep 13;11(9):e0162282. doi: 10.1371/journal.pone.0162282. PMID: 27622273; PMCID: PMC5021263.

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2016	2,806
Disciplina científica	<i>Multidisciplinary Sciences</i>
Número de orden dentro de la Disciplina	15 de 64
Cuartil dentro de la Disciplina	Primer Cuartil

- 2) **Sánchez-Muñoz G**, Lopez-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006-2014) according to gender. PLoS One. 2019 Jan 25;14(1):e0211222. doi: 10.1371/journal.pone.0211222. PMID: 30682190; PMCID: PMC6347366.

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2019	2,740
Disciplina científica	<i>Multidisciplinary Sciences</i>
Número de orden dentro de la Disciplina	27 de 71
Cuartil dentro de la Disciplina	Segundo Cuartil

- 3) **Sánchez-Muñoz G**, López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Trend from 2001 to 2015 in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma and effect of bronchiectasis on the in-hospital mortality. *J Asthma*. 2020 May 2:1-10. doi: 10.1080/02770903.2020.1759086. Epub ahead of print. PMID: 32308067.

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2019	1,899
Disciplina científica	<i>Allergy</i>
Número de orden dentro de la Disciplina	21 de 28
Cuartil dentro de la Disciplina	Tercer Cuartil

- 4) **Sanchez-Muñoz G**, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Jimenez-Garcia R, Lopez-Herranz M, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Hospitalizations for Community-Acquired and Non-Ventilator-Associated Hospital-Acquired Pneumonia in Spain: Influence of the Presence of Bronchiectasis. A Retrospective Database Study. *J Clin Med*. 2020 Jul 22;9(8):E2339. doi:10.3390/jcm9082339. PMID: 32707912.

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2019	3,303
Disciplina científica	<i>Medicine, General & Internal</i>
Número de orden dentro de la Disciplina	36 de 165
Cuartil dentro de la Disciplina	Primer Cuartil

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y conceptos

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios, con alteración del epitelio ciliar¹ y clínica secundaria, manifestándose generalmente en forma de tos, expectoración e infecciones respiratorias persistentes o recurrentes²⁻⁴. Más que una enfermedad concreta, constituyen el resultado final de muchas patologías que comparten aspectos similares de manejo. En la práctica habitual, solemos diferenciarlas en BQ relacionadas con fibrosis quística (FQ) y BQ no relacionadas con FQ. Las primeras corresponden a una patología ampliamente estudiada, donde la evidencia científica es mayor y el manejo está más estandarizado. No obstante, constituyen un porcentaje muy pequeño dentro del global de pacientes con BQ. En el resto, la etiología es muy dispar y la evidencia científica es menor, lo que ha obligado en numerosas ocasiones a extrapolar los conocimientos disponibles en FQ para su aplicación en las BQ debidas a cualquier otra causa. De hecho, la primera normativa sobre el manejo de las BQ en el mundo fue elaborada por un grupo español hace tan solo algo más de diez años¹. Desde entonces hasta ahora, la visión global y el abordaje de esta entidad ha variado de forma drástica, adquiriendo cada vez más relevancia, debido a su mayor prevalencia y al impacto negativo que supone su asociación con otras patologías.

En el momento actual son consideradas como la tercera enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en frecuencia, después del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)². No obstante, la prevalencia real de las mismas es desconocida y se estima que oscila entre 53-566 casos por cada 100.000 habitantes. Esta prevalencia se ve aumentada en mujeres y en ancianos⁴⁻⁶.

1.2. Recuerdo histórico

El término bronquiectasia procede del griego *βρόγχος* ("garganta"), *ἔκτασις* ("dilatación") y el sufijo *-ία*. Aunque es probable que las BQ nos acompañen desde el principio de la humanidad, fueron descritas por primera vez en 1819 por René Laënnec. Este médico francés, inventor también del estetoscopio, detalla la clínica de un paciente con esta enfermedad de la siguiente manera: *“Esta afección de los bronquios es siempre producida por un catarro crónico, o por alguna otra enfermedad que produzca largos, violentos y repetidos golpes de tos”*. A partir de ese momento, han sucedido diferentes acontecimientos que van señalando la evolución científica de las bronquiectasias a lo largo de la historia. Así, en 1901 se llevó a cabo la primera resección quirúrgica en un paciente con BQ y, en 1922, Sicard y Forestier, realizaron la primera broncografía con contraste⁷, lo que supuso un enorme avance en la identificación de las BQ. A mediados del siglo XX, tras correlacionar las imágenes broncográficas con los hallazgos histológicos, Reid propuso clasificar las BQ en tres tipos: cilíndricas, varicosas y quísticas. Esta clasificación morfológica se sigue empleando en la actualidad⁸.

En el siglo XIX y a inicios del siglo XX, las bronquiectasias tuvieron una elevada mortalidad. En aquella época, predominaban las formas destructivas y quísticas, resultado generalmente de procesos infecciosos no tratados, que provocaban en pocos años la muerte del paciente. No es de extrañar, por lo tanto, que Cookson y Mason en 1938, pusieran por título a uno de sus trabajos: *“Bronchiectasis - A fatal disease”*⁹. Superada esta era, con la aparición de los antibióticos y el empleo de las inmunizaciones, comenzó a observarse un descenso en la incidencia, sobre todo en sus formas más graves e invalidantes. Este descenso relajó la atención científica, al pensar que nos encontrábamos con una enfermedad abocada a la desaparición. De hecho, a finales de los 80, Barker escribe un artículo en el que intenta alertar a la comunidad científica sobre el desinterés

y la falta de atención observadas sobre esta patología, describiendo las BQ en su trabajo como “una enfermedad huérfana”, a pesar de que todo hacía pensar que la prevalencia estaba aumentando¹⁰.

En la era post-antibiótica, podemos destacar dos momentos fundamentales en la historia de las BQ: el reconocimiento en 1982 de la tomografía computarizada (TC) como método diagnóstico de elección de las BQ¹¹ y la descripción de la fisiopatología de las mismas mediante la hipótesis del círculo vicioso propuesta por Cole en 1986¹². Todos estos avances han contribuido a aumentar los conocimientos sobre esta patología, cuya prevalencia, lejos de descender, se estima que está en aumento en el momento actual.

Además de existir un aumento considerable en los diagnósticos de BQ en los últimos años, el interés científico y comercial también es mayor, lo que ha favorecido mayor docencia e investigación sobre esta entidad. De hecho, en el año 2008, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publica las primeras normativas del mundo sobre el diagnóstico y tratamiento de las BQ¹. Pero este interés por las BQ no fue exclusivo de España. A lo largo de esa década, se fueron publicando otras guías de práctica clínica por las diferentes sociedades implicadas en el manejo de esta enfermedad. Así, en el año 2010, aparece la primera normativa británica¹³, actualizada posteriormente en enero de 2019³ y, en el año 2017, se publica una guía europea para el manejo de las BQ⁴ y unas actualizaciones de la española^{2,14}. Por tanto, lejos de ser una enfermedad en extinción, hoy en día se piensa que las BQ constituyen una de las patologías más frecuentes de la vía aérea, con un número considerable de hospitalizaciones y un gasto sanitario nada desdeñable.

1.3. Epidemiología y coste de las bronquiectasias

1.3.1. Prevalencia

La prevalencia de las bronquiectasias aún no se conoce bien y probablemente varía de forma significativa entre países. Las estimaciones realizadas la sitúan en torno a 42-566 casos por cada 100.000 habitantes². Su valor real es difícil de determinar, ya que son múltiples y muy diferentes las etiologías que pueden causar esta enfermedad, las cuales pueden variar de un área geográfica a otra y a lo largo del tiempo. Así hasta los comienzos del XX, las BQ se daban sobre todo en población joven, sin embargo, con la aparición de los antibióticos y las campañas de vacunación infantil, esta incidencia comenzó a decrecer hasta casi desaparecer. Hoy en día las BQ son más frecuentes en ancianos y su incidencia aumenta con la edad.

También se han constatado resultados diferentes según el área geográfica analizada. En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia global de 52,3 casos por 100.000 adultos, con mayor rango en mujeres y ancianos. Si desglosamos los resultados en función de la edad, observamos que la prevalencia varía significativamente, pasando del 4,2 por 100.000 habitantes entre los 18 y los 34 años, hasta el 271,8 por 100.000 habitantes mayores de 75 años, siendo la prevalencia mayor en mujeres en todas los rangos de edad⁵. Por otro lado, en Finlandia se encontró una incidencia de 2,7 por 100.000 habitantes¹⁵ y, en la población infantil de Nueva Zelanda, fue del 3,7 por 100.000 habitantes, aunque con amplias variaciones según la procedencia étnica¹⁶.

En el momento actual, se está observando un aumento del número de casos de BQ en los países desarrollados. Existen diferentes razones que pueden justificar este incremento, pero puede decirse que la más destacada ha sido la generalización del empleo de la tomografía axial computarizado de alta resolución (TACAR) como método

diagnóstico de elección para la detección de BQ. Su utilización ha permitido detectar formas más leves, invisibles para una radiografía de tórax, que en otro tiempo hubieran pasado desapercibidas a pesar de su potencial trascendencia clínica. Otras razones que han contribuido al aumento de la prevalencia de las BQ en los últimos años son la mayor longevidad de la población y, por tanto, la mayor cronicidad de las enfermedades, el empleo cada vez más frecuente de fármacos inmunosupresores y la recientemente reconocida asociación de esta entidad con otras patologías muy prevalentes, como el asma o la EPOC.

1.3.2. Morbilidad y mortalidad

Es evidente que las bronquiectasias constituyen un problema de salud importante, mayor del esperado hace años. Probablemente, en términos de morbilidad, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones sea lo que más impacto tenga. Según datos arrojados por el Departamento de Salud Británico hace más de una década, hasta el 78% de los pacientes que acudían a urgencias precisaban ingreso, siendo la estancia media del mismo superior a 10 días¹⁷, mayor de la esperada para otros procesos como la EPOC. En los últimos años empiezan a surgir más estudios con la intención de cuantificar el impacto socio-sanitario de las BQ¹⁸⁻²¹. Entre los primeros se encuentra el trabajo publicado por Seitz et al¹⁸, quienes describen una tasa de hospitalizaciones ajustada por la edad en EEUU entre 1993 y 2006, en torno a 16,5 por 100.000 habitantes, siendo mayor en mujeres y ancianos, y observando a su vez un aumento de dicha tasa a lo largo del periodo estudiado.

Por otra parte, existen pocos trabajos que evalúen los índices de mortalidad generales en los pacientes con BQ²²⁻²⁴. Cabe destacar el trabajo llevado a cabo por Roberts

et al²³, donde se recogen 5700 fallecimientos por BQ en Gales e Inglaterra durante el periodo comprendido entre 2001 y 2007, observando un incremento en la mortalidad debida a BQ en la población a un ritmo de un 3% anual. Existen discrepancias en cuanto a los resultados de mortalidad obtenidos según las series analizadas. Así, en el trabajo de Goeminne et al²², se observó una mortalidad global del 20,4% en pacientes con BQ, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, aumentando al 55% cuando presentaban una EPOC asociada. Sin embargo, en el trabajo de Loebinger et al²⁴, la mortalidad a 4 y 8,8 años fue del 9% y del 16.5% respectivamente. Estas diferencias podrían deberse en parte a las diferencias en la prevalencia de la EPOC y de los pacientes fumadores entre ambos estudios.

1.3.3. Carga económica

El impacto económico de las BQ viene determinado por la suma de los costes de las exacerbaciones (fármacos, visitas a urgencias, hospitalizaciones), el tratamiento de mantenimiento en la fase estable y las pruebas complementarias realizadas para su diagnóstico y durante el seguimiento. Por tanto, es razonable pensar que, a mayor gravedad de las BQ, mayor será el coste asociado a las mismas, aunque no existen muchos datos en la literatura al respecto. Weycker et al describieron un coste de 5.681 \$ por paciente y año con respecto a los controles sin BQ⁵. Por otra parte, Joish et al²⁰ estimaron que los pacientes con BQ tenían un sobrecoste de 2.319 \$ el primer año tras el diagnóstico. No obstante, son estudios retrospectivos llevados a cabo en Estados Unidos, donde las tarifas suelen ser más elevadas que en otros sistemas sanitarios, por lo que resulta complicado extrapolar estos datos a nuestro medio.

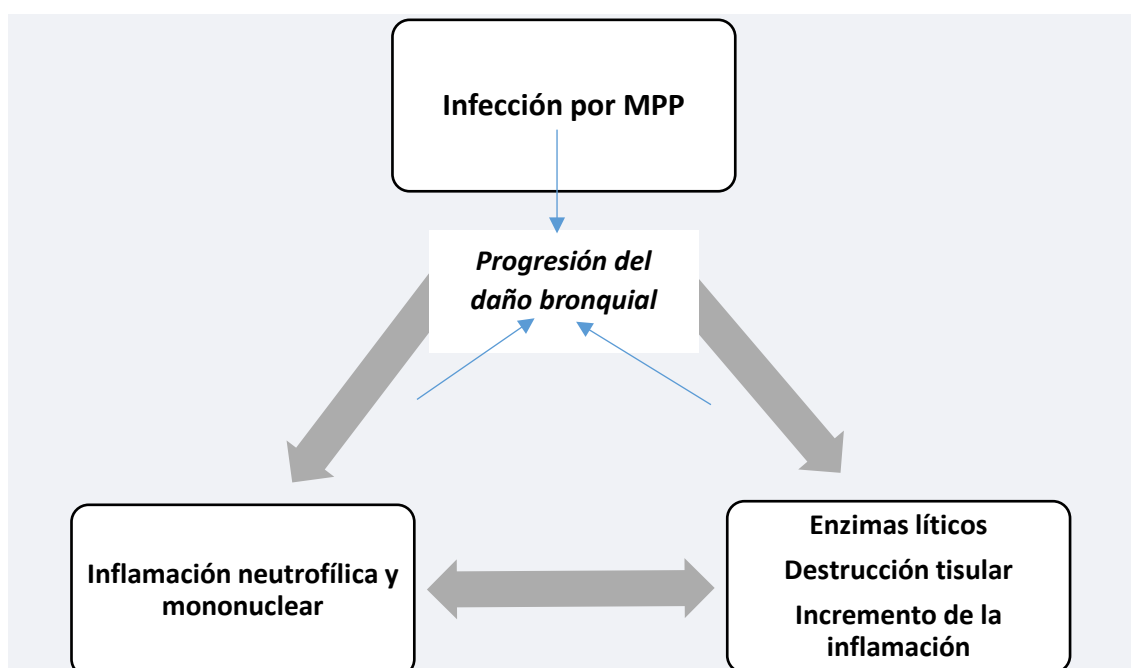
En España se llevó a cabo hace algunos años un estudio multicéntrico en el que se analizó el coste anual de las BQ en seis hospitales públicos²⁵. Se estudiaron 456 casos, observándose un gasto medio de 4.671,9 € por paciente y año. El coste aumentaba con la severidad de la enfermedad, llegando casi a 10.000 € en las formas graves. A su vez, se evidenció que el coste anual fue más elevado en tres subgrupos: en los pacientes con BQ asociadas a EPOC, en aquellos que habían sufrido al menos dos exacerbaciones en el año anterior y en los pacientes con colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*. Si se tiene en cuenta que la prevalencia real de las BQ en España es desconocida, tampoco es posible determinar con seguridad el impacto económico de las mismas. No obstante, se podría realizar una estimación en base a los resultados obtenidos en este estudio, tal y como se ha propuesto en la literatura²⁶. Partiendo de la base de que la prevalencia de las BQ en España podría encontrarse entre los 52 y los 272 casos por 100.000 habitantes, y aplicando los coste medios por paciente reflejados en este trabajo, el gasto total anual en España para los pacientes con BQ podría oscilar entre los 113.622.476,76 € y los 594.332.955,36 €. Por lo tanto, a pesar de los escasos trabajos disponibles, parece que el coste sanitario de los pacientes con BQ es elevado, por lo que resulta recomendable implementar medidas encaminadas a optimizar su manejo.

1.4. Fisiopatología de las bronquiectasias

La fisiopatología de las BQ puede explicarse mediante la hipótesis del círculo patogénico propuesta por Cole (figura 1)¹². Esta hipótesis plantea la existencia de un círculo vicioso que se generaría tras la aparición de un evento inicial (una infección, una alteración genética, la aspiración de contenido gástrico, etc.), que comprometería el aclaramiento mucociliar, la primera barrera de defensa del árbol bronquial. Una vez

producida dicha alteración, se impide la adecuada eliminación del moco, prolongándose el contacto de las bacterias con el epitelio bronquial y generándose una respuesta inflamatoria local que, si no consigue eliminar estas bacterias, se cronifica, dañando aún más el epitelio bronquial. El proceso inflamatorio crónico causaría una mayor dificultad en el aclaramiento mucociliar y esto a su vez provocaría una mayor alteración del aclaramiento de las secreciones bronquiales. De esta forma se favorecería la aparición de infecciones de repetición y el daño estructural, con la aparición de BQ, que a su vez predisponen a nuevas infecciones, cerrándose así el círculo vicioso que se perpetuaría sin poder eliminar la infección bronquial.

Figura 1. Círculo vicioso patogénico propuesto por Cole et al¹².



MPP: microorganismos potencialmente patógenos

Los estudios que se han llevado a cabo las últimas décadas, han intentado profundizar en esta teoría y conocer los diferentes mecanismos de inflamación que intervienen en la génesis y el desarrollo de las BQ. La inflamación en los pacientes con

esta enfermedad se encuentra dominada por los neutrófilos y determinadas moléculas como la interleucina-8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o el leucotrieno B₄^{12,27}. La purulencia del esputo se produce por el acúmulo de los neutrófilos en la luz bronquial²⁸, siendo la coloración verde del mismo debido a la presencia de la mieloperoxidasa, que se almacena en los gránulos azurófilos de los neutrófilos²⁹. Por lo tanto, cuanto más verde es el color del esputo mayor cantidad de células inflamatorias contiene. Las células inflamatorias liberan distintas enzimas proteolíticas que las antiproteasas locales no van a ser capaces de neutralizar. Este desequilibrio entre las fuerzas proteolíticas y antiproteolíticas influirá de manera decisiva en el desarrollo del daño en la luz bronquial, dando lugar a la formación de BQ. Las BQ dificultan la correcta depuración mucociliar, lo que predispone a la colonización del árbol bronquial por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, cuya presencia se asocia con una enfermedad más extensa.

1.5. Etiología de las bronquiectasias

Las causas que pueden dar lugar al desarrollo de BQ son muy numerosas. En la tabla 1 se recoge el principal espectro etiológico de las mismas. La frecuencia de las diferentes etiologías muestra variaciones según la población estudiada, el nivel socioeconómico y el grado de investigación que se lleve a cabo tras el diagnóstico³⁰⁻³⁴. En general, las causas postinfecciosas siguen siendo las más prevalentes en la mayoría de las series, aunque su frecuencia ha disminuido en los países desarrollados³¹. Esto puede ser debido en parte a la aparición de los antibióticos, el desarrollo de campañas de vacunación infantil y a los avances en el manejo de la tuberculosis. Por el contrario, en las zonas menos desarrolladas, la mayoría de los casos tienen un origen infeccioso³⁵.

Tabla 1. Etiología de las bronquiectasias.

Postinfección	Bacterias, micobacterias, virus, hongos
Inmunodeficiencias	<i>Primarias:</i> Déficits de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, disfunción de los neutrófilos, etc. <i>Secundarias:</i> VIH, quimioterapia, trasplantes, neoplasias hematológicas, etc.
Disfunción ciliar	Fibrosis quística Discinesia ciliar primaria Síndrome de Young
Obstrucción bronquial	<i>Intrínseca:</i> estenosis cicatricial, broncolitiasis, tumor <i>Extrínseca:</i> adenopatías, tumor, aneurisma
Neumonitis inflamatoria	Aspiración, RGE Inhalación de tóxicos: drogas, gases, etc
Malformaciones congénitas	Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn) Defectos del cartilago (Síndrome de William-Campbell) Secuestro pulmonar Traqueobroncomalacia
Asociadas a conctivopatías y enfermedades sistémicas	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, etc Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de las uñas amarillas
Asociadas a otras enfermedades respiratorias	EPOC, asma, síndrome de Swyer-James
Otras	Déficit de alfa-1-antitripsina Aspergilosis broncopulmonar alérgica Panbronquiolitis difusa

Fuente: Modificada de Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias¹

EPOC: enfermedad pulmonary obstructive crónica; RGE: reflujo gastroesofágico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana adquirida

Tabla 2. Comparativa de etiologías publicadas sobre bronquiectasias.

	Olveira et al ³⁴	Gao et al ³⁰	Pasteur et al ³¹	Lonni et al ³³
Periodo	2002-2011	Hasta 2015	1995-1997	2009-2013
Tamaño (n)	2113	8608	150	1258
Idiopáticas	24,2%	44,8%	53%	40%
Postifecciosas	30%	29,9%	29%	20%
FQ	12,5%	-	3%	-
Inmunodeficiencias	9,9	5%	8%	5,8%
EPOC	7,8%	3,9%	-	15%
Asma	5,4%	1,4%	-	3,3%
Disfunción ciliar	2,9%	2,5%	1,5%	1,7%
Sistémicas y conectiopatías	1,4%	3,8%	3%	11,9%
Aspiración. RGE	1,5%	0,7%	4%	0,6%
ABPA	0,9%	2,6%	7%	4,5%
Malformaciones	0,7%	0,4%	<1%	0,6%
Déficit de alfa-1-antitripsina	0,5%	0,4%	-	0,6%

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FQ: fibrosis quística, RGE: reflujo gastroesofágico

En cualquier caso, se debe realizar una búsqueda sistemática de la causa subyacente cuando se detecta la presencia de BQ, con el fin de reconocer aquellas etiologías que disponen de un tratamiento específico y, por lo tanto, son susceptibles de mejorar su pronóstico y evolución tras la instauración del tratamiento adecuado^{1-3,13,14,31,36}. No obstante, tal y como se muestra en la tabla 2, a pesar de llevar a cabo una

exhaustiva investigación etiológica, existe un porcentaje considerable de casos de origen desconocido, que oscila entre un 24-53%, según las series analizadas^{30,31,33,34}.

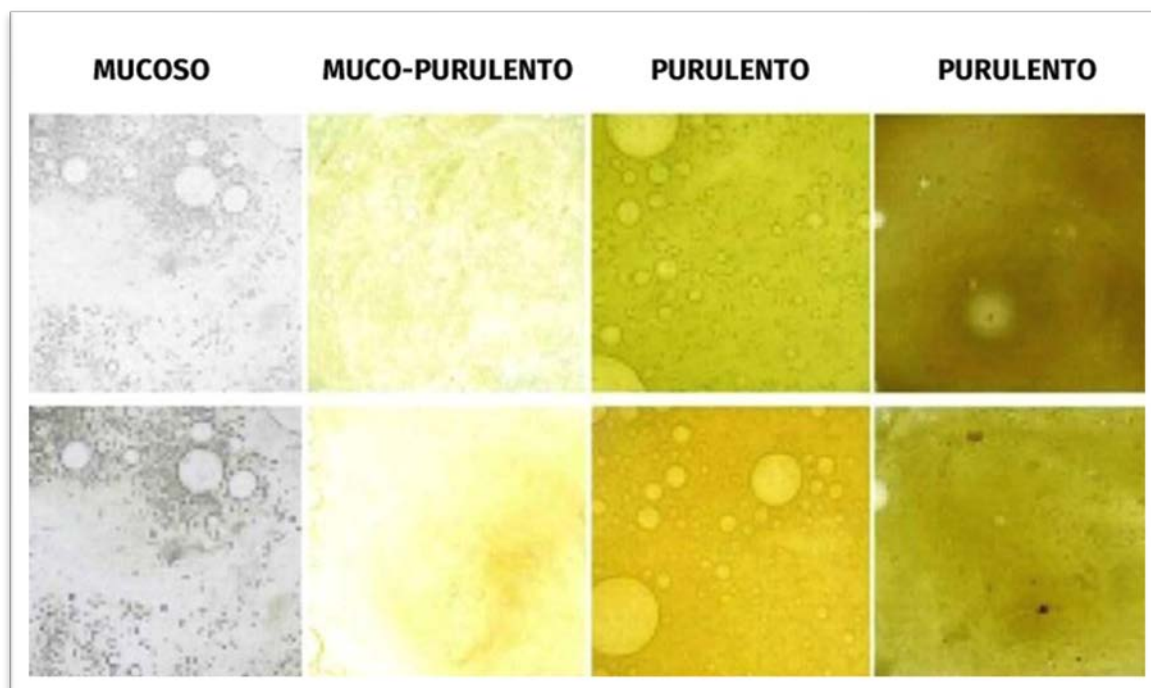
En nuestra país, el trabajo más relevante en este sentido es el publicado por Oliveira et al³⁴, en el que se analizó la etiología de las BQ a partir de una cohorte de pacientes incluidos en el Registro Histórico Español de BQ de la SEPAR (RHEBQ-SEPAR) desde el año 2002 hasta e 2011. Se estudiaron 2.047 pacientes procedentes de 36 centros españoles, llegando a identificar la etiología en el 75,8% de los casos, de los cuales, el origen infeccioso fue el más frecuente (30%), seguido de la FQ, las inmunodeficiencias, la EPOC y el asma. A su vez, también se observaron diferencias según la etiología observada, de manera que las BQ secundarias a infecciones, EPOC o asma tendían a tener peor función pulmonar. Por otro lado, las BQ idiopáticas eran más frecuentes en mujeres no fumadoras, con mejor función pulmonar y menor incidencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

1.6. Manifestaciones clínicas de las bronquiectasias

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con BQ engloban los síntomas relacionados con las BQ y los propios de la enfermedad de base que ha generado las mismas. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante años y la clínica suele desarrollarse de forma gradual, con frecuencia a raíz de un proceso infeccioso. Son frecuentes las infecciones respiratorias de repetición y, fuera de estos episodios, los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar tos y expectoración. Aunque en los de menor afectación la tos puede ser seca y ocasional, en los pacientes con mayor extensión de las BQ, la tos suele acompañarse de expectoración, que puede ser mucosa, mucopurulenta o purulenta. La descripción detallada de las características y la cuantía de

la expectoración es un aspecto fundamental en la valoración de los pacientes con BQ. De hecho, en las últimas normativas nacionales para el manejo de las BQ se recomienda el empleo de escalas que permitan clasificar de forma homogénea los aspectos más relevantes de estos pacientes². En este sentido, se propone el empleo de la escala de Murray³⁷ para medir el grado de purulencia del esputo. Se trata de una escala colorimétrica, que permite al paciente señalar la coloración habitual de su esputo sobre la misma, lo cual se correlaciona bien con los diferentes parámetros de infección respiratoria (figura 2).

Figura 2. Tabla para valorar la coloración del esputo de menor a mayor purulencia³⁷.



Durante las agudizaciones puede aparecer dolor torácico y autoescucha de sibilancias sobre el área de las BQ. Como norma general, se recomienda que ante todo

paciente con tos y expectoración de etiología no aclarada, se incluya a las BQ en el diagnóstico diferencial, especialmente si no es fumador³⁸. Finalmente, en fases más avanzadas de la enfermedad, suele existir disnea, pérdida de peso, astenia e insuficiencia respiratoria.

La hemoptisis es un síntoma relativamente frecuente en los enfermos con BQ, ya que sus arterias bronquiales suelen ser tortuosas e hipertróficas. Aparece con más frecuencia durante las exacerbaciones infecciosas, aunque también puede verse favorecida por otros motivos (toma de anticoagulantes, inhalación de fármacos, trombopenia, etc). Suele ser leve y desaparecer tras instaurar las medidas terapéuticas habituales (reposo, suspensión de la fisioterapia y aerosolterapia, antibióticos), no obstante, cuando se presenta en forma de hemoptisis masiva, puede llegar incluso a ser necesario la embolización de las arterias bronquiales.

Por otro lado, existen una serie de síntomas y signos relacionados con la enfermedad de base cuya presencia debe investigarse a la hora de realizar la anamnesis de estos pacientes (tabla 3). Esta información resulta en ocasiones de gran relevancia, al orientar el diagnóstico etiológico.

La exploración física en los pacientes con BQ puede ser completamente anodina en un gran número de casos. En otras ocasiones pueden encontrarse crepitantes, roncus y sibilancias en la auscultación pulmonar, dependiendo de la extensión de la enfermedad y del grado de afectación pulmonar que exista. Se han publicado estudios analizando la auscultación pulmonar en las BQ, siendo la presencia de crepitantes la exploración más frecuentemente descrita^{39,40}. Las acropaquias o dedos en palillo de tambor son infrecuentes en los enfermos con BQ y suelen detectarse en fases avanzadas.

Tabla 3. Síntomas relacionados con la enfermedad de base.

Vía aérea superior	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis, cefalea, anosmia, otitis, etc - FQ, síndrome de Young, asma, DCP
Digestivos	<ul style="list-style-type: none"> - RGE, diarrea, esteatorrea, rectorragia, etc - Enfermedad celiaca, colitis ulcerosa, hernia de hiato, enfermedad de Crohn, FQ, déficit de alfa-1-antitripsina
Articulares	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgias o mialgias - Conectivopatías
Oculares	<ul style="list-style-type: none"> - Ojo seco - Síndrome de Sjögren

DCP: discinesia ciliar primaria, FQ: fibrosis quística, RGE: reflujo gastroesofágico

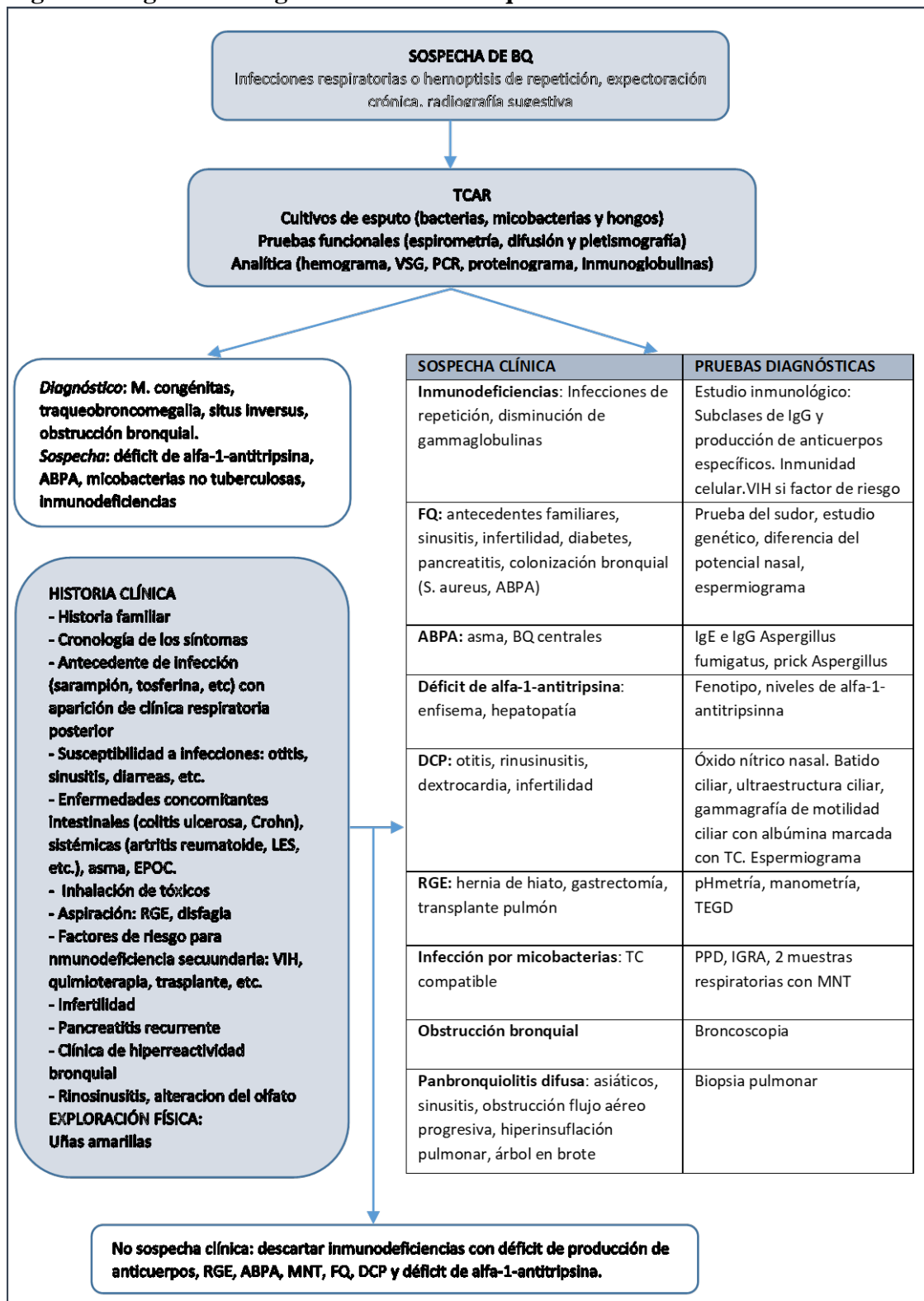
1.7. Diagnóstico de las bronquiectasias

El proceso diagnóstico se basa en el algoritmo propuesto en la normativa SEPAR de 2018 (figura 3)². En todo paciente con sospecha de BQ se debe llevar a cabo una historia clínica detallada y realizar una batería mínima de pruebas complementarias y otras específicas que variarán en función de la sospecha etiológica.

1.7.1. Anamnesis

La historia clínica inicial debe investigar la presencia de los síntomas más frecuentes de las BQ y de aquellos cuya presencia puede ayudar a orientar el diagnóstico etiológico (tabla 3). Además, es de gran utilidad especificar las características del esputo, tanto cualitativas (escala de Murray), como cuantitativas.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias.



Fuente: Modificada de Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto²

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica, DCP: discinesia ciliar primaria, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FQ: fibrosis quística, IGRA: interferon gamma release assay, LES: lupus eritematoso sistémico, M: malformaciones, MNT: micobacterias no tuberculosas, PCR: proteína C reactiva, PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado, RGE: reflujo gastroesofágico, TCAR: tomografía computarizada de alta resolución, TEGD: tránsito esofagogastroduodenal, VSG: velocidad de sedimentación globular

1.7.2. Datos de laboratorio

En el hemograma puede encontrarse leucocitosis con neutrofilia, sobre todo durante las exacerbaciones infecciosas. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) pueden estar elevadas, incluso en fase de estabilidad clínica. De hecho, estos marcadores de inflamación se relacionan con la presencia de una peor función pulmonar y una mayor extensión de las BQ en la TCAR⁴¹. En la bioquímica pueden observarse alteraciones de las enzimas hepáticas en los pacientes con FQ o con déficit de alfa-1-antitripsina. En estos últimos, también puede aparecer en el proteinograma un descenso en los niveles totales de alfa-1-globulina.

Otra de las determinaciones que suele realizarse de forma rutinaria en los pacientes con BQ es la concentración de inmunoglobulinas (Ig) en sangre del tipo Ig A, IgM, IgE e IgG y subclases de la misma (IgG₁₋₄). La IgE puede encontrarse elevada en procesos alérgicos, haciendo mención especial a la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El resto de inmunoglobulinas pueden disminuir ante enfermedades que producen inmunodeficiencia humoral o aumentar cuando existe infección bronquial crónica.

1.7.3. Alteraciones radiológicas

En los pacientes con clínica compatible con BQ suele realizarse una radiografía de tórax como parte del examen inicial. Sin embargo, esta técnica tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y se emplea habitualmente a lo largo del seguimiento, cuando se sospecha la existencia de complicaciones como neumonías, atelectasias o neumotórax. La TCAR ha demostrado ser superior a la radiografía de tórax para la detección de BQ y constituye el método diagnóstico de elección en el momento actual.

Además, permite valorar la morfología de las mismas, el grado de extensión, la evolución a lo largo del tiempo y ofrece la posibilidad de detectar datos adicionales que orienten en la búsqueda etiológica, como en el síndrome de Mounier-kuhn, donde se observaría una dilatación marcada de tráquea y los bronquios principales. El procedimiento técnico para llevar a cabo el estudio de BQ que se recomienda fue descrito por Grenier⁴². Se realizan cortes de 1-1,5 mm a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución. También se realizan algunos cortes en espiración para valorar la presencia de atrapamiento aéreo.

Para la identificación de BQ por TCAR se recomienda seguir los criterios propuestos por Naidich¹¹ en 1982, que siguen estando vigentes en el momento actual y se basan en la presencia un una serie de signos directos e indirectos (tabla 4)⁴³. El más importante es la dilatación bronquial, que consiste en demostrar un diámetro interno del bronquio mayor que el de la arteria bronquial adyacente, es decir, un índice broncoarterial superior a 1. En condiciones normales, sin embargo, el diámetro de bronquio y arteria son similares.

También se puede llevar a cabo una clasificación morfológica de las BQ en función del grado de dilatación bronquial. De esta forma pueden dividirse en tres grupos:

- Cilíndricas: presentan escasa dilatación bronquial y esta es uniforme a lo largo de todo el trayecto. Es el tipo más común.
- Varicosas: las dilataciones bronquiales son irregulares, alternando zonas de diltación con zonas de contricción; por eso también se llaman “arrosariadas”.
- Quísticas: el bronquio adopta una morfología de saco o quiste. Si se acumulan secreciones en su interior se pueden observar niveles hidroaéreos, pudiendo detectarse las típicas imágenes en “nido de golondrina”. Las BQ quísticas suelen estar

relacionadas con formas más graves de la enfermedad. De hecho, se asocian con más frecuencia a expectoración purulenta y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁴.

Tabla 4. Signos de BQ en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR).

SIGNOS DIRECTOS
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación bronquial: índice broncoarterial mayor que 1 • Anormalidades del contorno bronquial <ul style="list-style-type: none"> ○ Signo del anillo de sello (corte transversal) ○ Raíl de tranvía (bronquio horizontal al plano de corte) ○ Ristra de perlas (bronquio horizontal al plano de corte) ○ Quistes arracimados • Falta de afilamiento bronquial • Visualización de bronquios periféricos <ul style="list-style-type: none"> ○ A menos de 1 cm de la pleura costal ○ En contacto con la pleura mediastínica
SIGNOS INDIRECTOS
<ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento de la pared bronquial • Impactos mucoides <ul style="list-style-type: none"> ○ Estructuras tubulares o en forma de Y ○ Opacidades redondeadas o ramificadas (cortes transversales) ○ Niveles hidroaéreos • Patrón en mosaico • Nódulos centrilobulillares, nódulos en árbol en brote • Áreas focales de atrapamiento aéreo • Atelectasias/consolidación

Fuente: Tomado de Webb et al.⁴³

Tabla 5. Sistema de puntuación de Bhalla modificada.

Parámetro	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad de las BQ	Ausente	Leve: diámetro luz ligeramente mayor que el diámetro del vaso	Moderado: 2-3 veces mayor que el diámetro del vaso	Grave: luz >3 veces mayor que el diámetro del vaso
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve: engrosamiento de la pared igual al diámetro del vaso adyacente	Moderado: engrosamiento de la pared mayor y hasta el doble del diámetro del vaso	Grave: engrosamiento de la pared mayor del doble del diámetro del vaso
Extensión (n° de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión de los tapones de moco	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos (n° de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales afectas	Ausente	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación	Hasta la 6ª generación y distal
N° de bullas	Ausente	Unilateral (no >4)	Bilateral (no >4)	>4
Atrapamiento aéreo	Ausente	1-5	>5	
Colapso/condensación	Ausente	Subsegmentario	Segmentario/ Lobar	

Fuente: Modificada de Bhalla et al⁴⁶.

Existen diversos sistemas de puntuación para evaluar la gravedad de los hallazgos descritos en la TCAR. La mayoría de estas escalas se han desarrollado para FQ. No obstante, son extrapolables al resto de BQ. De todas ellas, la recomendada en las últimas normativas nacionales es la escala de Reiff modificada⁴⁵, que basa su sistema de puntuación en el índice broncoarterial en los diferentes lóbulos pulmonares (0 puntos ≤

1; 1 punto = 1-2; 2 puntos = 2-3; 3 puntos \geq 3; en cada uno de los 6 lóbulos pulmonares). Otra de las escalas más empleadas es la escala de Bhalla⁴⁶ (tabla 5).

Este sistema mantiene una buena concordancia interobservador, valora con detalle la extensión de la enfermedad y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar en los distintos trabajos publicados. El principal defecto es la complejidad, lo que dificulta su implementación en la práctica habitual de rutina, ocupando un papel más relevante en los estudios de investigación.

1.7.4. Aspectos microbiológicos

La infección bronquial crónica en los pacientes con BQ se debe a un sobrecrecimiento persistente de microorganismos en las vías respiratorias. La dilatación de las vías aéreas, junto con la destrucción progresiva de la pared bronquial y el acúmulo de secreciones, generan un nicho ecológico ideal para la colonización patógena por los denominados microorganismos potencialmente patógenos (MPP). Estos MPP crecen en la superficie de la mucosa respiratoria sin invadir el tejido pulmonar. Por eso se habla de colonización patógena en lugar de infección, ya que el efecto nocivo es debido al aumento de la carga bacteriana y a la inflamación local que condiciona. En la infección bronquial de las BQ pueden diferenciarse varias fases: infección bronquial inicial, intermitente y crónica. Cada una tiene un manejo clínico y terapéutico específico. Otro aspecto importante a tener en consideración es el de erradicación para un determinado MPP (tabla 6). La erradicación es uno de los principales objetivos en los protocolos de tratamiento fijados para la infección bronquial de los pacientes con BQ, sobre todo cuando el MPP es *Pseudomonas aeruginosa*.

Los MPP más frecuentemente aislados en los pacientes con BQ son *Haemophilus influenzae*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis*. *Staphylococcus aureus*, es más frecuente en FQ y su aislamiento repetido en pacientes con BQ debe hacer pensar en la posibilidad de una FQ no diagnosticada.

Tabla 6. Estadios de la infección bronquial en las bronquiectasias².

Estadio	Criterios microbiológicos	Comentarios
Infección inicial	Primer cultivo positivo por un MPP no aislado en cultivos periódicos previos	No suelen aparecer manifestaciones clínicas, aunque puede existir respuesta inflamatoria
Infección intermitente	Cultivos positivos y negativos para un mismo MPP en muestras consecutivas separadas con al menos un mes de diferencia tras la infección inicial	En general indica infección crónica con bajos valores cuantitativos, no siempre detectables en el cultivo
Infección crónica	Tres o más cultivos consecutivos positivos para un mismo MPP en un periodo de al menos 6 meses en muestras separadas entre sí por al menos un mes	Induce respuesta inflamatoria que suele manifestarse con expectoración purulenta persistente
Erradicación	Ausencia de cultivos positivos del MPP en al menos 3 esputos separados entre ellos como mínimo 1 mes y durante un periodo de 6 meses	

También se pueden encontrar enterobacterias, otros bacilos gram-negativos no fermentadores, *Nocardia spp*, micobacterias no tuberculosas, etc. De todos ellos, el que se asocia a peor pronóstico es *Pseudomonas aeruginosa*^{41,47,48}.

Se recomienda solicitar cultivos para bacterias, micobacterias y hongos en fase estable y previo a la toma de antibióticos, durante las exacerbaciones. Los cultivos deben realizarse preferiblemente con esputos en los que se hayan excluido posibles contaminantes del tracto respiratorio superior, es decir, aquellos en los que en la valoración microscópica se observen más de 25 leucocitos y menos de diez células epiteliales por campo. Hay que evitar mantener las muestras respiratorias más de 24 horas a temperatura ambiente. Los cultivos deben incluir medios generales y selectivos diferenciales. De esta forma se aumenta la rentabilidad y se favorece la diferenciación de los distintos MPP⁴⁹. Para la búsqueda de micobacterias no tuberculosas se requieren cultivos en medios especiales. Deben solicitarse siempre ante lesiones fibronodulares que no respondan al tratamiento y condicionen un deterioro clínico del paciente, con carácter anual en los pacientes estables y previo a iniciar un tratamiento prolongado con macrólidos.

1.7.5. Pruebas de función pulmonar

El estudio de la función pulmonar constituye un aspecto fundamental dentro de la valoración de los pacientes con enfermedades respiratorias. Es una pieza clave para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías muy frecuentes, como el asma o la EPOC. Además, dichas patologías pueden coexistir con las BQ en numerosas ocasiones. Inicialmente las pruebas de función pulmonar suelen ser normales. A medida que

progresa la enfermedad empieza a observarse una alteración ventilatoria obstructiva y, en las fases más avanzadas, no es infrecuente encontrar una alteración ventilatoria mixta⁵⁰.

Se recomienda realizar una espirometría anual en los pacientes con BQ en fase estable ya que se ha descrito una caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de unos 50 ml por año, que puede aumentar significativamente en aquellos con colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, con mayores niveles de PCR y VSG en sangre o con más exacerbaciones graves⁴¹.

Tabla 7. Escala modificada del MRC.

GRADO	ACTIVIDAD
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	Incapacidad para mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar
3	Disnea al subir un piso o caminar 100 metros en llano
4	Disnea de reposo o al realizar actividades como vestirse o desvestirse

También es importante conocer la capacidad del paciente para efectuar determinados grados de actividad física. La prueba de esfuerzo que suele utilizarse en la práctica habitual es el test de marcha de los seis minutos, quedando la prueba de esfuerzo mediante cicloergómetro reservada para casos muy especiales, en los que se quiera estudiar con más profundidad el origen de la disnea. A su vez, para cuantificar el grado de disnea referido por un paciente disponemos de diferentes escalas validadas para su empleo en las enfermedades respiratorias crónicas. La más utilizada es la Escala del

Consejo de Investigación Médica Británico o escala MRC⁵¹. Con el mismo significado, pero modificando la escala de 0 hasta 4, se utiliza con mayor frecuencia en la actualidad (tabla 7).

1.7.6. Diagnóstico diferencial de las bronquiectasias

Se deben diferenciar las BQ de todas las enfermedades respiratorias que puedan ocasionar una sintomatología parecida, sobre todo aquellas que puedan producir expectoración crónica e infecciones de repetición, como la EPOC o el asma (tabla 8). Además, es importante tener en cuenta que ambos procesos pueden coexistir.

Tabla 8. Diferencias entre EPOC, asma y bronquiectasias.

Características	Bronquiectasias	Asma	EPOC
Factor etiológico principal	Infecciones	Desconocido	Tabaco
Microorganismos más frecuentes	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Infrecuentes	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catharralis</i> <i>H. influenzae</i>
Expectoración	Diaria	Infrecuente	Diaria
Alteración ventilatoria obstructiva	Frecuente	Reversible	Siempre
Hiperreactividad bronquial	Frecuente	Muy frecuente	Posible
Tratamiento principal	Antibióticos	Corticoides inhalados	Broncodilatadores inhalados

Fuente: Modificado de Aspectos clínico-funcionales de las bronquiectasias³⁸.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tabla 9. Diagnóstico diferencial de las bronquiectasias.

Diagnóstico diferencial clínico	Diagnóstico diferencial radiológico
EPOC Asma Fibrosis quística Bronquiolitis obliterante Infecciones pulmonares de lenta resolución	<p>Falsos positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pseudobronquiectasias - Doble imagen por latido cardiaco - Vasoconstricción hipósica - Dilatación bronquial dinámica - Cortes radiológicos oblicuos <p>Enfermedades quísticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histiocitosis X - Linfangioleiomiomatosis - Esclerosis tuberosa - Neumonía intersticial linfocítica <p>Destrucción del parénquima pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad intersticial avanzada - Enfisema pulmonar centroacinar - Bullas múltiples <p>Lesiones cavitadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> o Abscesos pulmonares múltiples o Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> o por <i>Staphylococcus aureus</i> o Micobacterias, coccidioidomicosis - Lesiones malignas: <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma bronquioloalveolar - Metástasis cavitadas - Otras: <ul style="list-style-type: none"> o Amiloidosis o Alveolitis alérgica extrínseca o Émbolos sépticos o Granulomatosis con poliangeítis

Fuente: Modificada de Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto²

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

También hay que incluir, dentro del diagnóstico diferencial, las enfermedades que produzcan alteraciones radiológicas similares, sobre todo lesiones quísticas o cavitadas, lesiones destructivas del parénquima pulmonar (tabla 9) y los falsos positivos de BQ, es decir, imágenes que cumplen algún criterio de BQ sin serlo. Así, la transmisión del latido cardiaco y los movimientos respiratorios pueden crear artefactos en la llingula y en el lóbulo medio que simulen BQ. De igual forma, en el niño pueden aparecer BQ tras una neumonía que, en algunos casos, desaparezcan posteriormente; por eso se recomiendan repetir la prueba trascurridos seis meses.

1.8. Comorbilidades en bronquiectasias

Las BQ pueden coexistir en el mismo paciente con otras patologías también muy frecuentes de la vía aérea, como el asma o la EPOC, aunque tengan características fisiopatológicas diferentes. Esta asociación puede ser casual o debida a otros factores cuyo estudio suscita gran interés en la era de la medicina personalizada en que nos encontramos actualmente. Algo similar ocurre con las neumonías, que pueden desarrollarse a lo largo de la historia evolutiva de los pacientes con BQ y a su vez, ser el origen de las mismas.

1.8.1. Bronquiectasias y EPOC

La EPOC y las bronquiectasias son dos de las enfermedades más frecuentes de la vía aérea^{52,53}. La prevalencia de la EPOC en la población general es de alrededor del 10%, existiendo un elevado índice de infradiagnóstico⁵². Esta enfermedad tiene una elevada morbimortalidad y supone un problema de salud pública de primer orden⁵³. Con respecto a las BQ, aunque su prevalencia no se conoce aún con exactitud, parece que está

aumentando y constituye también un importante problema de salud, mayor del esperado hace años.

Los pacientes con EPOC y BQ constituyen un subgrupo específico dentro del amplio espectro de la EPOC. Tienen características clínicas especiales, como mayor producción de esputo, mayor grado de disnea y mayor número de agudizaciones. De hecho, la guía española de la EPOC (Ges-EPOC) propone la realización de una TC en los pacientes con EPOC con fenotipo agudizador con bronquitis crónica, para descartar la existencia de BQ, ya que su presencia tiene implicaciones terapéuticas específicas. A su vez, los pacientes con ambas enfermedades tienen peor pronóstico. De hecho, en algunos estudios se ha descrito que la presencia de bronquiectasias se relaciona con una mayor mortalidad en los pacientes con EPOC, de forma independiente al grado de afectación de la función pulmonar, al índice BODE y al número de exacerbaciones⁵⁵.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes con BQ presentan también EPOC^{30,33,34}. Por otra parte, la prevalencia de BQ en pacientes con EPOC moderada o grave oscila entre el 4 y el 72% según las series. En cualquier caso, la prevalencia de BQ en la EPOC es superior a la de la población general, y aumenta a medida que lo hace la gravedad de la misma. Todos estos datos apoyan la idea de que existe una relación entre ambas enfermedades que va más allá del azar, siendo recomendable realizar más estudios para profundizar en las características de dicha asociación⁵⁶.

1.8.2. Bronquiectasias y asma

En cuanto a la presencia de BQ en la población asmática, la evidencia científica disponible hasta la fecha es menor que con la EPOC. Al igual que en éstos, se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el que se producen y no se ha demostrado una relación

de causalidad². Al investigar las diferentes etiologías de las BQ, el asma bronquial supone un porcentaje de casos que oscila entre el 1,4 al 5,4%, según las series^{30,33,34}.

La prevalencia de las BQ en el asma bronquial no está claramente establecida, con porcentajes que varían de forma muy significativa, desde el 2 al 80%, según los trabajos analizados⁵⁷⁻⁶⁰. La mayor parte de ellos son retrospectivos^{61,62} y tienen metodologías muy diferentes, que pueden dar lugar a la introducción de sesgos, como la falta de una TC en todos los pacientes en algunos casos. En un estudio reciente de Padilla-Gallo et al⁶³, se analizó de forma prospectiva la asociación de BQ y asma moderada o severa con mal control. A todos los pacientes se les realizó una TCAR, encontrando BQ en un 28.4% de los casos. En este mismo estudio, la presencia de BQ se relacionó con una mayor gravedad del asma, expectoración crónica, un episodio previo de neumonía y niveles bajos de óxido nítrico exhalado (FENO). Estos datos irían a favor de la existencia de un subgrupo específico de pacientes con características propias.

1.8.3. Bronquiectasias y neumonías

En la mayoría de las series analizadas, las infecciones respiratorias continúan siendo la principal causa de BQ^{30,33,34}. Por otro lado, la presencia de BQ favorece el desarrollo de infecciones respiratorias, incluyendo las neumonías y supone un elevado coste sanitario²⁶. A pesar de todo lo expuesto, existen muy pocos trabajos publicados que evalúen la prevalencia y las características de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes con BQ⁶⁴⁻⁶⁶ y menos aún en el caso de la neumonía adquirida en el hospital no asociada al ventilador⁶⁷. Además, cuando el diagnóstico de BQ se retrasa, es frecuente observar numerosos episodios previos de infección respiratoria o neumonías, con el consiguiente deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, la existencia de bronquiectasias aumenta el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos resistentes al tratamiento empírico inicial de las neumonías. De esta forma, las BQ constituyen un factor de riesgo para la aparición de resistencias al tratamiento antibiótico de las neumonías⁶⁸⁻⁷⁰. Estudiar las características de las hospitalizaciones para este subgrupo de pacientes puede contribuir a mejorar el conocimiento y el manejo de esta enfermedad.

1.9. Tratamiento de las bronquiectasias

Para el tratamiento de las bronquiectasias se propone un abordaje multidimensional y multidisciplinar¹⁴. Los objetivos fundamentales son disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida, disminuir el número y la gravedad de las exacerbaciones y enlentecer el deterioro de la función pulmonar.

Figura 4. Tratamiento multidimensional de las bronquiectasias.



1.9.1. Tratamiento de la etiología

Se debe tratar la causa de las BQ siempre que se haya identificado la misma y se disponga de tratamiento específico. En muchos casos, la instauración de este tratamiento es fundamental para frenar la evolución de la enfermedad. Esto es especialmente importante en casos de: déficit de producción de anticuerpos, FQ, DCP, déficit de alfa-1-antitripsina, ABPA, RGE, obstrucción bronquial, infección por micobacterias y enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal o las enfermedades autoinmunes (tabla 10).

Tabla 10. Etiologías de bronquiectasias con tratamiento específico.

Etiología	Tratamiento
Déficit de producción de anticuerpos	Inmunoglobulinas
ABPA	Corticoides y antifúngicos
Déficit de alfa-1-antitripsina	No fumar. Tratamiento sustitutivo
RGE	Inhibidores de secreción de ácido gástrico
Infección por MNT	Tratamiento según cada caso
Enfermedades asociadas (EPOC, asma, etc.)	Tratamiento de la enfermedad de base
Obstrucción bronquial	Valorar cirugía o dilatación bronquial
Panbronquiolitis difusa	Macrólidos
DCP	Técnicas de aclaramiento mucociliar
FQ	Moduladores del CFTR. DNasa

Fuente: Modificada de Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto¹⁴

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, DCP: discinesia ciliar primaria, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FQ: fibrosis quística, MNT: micobacterias no tuberculosis, RGE: reflujo gastroesofágico.

1.9.2. Tratamiento de la infección bronquial

La infección bronquial es el principal desencadenante de la aparición y progresión de las BQ, por lo que no es de extrañar que la pieza central del manejo de estos pacientes esté dirigida al control de la misma, mediante la reducción de la carga bacteriana y de la inflamación local. Los antibióticos deben emplearse en las exacerbaciones infecciosas y también para tratar la infección bronquial crónica, mediante la supresión o la eliminación de la flora bacteriana existente, lo que favorecerá la reducción de las exacerbaciones agudas⁷¹.

1.9.2.1. Tratamiento de la infección bronquial inicial

Se ha demostrado que la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* empeora el pronóstico de los pacientes con BQ^{41,47,48}, por lo que se recomienda intentar su erradicación^{72,73}. Se han propuesto diferentes pautas para lograr la erradicación, no habiéndose comprobado hasta la fecha que ninguno de estos protocolos sea superior a los demás. El recomendado por las normativas españolas es la administración de ciprofloxacino a dosis altas durante tres semanas, pudiendo añadirse un antibiótico inhalado durante tres meses en algunos subgrupos de pacientes con mayor gravedad o en inmunodeprimidos¹⁴(tabla 12). Los antibióticos disponibles actualmente en España para su administración mediante nebulización son: aztreonam lisina, colistimetato de sodio y tobramicina. Para el resto de MPP la decisión ha de individualizarse, en función de la repercusión clínica que esté teniendo la infección, ya que no existe evidencia científica suficiente para recomendar su erradicación de forma sistemática¹⁴.

Tabla 12. Tratamiento de la infección bronquial inicial.

Tratamiento de la infección bronquial inicial
<p>Primer cultivo positivo por P. aeruginosa (primoinfección)</p> <p>Ciprofloxacino 750 mg/12 h vo durante 3 semanas</p> <p>→BQ graves (E-FACED 6-9 puntos) e inmunodeprimidos: añadir un antibiótico inhalado (colistimetato, tobramicina o aztreonam) desde el inicio durante 3 meses</p>
<p>Primer cultivo positivo por SARM (primoinfección)</p> <p>Ácido fusídico 500 mg/12 h vo, cotrimoxazol 160/800 mg/12 h vo, rifampicina 600 mg/24 h vo, clindamicina 300 mg/6 h vo, linezolid 600 mg/12 h vo, tedizolid 200 mg/24 h vo o vancomicina (formulación iv administrada por vía inhalada, tratamiento continuo, 250 mg, 2 veces/día)</p>
<p>Primer cultivo positivo por cualquier MPP (primoinfección)</p> <p>Antibióticos vo según antibiograma</p>

Fuente: Modificada de Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto¹⁴

SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina; vo: vía oral; mg: miligramos; iv: intravenoso; h: horas

1.9.2.2. Tratamiento de la infección bronquial crónica

Los dos pilares fundamentales en los pacientes con infección bronquial crónica son el empleo de antibióticos de forma prolongada y favorecer al máximo el correcto drenaje de las secreciones respiratorias. De esta forma puede disminuirse la carga

bacteriana y romper, en la medida de lo posible, el círculo vicioso patogénico de infección-inflamación, lo que se traducirá en la clínica en la disminución del volumen y la purulencia del esputo y en un menor número de exacerbaciones infecciosas.

Los antibióticos inhalados han demostrado una elevada efectividad, logrando a su vez altas concentraciones del fármaco en las vías respiratorias, con menos efectos secundarios sistémicos y menor índice de resistencias, por lo que, siempre que sea posible, se prefiere la antibioterapia inhalada frente a la sistémica⁷⁴. El tratamiento antibiótico de forma prolongada está indicado en todos los casos de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Para el resto de microorganismos deben cumplirse además alguna de estas condiciones: dos agudizaciones o un ingreso hospitalario por agudización en el año anterior o bien un deterioro marcado en la función pulmonar o en la calidad de vida¹⁴. En el caso de la infección crónica existen de diferentes opciones de tratamiento, no resultando ningún protocolo superior a los otros (tabla 13). La duración es indefinida, mientras los beneficios del mismo superen a los riesgos. De hecho, muchos pacientes utilizan la antibioterapia inhalada crónica durante años, ya que presentan empeoramiento clínico al suspenderlo.

Los antibióticos empleados para el tratamiento de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* por vía inhalada son: aztreonam lisina, ciprofloxacino (aún no comercializado en España), colistimetato de sodio, gentamicina y tobramicina. De estos, los que disponen de una presentación específica para inhalación son: ciprofloxacino (polvo para inhalación), colistimetato de sodio (disponible para nebulización y en polvo seco), tobramicina (solución para nebulizador y en polvo para inhalación) y aztreonam lisina.

Tabla 13. Tratamiento de la infección bronquial crónica.

Tratamiento de la infección bronquial crónica	
Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>	
Por orden alfabético:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aztreonam lisina (solución para inhalación) ✓ Ciprofloxacino (polvo seco o solución para inhalación) ✓ Colistimetato (polvo seco o solución para inhalación) ✓ Gentamicina (formulación iv administrada por vía inhalada) ✓ Tobramicina (polvo seco o solución para inhalación)
Infección crónica por SARM	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina (formulación iv administrada por vía inhalada)
Infección crónica por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Colistimetato, solución para inhalación
Infección crónica por otros MPP	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gentamicina (formulación iv administrada por vía inhalada) ✓ Cualquiera de los antibióticos específicos para inhalación

Fuente: Modificada de Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto¹⁴

SARM: Staphylococcus aureus resistente a metilicina; iv: intravenoso; MPP: microorganismos potencialmente patógenos

Si se tiene en cuenta que, a través de la vía inhalada se alcanzan altas concentraciones de antibiótico en el lugar de la infección, la elección del mismo debería

basarse en el microorganismo patógeno y no en las sensibilidades reflejadas en el antibiograma. Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento antibiótico inhalado es el riesgo de broncoespasmo, por lo que se recomienda administrar la primera dosis de forma supervisada, para vigilar la aparición de broncoespasmo, disnea o tos. En algunos pacientes puede ser útil el empleo de un broncodilatador previo a la administración del fármaco. El orden de administración de fármacos adecuado para lograr la máxima eficacia con el menor número de efectos adversos es: broncodilatadores, solución salina hipertónica (en el caso de emplearla), fisioterapia respiratoria para drenaje de secreciones y, por último, antibiótico inhalado¹⁴.

1.9.3. Tratamiento de la inflamación bronquial

Los macrólidos se emplean con frecuencia en los pacientes con BQ, ya que, además de su acción como antibiótico, tienen propiedades inmunomoduladoras y son capaces de interferir en la formación de biopelículas. Se recomienda su administración en pacientes con BQ en fase estable, pero con dos o más agudizaciones al año¹⁴. Aunque se han estudiado diferentes macrólidos, el fármaco con el que hay mayor experiencia es la azitromicina, que generalmente se emplea en pautas de tres días a la semana durante tres a seis meses⁷⁵⁻⁷⁷. Antes de iniciar un tratamiento prolongado con macrólidos debe excluirse una infección por micobacterias mediante análisis de las secreciones respiratorias. En caso de aislamiento de micobacterias atípicas se recomienda no emplear macrólidos en monoterapia para evitar el desarrollo de resistencias. A su vez, antes del inicio del tratamiento, debe realizarse un electrocardiograma, ya que estos fármacos pueden favorecer el alargamiento del segmento QT. También es aconsejable monitorizar la función hepática¹⁴.

Los corticoides inhalados no están indicados de forma rutinaria en las BQ, quedando reservados fundamentalmente para pacientes con hiperreactividad bronquial o asma. También pueden ser útiles en aquellos con mayor cantidad de esputo, aunque no se recomienda su empleo de forma rutinaria^{1,14}. No se dispone de evidencia científica suficiente para el empleo de otros fármacos antiinflamatorios.

1.9.4. Tratamiento de la obstrucción bronquial

Cuando existe alteración ventilatoria obstructiva con repercusión clínica, se recomienda el empleo de agonistas betaadrenérgicos de acción prolongada. También está justificado su empleo para intentar lograr una reducción en la dosis de corticoides inhalados⁷⁸. El uso de anticolinérgicos fuera de los casos de EPOC o asma es escaso, pudiendo plantearse en aquellas situaciones en las que hayan fracasado el resto de los tratamientos¹⁴.

1.9.5. Tratamiento nutricional

Los pacientes con BQ pueden tener desnutrición, sobre todo aquellos con enfermedades más evolucionadas. Se debe monitorizar de forma rutinaria el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso a lo largo del tiempo en todos los casos, sobre todo en aquellos con las formas más graves. El IMC es un marcador de supervivencia y la desnutrición de masa magra se asocia con complicaciones y con una mayor mortalidad¹⁴.

1.9.6. Rehabilitación respiratoria

El objetivo de los programas de rehabilitación respiratoria en estos pacientes será facilitar el drenaje de las secreciones y, a su vez, mejorar la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida⁷⁹. Las técnicas para el drenaje de secreciones suelen realizarse cuando existe broncorrea de más de 30 cc al día, después del tratamiento broncodilatador y antes del antibiótico inhalado. Se recomienda implementar el uso de las técnicas autoadministradas, con el fin de facilitar el cumplimiento a medio y largo plazo. El drenaje de las secreciones no debe llevarse a cabo en situaciones de inestabilidad, hemoptisis, broncoespasmo, hipertensión intracraneal, neumotórax y cirugía ocular reciente.

Se recomienda la realización de ejercicio físico en aquellos pacientes con disnea mayor de uno en la escala mMRC cuando se encuentran en fase estable⁸⁰. El ejercicio aeróbico mejora la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida. Es recomendable practicar ejercicio media hora al día, al menos tres o cuatro veces a la semana, junto con las técnicas de fisioterapia respiratoria⁸¹.

1.9.7. Mucolíticos y sustancias hipertónicas

Se han estudiado diferentes agentes mucolíticos, como la bromhexina, la erdoesteína o la acetilcisteína, con resultados satisfactorios. No obstante, no existe evidencia científica suficiente en la actualidad para recomendar el empleo de agentes mucolíticos de forma rutinaria⁸². En cuanto a las sustancias hipertónicas, se recomienda su uso cuando el volumen del esputo diario es mayor de 10 ml o cuando los pacientes presentan al menos dos agudizaciones al año a pesar de un tratamiento óptimo⁸³. La inhalación de suero salino hipertónico al 6-7% facilita el drenaje de las secreciones,

disminuye la viscosidad de las mismas, mejora la función pulmonar y la calidad de vida y reduce las exacerbaciones¹⁴. Dado el riesgo de broncoespamo, es aconsejable iniciar este tratamiento bajo supervisión y realizar una espirometría antes y después del mismo para verificar que no existe una caída significativa del FEV₁. El manitol inhalado también mejora calidad de vida y disminuye exacerbaciones, pero no está comercializado en España.

1.9.8. Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento de las complicaciones (insuficiencia respiratoria, hemoptisis, neumotórax, etc.) debe basarse en las normativas vigentes para cada una de ellas. En el caso de la insuficiencia respiratoria, se recomiendan iniciar oxigenoterapia domiciliaria siguiendo los criterios establecidos para el resto de las enfermedades crónicas de las vía aérea. En los pacientes que presenten hemoptisis se deben evitar los fármacos inhalados y la fisioterapia respiratoria.

1.9.9. Tratamiento quirúrgico

La cirugía queda reservada a casos de BQ localizadas que no se controlen a pesar de tratamiento médico adecuado o en situaciones de hemoptisis graves en las que la embolización haya resultado inefectiva. El trasplante pulmonar bilateral se debe considerar en fases avanzadas, cuando se estima que la esperanza de vida del paciente es inferior a dos años. Las indicaciones de trasplante son similares a las de la FQ o las de la enfermedad de base, si las tiene (table 14)⁸⁴.

Tabla 14. Indicaciones de trasplanta pulmonar en pacientes con BQ.

Indicaciones de trasplante pulmonar
FEV ₁ < 30%
Descenso rápido de la función pulmonar
Insuficiencia respiratoria crónica
Hipercapnia
Hipertensión pulmonar
Exacerbaciones frecuentes o graves que requieran ingreso en UCI
Hemoptisis de repetición no controladas con embolización
Factores de riesgo: ventilación invasiva, pleurodesis, colonización por microorganismos multirresistentes, osteoporosis grave, malnutrición.

Fuente: Modificada de Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto¹⁴

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

1.10. Pronóstico

Las BQ constituyen una enfermedad crónica y progresiva. Con el tiempo suele aumentar el número de exacerbaciones y puede aparecer obstrucción crónica al flujo aéreo e infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* u otros MPP. A medida que pasa el tiempo y la enfermedad progresa, surge la disnea, la insuficiencia respiratoria e incluso el cor pulmonale y la muerte. La presencia de inflamación sistémica, las exacerbaciones graves y la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se han relacionado con una progresión más rápida de la enfermedad⁴¹.

Tabla 15. Escala multidimensional E-FACED.

Variable	Valores	Puntuación
Exacerbaciones con hospitalización (año anterior)	No	0
	Al menos 1	2
FEV₁ (% predicho)	Al menos el 50%	0
	Menos del 50%	2
Edad (Age)	Menos de 70 años	0
	Al menos 70 años	2
Infección (Colonización bronquial crónica por <i>P. aeruginosa</i>)	No	0
	Sí	1
Extensión radiológica (número de lóbulos)	1-2 lóbulos	0
	Más de 2 lóbulos	1
Disnea (escala MRC modificada)	I-II	0
	III-IV	1
Clasificación de gravedad E-FACED:		
0-3 puntos: bronquiectasias leves		
4-6 puntos: bronquiectasias moderadas		
7-9 puntos: bronquiectasias graves		

Fuente: Modificada de Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto¹⁴

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Para valorar el pronóstico y la gravedad de las BQ de una forma más completa, se han desarrollado una serie de escalas multidimensionales que tienen en consideración un conjunto de variables, cuyo conjunto proporciona una información más exacta que la que aportarían cada una de ellas por separado. Las dos más empleadas son la escala FACED⁴⁷

y el Bronchiectasis Severity Index (BSI)⁸⁵, así como una modificación de la primera (E-FACED)⁸⁵ que incluye además el número y gravedad de las agudizaciones en el año previo. Esta última escala es la que se recomienda utilizar por su sencillez (tabla 15)². Tanto la escala FACED como la E-FACED han demostrado una buena capacidad pronóstica de mortalidad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación del estudio

El manejo de las BQ ha variado significativamente con el paso de los años. Inicialmente, con la aparición de los antibióticos, el desarrollo de las vacunas y el mejor control de la tuberculosis, se observó un descenso importante de las formas más evidentes y destructivas, propias del siglo pasado, hasta el punto de que llegó a considerarse una enfermedad en extinción. No obstante, las técnicas de alta resolución de la TC, la mayor longevidad de la población y la mayor cronicidad de las enfermedades, han contribuido ampliamente a diagnosticar formas menos graves pero también más numerosas⁸⁷, lo que sitúa a esta patología como una de las afecciones más frecuentes de la vía aérea en el momento actual. No obstante, la prevalencia real de las BQ es desconocida y probablemente varía, no solo a lo largo del tiempo, sino también según el área geográfica estudiada. Se estima que se sitúa entre 42-566 casos por cada 100.000 habitantes². Por tanto, las BQ constituyen un importante problema de salud y, cada vez disponemos de más trabajos dedicados a valorar el impacto sociosanitario de las mismas¹⁸⁻²¹.

Las hospitalizaciones por BQ constituyen una excelente fuente de información sobre las tendencias, el pronóstico y la morbimortalidad de la enfermedad. Recoger datos sobre los ingresos por BQ a nivel nacional es importante a la hora de evaluar la incidencia, las características de los pacientes y los resultados en diversas variables tales como la estancia media, el coste, la morbilidad y la mortalidad.

Se ha observado una estrecha relación de esta patología con otras enfermedades respiratorias como la EPOC, el asma y las neumonías. Esta relación no siempre es debida

al azar. Estudiar los factores implicados en esta asociación constituye un punto de especial interés en la era de la medicina personalizada en la que nos encontramos actualmente. El conocimiento de los aspectos epidemiológicos y de la relación entre estas entidades resultaría de gran utilidad para el manejo de los pacientes respiratorios crónicos.

2.2. Hipótesis del estudio

Existe un aumento en la incidencia de las BQ asociadas a otros procesos respiratorios tales como la EPOC, el asma y las neumonías. Además, cuando existe esta asociación, el pronóstico del paciente y su calidad de vida empeoran, y el consumo de recursos sanitarios es mayor, así como la frecuencia de ingresos hospitalarios.

2.3. Objetivos del estudio

2.3.1. Objetivo principal

Describir y analizar la evolución temporal de la incidencia y las características de los ingresos hospitalarios por BQ en España a lo largo de los años, así como su relación con otras patologías respiratorias de elevada prevalencia como la EPOC, el asma y las neumonías.

2.3.2. Objetivos secundarios

- Describir y analizar las diferencias en los ingresos hospitalarios por BQ en función de la edad y el sexo.

- Estudiar las diferencias a cuanto a la comorbilidad entre los diferentes subgrupos analizados.
- Describir y analizar la evolución en la realización de procedimientos diagnósticos en las hospitalizaciones por BQ, como la TC o la fibrobroncoscopia.
- Describir y analizar las diferencias en cuanto a estancia media, costes y mortalidad intrahospitalaria ajustadas por comorbilidad.
- Identificar los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados por BQ.
- Estimar las tendencias en cuanto al empleo de otros procesos terapéuticos más complejos durante la hospitalización, como la ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva, en esta patología.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

3.1. Proyecto 1. Bronquiectasias y tendencias en las hospitalizaciones a lo largo de una década en España

Artículo 1: *Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L y de Miguel-Díez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). PLoS One. 2016 Sep 13;11(9):e0162282. doi: 10.1371/journal.pone.0162282.*

RESEARCH ARTICLE

Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013)

Gema Sánchez-Muñoz¹, Ana López de Andrés², Rodrigo Jiménez-García², Pilar Carrasco-Garrido², Valentín Hernández-Barrera², Fernando Pedraza-Serrano¹, Luis Puente-Maestu¹, Javier de Miguel-Díez^{1*}

1 Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain, **2** Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Department of Health Sciences, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain

* javier.miguel@salud.madrid.org



OPEN ACCESS

Citation: Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, et al. (2016) Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS ONE* 11(9): e0162282. doi:10.1371/journal.pone.0162282

Editor: Grant Waterer, University of Western Australia, AUSTRALIA

Received: March 10, 2016

Accepted: August 20, 2016

Published: September 13, 2016

Copyright: © 2016 Sánchez-Muñoz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services that provided us the databases of the Spanish National Hospital Database, (Conjunto Mínimo Básico de Datos; CMBD) we cannot provide the databases to any other investigator and we have to destroy the databases once the investigation has been concluded. As a consequence of the previous we cannot upload the databases in any public repository. However, any investigator can apply for the databases filling the questionnaire available at:

Abstract

Objective

To analyze changes in the incidence, diagnostic procedures, comorbidity, length of hospital stay (LOHS), costs and in-hospital mortality (IHM) for patients with bronchiectasis who were hospitalized in Spain over a 10-year period.

Methods

We included all admissions for patients diagnosed with bronchiectasis as primary or secondary diagnosis during 2004–2013.

Results

282,207 patients were admitted to the study. After controlling for possible confounders, we observed a significant increase in the incidence of hospitalizations over the study period when bronchiectasis was a secondary diagnosis. When bronchiectasis was the primary diagnosis we observed a significant decline in the incidence. In all cases, this pathology was more frequent in males, and the average age and comorbidity increased significantly during the study period ($p < 0.001$). When bronchiectasis was the primary diagnosis, the most frequent secondary diagnosis was *Pseudomonas aeruginosa* infection. When bronchiectasis was the secondary diagnosis, the most frequent primary diagnosis was COPD. IHM was low, tending to decrease from 2004 to 2013 ($p < 0.05$). The average LOHS decreased significantly during the study period in both cases ($p < 0.001$). The mean cost per patient decreased in patients with bronchiectasis as primary diagnosis, but it increased for cases of bronchiectasis as secondary diagnosis ($p < 0.001$).

http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDbcs/Formulario_Peticion_Datos_CMBD.pdf. All other relevant data are in the paper.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: APC, annual percentage of change; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CMBD, Spanish National Hospital Database, the Conjunto Mínimo Básico de Datos; CT, computerized tomography; GRD, Diagnosis-Related Groups, Grupos Relacionados con el Diagnóstico; ICD-9-CM, International Classification for Disease, 9th revision; IHM, in-hospital mortality; IMV, invasive mechanical ventilation; IRR, incidence rate ratio; LOHS, length of hospital stay; NIV, non-invasive ventilation; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

Conclusions

Our results reveal an increase in the incidence of hospital admissions for patients with bronchiectasis as a secondary diagnosis from 2004 to 2013, as opposed to cases of bronchiectasis as the primary diagnosis. Although the average age and comorbidity significantly increased over time, both IHM and average LOHS significantly decreased.

Introduction

Bronchiectasis is characterized by abnormal and irreversible bronchial dilation, with ciliary epithelium dysfunction as a consequence of clinical pathology that includes respiratory infection, chronic inflammation and mucociliary system lesions [1]. Since it was first described in 1819 by Laennec, the approach and treatment of bronchiectasis have experienced significant changes, which have led to a decrease in morbidity and mortality. Bronchiectasis even came to be considered a disease on the verge of extinction. In fact, Barker described this pathology as “the orphan disease” in a review published in the 80s, due to the scarce scientific and commercial interest it then inspired [2]. However, less severe but more frequent forms are currently being diagnosed. This could be explained principally by the high resolution images produced by computerized tomography (CT) techniques, increased population longevity, and increased chronicity of disease [3]. The true prevalence of bronchiectasis is not precisely known and, it may vary significantly from one country to another. In the USA, a prevalence of 52.3 cases per 100,000 adults has been estimated, with greater incidence in women and the elderly [4]. However, in Finland, incidence is 2.7 per 100,000 inhabitants [5]. Among the infantile population of New Zealand, the rate is 3.7 per 100,000 inhabitants, although wide variations are seen, depending on ethnic origin [6].

Bronchiectasis constitutes an important health concern. According to data reported by the UK Department of Health more than a decade ago, up to 78% of patients who visited the ER required admission, with an average stay greater than 10 days, thus higher than had been estimated for other disease processes such as COPD [7]. In recent years, more studies have been published intended to quantify the socio-healthcare impact of bronchiectasis [8–11]. Particularly notable among these is the study carried out by Seitz et al [8]. They describe a hospitalization rate, adjusted for age, in the USA from 1993 to 2006, of approximately 16.5 per 100,000 inhabitants. The rate was higher for women and the elderly, and was observed to increase during the study period.

Data collection on hospitalization admissions for bronchiectasis at the national level is important in order to assess incidence, patient characteristics, and results in terms of several variables such as mean hospital stay, cost, morbidity and mortality. There are no Spanish epidemiological studies available for this pathology, although national registries are currently being created for several respiratory diseases, including bronchiectasis, which may throw light on the situation in the future [12].

Comparing hospital admissions and outcomes for bronchiectasis between countries could help each country better understand their own data and could also aid in making provisions for future healthcare services. The National Hospital Discharge Database provides a large alternative information source to describe and analyze the trends and characteristics of hospitalization for bronchiectasis at the national level.

The aim of this study was to conduct a nationwide analysis of discharge data, collected from 2004 to 2013 years. These data were used to elucidate changes in the incidence, diagnostic

procedures, comorbidity profiles, length of hospital stay (LOHS), economic costs and in-hospital mortality (IHM) for patients with bronchiectasis who were hospitalized in Spain over a 10-year study period.

Methods

According to the Spanish Health System, at the time of discharge after each hospital stay physicians must report all diagnoses and procedures performed, using the International Classification for Disease, 9th revision codes (ICD-9-CM). This information is collected by the Spanish National Hospital Database, the *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD), which compiles all hospital data for the Spanish National Health System [13]. The CMBD database includes patient variables (gender and date of birth), date of admission, date of discharge, discharge destination (home, other healthcare/nursing facility, morgue), and includes details for up to 14 discharge diagnoses and up to 20 procedures performed during admission.

We selected all admissions for patients diagnosed with bronchiectasis as the primary or secondary diagnosis during 2004–2013 (ICD-9-CM 494). We made a separate analysis of bronchiectasis as the primary diagnosis and as a secondary diagnosis. We calculated the annual incidence ratio by dividing the number of cases per year by the corresponding number of people in that population according to the National Institute of Statistics as reported on December 31st each year [14]. The incidence ratios were expressed per 100,000 inhabitants. The proportion of patients who died during the hospital stay (in-hospital mortality), LOHS, and costs were also estimated for each year studied. Costs were calculated using Diagnosis-Related Groups (GRD, *Grupos Relacionados con el Diagnóstico*) for the disease. GRD represents a medical economic entity for a set of diseases requiring analogous management resources [15]. All costs shown were adjusted for inflation during the same period in Spain. Clinical characteristics included information on overall comorbidity at the time of hospitalization, which was assessed using the Charlson comorbidity index [16]. The index applies to 17 disease categories that are totaled to obtain an overall score for each patient. We divided our patients into three categories: 1) low index, which corresponded to patients with no previously recorded disease categories in the Charlson comorbidity index; 2) medium index, patients with one or two disease categories; and 3) high index, patients with more than two disease categories. We specifically identified the following procedures: (CT) computed tomography pulmonary angiography, bronchoscopy (codes 33.21, 33.22, 33.23 and 33.24) and the use of mechanical ventilation treatment during the hospital stay. The use of non-invasive ventilation (NIV) and invasive mechanical ventilation (IMV) was determined based on procedure codes 93.90 and 96.04 respectively.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed. Quantitative variables were expressed as mean \pm SD. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons were performed using the Chi-squared test, Fisher's exact test, t-test or ANOVA, as appropriate. Multivariate time trend analysis for study variables was conducted using Poisson regression models for incidence, and logistic regression models for in-hospital mortality and age, gender and other co-variable adjustments. Year was included in the model as a continuous variable. So an IRR less or over 1 (with 95% CI not including 1) means that over the study period (2004 to 2013) the incidence of bronchiectasis as primary or secondary diagnosis in Spain has decreased or increased respectively.

We then checked for interactions between the independent variables in the regression models. Estimates were made using STATA version 10.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA); a two-tailed statistical significance level was set at 0.05.

In our study we applied joinpoint log lineal regression to identify the years in which changes in tendency occurred in hospital admission rates for bronchiectasis as primary or secondary diagnosis, as well as to estimate the annual percentage of change (APC) in each of the periods delimited by the points of change. The analysis started with the minimum number of joinpoints and tested whether the inclusion of one or more joinpoints were statistically significant [17]. In the final model, each joinpoint indicated a significant change in tendency, and the APC was obtained in each of the segments delimited by the joinpoints by means of weighted least squares. The Joinpoint Regression Program, version 4.0.4 was used for the analysis [18].

Data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. Patient identifiers were removed before the database was provided to the authors in order to keep strict patient confidentiality. It was not possible to identify individual patients in this study or in the database. Given the anonymous and mandatory nature of the dataset, it was not necessary to obtain informed consent. The Spanish Ministry of Health evaluated our research protocols research and determined that the anonymous database we were provided with met all ethical requirements according to Spanish legislation. Because of all the study aspects given above, further compliance with requirements for ethical approval was not necessary. According to the Spanish legislation

Results

In all, we identified 282,207 patients with bronchiectasis who were hospitalized in Spain from 2004 to 2013. Of these, 70,676 admissions corresponded to patients with bronchiectasis as the primary diagnosis at discharge (39,680 men and 30,996 women), while for the other 211,531 cases, bronchiectasis was a secondary diagnosis (130,722 men and 80,809 women).

Tables 1 and 2 show the incidence, distribution per age and gender, and characteristics of the patients admitted to the hospital with bronchiectasis as the primary and secondary diagnosis, respectively, for the period 2004–2013 in Spain.

Overall, when we look at bronchiectasis as the principal diagnosis for hospital admission, we observe a slight but significant ($p < 0.001$) increase in incidence- 16.52 to 16.99 admissions per 100,000 inhabitants. This increase was more evident when bronchiectasis corresponded to a secondary diagnosis, increasing from 35.92 to 58.11 per 100,000 inhabitants, ($p < 0.001$). In all cases, this pathology was more common in men, though we observed a trend towards a decrease in the proportion of men for the period studied beside if bronchiectasis was the primary or secondary diagnosis. Average patient age also rose significantly during the study period ($p < 0.001$). Upon analyzing the ratio of cases for each age category, we observed a trend towards a decrease in all ages, except for those patients more than 80 years of age, for whom the number of cases during the study period increased from 28.45% to 37.57% for the group with bronchiectasis as the primary diagnosis, and 29.05% to 38.69% for the group with bronchiectasis as a secondary diagnosis ($p < 0.001$).

The percentage of smokers always remained below 30%, regardless of the primary or secondary position of bronchiectasis although actual tobacco consumption increased from 2004 to 2013 ($p < 0.001$) in both cases. Comorbidity, measured by the Charlson index, in patients admitted to the hospital for bronchiectasis as primary diagnosis varied in a statistically significant manner. In 2004, 59.26% of patients showed an index of 0; 30.19% showed an index of 1; and 10.55% had an index greater or equal to 2. In 2013, the proportion of patients with an index of 1 or higher, or equal to 2, had increased to 33.48% and 17.21%, respectively ($p < 0.001$). A similar and also significant trend was observed when the same analysis was performed on cases of hospital admission for bronchiectasis as a secondary diagnosis. The percentage of patients with a Charlson index of 0 decreased (from 47.07% in 2004 to 36.24% in 2013), while the proportion

Table 1. Incidence and characteristics of patients discharged with a primary diagnosis of bronchiectasis in Spain, 2004–2013.

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Gender, n (%) p = 0.037											
Male	3899(55.08)	4229(55.95)	3287(56.08)	3833(56.33)	3765(57.48)	3952(56.7)	3922(56.45)	4071(56.91)	4391(56.05)	4331(54.7)	39680(56.14)
Female	3180(44.92)	3329(44.05)	2574(43.92)	2971(43.67)	2785(42.52)	3018(43.3)	3026(43.55)	3083(43.09)	3443(43.95)	3587(45.3)	30996(43.86)
Age, years p<0.001											
Mean (SD)	71.52(13.96)	72(13.93)	71.54(14.55)	72.41(14.14)	72.23(14.38)	72.36(14.33)	72.83(13.81)	72.8(14.19)	73.95(13.62)	73.49(13.68)	72.55(14.06)
Age groups, n (%) p<0.001											
0–49 years	524(7.4)	538(7.12)	490(8.36)	519(7.63)	498(7.57)	531(7.62)	476(6.85)	519(7.25)	463(5.91)	482(6.09)	5038(7.13)
50–64 years	960(13.56)	1004(13.28)	783(13.36)	842(12.38)	903(13.79)	954(13.69)	939(13.51)	936(13.08)	952(12.15)	1016(12.83)	9289(13.14)
65–79 years	3581(50.59)	3648(48.27)	2758(47.06)	3212(47.21)	2944(44.95)	3152(45.22)	3159(45.47)	3169(44.3)	3409(43.52)	3445(43.51)	32477(45.95)
≥ 80 years	2014(28.45)	2368(31.33)	1830(31.22)	2231(32.79)	2207(33.69)	2333(33.47)	2374(34.17)	2530(35.36)	3010(38.42)	2975(37.57)	23872(33.78)
Tobacco use, n (%) p<0.001											
Yes	1661(23.46)	1831(24.23)	1374(23.44)	1621(23.82)	1672(25.53)	1862(26.71)	1954(28.12)	2014(28.15)	2294(29.28)	2332(29.45)	18615(26.34)
Charlson index, n (%) p<0.001											
0	4195(59.26)	4330(57.29)	3418(58.32)	3846(56.53)	3542(54.08)	3850(55.24)	3702(53.28)	3722(52.03)	3857(49.23)	3904(49.31)	38366(54.28)
1	2137(30.19)	2335(30.89)	1745(29.77)	2084(30.63)	2078(31.73)	2158(30.96)	2209(31.79)	2356(32.93)	2636(33.65)	2651(33.48)	22399(31.68)
≥ 2	747(10.55)	893(11.82)	698(11.91)	874(12.85)	930(14.2)	962(13.8)	1037(14.93)	1076(15.04)	1341(17.12)	1363(17.21)	9921(14.04)
Pseudomonas aeruginosa infection, n (%) p = 0.008											
Yes	987(13.94)	1094(14.47)	927(15.82)	1087(15.98)	1148(17.53)	1260(18.08)	1364(19.63)	1360(19.01)	1509(19.26)	1541(19.46)	12277(17.37)
Invasive mechanical ventilation, n (%) p<0.001											
Yes	53(0.75)	72(0.95)	33(0.56)	34(0.5)	39(0.6)	41(0.59)	23(0.33)	35(0.49)	39(0.5)	42(0.53)	411(0.58)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%) p<0.001											
Yes	115(1.62)	123(1.63)	82(1.4)	109(1.6)	130(1.98)	149(2.14)	206(2.96)	240(3.35)	286(3.65)	333(4.21)	1773(2.51)
Thoracic computed tomography, n (%) p<0.001											
Yes	1148(16.22)	1193(15.78)	1038(17.71)	1194(17.55)	1285(19.62)	1427(20.47)	1434(20.64)	1457(20.37)	1532(19.56)	1620(20.46)	13328(18.86)
Bronchoscopy, n (%) p = 0.013											
Yes	454(6.41)	422(5.58)	398(6.79)	394(5.79)	375(5.73)	466(6.69)	408(5.87)	418(5.84)	444(5.67)	499(6.3)	4278(6.05)
In-hospital mortality, n (%) p<0.001											
Mean (SD)	10.59(9.27)	10.57(9.47)	10.02(8.4)	10.12(9.65)	9.9(8.12)	9.92(8.67)	9.85(7.93)	9.52(7.84)	9.49(7.55)	9.38(8.48)	9.93(8.57)
Cost, euros p<0.001											
Mean (SD)	3960.51 (2721.22)	3798.68 (2567.26)	3565.83 (2207.73)	3705.39 (2362.37)	3960.54 (2418.76)	4007.02 (2703.12)	3602.97 (2838.87)	3766.74 (3068.6)	3595 (2993.29)	3515.39 (3319.26)	3745.36 (2766.22)
Total p<0.001											
N	7079	7558	5861	6804	6550	6970	6948	7154	7834	7918	70676
Incidence*	16.52	17.31	13.21	15.04	14.24	15.03	14.92	15.31	16.75	16.99	15.53

+ Patients per 100,000 population. P values for time trends.

doi:10.1371/journal.pone.0162282.t001

Table 2. Incidence and characteristics of patients discharged with a secondary diagnosis of bronchiectasis in Spain, 2004–2013.

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Gender, n (%) p<0.001											
Male	9734(63.23)	10647(62.89)	11281(63.47)	12236(62.13)	12744(61.97)	13592(61.82)	14033(61.72)	14724(61.35)	15432(60.81)	16298(60.2)	130722(61.8)
Female	5661(36.77)	6283(37.11)	6493(36.53)	7459(37.87)	7821(38.03)	8393(38.18)	8705(38.28)	9276(38.65)	9944(39.19)	10774(39.8)	80809(38.2)
Age, years p<0.001											
Mean (SD)	71.23(14.38)	71.58(14.35)	72.03(14.21)	72.29(14.17)	72.35(14.5)	72.49(14.44)	72.94(14.06)	73.29(13.93)	73.69(13.98)	73.7(13.76)	72.69(14.17)
0–49 years	1290(8.38)	1369(8.09)	1326(7.46)	1435(7.29)	1508(7.32)	1608(7.3)	1517(6.87)	1545(6.44)	1540(6.07)	1587(5.86)	14721(6.96)
50–64 years	2121(13.78)	2279(13.46)	2303(12.96)	2626(13.33)	2774(13.49)	2995(13.62)	3081(13.55)	3147(13.11)	3260(12.85)	3498(12.92)	28084(13.28)
65–79 years	7511(48.79)	8186(48.35)	8562(48.17)	9188(46.65)	9439(45.9)	9835(44.74)	10024(44.08)	10592(44.13)	10640(41.93)	11514(42.53)	95491(45.14)
≥ 80 years	4473(29.05)	5096(30.1)	5583(31.41)	6446(32.73)	6846(33.29)	7549(34.34)	8116(35.69)	8716(36.32)	9936(39.16)	10474(38.69)	79235(34.62)
Tobacco use, n (%) p<0.001											
Yes	4078(26.49)	4551(26.88)	4853(27.3)	5358(27.2)	5543(26.95)	6018(27.37)	6383(28.07)	6793(28.3)	7046(27.77)	7909(29.21)	58532(27.67)
Charlson index, n (%) <0.001											
0	7247(47.07)	7811(46.14)	8022(45.13)	8832(44.84)	9033(43.92)	9370(42.62)	9208(40.5)	9551(39.8)	9543(37.61)	9810(36.24)	88427(41.8)
1	5328(34.61)	5849(34.55)	6230(35.05)	6938(35.23)	7162(34.83)	7784(35.41)	8260(36.33)	8584(35.77)	9273(36.54)	9943(36.73)	75351(35.62)
≥ 2	2820(18.32)	3270(19.31)	3522(19.82)	3925(19.93)	4370(21.25)	4831(21.97)	5270(23.18)	5855(24.44)	6560(25.85)	7320(27.04)	47753(22.57)
Pseudomonas aeruginosa infection, n (%) p = 0.016											
Yes	918(5.96)	1017(6.01)	1277(7.18)	1433(7.28)	1633(7.94)	1627(7.4)	1706(7.5)	1683(7.01)	1732(6.83)	1758(6.49)	14784(6.99)
Invasive mechanical ventilation, n (%) p = 0.008											
Yes	268(1.74)	251(1.48)	238(1.34)	289(1.47)	284(1.38)	298(1.36)	303(1.33)	296(1.23)	337(1.33)	364(1.34)	2928(1.38)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%) p<0.001											
Yes	264(1.71)	283(1.67)	433(2.44)	535(2.72)	601(2.92)	749(3.41)	936(4.12)	1053(4.39)	1179(4.65)	1402(5.18)	7435(3.51)
Thoracic computed tomography, n (%) p<0.001											
Yes	2575(16.73)	2920(17.25)	2921(16.43)	3477(17.65)	4054(19.71)	4547(20.68)	4892(21.51)	5078(21.16)	5479(21.59)	5971(22.06)	41914(19.81)
Bronchoscopy, n (%) p = 0.002											
Yes	833(5.41)	891(5.26)	816(4.59)	905(4.6)	1010(4.91)	1043(4.74)	1144(5.03)	1123(4.68)	1239(4.88)	1286(4.75)	10290(4.86)
In-hospital mortality, n (%) p<0.001											
Yes	1043(6.77)	1225(7.24)	1149(6.46)	1374(6.98)	1358(6.59)	1445(6.57)	1491(6.56)	1693(7.05)	1898(7.48)	1747(6.45)	14421(6.82)
Length of stay, days p<0.001											
Mean (SD)	11.19(11.33)	11.22(11.22)	10.83(10.87)	10.65(10.29)	10.76(10.81)	10.5(10.69)	10.17(10.37)	9.98(10.81)	9.74(9.96)	9.51(9.45)	10.36(10.53)
Cost p<0.001											
Mean (SD)	4326.92 (3478.63)	4207.57 (3476.54)	4117.03 (3500.96)	4341.13 (3815.12)	4731.57 (4008.64)	4757.3 (4087.22)	4638.71 (4656.1)	4823.75 (4759.19)	4733.06 (4853.85)	4558.55 (4471.18)	4553.38 (4227.27)
Total p<0.001											
N	15395	16930	17774	19695	20565	21985	22738	24000	25376	27073	211531
Incidence*	35.92	38.77	40.07	43.54	44.72	47.41	48.83	51.35	54.26	58.11	46.48

+ Patients per 100,000 population. P values for time trends.

doi:10.1371/journal.pone.0162282.t002

of patients with an index of 1 increased (from 34.61% in 2004 to 36.73% in 2013), as did the proportion of patients with an index of equal to or greater than 2 (from 18.32% in 2004 to 27.04% in 2013). The number of Pseudomonas infections, measured using the ICD-9 482.1 code, increased significantly during the study period. The increase was from 13.9% to 19.46% when bronchiectasis was the main reason for hospital admission ($p = 0.008$), and from 5.96% to 6.49%, when it was only a secondary diagnosis ($p = 0.016$). The percentage of cases for which invasive mechanical ventilation was required dropped significantly during the study period, regardless of the diagnosis position. On the other hand, the use of non-invasive mechanical ventilation increased ($p < 0.001$).

For our analysis, we evaluated the use of two diagnostic procedures during the hospital admission process: thoracic CT scan and bronchoscopy. The percentage of cases for which a thoracic CT was performed increased during the study period: from 16.22% in 2004 to 20.46% in 2013, when bronchiectasis was the cause of admission ($p < 0.001$), and from 16.73% in 2004 to 22.06% in 2013, in all other cases ($p < 0.001$). However, the number of bronchoscopies showed a statistically significant decrease in primary and secondary position ($p = 0.013$ and $p = 0.002$ respectively).

In-hospital mortality was generally low (3.4% when bronchiectasis was the primary diagnosis, and 6.82% when it was included in a secondary diagnosis). Furthermore, the mortality rate fell from 2004 to 2013, in both situations ($p < 0.001$). The average hospital stay was 10.59 days in 2004, dropping to 9.38 days in 2013 when bronchiectasis was a primary diagnosis ($p < 0.001$). A decrease was also observed in the average stay when bronchiectasis was a secondary diagnosis, falling from 11.19 days in 2004 to 9.51 days in 2013 ($p < 0.001$). The mean cost per patient decreased from 3,960.51 Euros in 2004 to 3,515.39 Euros in 2013 for the group with bronchiectasis as the primary diagnosis, ($p < 0.001$). However, for all other cases, the average cost increased from 4,326.98 Euros to 4,558.55 Euros, ($p < 0.001$)

Table 3 shows the most common secondary diagnoses, when bronchiectasis was the principal reason for admission.

The most frequent secondary diagnosis was Pseudomonas infection, accounting for 12.5% of admissions. Although less common than Pseudomonas, infections by other microorganisms were also observed, mainly methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Notable non-infectious

Table 3. Most common secondary diagnoses for patients discharged with a primary diagnosis of bronchiectasis in Spain, 2004–2013.

Diagnosis	n	%
Bacterial infection in conditions classified elsewhere and of unspecified site. Pseudomonas	8837	12.5
Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	4551	6.4
Diabetes mellitus	3407	4.8
Essencial hypertension unspecified	2644	3.7
Acute respiratory failure	2556	3.6
Late effects of tuberculosis	2528	3.6
Acute and chronic respiratory failure	2055	2.9
Bacterial infection in conditions classified elsewhere and of unspecified site. Bacterial infection, unspecified	1574	2.2
Tobacco use disorder	1204	1.7
Bacterial infection in conditions classified elsewhere and of unspecified site. Methicillin susceptible Staphylococcus aureus	886	1.3
Hemoptysis	824	1.2
Bacterial infection in conditions classified elsewhere and of unspecified site. Escherichia coli	815	1.2

doi:10.1371/journal.pone.0162282.t003

Table 4. Most common primary diagnosis in patients discharged with a secondary diagnosis of bronchiectasis in Spain, 2004–2013.

Diagnosis	n	%
Obstructive chronic bronchitis with acute exacerbation	23825	11.3
Pneumonia, organism unspecified	18903	8.9
Acute and chronic respiratory failure	13363	6.3
Acute respiratory failure	11030	5.2
Heart failure	7558	3.6
Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	7541	3.6
Other emphysema	5692	2.7
Obstructive chronic bronchitis with acute bronchitis	5401	2.6
Pneumococcal pneumonia [<i>Streptococcus pneumoniae</i> pneumonia]	4245	2.0
Hemoptysis	3788	1.8
Asthma with acute exacerbation	3319	1.6
Acute bronchitis and bronchiolitis	2768	1.3

doi:10.1371/journal.pone.0162282.t004

risk factors for cardiovascular disease included diabetes mellitus, hypertension, tuberculosis sequelae, and respiratory disorders, both acute and chronic.

Table 4 summarizes the most common primary diagnoses when bronchiectasis was a secondary diagnosis. The most frequent primary diagnosis was COPD exacerbation, 11.3% of cases. The next most frequent was pneumonia with unspecified etiological agents. Other diseases observed were heart failure, pneumococcal pneumonia, asthma and other lung diseases not included in the diagnoses previously considered.

Figs 1 and 2 show a joinpoint analysis of the evolution of hospital stays by gender with bronchiectasis as the principal diagnosis and as a secondary diagnosis respectively. As can be seen, the incidence of hospitalization in patients with bronchiectasis as a primary diagnosis increased with an annual percent change (APC) of approximately 0.4% for both sexes (no significant difference). In patients with bronchiectasis as a secondary diagnosis, the APC was higher for women, (6.06%), than for men, (4.61%), and significant for both genders ($p < 0.05$).

Table 5 shows the results of our multivariate analysis of time trends and factors associated with incidence and in-hospital deaths among patients hospitalized with bronchiectasis as the primary or secondary diagnosis in Spain, from 2004 to 2013. After controlling for possible confounders using Poisson regression models, there was a significant decline in incidence from 2004 to 2013 for bronchiectasis as the primary diagnosis. Nevertheless, when bronchiectasis was a secondary diagnosis, we observed an increase in incidence. With regard to in-hospital mortality, after adjusting the logistic regression model, there was a significant decrease in mortality from 2004 to 2013 for bronchiectasis as both the primary and secondary diagnosis. The risk of in-hospital mortality was higher for males, older patients who were non-smokers, patients with *Pseudomonas* infection, and patients with a higher Charlson comorbidity index.

Discussion

Along the study period, we observed a trend towards a greater incidence of hospitalization, but only when bronchiectasis was codified as a secondary diagnosis, as opposed to when bronchiectasis was the primary diagnosis. Overall, incidence occurred at a rate of 46.48 hospitalizations per 100,000 adults for bronchiectasis as a secondary diagnosis, and 15.53 hospitalizations per 100,000 inhabitants when bronchiectasis was the primary diagnosis. Studies performed in other countries showed an increase in incidence over time [8,9,11,19]. However, hospital admission rates were not uniform. Thus, while in the USA there were 16.5 hospital admissions

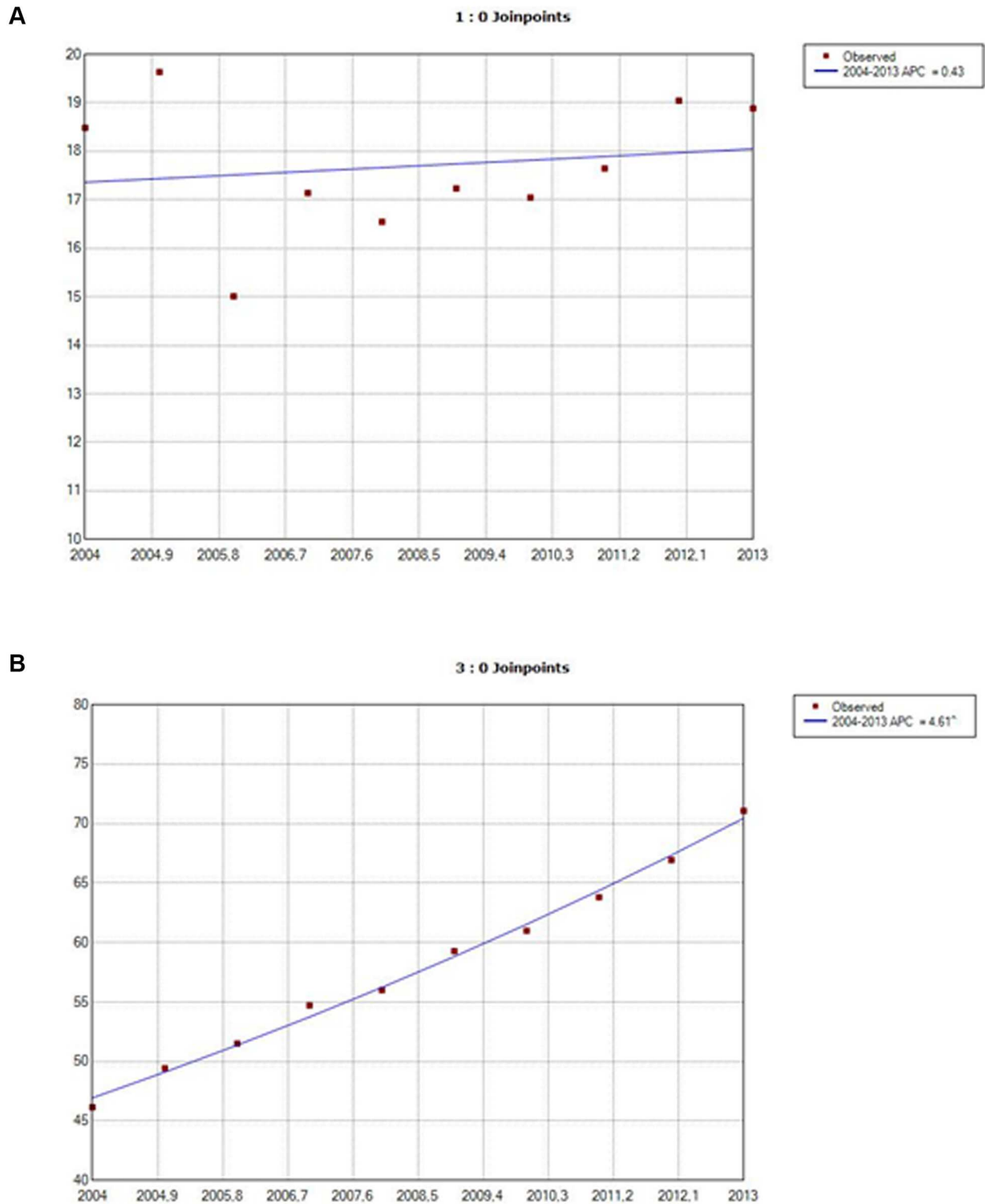


Fig 1. Joinpoint analysis of annual hospitalizations for bronchiectasis in males in Spain, 2004–2013: bronchiectasis as a primary diagnosis (1A), bronchiectasis as a secondary diagnosis (1B). Footnote. APC: annual percent change (based on rates that were sex- and aged-adjusted using the Spanish National Statistics Institute Census projections) calculated using jointpoint regression analysis. Accent: APC is significantly different from zero (two-side, $p < 0.05$).

doi:10.1371/journal.pone.0162282.g001

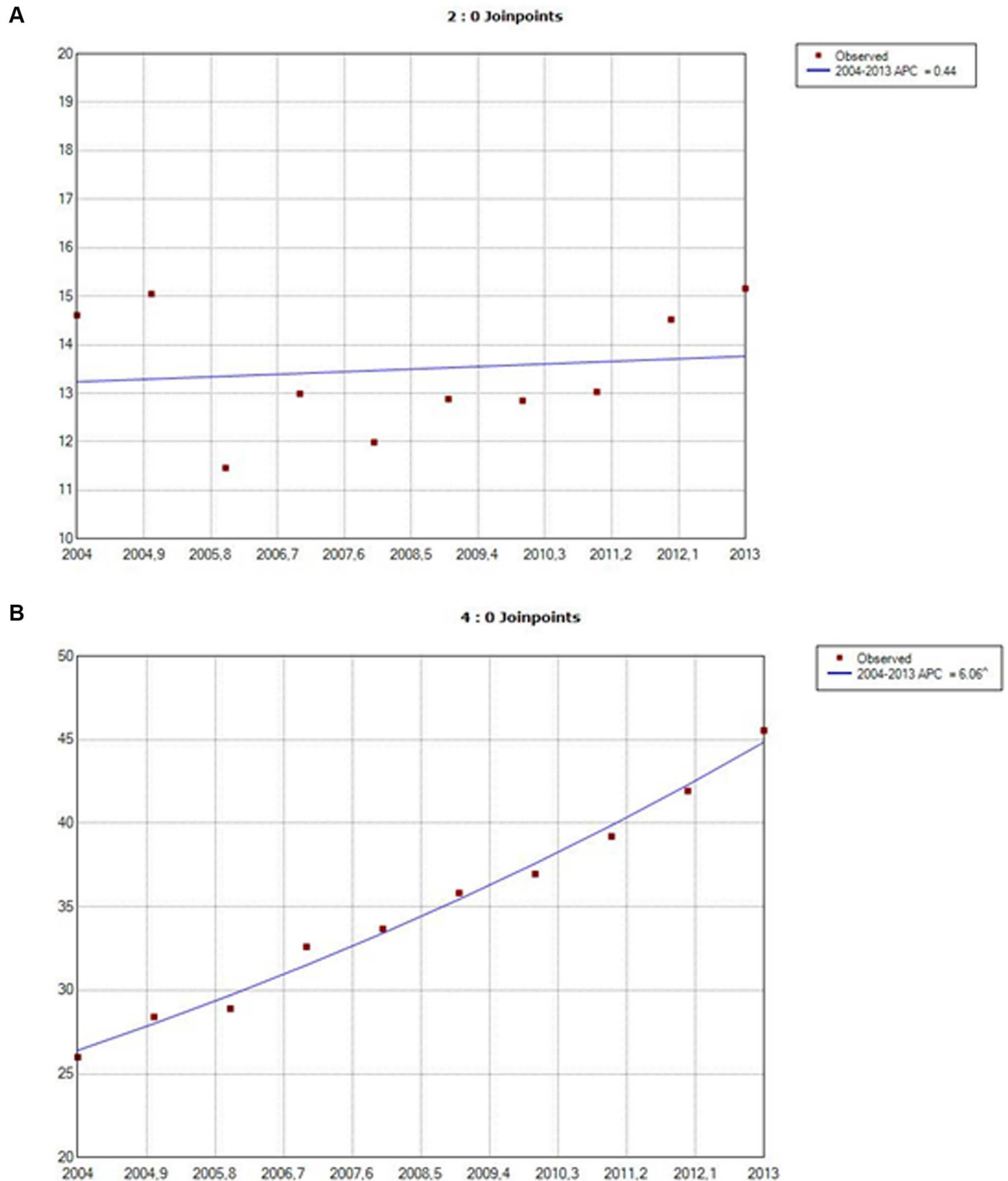


Fig 2. Joinpoint analysis of annual hospitalizations for bronchiectasis in females in Spain, 2004–2013: bronchiectasis as a primary diagnosis (2A), bronchiectasis as a secondary diagnosis (2B). Footnote. APC: annual percent change (based on rates that were sex- and aged-adjusted using the Spanish National Statistics Institute Census projections) calculated using jointpoint regression analysis. Accent: APC is significantly different from zero (two-side, $p < 0.05$).

doi:10.1371/journal.pone.0162282.g002

Table 5. Multivariate analysis of trends in incidence and in-hospital mortality (IHM) of bronchiectasis as primary or secondary diagnosis in Spain, 2004–2013.

		Incidence (IRR)		IHM (OR)	
		Bronchiectasis (primary diagnosis)	Bronchiectasis (secondary diagnosis)	Bronchiectasis (primary diagnosis)	Bronchiectasis (secondary diagnosis)
Gender	Male	1	1	1	1
	Female	0.58 (0.57–0.59)	0.46 (0.45–0.47)	0.81 (0.73–0.88)	0.80 (0.77–0.83)
Age groups	0–49	1	1	1	1
	50–64	7.11 (6.87–7.36)	7.34 (7.19–7.49)	1.57 (1.12–2.19)	1.49 (1.33–1.68)
	65–79	36.04 (34.98–37.12)	36.72 (36.09–37.36)	3.00 (2.23–4.04)	1.94 (1.74–2.15)
	≥ 80	71.48 (69.33–73.69)	76.57 (75.22–77.94)	4.98 (3.70–6.71)	3.35 (3.01–3.72)
Pseudomonas aeruginosa infection	No	1	1	1	1
	Yes	0.22 (0.21–0.23)	0.08 (0.08–0.09)	1.44 (1.30–1.60)	1.37 (1.29–1.47)
Tobacco use	No	1	1	1	1
	Yes	0.36 (0.35–0.36)	0.38 (0.37–0.39)	0.66 (0.59–0.74)	0.69 (0.66–0.72)
Charlson index	0	1	1	1	1
	1	0.58 (0.57–0.59)	0.85 (0.84–0.86)	1.54 (1.40–1.69)	1.67 (1.60–1.74)
	≥ 2	0.26 (0.25–0.27)	0.54 (0.53–0.55)	2.01 (1.81–2.25)	2.29 (2.19–2.39)
Year of hospitalizations		0.98 (0.97–0.99)	1.04 (1.03–1.05)	0.97 (0.95–0.98)	0.98 (0.97–0.99)

IRR: Incidence Rate Ratio calculated using multivariate Poisson regression with dependent variable “Year of hospitalizations” and adjusting for all co-variables shown in the table. OR: Odds Ratios calculated using multivariate logistic regression using in hospital mortality as dependent variable” and adjusting for all co-variables shown in the table.

doi:10.1371/journal.pone.0162282.t005

per 100,000 inhabitants [8], in Hong Kong there were 16.4 hospital admissions per 100,000 inhabitants [20]; in Germany, the annual rate of hospitalization when bronchiectasis was the primary diagnosis decreased to 1.8 per 100,000 inhabitants although when bronchiectasis was either the primary or secondary diagnosis, the rate increased to 9.4 per 100,000 inhabitants [11].

Regardless of whether or not bronchiectasis was the principal reason for hospital admission, it was more frequently seen among men, in contrast to other data collected in previous studies, in which frequency was greater among women [8,9,11]. However, we observed a downward trend in the proportion of men throughout the study period. This may be due to higher prevalence of tobacco/COPD in males and the patients with COPD and bronchiectasis being more likely to get sick enough to need admission, for COPD and other tobacco related non-pulmonary diseases.

As in previously published studies, incidence increased significantly with age, most significantly in individuals more than 80 years old. This observed increase in the number of hospital admissions related to bronchiectasis may be due to an actual increase in prevalence. However, it might also be explained by other factors, mainly the implementation of the high resolution CT techniques [21], which have allowed for diagnosis of less severe, more silent forms of the disease. Before these diagnostic techniques were available, such cases would have gone not diagnosed, or perhaps wrongly diagnosed as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or as asthma.

Our study found that the most frequent secondary diagnosis, when bronchiectasis was the principal reason for hospitalization, was *Pseudomonas aeruginosa* infection, as opposed to findings published by other researchers such as Seitz et al [8], who found the most frequent secondary diagnosis to be hemoptysis, followed by *Pseudomonas* infection and COPD. It is important to remark that in our investigation *Pseudomonas* infection appeared in 17.37% of

patients and increased significantly from 2004 (13.64%) to 2013 (19.46%). As in Germany [11], the primary diagnosis, when bronchiectasis was a secondary diagnosis, was COPD, described in up to 11.3% of cases. Ever since a significant relationship between bronchiectasis and COPD was noted a little more than a decade ago, more and more studies have focused on this association [22,23]. A diagnosis of bronchiectasis as a result of a CT scan was observed to occur in approximately 50% of patients with moderate-severe COPD [24–26]. A study by Martínez-García et al. sought to analyze the risk factors for developing bronchiectasis in a group of patients with moderate-severe COPD. The principal risk factors they found were the presence of a severe obstruction of air flow, a sputum culture positive for a potentially pathogenic microorganism, and a hospital stay during the previous year due to exacerbation. This association between COPD and bronchiectasis should be taken into account in daily clinical practice, since COPD patients with this clinical presentation require a slightly different therapeutic approach, and their prognosis is worse [27].

A less frequent secondary diagnosis in our study was bronchial asthma when bronchiectasis was characterized as the primary diagnosis. In theory, asthma can both precede and follow the appearance of bronchiectasis. Airway obstruction with plugged mucus and a decrease in mucociliary clearance in patients with asthma may predispose these patients to persistent infection and permanent airway damage. On the other hand, ectatic airways may predispose to bronchial hyperreactivity [21]. In other studies, a higher incidence of asthma has been found in bronchiectasis patients [19].

Average hospital stays decreased during the study period, for both bronchiectasis as the main diagnosis for admission, and for bronchiectasis as a secondary diagnosis. This seems reasonable and consistent with the evolution of most respiratory pathologies, for which average hospital stays have become shorter in recent years. However, the cost of hospitalization is lower only for the group with bronchiectasis as the primary diagnosis; and costs have increased for bronchiectasis as a secondary diagnosis. This increase in hospitalization costs when bronchiectasis is the secondary diagnosis could be related to the type of pathology and the severity of the primary diagnosis in each case. As we commented before, one of the main reasons for hospital admission when bronchiectasis is a secondary diagnosis is COPD. Frequently, these patients present more severe disease which would contribute to a greater use of resources and, therefore, an increase in healthcare costs. There are few studies published that analyze the economic burden of bronchiectasis for healthcare systems [4,28], although the data available suggests that bronchiectasis poses a significant economic drain on healthcare resources.

When analyzing patient characteristics, we observed an increase in comorbidity, measured using the Charlson index. This seems reasonable and consistent with the increase in the mean age of patients admitted for bronchiectasis. The number of cases in which *Pseudomonas aeruginosa* was documented through the study period also rose from 5.96 in 2004 to 6.49% in 2013 ($p = 0.016$). This was probably due not only to a real increase in the number of *Pseudomonas* infections and/or colonization, but rather to a greater awareness of the importance of this bacterium, given the implications, both for prognosis and treatment, that *Pseudomonas aeruginosa* isolation may involve [29,30]. The greater prevalence of *Pseudomonas* infections in patients hospitalized with bronchiectasis has possibly contributed to the evolution in the costs and length of hospital stay over the study period. Further investigations are needed to assess the impact of this infection including the effect of the use of new diagnosis and therapeutic procedures.

As in other studies [8], in-hospital mortality was low and tended to decrease during the study period. Factors associated with an increase in the risk of in-hospital death in our study were age, male gender, non-smoking, *Pseudomonas aeruginosa* infection, and a higher Charlson comorbidity index.

Pseudomonas aeruginosa infection increased the risk of dying when bronchiectasis was codified as a primary or secondary diagnosis with corresponding OR of 1.44 (95%CI; 1.30–1.60) and 1.37 (95%CI; 1.29–1.47). The negative effect of this infection has been found before [26,28].

The fact that non-smoking could be related to a greater risk of in-hospital mortality might be confusing. However, this may be easier to understand if we bear in mind that patients with the more severe disease generally have quit smoking or never did smoke, precisely because of the severity of their illness. In any case, the data available to date seem to indicate that in-hospital mortality is low. On the other hand, there are few studies available that assess general mortality indexes in bronchiectasis patients [31,32]. Of high interest is a study by Roberts et al [32] which reports on 5,700 deaths from bronchiectasis in Wales and England from 2001 to 2007, showing an annual increase in mortality of 3%. This is important and should raise awareness that the prognosis for bronchiectasis should not be underrated, and that mortality from this cause may even increase in the future. Thus, we should always consider the possibility of bronchiectasis in our diagnosis when a patient visits his doctor with any sort of respiratory complaint.

The current study has recognizable strengths and limitations. The main strength lies in the large sample size and the standardized methodology applied, and constantly maintained during the study period. Nevertheless, our study contains some limitations that should be considered when interpreting our results. First, a potential source of bias comes from the use of ICD-9-CM diagnosis codes to identify patients with bronchiectasis who were hospitalized. The major concern of using disease codes is, of course, the questionable accuracy of bronchiectasis diagnosis. Furthermore, it was not possible to verify that all patients diagnosed with bronchiectasis underwent a CT to confirm the diagnosis. Therefore, bronchiectasis diagnosis could be either underestimated or overestimated. On the other hand, the results shown are limited to the codified variables. Therefore, there are relevant data that cannot be included (for example treatments provided). Such an analysis might have reflected the total impact of the disease on healthcare services in a more realistic manner. Despite these limitations, the CMBD discharge data has the advantage of being mandated by the National Public Health System and includes almost 100% of admissions in Spain [33]. In addition, Spain is a large country with a public health system providing free, comprehensive medical treatment for the entire population, so patients come from a variety of socioeconomic backgrounds, a fact which lends to provide external validity to our results.

In conclusion, data obtained from the present study indicate that there was an increase in the number of hospital admissions with bronchiectasis in Spain during the period 2004 to 2013, but only when the disease was codified as a secondary diagnosis, and the increase was more noticeable in the older population, in particular in individuals older than 80. On the other hand, when bronchiectasis was codified as the primary diagnosis, a decrease in the number of hospital admissions was observed during the study period. This study confirms the strict correlation of bronchiectasis with COPD, with COPD being the most frequent primary diagnosis when bronchiectasis was codified as a secondary diagnosis. The reduction in the average hospital stay and in-hospital mortality during the study period could indicate that management of this pathology has been improving over time.

Author Contributions

Conceptualization: GSM JDMD.

Data curation: GSM JDMD.

Formal analysis: GSM VHB JDMD.

Investigation: GSM ALDA RJG PCG VHB FPS LPM JDMD.

Methodology: GSM ALDA RJG VHB JDMD.

Project administration: GSM JDMD.

Resources: GSM ALDA RJG PCG VHB FPS LPM JDMD.

Software: GSM ALDA RJG VHB JDMD.

Supervision: GSM JDMD.

Validation: GSM ALDA RJG PCG VHB FPS LPM JDMD.

Visualization: GSM ALDA RJG PCG VHB FPS LPM JDMD.

Writing – original draft: GSM JDMD.

Writing – review & editing: GSM ALDA RJG PCG VHB FPS LPM JDMD.

References

1. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Maíz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:629–40.
2. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:969–78. PMID: [3281531](#)
3. Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:407–9.
4. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005; 12:205–9.
5. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med* 1997; 91:395–398. PMID: [9327038](#)
6. 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: 737–740. PMID: [15871981](#)
7. Hospital Episode Statistics 2002–2003. Department of Health. NHLBI. UK; 203–2004.
8. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in de United States, 1993–2006. *Chest* 2010; 138:944–9. doi: [10.1378/chest.10-0099](#) PMID: [20435655](#)
9. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012; 142:432–9. PMID: [22302301](#)
10. Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11:299–304. doi: [10.1007/s40258-013-0027-z](#) PMID: [23580074](#)
11. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: a population-based study of disease urden and trends. *PLoS One* 2013; 8:e71109. doi: [10.1371/journal.pone.0071109](#) PMID: [23936489](#)
12. Lara B, Morales P, Blanco I, Vendrell M, de Gracia Roldán J, Monreal M, et al. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol*.2011; 47:389–96.
13. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Explotación estadística del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios. Nota metodológica. Norma estatal. [[www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NORMAGR2011/norma_estatal_2011_notas_metod.pdf](#).]
14. Instituto Nacional de Estadística (INE). Population estimates. [[www.ine.es](#)].
15. Instituto Nacional de la Salud. CMBD Insalud. Análisis de los GRDs. Año 2000. [[www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/cmbd2000.htm](#)].
16. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:613–9. PMID: [1607900](#)
17. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335–51. PMID: [10649300](#)

18. Joinpoint Regression Program. Version 4.0.4. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research program, National Cancer Institute; May 2013.
19. Quint JK, Millett ERC, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47:186–93. doi: [10.1183/13993003.01033-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015) PMID: [26541539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541539/)
20. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:691–702. PMID: [15182138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15182138/)
21. Goeminne PC, De Soyza A. Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents. *Eur Respir J* 2016; 47:10–3. doi: [10.1183/13993003.01567-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01567-2015) PMID: [26721955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721955/)
22. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (Supl 3):11–7.
23. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011; 140:1130–7. doi: [10.1378/chest.10-1758](https://doi.org/10.1378/chest.10-1758) PMID: [21546440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21546440/)
24. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:400–7. PMID: [15130905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15130905/)
25. Donat Y, Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:60.
26. García Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34:1072–8. doi: [10.1183/09031936.00003309](https://doi.org/10.1183/09031936.00003309) PMID: [19386694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386694/)
27. Martínez García MA, de la Rosa D, Soler Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:823–31. doi: [10.1164/rccm.201208-1518OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1518OC) PMID: [23392438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392438/)
28. Joish VN, Spilisbury Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11:299–304. doi: [10.1007/s40258-013-0027-z](https://doi.org/10.1007/s40258-013-0027-z) PMID: [23580074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580074/)
29. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of Pseudomonas aeruginosa on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 28:974–9. PMID: [16899482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899482/)
30. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132:1565–72. PMID: [17998359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998359/)
31. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S and Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respiratory Research* 2012; 13:21. doi: [10.1186/1465-9921-13-21](https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-21) PMID: [22423975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22423975/)
32. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* 2010; 104:981–5. doi: [10.1016/j.rmed.2010.02.022](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.022) PMID: [20303725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303725/)
33. Instituto Nacional de la Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Hospitales del INSALUD 2001. [www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/pdf/CMBD-2001.pdf.]

3.2. Proyecto 2. Analizar las tendencias en las características de los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC con BQ a lo largo de los años en España y la influencia según el género

Artículo 2: *Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L y de Miguel-Díez J. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006-2014) according to gender. PLoS One.. 2019 Jan 25;14(1):e0211222. doi: 10.1371/journal.pone.0211222.*

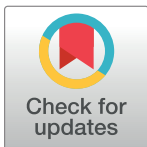
RESEARCH ARTICLE

Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006-2014) according to gender

Gema Sánchez-Muñoz¹, Ana Lopez-de-Andrés^{2*}, Valentín Hernández-Barrera², Rodrigo Jiménez-García², Fernando Pedraza-Serrano¹, Luis Puente-Maestu¹, Javier de Miguel-Díez¹

1 Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain, **2** Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit. Health Sciences Faculty. Rey Juan Carlos University, Alcorcón, Madrid, Spain

* ana.lopez@urjc.es



OPEN ACCESS

Citation: Sánchez-Muñoz G, Lopez-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, et al. (2019) Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006-2014) according to gender. PLoS ONE 14(1): e0211222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211222>

Editor: Shane Patman, University of Notre Dame Australia, AUSTRALIA

Received: July 19, 2018

Accepted: January 9, 2019

Published: January 25, 2019

Copyright: © 2019 Sánchez-Muñoz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: We used third party data (data not owned nor collected by the author). These data belongs to the Spanish Ministry of Health and Social Services. Any other investigator can access these data sets and would be able to access these data in the same manner as we did. We confirm we did not have any special access privileges that others would not have. Any investigator can apply for the databases filling the

Abstract

Purpose

The objectives of this study were to analyze the characteristics of male and female patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) during 2006–2014 according to the presence or absence of bronchiectasis and to study the factors associated with in-hospital mortality (IHM) in patients hospitalized with AE-COPD and concomitant bronchiectasis.

Methods

We used the Spanish National Hospital Database to analyze patients admitted with AE-COPD as their primary diagnosis. Patients included in the study were stratified according to the presence or absence of bronchiectasis as their secondary diagnosis.

Results

We identified 386,646 admissions for AE-COPD, of which 19,679 (5.09%) involved patients with concomitant bronchiectasis. When patients with and without bronchiectasis were compared, we observed that the incidence of infection by *Pseudomonas aeruginosa* was substantially higher in the former, as were the mean stay, cost, and percentage of readmissions, although IHM and comorbidity were lower. The course of patients with AE-COPD and bronchiectasis was characterized by a gradual increase in prevalence and mean age among men and no differences in prevalence or lower mean age in women. Mortality was 4.24% and 5.02% in patients with and without bronchiectasis, respectively, although significance was lost after a multivariate adjustment (OR 0.94; 95% CI, 0.88–1.01). The factors associated

questionnaire available at: http://www.mschs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf. Once completed, researchers may submit this questionnaire to: icmbd@mschs.es. According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services that provided us the databases of the Spanish National Hospital Database, (Conjunto Minimo Basico de Datos; CMBD) we cannot provide the databases to any other investigator and we have to destroy the databases once the investigation has been concluded. As a consequence of the previous we cannot upload the databases in any public repository. All other relevant data are in the paper.

Funding: This study forms part of research funded by the FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias—Health Research Fund, Instituto de Salud Carlos III) co-financed by the European Union through the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, “Una manera de hacer Europa”): grant no. PI16/00564. The authors would like to thank NEUMOMADRID (XVIII Awards Edition, 2018) for grant support. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: AE-COPD, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; CCI, Charlson comorbidity index; CMBD, Spanish National Hospital Database (“Conjunto Minimo Basico de Datos”); CT, computed tomography; ICD-9-CM, International Classification of Disease, 9th Revision; IHM, in-hospital mortality.

with IHM were older age, higher comorbidity, isolation of *P. aeruginosa*, mechanical ventilation and readmission.

Conclusions

The prevalence of admission with AE-COPD and bronchiectasis increased in men but not in women during the study period. In patients hospitalized with AE-COPD, we did not find differences in mortality when comparing the presence and absence of bronchiectasis. The analysis of temporal trends revealed a significant reduction in mortality from 2006 to 2014 in male patients with COPD and concomitant bronchiectasis, but not among women. It is important to consider the factors associated with IHM such as age, comorbidity, isolation of *P. aeruginosa*, mechanical ventilation and readmission to better identify those patients who are at greater risk of dying during hospitalization.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis are two of the most common diseases of the airway [1,2]. The prevalence of COPD in the general population is approximately 10%, although many cases go undiagnosed [1]. The disease has high rates of morbidity and mortality and is a major public health problem [2]. The prevalence of bronchiectasis varies significantly between countries [3–5], with values ranging from 52.3 cases per 100,000 adults in the USA [3] to 2.7 per 100,000 persons in Finland [4] to 3.7 per 100,000 persons in the pediatric population of New Zealand [5]. COPD represents a major health problem [6].

Patients with COPD and bronchiectasis have specific clinical characteristics, such as greater sputum production, a greater degree of dyspnea, and a higher number of exacerbations. Notably, Spanish guidelines on COPD (Ges-EPOC) propose computed tomography (CT) in patients with the “exacerbated with chronic bronchitis” phenotype to rule out bronchiectasis because this condition has specific implications for therapy [7]. In turn, prognosis is worse for patients with both diseases. Thus, the presence of bronchiectasis is associated with greater mortality in patients with COPD independently of the degree of lung function involvement, the BODE index, and the number of exacerbations [8].

Between 5% and 10% of patients with bronchiectasis also have COPD [9–11]. Furthermore, the prevalence of bronchiectasis in patients with moderate or severe COPD ranges from 4% to 72% depending on the series. In any case, this prevalence is greater than that recorded for the general population and increases with the severity of COPD. The above data support an association between both processes that is more than merely random. More in-depth analysis is necessary to clarify this association [12].

Data collection on patients hospitalized with COPD and bronchiectasis at the national level is important when evaluating the incidence, clinical characteristics, morbidity, mean stay, cost, and mortality of this association. In Spain, current national registries of patients with respiratory diseases such as bronchiectasis could provide more data on the association [13]. However, the number of patients with COPD and concomitant bronchiectasis remains very low [14].

The objectives of this study were as follows: a) To analyze the characteristics of men and women hospitalized with acute exacerbation of COPD (AE-COPD) during 2006–2014 according to the presence or absence of bronchiectasis and b) To study the factors associated with in-hospital mortality (IHM) between patients hospitalized with AE-COPD and concomitant bronchiectasis.

Material and methods

On discharging a hospitalized patient in the Spanish Health System, physicians must declare all diagnoses made and procedures performed using the codes of the International Classification of Disease, 9th Revision (ICD-9-CM). This information is collected in the Spanish National Hospital Database (“Conjunto Minimo Basico de Datos” [CMBD]), which compiles data from all hospitals in the Spanish National Health System [15]. The CMBD includes personal data (sex and date of birth), date of admission, date of discharge, discharge destination (home, deceased, or other health care/social care institution), and details of up to 14 discharge diagnoses and up to 20 procedures performed during admission.

We selected all admissions of patients with exacerbation of COPD (ICD-9-CM code 491.21) as their primary diagnosis during 3 periods of 3 years each between 2006 and 2014. We stratified the database according to the presence of bronchiectasis (ICD-9-CM code 494) as a secondary diagnosis.

We analyzed the prevalence, clinical characteristics, diagnostic procedures, and outcomes of men and women discharged after an exacerbation of COPD according to whether they also had bronchiectasis. Clinical characteristics included information on overall comorbidity at the time of hospitalization, which was graded using the Charlson comorbidity index (CCI) [16]. The CCI comprises 17 disease categories whose scores are totaled to obtain an overall score for each patient. The proportion of patients who died during admission (IHM), the length of hospital stay, and the costs were also estimated for each study period. The costs were calculated using diagnosis-related groups for the disease. These groups represent a medical cost entity applicable to a set of diseases requiring analogous management resources [17]. All costs were adjusted for inflation in Spain during the study period.

We also analyzed the variable “Readmission”. According to the Spanish National Hospital Database methodology, a “readmission” is defined as a patient that was discharged from a hospital and then readmitted to that hospital within the last month. The variable is considered positive for any patient discharged in the last month beside which was the primary diagnosis from the previous admission.

Finally, we studied predictors of IHM in men and women discharged after an exacerbation of COPD with concomitant bronchiectasis.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed. Quantitative variables were expressed as the mean (SD). Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons were performed using the chi-squared test, Fisher’s exact test, *t* test, or ANOVA, as appropriate. Multivariate analysis to investigate time trends for study variables were conducted using exact logistic regression analysis for small outcomes and logistic regression for variables with sufficient outcome. Logistic regression models were used to assess factors associated with in-hospital mortality.

To build the multivariable regression models, we performed the following process:

1. We conducted bivariate analysis for each study variable to assess its association with the dependent variable.
2. Selection of variables for the multivariable analysis. We included those variables with a significant association in the bivariate tests and other study variables that were found to be important by other authors in the references reviewed, even if their values were not significant.

3. To decide which independent variables remained in the final model, we used the Wald statistic after including them one by one. Consecutive models were created as new variables were included. These consecutive models were compared with the previous models using the likelihood ratio test.
4. Once the final model was found, we checked for the presence of collinearity and interactions between variables in the model. We limited interactions to first order (two by two) interactions. None of the collinearity or interaction analyses showed a significant association.

Estimates were made using STATA version 10.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at a 2-tailed alpha of 0.05.

Ethical aspects

Full data confidentiality was observed according to Spanish legislation. Patient identifiers were removed before the database was provided to the authors to maintain strict patient confidentiality. It was not possible to identify individual patients in this study or in the database. Given the anonymous and mandatory nature of the dataset, it was not necessary to obtain informed consent. The Spanish Ministry of Health evaluated our study protocol, concluded that it fulfilled the ethical requirements of Spanish legislation, and provided us with the anonymous database. Ethical approval was not necessary for the above reasons.

Results

We identified a total of 386,646 admissions with AE-COPD as the main diagnosis in Spain between 2006 and 2014. Of these, 19,679 patients (5.09%) had bronchiectasis as a secondary diagnosis. Patients with COPD and bronchiectasis included 16,903 men (85.89%) and 2,776 women (14.11%).

Characteristics of the study population

Table 1 shows the characteristics of patients admitted with AE-COPD according to the presence or absence of associated bronchiectasis. Men were predominant in both groups. The mean age was higher in the patients with concomitant bronchiectasis than in those without (75.31 ± 9.15 vs. 74.72 ± 10.48 years, respectively, $p < 0.001$). In contrast, the percentage of smokers was lower in the first group of patients (43.37% vs. 46.95% respectively, $p < 0.001$). Comorbidity was also significantly lower in the patients with COPD and bronchiectasis (for ≥ 2 points, 21.92% vs. 27.83% respectively, $p < 0.001$). The same occurred with obesity (5.63% vs. 10.61%, respectively, $p < 0.001$).

As for microorganisms isolated (**Table 1**), the proportion of patients infected by *Pseudomonas aeruginosa* was significantly greater among those who had associated bronchiectasis than those who did not (11.74% vs. 2.51%, respectively, $p < 0.001$). The results were similar for *Aspergillus* species (0.79% vs. 0.26%, respectively, $p < 0.001$).

As for the procedures, CT and bronchoscopy were performed in more patients with bronchiectasis than in those without (14% and 1.73% vs. 6.81% and 0.97%, respectively, $p < 0.001$). Furthermore, the percentage of patients who required invasive mechanical ventilation was significantly lower among those with bronchiectasis than those without (0.49% vs. 0.94%, respectively, $p < 0.001$). The use of noninvasive mechanical ventilation was also significantly lower among patients with bronchiectasis ($p = 0.024$). However, oxygen therapy was more frequent in patients with concomitant bronchiectasis than in those who did not have the disease

Table 1. Characteristics of patients discharged after a COPD exacerbation according to the presence of bronchiectasis in Spain from 2006 to 2014.

	Category	Bronchiectasis		p-value
		No (n = 366967) n (%)	Yes (n = 19679) n (%)	
Gender	Men	313645(85.47)	16903(85.89)	0.100
	Women	53322(14.53)	2776(14.11)	
Age groups	<65 years	58901(16.05)	2421(12.3)	<0.001
	65–79 years	176377(48.06)	10289(52.28)	
	≥80 years	131689(35.89)	6969(35.41)	
Charlson comorbidity index	0	156806(42.73)	9889(50.25)	<0.001
	1	104712(28.53)	5476(27.83)	
	≥ 2	105449(28.74)	4314(21.92)	
Current tobacco use	Yes	172284(46.95)	8535(43.37)	<0.001
Obesity	Yes	38927(10.61)	1108(5.63)	<0.001
Pseudomonas aeruginosa infection	Yes	9198(2.51)	2310(11.74)	<0.001
S Pneumoniae infection	Yes	1086(0.3)	61(0.31)	0.724
Legionella infection	Yes	12(0)	1(0.01)	0.669
S. Aureus infection	Yes	96(0.03)	4(0.02)	0.620
H. Influenzae infection	Yes	57(0.02)	3(0.02)	0.975
Virus infection	Yes	231(0.06)	5(0.03)	0.038
Aspergilosis infection	Yes	960(0.26)	156(0.79)	<0.001
Thoracic computed tomography	Yes	24973(6.81)	2756(14)	<0.001
Bronchoscopy	Yes	3555(0.97)	341(1.73)	<0.001
Invasive mechanical ventilation	Yes	3450(0.94)	97(0.49)	<0.001
Non-invasive mechanical ventilation	Yes	19691(5.37)	983(5)	0.024
Eosinophilia	Yes	115(0.03)	7(0.04)	0.745
Aerosol therapy	Yes	78220(21.32)	3890(19.77)	<0.001
Oxygen therapy	Yes	104566(28.49)	5800(29.47)	0.003
In hospital mortality	Yes	18436(5.02)	835(4.24)	<0.001
Readmission	Yes	63232(17.23)	4405(22.38)	<0.001
Age (years), mean (SD)		74.72(10.48)	75.31(9.15)	<0.001
Length of stay (days), mean (SD)		8.27(7.77)	9.57(8.48)	<0.001
Cost (euros), mean (SD)		3664.75(2928.41)	3971.67(2191.80)	<0.001

P value for comparison between those with and without bronchiectasis

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211222.t001>

(29.47% vs. 28.49%, $p = 0.003$). In contrast, nebulizers were less frequent in the first group (19.77% vs. 21.32%, respectively, $p < 0.001$).

The mean length of hospital stay was greater in patients with bronchiectasis (9.57 vs. 8.27 days, respectively, $p < 0.001$). The same was found for the cost and proportion of readmissions (€3,971.67 vs. €3,664.75 and 22.38% vs. 17.23%, respectively, $p < 0.001$ in both cases). In contrast, in-hospital mortality was lower in patients with COPD and bronchiectasis than in those without bronchiectasis (4.24% vs. 5.02%, respectively, $p < 0.001$).

Characteristics of the population suffering from COPD exacerbation and bronchiectasis according to gender

Fig 1 and Table 2 show the prevalence, clinical features, diagnosis procedures and outcomes on men and women discharged after a COPD exacerbation and who suffered from concomitant bronchiectasis in Spain from 2006 to 2014.

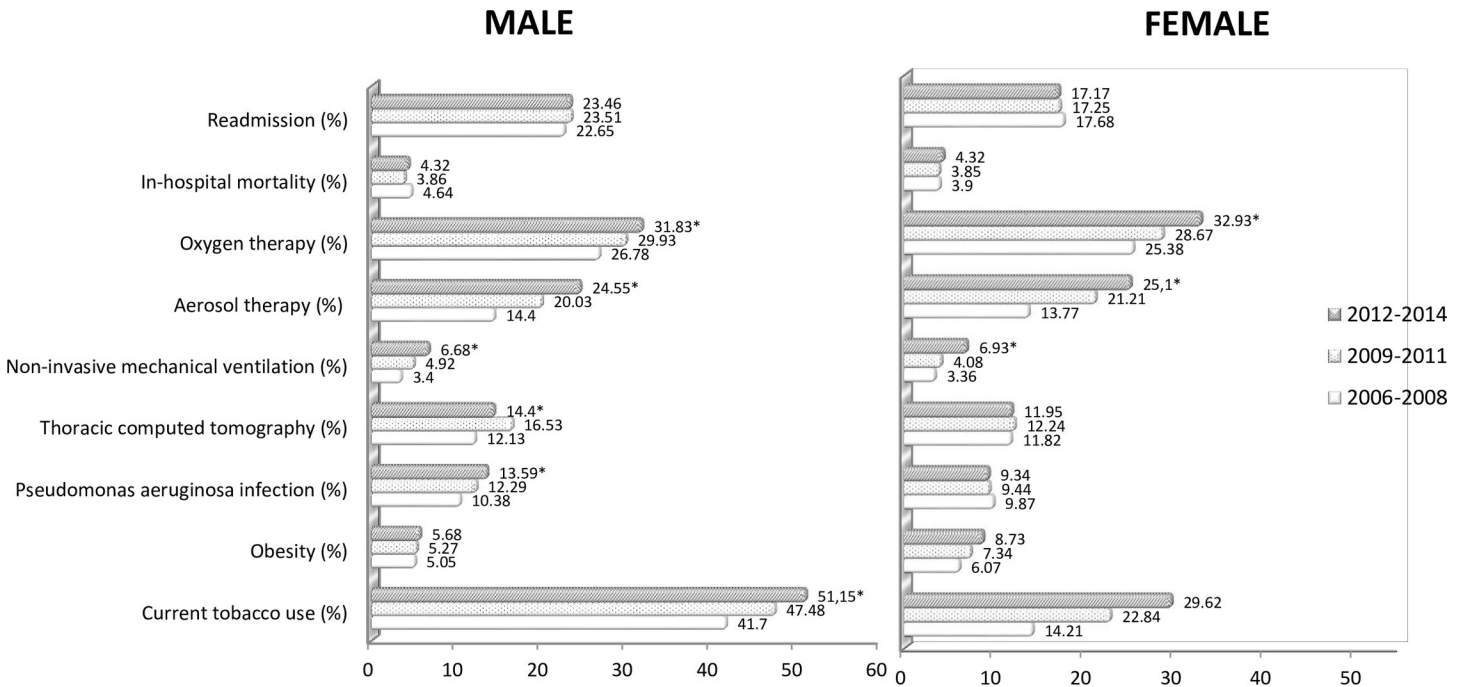


Fig 1. Readmission rates, in hospital mortality, diagnosis and therapeutic procedures, *P. aeruginosa* infection, obesity and current tobacco use among men and women discharged after a COPD exacerbation and who suffered from concomitant bronchiectasis in Spain from 2006 to 2014. Footnote: * Significant time trend ($p < 0.05$). Exact logistic regression analysis has been used to estimate the time trend for variables with small outcome. Logistic regression for variables with sufficient outcome. In both cases the models were adjusted by for age, sex, and other covariates as appropriate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211222.g001>

In men, the prevalence of bronchiectasis increased over time from 4.88% in 2006–2008 to 5.37% in 2012–2014 ($p < 0.001$). No statistically significant temporal variations were found for women.

The percentage of smokers increased gradually in both sexes, from 41.7% in men and 14.21% in women during 2006–2008 to 51.15% and 29.62%, respectively, in 2012–2014 ($p < 0.001$ in both cases). Comorbidity also increased significantly over time in both sexes (percentage of patients with ≥ 2 comorbid conditions: 18.95% in men and 15.51% in women during the first period; 26.38% in men and 22.09% in women during the second period; $p < 0.001$ in both cases).

As for isolation of the microorganism, the frequency of infection by *P. aeruginosa* increased significantly in men (from 10.38% in 2006–2008 to 13.59% in 2012–2014, $p < 0.001$). In contrast, the frequency of isolation of pneumococcus decreased over time in men (from 0.41% in 2006–2008 to 0.14% in 2012–2014, $p = 0.011$).

As for diagnostic procedures, the percentage of chest CT scans increased over time in men (from 12.13% in the first time period to 14.4% in the third, $p < 0.001$). The need for invasive mechanical ventilation decreased gradually in men (from 0.73% in 2006–2008 to 0.41% in 2012–2014, $p = 0.048$), whereas the use of noninvasive mechanical ventilation increased (from 3.4% to 6.68%, $p < 0.001$). The frequency of oxygen therapy and aerosol therapy increased significantly for both sexes over time.

IHM and readmissions remained stable in both sexes during the study period. The mean length of hospital stay decreased significantly in both men and women (from 10.29 and 10.21 days, respectively, in 2006–2008 to 9.07 and 8.77 days, respectively, in 2012–2014, $p < 0.001$). The mean hospital cost decreased significantly over time from €3,931.3 to €3,813.4 in men and from €4,013.1 to €3,769.2 in women.

Table 2. Prevalence, age distribution, comorbidity, microorganisms, diagnosis and therapeutic procedures, eosinophilia, length of stay and cost of men and women discharged after a COPD exacerbation and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2006 to 2014.

		MALE				FEMALE			
		2006–2008	2009–2011	2012–2014	OR (95%CI) p-value	2006–2008	2009–2011	2012–2014	OR (95%CI) p-value
Prevalence, n (%)		5624(4.88)	5486(5.1)	5793(5.37)	1.05(1.03–1.07) <0.001 ^a	922(5.03)	858(4.85)	996(4.97)	0.99(0.95–1.04) 0.885 ^a
Age (years), mean (SD)		74.57(9.22)	75.23(9.17)	76.07(8.89)	<0.001	75.24 (10.97.)	76(10.97)	75(11.09)	<0.001
Age groups, n (%)	< 65 years	740(13.16)	664(12.1)	582(10.05)	0.86(0.81–0.93) <0.001 ^a	122(13.23)	130(15.15)	183(18.37)	1.21(1.07–1.38) 0.002 ^a
	65–79 years	3184(56.61)	2919(53.21)	2965(51.18)	0.89(0.86–0.93) <0.001 ^a	464(50.33)	360(41.96)	397(39.86)	0.81(0.74–0.89) <0.001 ^a
	≥80 years	1700(30.23)	1903(34.69)	2246(38.77)	1.21(1.16–1.26) <0.001 ^a	336(36.44)	368(42.89)	416(41.77)	1.11(1.04–1.22) 0.020 ^a
Charlson comorbidity index, n (%)	None	3073(54.64)	2740(49.95)	2593(44.76)	0.83(0.80–0.86) <0.001 ^a	515(55.86)	475(55.36)	493(49.5)	0.87(0.79–0.95) 0.005 ^a
	One	1485(26.4)	1518(27.67)	1672(28.86)	1.06(1.01–1.10) 0.003 ^a	264(28.63)	254(29.6)	283(28.41)	0.99(0.90–1.10) 0.906 ^a
	Two or more	1066(18.95)	1228(22.38)	1528(26.38)	1.21(1.16–1.27) <0.001 ^a	143(15.51)	129(15.03)	220(22.09)	1.27(1.12–1.43) <0.001 ^a
S Pneumoniae infection, n (%)	Yes	23(0.41)	22(0.4)	8(0.14)	0.64(0.42–0.87) 0.011 ^a	2(0.22)	4(0.47)	2(0.2)	0.96(0.48–1.94) 0.998 ^b
Legionella infection, n (%)	Yes	1(0.02)	0(0)	0(0)	0.61(0.00–5.69) 0.665 ^b	0(0)	0(0)	0(0)	NA
S. Aureus infection, n (%)	Yes	1(0.02)	1(0.02)	1(0.02)	0.98(0.17–5.54) 0.999 ^b	0(0)	0(0)	1(0.1)	1.48(0.16–inf) 0.717 ^b
H. Influenzae infection, n (%)	Yes	2(0.04)	0(0)	0(0)	0.32(0.00–1.84) 0.221 ^b	1(0.11)	0(0)	0(0)	0.62(0.00–5.60) 0.664 ^b
Virus infection, n (%)	Yes	0(0)	3(0.05)	2(0.03)	1.85(0.53–9.01) 0.439 ^b	0(0)	0(0)	0(0)	NA
Aspergilosis infection, n (%)	Yes	40(0.71)	49(0.89)	52(0.9)	1.14(0.93–1.40) 0.276 ^a	8(0.87)	5(0.58)	2(0.2)	0.52(0.26–1.03) 0.105 ^b
Bronchoscopy, n (%)	Yes	103(1.83)	102(1.86)	114(1.97)	1.03(0.90–1.18) 0.752 ^a	6(0.65)	8(0.93)	8(0.8)	1.09(0.67–1.78) 0.722 ^b
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	41(0.73)	17(0.31)	24(0.41)	0.72(0.54–0.96) 0.048 ^a	8(0.87)	4(0.47)	3(0.3)	0.58(0.30–1.12) 0.103 ^b
Eosinophilia, n (%)	Yes	2(0.04)	3(0.05)	1(0.02)	0.77(0.33–1.78) 0.784 ^a	0(0)	0(0)	1(0.1)	1.48(0.16–inf) 0.718 ^b
Readmission	Yes	1274(22.65)	1290(23.51)	1359(23.46)	1.02(0.91–1.16) 0.482 ^a	163(17.68)	148(17.25)	171(17.17)	0.98(0.89–1.11) 0.952 ^a
Length of stay (days), mean (SD)		10.29(9.49)	9.45(8.00)	9.07(8.02)	<0.001	10.21(8.06)	9.32(9.07)	8.77(6.97)	<0.001
Cost (euros), mean (SD)		3931.3 (1737.2)	3866.7 (2368.2)	3813.4 (2358.4)	<0.001	4013.1 (2649.7)	3873 (2854.9)	3769.2 (1034.9)	0.023

P value and Odds Ratios with 95% confidence intervals (OR 95%CI) for time trend.

^a Exact logistic regression analysis has been used to estimate the time trend for variables with small outcome.

^b Logistic regression for variables with sufficient outcome. In both cases time trend models were adjusted by for age, sex, and other covariates as appropriate. For continues variables we used ANOVA and only the P value for the significance is shown.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211222.t002>

Predictors of IHM in patients with COPD and concomitant bronchiectasis

Fig 2 shows the factors associated with IHM in patients with COPD and concomitant bronchiectasis. After multivariable adjustment, the IHM is not different between women and men (OR 1.08 [95% CI 0.87–1.39]). Predictors of higher IHM include age >65 years, comorbidity,

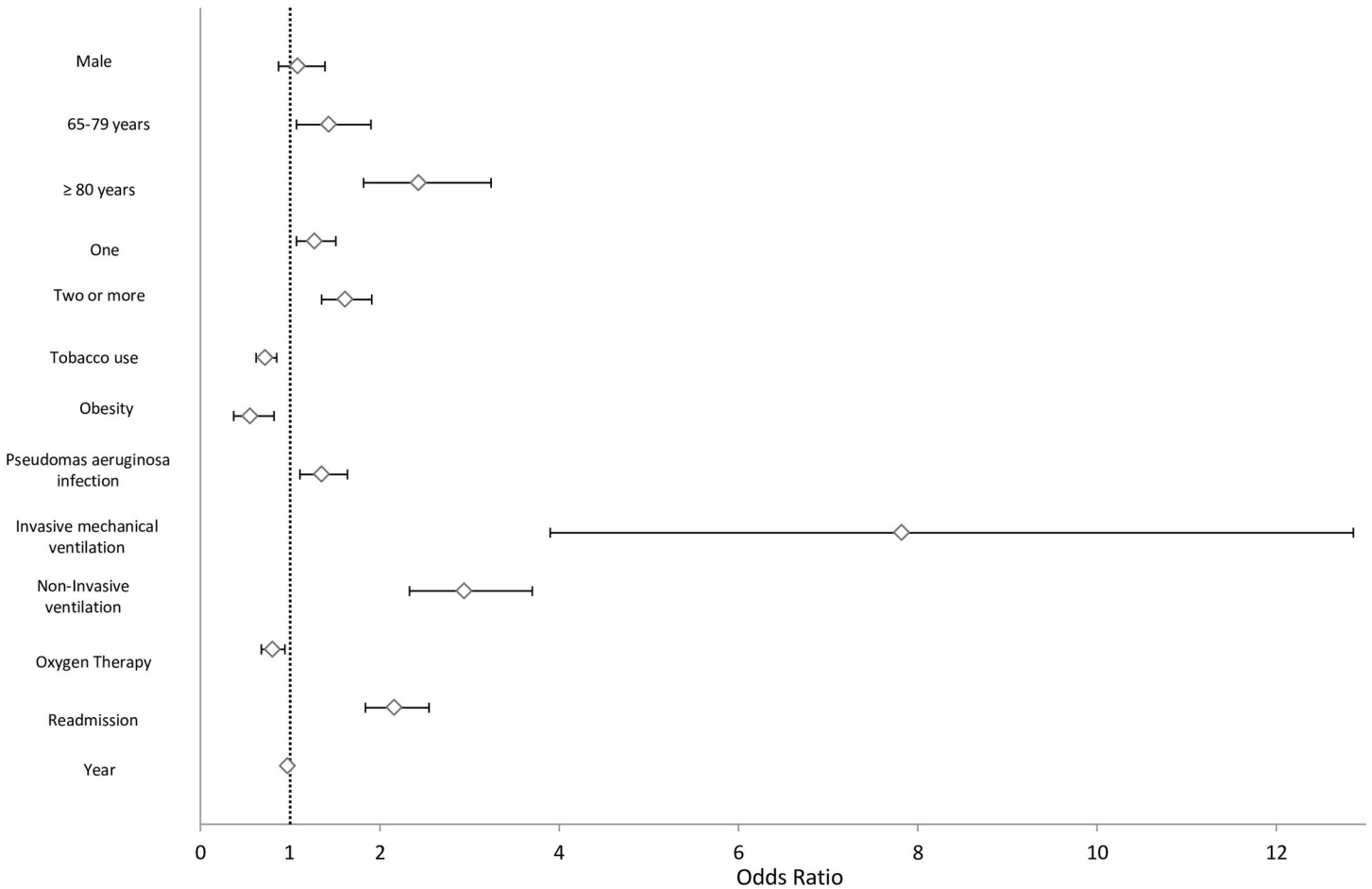


Fig 2. Predictors of in hospital mortality among patients discharged after a COPD exacerbation and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2006–2014. Footnote: The variables shown are those that remained in the final multivariable model.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211222.g002>

infection by *P. aeruginosa* (OR, 1.35 [95% CI 1.11–1.64]), and readmission (OR, 2.16 [95% CI, 1.86–2.50]). Another strong predictor of IHM was mechanical ventilation, both invasive (OR, 7.82 [95% CI, 4.75–12.85]) and noninvasive (OR 2.94 [95% CI, 2.33–3.70]). Oxygen therapy and current tobacco use were protective factors.

The multivariable analysis of temporal trends revealed a significant reduction in mortality over time in patients with COPD and concomitant bronchiectasis (OR, 0.97 [95% CI, 0.94–0.99]).

The results of the factors associated with IHM in patients with COPD and concomitant bronchiectasis by gender are shown in [S1 Table](#). For men, all variables that yielded significant results in the entire population showed significant OR. For women, only invasive and non-invasive ventilation increased the IHM, and current tobacco use was a protective factor.

Finally, using the entire database including patients with and without bronchiectasis, we found that the presence of bronchiectasis was not associated with IHM after adjusting for age, sex and CCI as possible confounders (OR 0.94 [95% CI, 0.88–1.01]).

Discussion

We found that 5.09% of patients admitted with AE-COPD had concomitant bronchiectasis. This frequency was higher in men and older persons. Previous studies report very different

frequencies [18,19]. Such wide variability can be explained, at least in part, by differences in study methodology, patient characteristics, and diagnostic criteria. In the meta-analysis of Yingmeng et al [20], in which the prevalence of bronchiectasis in individuals with COPD was 54.3%, the patients had to have been diagnosed with COPD according to the GOLD criteria [21], and the diagnosis of bronchiectasis had to be confirmed using CT. As in our study, persons with COPD and bronchiectasis were older and more often men. We also recorded lower comorbidity in patients with concomitant bronchiectasis, in contrast to reports from other studies, where an association was found between the presence of bronchiectasis in patients with COPD and a greater number of comorbid conditions [22].

As for the microorganisms isolated, we found a greater proportion of infections by *P. aeruginosa* and *Aspergillus* species in patients with AE-COPD and bronchiectasis. The association between the presence of potentially pathogenic microorganisms such as *P. aeruginosa* and bronchiectasis in patients with COPD has been confirmed in previous studies [20, 23–26]. Furthermore, while *P. aeruginosa* isolation increased, pneumococcal isolation decreased in men discharged after an AE-COPD who suffered from concomitant bronchiectasis. Among the causes that could justify these results are a more frequent search for *P. aeruginosa* or more frequent use of pneumococcal vaccination over time in this group of patients.

Diagnostic test results showed that more CT scans and bronchoscopies were performed in patients with bronchiectasis. The potential explanations for this finding are as follows: first, CT is the method of choice for diagnosing this disease; and, second, hemoptysis or infectious processes that require collection of respiratory samples are more likely in these patients than in those with no concomitant bronchiectasis.

We found no differences in the use of noninvasive mechanical ventilation in the 2 groups of patients evaluated; however, invasive ventilation was more frequently used in AE-COPD patients without bronchiectasis. Greater age and poorer lung function in patients with AE-COPD and bronchiectasis may explain the fact that noninvasive ventilation is established as the ceiling of therapy in some cases, thus ruling out more aggressive management. Nevertheless, although admission to the intensive care unit is unusual in patients with bronchiectasis, it is becoming increasingly frequent, as shown by Navaratnam et al [27].

Cost, length of hospital stay, and number of readmissions were higher in COPD patients with bronchiectasis than in those who did not have bronchiectasis. De la Rosa et al also found higher costs in patients with COPD and associated bronchiectasis [28]. In any case, few studies have analyzed the financial cost of bronchiectasis, although available data appear to indicate that it is a major health care expense [29,30].

We found that crude in-hospital mortality was significantly lower in patients with AE-COPD and bronchiectasis, although the differences disappeared after the multivariate adjustment. Previous studies showed that the risk of death in COPD increased significantly in the presence of bronchiectasis [8,24,25]. Given the greater risk involved, patients with COPD and bronchiectasis may seek medical care earlier, may be admitted to the hospital with less severe disease, and may receive more care from physicians, thus accounting for our findings. However, consistent with our findings, no association was recorded between the presence of bronchiectasis and mortality in a study of 406 patients who had COPD and severe exacerbations [22] or a study with 338 patients who had no previous exacerbations [31].

Our study showed that the vast majority (>85%) of exacerbations occurred among men, although other studies have reported that women can be more susceptible to exacerbations than men [32]. This gender discrepancy has also been described by other authors [19]. Furthermore, we observed various differences according to gender. For men, there was a gradual increase over time in the prevalence of bronchiectasis, mean age, comorbidity, number of chest CT scans performed, and percentage of isolations of *P. aeruginosa*. Comorbidity also

increased over time in women. In contrast, the mean age tended to decrease in women, and no significant differences were observed for the prevalence of admissions, the use of CT scans and bronchoscopy, or the percentage of isolations of *P. aeruginosa*. These findings could be explained by the lower number of women evaluated; therefore, it seems reasonable to perform additional studies with larger numbers of women to draw conclusions on this point. Furthermore, we observed an increase in the use of noninvasive mechanical ventilation, oxygen therapy, and aerosol therapy over time.

The mean length of hospital stay and cost decreased during the study period in both men and women with AE-COPD and concomitant bronchiectasis, as recorded in other studies on patients with bronchiectasis [33]. We also found a decrease in in-hospital mortality and the number of readmissions, as reported elsewhere in patients with COPD [34].

The factors associated with greater in-hospital mortality in patients with AE-COPD and concomitant bronchiectasis were age, comorbidity, isolation of *P. aeruginosa*, readmission, and use of mechanical ventilation (both invasive and noninvasive). Other authors have also found that the use of this therapeutic modality during hospitalization is associated with an increased risk of mortality in patients with acute exacerbations of bronchiectasis [35]. In contrast, smoking was a protective factor, likely because the more severely ill patients or those with more advanced disease are more likely to quit smoking or because the diagnostic coding was skewed. Few studies have evaluated general mortality rates in patients with bronchiectasis [36,37]. Roberts et al [37] reported a 3% annual gradual increase in mortality due to bronchiectasis in England and Wales during 2001–2007. In contrast, our study between 2006 and 2014 recorded a reduction in mortality over time, thus potentially indicating that the management of these patients has been improving over time.

The main strength of our study lies in its large sample size and standardized methodology. The Spanish National Hospital Database methodology has not changed since it was implemented in 1987. Nevertheless, our study is subject to limitations. First, the use of ICD-9-CM diagnostic codes to identify patients hospitalized for COPD and bronchiectasis constitutes a potential source of bias in terms of the quality of data and extrapolation to reality. Given that we cannot verify that COPD was diagnosed based on spirometry or that all diagnoses of bronchiectasis were confirmed by CT, both diagnoses could be under- or overestimated. Notably, less than 10% of patients had a chest CT during their admission, which would have confirmed or excluded a diagnosis of bronchiectasis. Some patients may have already had bronchiectasis diagnosed on CT prior to their admission, but the low prevalence of CT orders (especially among patients “with bronchiectasis”) remains a concern regarding diagnosis accuracy. Furthermore, since the results are limited to the coded variables, relevant data may not be included, such as the severity of airflow obstruction and the treatment or diagnosis procedures received. It is logical to think that the management of hospitalized patients for AE-COPD has changed and improved over the study period as more modern diagnosis methods and treatments become available. However, Ginde et al conducted a study to assess the validity of ICD 9 CM codes to identify AE-COPD in the emergency department finding that code 491.2x proved to be effective to identify most cases [38].

Despite these limitations, the CMBD has the advantage of being mandated by the Spanish National Health System and that it covers nearly 100% of admissions in Spain [39]. In addition, Spain is a large country with a public health system that provides full medical coverage free of charge to the entire population; therefore, patients come from a variety of socioeconomic categories, thus improving the external validity of our results.

Conclusions

The prevalence of admission with AE-COPD and bronchiectasis increased in men but not in women during the study period. We did not find differences in mortality in patients hospitalized

with AE-COPD depending on the presence of absence of bronchiectasis. The analysis of temporal trends revealed a significant reduction in mortality from 2006 to 2014 in patients with COPD and concomitant bronchiectasis. It is important to consider the factors associated with IHM such as age, comorbidity, isolation of *P. aeruginosa*, mechanical ventilation and readmission to better identify those patients who are at greater risk of dying during hospitalization.

Additional studies are necessary to better explain the differences found between men and women.

Supporting information

S1 Table. Predictors of in hospital mortality among men and woman discharged after a COPD exacerbation and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2006–2014.

The variables shown are those that remained in the final multivariable model. VNIFM variable not included in the final model.

(DOCX)

Author Contributions

Conceptualization: Gema Sánchez-Muñoz, Ana Lopez-de-Andrés, Valentín Hernández-Barrera, Rodrigo Jiménez-García, Fernando Pedraza-Serrano, Luis Puente-Maestu, Javier de Miguel-Díez.

Funding acquisition: Rodrigo Jiménez-García, Javier de Miguel-Díez.

Methodology: Valentín Hernández-Barrera.

Supervision: Javier de Miguel-Díez.

Writing – original draft: Gema Sánchez-Muñoz.

Writing – review & editing: Ana Lopez-de-Andrés, Valentín Hernández-Barrera, Rodrigo Jiménez-García, Fernando Pedraza-Serrano, Luis Puente-Maestu, Javier de Miguel-Díez.

References

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741–750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4) PMID: 17765523
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545–602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6) PMID: 27733282
3. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005; 12:205–209.
4. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med*. 1997; 91: 395–398. PMID: 9327038
5. 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: 737–740. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.066472> PMID: 15871981
6. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54:79–87. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.015> PMID: 29128130
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53:324–335. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018> PMID: 28477954

8. Martínez-García MA, De la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán Serra P, Agramunt M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:823–831. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1518OC> PMID: 23392438
9. Gao Y, Guan W, Liu S, Wang L Cui JJ, Chen RC, et al. Aetiology of bronchiectais in adults: A systematic literature review. *Respirology*, 2016; 21:1376–1383. <https://doi.org/10.1111/resp.12832> PMID: 27321896
10. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell Mj, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12:1764–1770. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC> PMID: 26431397
11. Olveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53:366–374. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003> PMID: 28118936
12. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1401–1414. <https://doi.org/10.2147/COPD.S132961> PMID: 28546748
13. Lara B, Morales P, Blanco I, Vendrell M, de Gracia Roldán J, Monreal M, et al. Respiratory disease registries in Spain: fundamentals and organization *Arch Bronconeumol*. 2011; 47:389–396. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.04.002> PMID: 21601971
14. De la Rosa D, Martínez-García MA, Girón RM, Vendrell M, Olveira C, Borderías L, et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1790 patients from the Spanish Bronchiectasis Historical Registry. *PLoS One*. 2017; 12:e0177931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177931> PMID: 28542286
15. El Gobierno de España Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Explotación estadística del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios. Nota metodológica. Norma estatal. www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NORMAGRD2011/norma_estatal_2011_notas_metod.pdf.
16. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45:613–619. PMID: 1607900
17. Instituto Nacional de la Salud. CMBD Insalud. Análisis de los GRDs. Año 2000. www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/cmbd2000.htm.
18. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:2041–2047. <https://doi.org/10.2147/COPD.S163243> PMID: 29988718
19. Kawamatawong T, Onnipa J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *International Journal of COPD* 2018; 13 761–769. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139776> PMID: 29535516
20. Ni Yingmeng, Shi Guochao, Yu Youchao, Hao Jimin, Chen Tiantian, Song Huihui. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1465–1475. <https://doi.org/10.2147/COPD.S83910> PMID: 26251586
21. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2014. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
22. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014; 11:605–614. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.922174> PMID: 24983298
23. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:103. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-103> PMID: 24964956
24. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep*. 2015; 5:10961. <https://doi.org/10.1038/srep10961> PMID: 26077673
25. Du Q, Jn J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11:e0150532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150532> PMID: 26978269
26. Jin Jianmin, Yu Wenling, Li Shuling, Lu Lijin, Liu Xiaofang, Sun Yongchang. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e4219.
27. Navaratnam V, Muirhead CR, Hubbard RB, De Soyza A. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *QJM*. 2016; 109:523–6. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv206> PMID: 26582824

28. De la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C, et al. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016 Apr 12. pii: 1479972316643698.
29. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino g Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005; 12:205–209.
30. Joish VN, Spilsbury Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013; 11:299–304. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0027-z> PMID: 23580074
31. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, Mali WP, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015; 70:725–31. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206160> PMID: 26024687
32. Kokturk N, Kilic H, Baha A, Lee SD, Jones PW. Sex difference in chronic obstructive lung disease. Does it matter? A concise review. *COPD*. 2016; 13:799–806. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1199666> PMID: 27398767
33. Sanchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, et al. Time trends in hospital admissions for bronchiectasis: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS One*. 2016; 11:e0162282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162282> PMID: 27622273
34. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco Garrido P, Puente-Maestu L, Ramírez-García L, et al. Readmissions following an initial hospitalization by COPD exacerbation in Spain from 2006 to 2012. *Respirology*. 2016; 21:489–496. <https://doi.org/10.1111/resp.12705> PMID: 26648085
35. Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med*. 2010; 104:816–21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.11.021> PMID: 20363606
36. 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. *Respiratory Research*. 2012; 13:21. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-21> PMID: 22423975
37. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med*. 2010; 104:981–985. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.022> PMID: 20303725
38. Ginde AA, Tsai CL, Blanc PG, Camargo CA Jr. Positive predictive value of ICD-9-CM codes to detect acute exacerbation of COPD in the emergency department. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008; 34:678–80. PMID: 19025089
39. Instituto Nacional de la Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Hospitales del INSALUD 2001. www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/pdf/CMBD-2001.pdf.

3.3. Proyecto 3. Analizar las tendencias en las características de los pacientes ingresados por exacerbación de asma bronquial con BQ asociadas a lo largo de los años en España y su influencia sobre la mortalidad intrahospitalaria

Artículo 3: *Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L y de Miguel-Díez J. Trend from 2001 to 2015 in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma and effect of bronchiectasis on the in-hospital mortality. J Asthma. 2020 May 2;1-10. doi: 10.1080/02770903.2020.1759086.*



Trend from 2001 to 2015 in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma and effect of bronchiectasis on the in-hospital mortality

Gema Sánchez-Muñoz, MD^a, Ana López-de-Andrés, PhD^b, Rodrigo Jiménez-García, MD, PhD^c, Valentín Hernández-Barrera, MD^b, Fernando Pedraza-Serrano, MD, PhD^a, Luis Puente-Maestu, MD, PhD^a, and Javier de Miguel-Díez, MD, PhD^a

^aRespiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain; ^bPreventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain; ^cPreventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, School of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

ABSTRACT

Objective: We aimed to analyze the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized with asthma and to assess the effect of suffering bronchiectasis on in-hospital mortality (IHM).

Methods: We used the Spanish National Hospital Discharge Database from 2000 to 2015 to evaluate all admissions for asthma exacerbation as the main diagnosis, dividing them according to the presence or absence of associated bronchiectasis. We assessed time trends in the prevalence, clinical characteristics, length of hospital stay, costs, and IHM.

Results: Of 342,644 admissions for asthma, 10,377 (3.02%) had bronchiectasis. The prevalence of bronchiectasis increased from 2.16% in 2001 to 4.47% in 2015 ($p < 0.001$). Compared to patients without bronchiectasis, those with bronchiectasis were more frequently women (77.06% vs. 22.94%, $p < 0.001$), were older (68.87 ± 15.16 vs. 47.05 ± 30.66 years, $p < 0.001$) and had more comorbid conditions (Charlson comorbidity index ≥ 2 : 9.45% vs. 6.58%, $p < 0.001$). *Pseudomonas* (8% vs. 0.66%, $p < 0.001$), *Aspergillus* (0.93% vs. 0.15%, $p < 0.001$), eosinophilia (0.29% vs. 0.17%, $p = 0.005$) and IHM (2.07% vs. 1.2%, $p < 0.001$) were more frequent in patients with bronchiectasis. After multivariable adjustments, IHM was not associated with bronchiectasis. The presence of bronchiectasis was associated with a longer length of hospital stay and higher costs.

Conclusions: Admissions for asthma with bronchiectasis have increased over time in Spain. In our investigation, the presence of bronchiectasis was not associated with higher IHM, but it increased the length of hospital stay and costs.

ARTICLE HISTORY

Received 9 September 2019
Revised 1 April 2020
Accepted 18 April 2020

KEYWORDS

Bronchial asthma; bronchiectasis; prevalence; cost; in-hospital mortality; readmission



Introduction


Bronchiectasis is the third-most common chronic inflammatory disease of the airway, after asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (1). An increasing body of literature has shown that the association between COPD and bronchiectasis is a frequent phenomenon leading to more exacerbations and worse prognosis (2,3). There is less evidence on the association between asthma and bronchiectasis. The pathophysiological mechanisms by which the two diseases are linked are still not well established (1). Furthermore, in investigations of the different

etiologies of bronchiectasis, bronchial asthma accounts for a small percentage of cases, ranging from 1.4% to 5.4% according to the series (4–6).

In previous studies that have evaluated this prevalence of bronchiectasis in asthmatic patients, highly variable percentages have been obtained, ranging from 2% to 80% of cases, due in part to the different methodologies used (7–13). On the other hand, although the presence of bronchiectasis seems to be related to a greater severity of asthma (14,15), the impact that its presence may have on the evolution of the disease is unknown (16).

Among the studies that have analyzed the association between asthma and bronchiectasis, few have

CONTACT Ana López-de-Andrés  ana.lopez@urjc.es  Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Madrid 28933, Spain.

 Supplemental data for this article can be accessed at [publisher's website](#).

© 2020 Taylor & Francis Group, LLC

been performed in hospitalized patients. In addition, great variability has been found in the results of these studies between different countries (10,17,18). Analyzing the trends and characteristics of hospitalizations for these diseases at a national level and comparing these results with those described in other countries could help improve their management. The National Hospital Discharge Database provides a large alternative information source to describe and analyze the trends and characteristics of hospitalization for asthma with and without bronchiectasis at the national level.

In this study, we aim to (1) analyze the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized with asthma and to assess the effect of suffering bronchiectasis on in-hospital mortality (IHM) and (2) identify factors associated with in-hospital mortality (IHM) among patients hospitalized with asthma with and without concomitant bronchiectasis.

Methods

When discharging a hospitalized patient in the Spanish health system, physicians must declare all diagnoses made and procedures performed using the codes of the International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). This information is collected in the Spanish National Hospital Discharge Database (SNHDD), which compiles data from almost all (>95%) hospitals in Spain (19). The SNHDD includes patient variables (gender, date of birth), admission, and discharge dates, up to 14 diagnoses at discharge and up to 20 procedures performed during the hospital stay.

Study population

We selected all hospital admissions in Spain from January 1, 2001, to December 31, 2015, that were recorded in the SNHDD for patients whose primary diagnosis was asthma (ICD-9-CM codes 493.xx).

We confirmed that all cases included in our study sample did not have another subject in the database with a code for asthma with the same age, gender, year of admission and hospital, as this would be the same patient. In this case, only the first admission was analyzed, and the second or posterior admissions were discharged. Our study population included 342,644 patients.

We stratified the database according to the presence of bronchiectasis (ICD-9-CM code 494) as a secondary diagnosis.

Clinical characteristics included age, gender and information on overall comorbidity at the time of hospitalization, which was assessed using the Charlson comorbidity index (CCI) (20). Patients were divided into three categories: patients with no previously recorded comorbidity, patients with one comorbidity and patients with two or more comorbidities.

Risk factors considered in the data analysis included current smoking (ICD-9-CM codes: 305.1 and V15.82), obesity (ICD-9-CM code 278.xx) and eosinophilia (ICD-9-CM code 288.3), recorded during hospitalization for asthma.

We analyzed pathogens documented during hospitalizations using the following ICD-9-CM codes: 481 for *Streptococcus pneumoniae*, 482.2 for *Haemophilus influenzae*, 482.1 for *Pseudomonas aeruginosa*, 482.41 and 482.42 for *Staphylococcus aureus*, 117.3 for *Aspergillus*, 482.84 for *Legionella*, and 480.9 for virus.

Regardless of the position in the procedures coding list, we retrieved data about the following in-hospital procedures: computerized axial tomography of the thorax (ICD-9-CM code 87.41), bronchoscopy (ICD-9-CM codes 33.21–33.24), noninvasive mechanical ventilation (ICD-9-CM code 93.90), invasive mechanical ventilation (ICD-9-CM codes 96.7, 96.70, 96.71, 96.72), aerosol therapy (ICD-9-CM code 93.94), and oxygen therapy (ICD-9-CM code 93.96).

We estimated the readmission rate (patients who had been discharged from the same hospital within the previous 30 days) and the mean length of hospital stay (LOHS). We also estimated costs. Costs were calculated using diagnosis-related groups (DRGs) (21). All costs are inflation adjusted. Finally, we analyzed the IHM, defined as the proportion of patients who died during their hospital admission for each time period studied.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed. Quantitative variables were expressed as the mean with standard deviation (SD). The normal distribution was checked for continuous variables (age, length of hospital stay, and costs) using the Kolmogorov-Smirnov normality test, and for these three variables, the p values was >0.05, so we accepted that these variables follow a normal distribution in our population.

Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons were performed using the chi-square test, chi-square test for trend tests, Fisher's exact test, *t*-test, or ANOVA, as appropriate.

To assess the time trends in the prevalence, we analyzed each single year, but in the tables, the period

prevalence in three five-year periods is shown to make the tables easier to read. More detailed year-by-year data are shown in Supplementary Tables 1–4.

We used a Poisson regression model to assess changes in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma exacerbation and in the IHM from 2001 to 2015 according to gender. To control for confounding factors, these models were adjusted by age, gender and CCI as appropriate. The results of the Poisson regression are shown as incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals.

Poisson regression is useful for modeling counts or events that occur randomly over a fixed period of time or in a fixed space. Often, it is useful when the probability of any particular incidence occurring is very small while the population is very large. The more important assumptions for Poisson regression are as follows: (i) the response variable is a count per unit of time or space; (ii) independence: the observations must be independent of one another; and (iii) the mean must be equal to variance (overdispersion). These assumptions were fulfilled in our investigation. To check the possible overdispersion of the Poisson model, we also performed a negative binomial regression model that allows us to check the magnitude of overdispersion with the alpha parameter. If alpha is zero or close to zero, we do not have overdispersion, and it would be better to use Poisson; if it is greater than zero, we would have to use a negative binomial regression model. In our case, the alpha was near zero and not significant, so we could assume that overdispersion would not invalidate the Poisson model.

Predictors of IHM among patients hospitalized for asthma exacerbation with and without bronchiectasis were identified using unconditional logistic regression analyses.

The multivariable models were built using the “enter modeling” method. The process included the following steps:

1. Each independent variable was analyzed using bivariate analysis.
2. For the selection of variables for the multivariable analysis, in the initial model, we included independent variables that showed a significant association with the dependent variable ($p < 0.10$) and those found scientifically relevant by other authors.
3. To fit the multivariable model, we used the Wald statistic (WS) to assess the importance of each variable; variables that we considered (according to this test) to not improve the model were deleted, and a new model was reanalyzed (expert

opinion method for independent variable selection). The likelihood ratio test was used to compare successive models with previous models.

4. Once the final model was fitted, we checked for collinearity and interactions between the remaining variables. The measure of association provided is the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval.

Estimates were made using STATA version 14 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at a 2-tailed alpha of 0.05.

Ethical aspects

Full data confidentiality was observed according to Spanish legislation. The Spanish Ministry of Health evaluated our study protocol, considered it to fulfill the ethical requirements of Spanish legislation, and provided us with the anonymous database.

In Spain, the retrospective use of de-identified registry data do not require ethical approval by an Ethics Committee or informed consent according to Spanish legislation (second paragraph, point 5 Order 3470/2009, 16 December and the Spanish Biomedical Investigation Law (14/2007, 3 June, article 2.e). We enclose as [supplementary data](#) the “No necessity report” from the Alcorcon Ethics Committee for investigation with the Spanish National Hospital Discharge Database (Conjunto Minimo Basico de Datos).

Results

In our study, we identified a total of 342,644 admissions with asthma as the primary diagnosis in Spain between 2001 and 2015. Of these, 10,377 patients (3.02%) had bronchiectasis as a secondary diagnosis. Patients with asthma and bronchiectasis included 7,997 women (77.06%).

Table 1 shows the characteristics of patients admitted to the hospital with asthma according to the presence or absence of concomitant bronchiectasis.

Female gender was predominant in both groups. In our study, the mean age was higher in patients with concomitant bronchiectasis than in those without (68.87 ± 15.16 vs. 47.05 ± 30.86 years, respectively, $p < 0.001$) and was associated with more comorbidities according to the CCI (for ≥ 2 comorbid conditions, 9.45% vs. 6.58%, respectively, $p < 0.001$). In contrast, the percentage of obesity was lower in the first group of patients (9.15% vs. 9.80%, respectively, $p = 0.025$).

Table 1. Characteristics of patients admitted to the hospital with asthma according to the presence or absence of concomitant bronchiectasis in Spain from 2001 to 2015.

Factors		Bronchiectasis		<i>p</i> -value
		No (<i>n</i> = 332,267)	Yes (<i>n</i> = 10,377)	
Gender, <i>N</i> (%)	Male	113,087 (34.03)	2,380 (22.94)	<0.001
	Female	219,180 (65.97)	7,997 (77.06)	
Age groups, <i>N</i> (%)	<40 years	131,178 (39.48)	579 (5.58)	<0.001
	40–64 years	65,551 (19.73)	2,415 (23.27)	
	65–74 years	48,772 (14.68)	2,870 (27.66)	
	≥75 years	86,766 (26.11)	4,513 (43.49)	
Age (years), mean (SD) median [minimum-maximum]		47.05(30.86) 46 [1–93]	68.87 (15.16) 70 [26–87]	<0.001
Charlson comorbidity index, <i>N</i> (%)	0	248,756 (74.87)	6,422 (61.89)	<0.001
	1	61,653 (18.56)	2,974 (28.66)	
	≥ 2	21,858 (6.58)	981 (9.45)	
Tobacco use, <i>N</i> (%)	No	281,401 (84.69)	8,734 (84.17)	0.144
	Yes	50,866 (15.31)	1,643 (15.83)	
Obesity, <i>N</i> (%)	No	299,639 (90.18)	9,427 (90.85)	0.025
	Yes	32,628 (9.82)	950 (9.15)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection, <i>N</i> (%)	No	330,067 (99.34)	9,547 (92)	<0.001
	Yes	2,200 (0.66)	830 (8)	
<i>S. Pneumoniae</i> infection, <i>N</i> (%)	No	331,854 (99.88)	10,365 (99.88)	0.805
	Yes	413 (0.12)	12 (0.12)	
Legionella infection, <i>N</i> (%)	No	332,263 (100)	10,377 (100)	0.724
	Yes	4 (0)	0 (0)	
<i>S. Aureus</i> infection, <i>N</i> (%)	No	332,207 (99.98)	10,376 (99.99)	0.527
	Yes	60 (0.02)	1 (0.01)	
<i>H. Influenzae</i> infection, <i>N</i> (%)	No	332,217 (99.98)	10,376 (99.99)	0.656
	Yes	50 (0.02)	1 (0.01)	
Virus infection, <i>N</i> (%)	No	331,826 (99.87)	10,374 (99.97)	0.004
	Yes	441 (0.13)	3 (0.03)	
Aspergilosis infection, <i>N</i> (%)	No	331,761 (99.85)	10,280 (99.07)	<0.001
	Yes	506 (0.15)	97 (0.93)	
Thoracic computed tomography, <i>N</i> (%)	No	319,783 (96.24)	9,031 (87.03)	<0.001
	Yes	12,484 (3.76)	1,346 (12.97)	
Bronchoscopy, <i>N</i> (%)	No	329,843 (99.27)	10,179 (98.09)	<0.001
	Yes	2,424 (0.73)	198 (1.91)	
Invasive mechanical ventilation, <i>N</i> (%)	No	328,858 (98.97)	10,293 (99.19)	0.031
	Yes	3,409 (1.03)	84 (0.81)	
Noninvasive mechanical ventilation, <i>N</i> (%)	No	327,074 (98.44)	10,125 (97.57)	<0.001
	Yes	5,193 (1.56)	252 (2.43)	
Eosinophilia, <i>N</i> (%)	No	331,697 (99.83)	10,347 (99.71)	0.005
	Yes	570 (0.17)	30 (0.29)	
Aerosol therapy, <i>N</i> (%)	No	259,419 (78.08)	8,634 (83.2)	<0.001
	Yes	72,848 (21.92)	1,743 (16.8)	
Oxygen therapy, <i>N</i> (%)	No	259,658 (78.15)	8,175 (78.78)	0.125
	Yes	72,609 (21.85)	2,202 (21.22)	
Readmission, <i>N</i> (%)	No	304,189 (91.55)	8,617 (83.04)	<0.001
	Yes	28,078 (8.45)	1,760 (16.96)	
In hospital mortality, <i>N</i> (%)	No	328,284 (98.8)	10,162 (97.93)	<0.001
	Yes	3,983 (1.2)	215 (2.07)	
Length of stay (days), mean (SD), median [minimum-maximum]		6.17 (5.16) 6 [1–24]	9.39 (8.84) 10 [3–126]	<0.001
	Cost (euros), mean (SD), median [minimum-maximum]	2655.11 (2148.66) 2498 [485–11,562]	3094.24 (2124.07) 2916 [2498–51708]	

For microorganisms isolated, the proportion of patients infected by *Pseudomonas aeruginosa* was higher among those who had associated bronchiectasis than among those who did not (8% vs. 0.66%, respectively, $p < 0.001$). The results were similar for *Aspergillus* species (0.93% vs. 0.15%, respectively, $p < 0.001$).

For procedures, computerized axial tomography of the thorax and bronchoscopy were performed in more patients with bronchiectasis than in those without bronchiectasis (12.97% and 1.91% vs. 3.76% and 0.73%, respectively, $p < 0.001$). Furthermore, the percentage of

patients who required noninvasive mechanical ventilation was significantly higher among those with bronchiectasis (2.43% vs. 1.56%, respectively, $p < 0.001$). However, the use of invasive mechanical ventilation was lower (0.81% vs. 1.03%, $p = 0.031$). Eosinophilia was more frequent in patients with concomitant bronchiectasis (0.29% vs. 0.17%, $p = 0.005$), and nebulizers were less frequent in the bronchiectasis group (16.8% vs. 21.92%, respectively, $p < 0.001$).

The mean LOHS was higher in patients with bronchiectasis (9.39 vs. 6.17 days, respectively, $p < 0.001$).

Table 2. Prevalence, clinical characteristics, diagnosis procedures and outcomes of male patients admitted to the hospital with asthma and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2001 to 2015.

Factors	2001–2005	2006–2010	2011–2015	<i>p</i> -value for trend
Prevalence, <i>n</i> (%)	621 (1.53)	755 (1.94)	1004 (2.79)	<0.001
Age (years), mean (SD)	63.55 (17.61)	64.54 (17.33)	67.64 (16.49)	<0.001
Age groups, <i>n</i> (%)				
<40 years	67 (10.79)	93 (12.32)	80 (7.97)	<0.001
40–64 years	160 (25.76)	181 (23.97)	247 (24.6)	
65–74 years	210 (33.82)	225 (29.8)	221 (22.01)	
≥75 years	184 (29.63)	256 (33.91)	456 (45.42)	<0.001
Charlson comorbidity index, <i>n</i> (%)				
0	448 (72.14)	490 (64.9)	571 (56.87)	
1	120 (19.32)	207 (27.42)	296 (29.48)	
≥2	53 (8.53)	58 (7.68)	137 (13.65)	0.01
Tobacco use, <i>n</i> (%)	196 (31.56)	244 (32.32)	381 (37.95)	0.229
Obesity, <i>n</i> (%)	34 (5.48)	37 (4.9)	68 (6.77)	0.024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection, <i>n</i> (%)	40 (6.44)	78 (10.33)	77 (7.67)	0.474
<i>S. Pneumoniae</i> infection, <i>n</i> (%)	1 (0.16)	1 (0.13)	0 (0)	NA
Legionella infection, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<i>S. Aureus</i> infection, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.341
<i>H. Influenzae</i> infection, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.504
Virus infection, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (0.13)	0 (0)	0.48
Aspergilosis infection, <i>n</i> (%)	84 (13.53)	119 (15.76)	152 (15.14)	0.494
Thoracic computed tomography, <i>n</i> (%)	8 (1.29)	22 (2.91)	27 (2.69)	0.106
Bronchoscopy, <i>n</i> (%)	10 (1.61)	7 (0.93)	8 (0.8)	0.272
Invasive mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	6 (0.97)	10 (1.32)	29 (2.89)	0.008
Noninvasive mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	2 (0.32)	2 (0.26)	7 (0.7)	0.348
Eosinophilia, <i>n</i> (%)	47 (7.57)	103 (13.64)	244 (24.3)	<0.001
Aerosol therapy, <i>n</i> (%)	102 (16.43)	149 (19.74)	247 (24.6)	<0.001
Oxygen therapy, <i>n</i> (%)	14 (2.25)	15 (1.99)	14 (1.39)	0.406
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	107 (17.23)	135 (17.88)	175 (17.43)	0.947
Readmission, <i>n</i> (%)	9.22 (7.88)	8.59 (7.09)	8.31 (6.87)	0.045
Length of stay, (days), mean (SD)	3036.78 (1953.11)	3064.83 (3026.75)	3430.88 (3478.52)	0.01
Cost (euros), mean (SD)				

p values for time trend comparing the three time periods shown in the table using chi square for trends except for age, length of stay and costs that ANOVA was used.

In all variables the proportions shown are for those that fulfill the condition.

Additionally, the proportion of readmission and cost was significantly higher in patients with bronchiectasis, as shown in Table 1.

We found that the IHM in patients with asthma and bronchiectasis was 2.07% and 1.2% in those without bronchiectasis ($p < 0.001$). However, after adjustments were made for age, gender and comorbidities, this difference became insignificant.

Tables 2 and 3 show the prevalence, clinical characteristics, diagnostic procedures and outcomes of male (Table 2) and female (Table 3) patients admitted to the hospital with asthma and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2001 to 2015 in five-year periods. Detailed year-by-year data can be found in Supplementary Tables 1–4.

The prevalence of bronchiectasis increased from 2.16% in 2001 to 4.47% in 2015 ($p < 0.001$). This increase was significant over time in both genders, from 1.53% in 2001–2005 to 2.79% in 2011–2015 in males and from 2.89% in the first period to 4.43% in the last period in females. The Poisson regression models adjusted by age and CCI showed a significant increase in the prevalence of bronchiectasis for males (IRR 1.11, 95% CI 1.02–1.17) and females (IRR 1.08, 95% CI 1.01–1.14)

The mean age increased progressively over time in both genders, from 63.55 years in 2001–2005 to

67.64 years in 2011–2015 in men and from 67.85 years to 70.43 years in women ($p < 0.001$ in both cases). Comorbidity also increased significantly over time in males and females (percentage of patients with ≥ 2 comorbid conditions: 8.53% in men and 6.59% in women during the first period; 13.65% and 11.84% in the last; $p < 0.001$ in both cases).

The percentage of smokers increased gradually in both genders, from 31.56% in men and 6.45% in women during 2001–2005 to 37.95% and 14.01%, respectively, in 2011–2015 ($p = 0.01$ in males and $p < 0.001$ in females). However, obesity only increased significantly in females over time.

For the isolation of microorganisms, the frequency of infection by *P. aeruginosa* increased significantly over time in both genders.

The percentage of computerized axial tomography of the thorax and bronchoscopy increased over time only in women (from 9.95% and 1.12% in the first period to 13.84% and 2.2% in the last period, respectively, $p < 0.001$). The need for invasive mechanical ventilation decreased gradually in women (from 1.12% in 2001–2005 to 0.68% in 2011–2015, $p = 0.028$), whereas the use of noninvasive mechanical ventilation increased in both genders over time. Furthermore, the frequency of oxygen therapy and aerosol therapy increased significantly for both genders over time.

Table 3. Prevalence, clinical characteristics, diagnosis procedures and outcomes of female patients admitted to the hospital with asthma and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2001 to 2015.

Factors	2001–2005	2006–2010	2011–2015	p-value trend
Prevalence, n (%)	2231 (2.89)	2405 (3.24)	3361 (4.43)	<0.001
Age (years), mean (SD)	67.85 (14.91)	70.86 (13.68)	70.43 (14.39)	<0.001
Age groups, n (%)				<0.001
< 65 years	668 (29.94)	610 (25.36)	888(26.42)	
65–74 years	726 (32.54)	662 (27.53)	826(24.58)	
≥75 years	837 (37.52)	1133 (47.11)	1647(49)	
Charlson comorbidity index, n (%)				<0.001
0	1506 (67.5)	1493 (62.08)	1914(56.95)	
1	578 (25.91)	724 (30.1)	1049(31.21)	
≥2	147 (6.59)	188 (7.82)	398(11.84)	
Tobacco use, n (%)	144 (6.45)	207 (8.61)	471 (14.01)	<0.001
Obesity, n (%)	138 (6.19)	238 (9.9)	435 (12.94)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection, n (%)	147 (6.59)	232 (9.65)	256 (7.62)	<0.001
<i>S. Pneumoniae</i> infection, n (%)	3 (0.13)	5 (0.21)	2 (0.06)	0.287
Legionella infection, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>S. Aureus</i> infection, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	0 (0)	0.313
<i>H. Influenzae</i> infection, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Virus infection, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.03)	0.653
Aspergilosis infection, n (%)	21 (0.94)	30 (1.25)	24 (0.71)	0.117
Thoracic computed tomography, n (%)	222 (9.95)	304 (12.64)	465 (13.84)	<0.001
Bronchoscopy, n (%)	25 (1.12)	42 (1.75)	74 (2.2)	0.011
Invasive mechanical ventilation, n (%)	25 (1.12)	11 (0.46)	23 (0.68)	0.028
Noninvasive mechanical ventilation, n (%)	34 (1.52)	53 (2.2)	120 (3.57)	<0.001
Eosinophilia, n (%)	4 (0.18)	5 (0.21)	10 (0.3)	0.632
Aerosol therapy, n (%)	251 (11.25)	321 (13.35)	777 (23.12)	<0.001
Oxygen therapy, n (%)	425 (19.05)	496 (20.62)	783 (23.3)	<0.001
In-hospital mortality, n (%)	55 (2.47)	55 (2.29)	62 (1.84)	0.252
Readmission, n (%)	378 (16.94)	412 (17.13)	553 (16.45)	0.775
Length of stay, (days), mean (SD)	10,51 (9,58)	9,81 (8,06)	8,9 (6,78)	<0.001
Cost (euros), mean (SD)	3026.11 (1587.84)	2951 (1564.85)	3158.62 (2019.6)	<0.001

p values for time trend comparing the three time periods shown in the table using chi square for trends except for age, length of stay and costs that ANOVA was used.

In all variables the proportions shown are for those that fulfill the condition.

Table 4. Predictor of in hospital mortality of patients admitted to the hospital with asthma and suffering concomitant bronchiectasis in Spain from 2001 to 2015.

Factors		Both gender OR (CI 95%)	Female	Male OR (CI 95%)
Gender	Female	1	NA	NA
	Male	1.08 (0.76–1.54)	NA	NA
Age groups	< 40 years	1	1	1
	40–64 years	3.25 (0.4–24.05)	2.82 (0.29–26.12)	3.78 (0.67–28.61)
	65–74 years	8.02 (1.09–59.16)	8.86 (1.39–61.03)	7.14 (1.01–68.45)
	≥ 75 years	12.24 (1.67–89.66)	11.03 (1.24–93.41)	14.82 (2.09–97.28)
Charlson comorbidity index	0	1	1	1
	1	1.76 (1.28–2.41)	1.62 (1.12–2.69)	1.90 (1.34–3.23)
	≥2	3.03 (2.09–4.45)	3.55 (1.89–5.09)	2.39 (1.36–4.99)
Tobacco use	No	1	1	1
	Yes	0.36 (0.18–0.73)	0.45 (0.22–0.84)	0.32 (0.10–0.86)
Aspergilosis infection	No	1	1	1
	Yes	3.11 (1.31–7.39)	2.53 (1.06–8.19)	4.01 (1.44–9.37)
Invasive mechanical ventilation	No	1	1	1
	Yes	11.51 (6.17–21.46)	13.21 (7.06–24.86)	8.02 (1.91–22.35)
Noninvasive mechanical ventilation	No	1	1	1
	Yes	3.54 (2.06–6.07)	3.20 (1.97–6.39)	3.96 (2.25–6.88)
Readmission	No	1	1	1
	Yes	2.8 (2.1–3.73)	2.9 (2.21–3.98)	2.5 (1.87–3.42)

IHM remained stable in both genders during the study period. Shown in [Supplementary Table 5](#) are the time trend analysis for males and females from 2001 to 2015 using Poisson regression adjusted by age and the CCI. As seen, none of the time trends analyzed showed significant change over time.

The mean LOHS decreased significantly in both men and women (from 9.22 and 10.51 days, respectively, in

2001–2005 to 8.31 and 8.9 days in 2011–2015; $p = 0.045$ for males and $p < 0.001$ for females). The mean hospital cost increased significantly for both genders over time.

[Table 4](#) summarizes the results of the multivariable analysis of factors associated with IHM among patients hospitalized with asthma and concomitant bronchiectasis according to gender. The predictors of IHM were the same for females and males.

For the entire population, the IHM was significantly higher in older subjects (vs. <40 years old, OR: 8.02, 95% CI 1.09–59.16 for those 65–74 years old; OR: 12.24, 95% CI 1.67–89.66 for those \geq 75 years old) and in those with more comorbidities according to the CCI (vs. no comorbidities; OR: 1.76, 95% CI 1.28–2.41 for one comorbidity; OR: 3.03, 95% CI 2.09–4.45 for two or more comorbidities).

Patients with *Aspergillo*sis infection had a 3.11-fold higher probability of dying during their stay than did those without that pathogen.

The presence of invasive and noninvasive mechanical ventilation increased the probability of dying in patients with asthma and concomitant bronchiectasis (OR 11.51, 95% CI 6.17–21.46 and OR 3.54, 95% CI 2.06–6.07, respectively).

We found that patients with readmission were 2.82 (95% CI 2.1–3.73) times more likely to die than were patients without readmission.

The results of the multivariable logistic regression model to identify predictors of IHM among patients with asthma and without concomitant bronchiectasis are shown in [Supplementary Table 6](#).

The predictors of IHM were very similar to those found among patients suffering concomitant bronchiectasis. However, in this population, male gender (OR 1.14; 95% CI 1.05–1.24) and *Pseudomonas aeruginosa* infection (OR 1.67; 95% CI 1.35–2.06), increased the risk of death. Unlike those with bronchiectasis, among those without this disease, obesity (OR 0.80; 95% CI 0.72–0.89) and aerosol therapy (OR 0.75; 95% CI 0.68–0.82) showed a protective effect. We analyzed the existence of collinearity between variables in the final models, finding no variables with significant associations.

Discussion

In this study, we found the presence of bronchiectasis in 3.02% of patients admitted for asthma exacerbation, being more frequent in women, in older patients and in those with greater comorbidity. The prevalence of bronchiectasis in asthma patients has been analyzed previously, with highly variable results according to the methodology used (7–13), although in some works, similar values to ours have been found (10,17). In the study conducted by Kang et al. (10), 2,270 cases of asthma were reviewed, with a bronchiectasis prevalence of 2.2%. Similarly, Oguzulgen et al. (17) evaluated 1680 asthmatic patients and detected a prevalence of bronchiectasis of 3%. When assessing these results, it is important to take into account that

no computerized axial tomography of the thorax (CT) was performed on all patients, which could contribute to an underestimation of the diagnosis. A study with a methodology similar to ours conducted by Xie et al. (18) analyzed bronchial asthma admissions according to the presence or absence of bronchiectasis and found this condition in 19.7% of cases. In general, the prevalence is higher in studies in which a high-resolution CT was performed in all patients (9,13,22), although it should be noted that these studies had been carried out in patients with severe or uncontrolled asthma, in whom bronchiectasis appears to be more frequent.

Regarding microbiological isolates, a higher proportion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus* infections were observed in asthma exacerbations with associated bronchiectasis. These results are consistent with those obtained in other studies (23), which could be justified by the greater predisposition to infection in this patient group. When diagnostic tests were examined, we can see that more CT and more bronchoscopy were performed in the group with bronchiectasis. This finding could be partly due to the use of CT as the diagnostic method of choice and the higher frequency of hemoptysis or respiratory infections that require samples for culture when bronchiectasis exists.

Eosinophilia was more frequent in asthmatic patients with bronchiectasis. Similar results have been previously described by other authors, such as Coman et al. (22), raising the possibility of considering bronchiectasis as another criterion for severe eosinophilic asthma.

The LOHS, costs and number of readmissions were higher in patients with bronchiectasis. When analyzing the costs of hospitalizations for bronchiectasis in Spain, it has been observed that they decrease only when bronchiectasis is the main cause but increase when they constitute a secondary diagnosis (24), as we found in our study.

When analyzing the evolution of the prevalence and clinical characteristics, we observed that the prevalence increased significantly during the study period, as well as age and comorbidity. Similar results have been described by other authors, such as Xie et al. (18). This increase over time could be explained, at least in part, by the existence of greater knowledge of this pathology, by the greater longevity of the population and by the increase in the use of CT to diagnose bronchiectasis.

After adjusting for age, gender and comorbidities, we did not find differences in IHM in asthmatic patients with and without bronchiectasis. These results merit attention considering that previous studies have

shown that asthmatic patients hospitalized for acute exacerbation of bronchiectasis have more serious conditions and longer hospitalization times than do asthmatic patients hospitalized for acute asthmatic attack (18). The possible effect of bronchiectasis on IHM should be evaluated in prospective studies using clinical data and a larger sample size.

We did not detect significant variations in IHM over time, as described by other authors (25). There are few studies that evaluate general mortality rates in patients with bronchiectasis (26,27). In the study carried out by Roberts et al. (27), 5,700 bronchiectasis deaths in Wales and England were collected from 2001 to 2007. They detected an increase in mortality due to bronchiectasis at a rate of 3% per year. This finding is relevant and should lead us to consider that the prognosis of bronchiectasis is not negligible and that mortality could be increasing.

The determining factors of higher mortality among patients hospitalized with asthma and concomitant bronchiectasis in our study were age, comorbidity, *Aspergillus* infection, use of mechanical ventilation and readmissions. Active smoking was a protective factor, which seems contradictory since a history of smoking has been significantly associated with increased mortality in patients with bronchiectasis (28). We think that a survival bias can partly explain this contradictory result, with the heaviest smoker dying before developing bronchiectasis. Additionally, a selection bias could occur, as only those with mild asthma and bronchiectasis continue smoking, while those with more severe diseases (and a higher risk of dying) have stopped this unhealthy habit after many years but before their hospitalization, which may bias our results. However, these hypotheses require verification in additional studies.

In previous studies, other factors associated with increased mortality or poor prognoses have been identified in patients with bronchiectasis. They include male gender, low body mass index (29), isolation of *Pseudomonas* (30) and existence of airflow limitation (28,30).

This study has strengths and limitations that we should consider when interpreting the results. The main strength is the large sample size. In addition, the methodology is homogeneous and remains constant throughout the entire period analyzed. The main limitation and potential source of bias is the use of ICD-9-CM diagnostic codes to identify patients admitted for asthma and bronchiectasis, since we do not know the accuracy with which they have been applied. On the other hand, the reflected results are limited to the

coded variables, which means that there are relevant data that we cannot include, such as lung function, antecedents or symptomatology.

Despite these limitations, the SNHDD has the great advantage of being linked to the National Public Health System and of including almost 100% of hospital admissions in Spain. In turn, the Spanish health system is public, complete and free for the entire population, so the data collected include individuals in all socioeconomic categories, which improves the external validity of the results.

Conclusions

We found that the presence of bronchiectasis in asthma patients is more frequent in women, in older patients and in those with more comorbidities. In addition, it is related to a higher frequency of infection by *Pseudomonas aeruginosa* and leads to an increase in LOHS, costs and rate of readmissions. The prevalence of admissions for exacerbation of bronchial asthma with bronchiectasis is increasing over time, without striking differences observed between genders in this evolution. The results obtained are in favor of the presence of bronchiectasis being related to the existence of poorly controlled asthma, either as a risk factor or as a consequence of this fact. More studies are needed to corroborate and deepen the characteristics of this relationship.

Time periods were not included in the model since there was no significant association in the bivariate analysis for the entire sample, females or male patients.

References

1. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, Cantón R, Vendrell M, Polverino E, de Gracia J, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(2):79–87. doi:10.1016/j.arbr.2017.07.013.
2. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznick RH, Wedzicha JA. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–407. doi:10.1164/rccm.200305-648OC.
3. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2017;12:1401–1411. doi:10.2147/COPD.S132961.
4. Gao Y, Guan W, Liu S, Wang L, Cui JJ, Chen RC, Zhang GJ. Aetiology of bronchiectasis in adults: a systematic literature review. *Respirology*. 2016;21(8):1376–1383. doi:10.1111/resp.12832.

5. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerckhove C, Rutherford R, Davison J, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Annals Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764–1770. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-472OC.
6. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, Máiz L, Borderías L, Polverino E, Martínez-Moragón E, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366–374. doi:10.1016/j.arbres.2016.12.003.
7. Park JW, Hong YK, Kim CW, Kim DK, Choe KO, Hong CS. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7:186–192.
8. Paganin F, Séneterre E, Chanez P, Daurés JP, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):110–114. doi:10.1164/ajrccm.153.1.8542102.
9. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, Triantafyllidou C. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1212–1218. doi:10.1111/crj.12653.
10. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, Lee YH, Lee BH, Kim SH, Lee JH. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbations. *Tuberc Respir Dis*. 2014;77(5):209–214. doi:10.4046/trd.2014.77.5.209.
11. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics*. 2009;64(8):769–773. doi:10.1590/S1807-59322009000800010.
12. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, Bradding P, Pavord ID, Green RH, Brightling CE. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009;136(6):1521–1528. doi:10.1378/chest.09-0174.
13. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, Rivas-Ruiz F, Carmona-Oliveira A, Cebrian-Gallardo JJ, Martínez-García MA. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018;19(1):43. doi:10.1186/s12931-018-0746-7.
14. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma*. 2019;57(5):505–509.
15. Perez-Miranda J, Traversi L, Polverino E. Bronchiectasis in severe asthma: a distinct phenotype? *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):71–78. doi:10.1097/MCP.0000000000000542.
16. Padilla-Galo A, Oliveira Fuster C. Bronchiectasis in COPD and asthma. More than just a coincidence. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(4):181–182. doi:10.1016/j.arbr.2018.08.003.
17. Oguzulgen K, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007;100(5):468–471. doi:10.1097/SMJ.0b013e31802fa16f.
18. Xie H, Chen P, Liu L. Analysis of bronchiectasis in hospitalized asthmatic patients: 10 years experience of a single center. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99:1210–1215.
19. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD. Available from: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001.htm> [last accessed 6 June 2019].
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
21. Instituto Nacional de la Salud. CMBD Insalud. Análisis de los GRDs. Año 2000. Available from: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/cmbd2000.htm> [last accessed 8 January 2019].
22. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vila-Nadal G, Dominguez-Ortega J, Romero D, Villasante C, Quirce S. Bronchiectasis y severe asthma. Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):409–413. doi:10.1016/j.anai.2018.02.016.
23. Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1680–1686. doi:10.1183/13993003.01862-2015.
24. Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Time trends in hospital admissions for bronchiectasis: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS One*. 2016;11(9):e0162282. doi:10.1371/journal.pone.0162282.
25. García-Olivé I, Marin A, Rodríguez-Pons L, Abad J. Trends in admission for bronchiectasis in a third-level hospital (2008-2017). *Arch Bronconeumol*. 2019;55(4):217–218. doi:10.1016/j.arbres.2018.07.011.
26. 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;13(1):21. doi:10.1186/1465-9921-13-21.
27. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med*. 2010;104(7):981–985. doi:10.1016/j.rmed.2010.02.022.
28. Sin S, Yun SY, Kim JM, Park CM, Cho J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee S-M, Yoo C-G, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2019;20(1):271. doi:10.1186/s12931-019-1243-3.

29. Onen ZP, Eris Gulbay B, Sen E, Akkoca Yildiz Ö, Saryal S, Acican T, Karabiyikoglu G. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390–1397. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.002.
30. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843–849. doi:10.1183/09031936.00003709.

3.4. Proyecto 4. Analizar influencia de la presencia de BQ en las características de los ingresos por neumonía adquirida en la comunidad y neumonía no asociada a la ventilación mecánica a lo largo del tiempo en España

Artículo 4: *Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-Herranz M, Puente-Maestu L y de Miguel-Díez J. Hospitalizations for Community-Acquired and Non-Ventilator-Associated Hospital-Acquired Pneumonia in Spain: Influence of the Presence of Bronchiectasis. A Retrospective Database Study. J. Clin. Med. 2020, 9(8), 2339; <https://doi.org/10.3390/jcm9082339>.*



Article

Hospitalizations for Community-Acquired and Non-Ventilator-Associated Hospital-Acquired Pneumonia in Spain: Influence of the Presence of Bronchiectasis. A Retrospective Database Study

Gema Sanchez-Muñoz ¹, Ana López-de-Andrés ^{2,*} , Valentín Hernández-Barrera ²,
Fernando Pedraza-Serrano ¹, Rodrigo Jiménez-García ³ , Marta Lopez-Herranz ⁴,
Luis Puente-Maestu ¹ and Javier de Miguel-Diez ¹

¹ Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), 28009 Madrid, Spain; gesam76@yahoo.es (G.S.-M.); fpedrazaserrano@gmail.com (F.P.-S.); luis.puente@salud.madrid.org (L.P.-M.); javier.miguel@salud.madrid.org (J.d.M.-D.)

² Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, 28922 Madrid, Spain; valentin.hernandez@urjc.es

³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; rodrijim@ucm.es

⁴ Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podology, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; martal11@ucm.es

* Correspondence: ana.lopez@urjc.es

Received: 1 June 2020; Accepted: 21 July 2020; Published: 22 July 2020



Abstract: To examine and compare in-hospital mortality (IHM) of community-acquired pneumonia (CAP) and non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) among patients with or without bronchiectasis (BQ) using propensity score matching. A retrospective observational epidemiological study using the Spanish Hospital Discharge Records, 2016–17. We identified 257,455 admissions with CAP (3.97% with BQ) and 17,069 with NV-HAP (2.07% with BQ). Patients with CAP and BQ had less comorbidity, lower IHM, and a longer mean length of hospital stay ($p < 0.001$) than non-BQ patients. They had a higher number of isolated microorganisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. In patients with BQ and NV-HAP, no differences were observed with respect to comorbidity, in-hospital mortality (IHM), or mean length of stay. *P. aeruginosa* was more frequent ($p = 0.028$). IHM for CAP and NV-HAP with BQ was 7.89% and 20.06%, respectively. The factors associated with IHM in CAP with BQ were age, comorbidity, pressure ulcers, surgery, dialysis, and invasive ventilation, whereas in NV-HAP with BQ, the determinants were age, metastatic cancer, need for dialysis, and invasive ventilation. Patients with CAP and BQ have less comorbidity, lower IHM and a longer mean length of hospital stay than non-BQ patients. However, they had a higher number of isolated microorganisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. In patients with BQ and NV-HAP, no differences were observed with respect to comorbidity, in-hospital mortality, or mean length of stay, but they had a greater frequency of infection by *P. aeruginosa* than non-BQ patients. Predictors of IHM for both types of pneumonia among BQ patients included dialysis and invasive ventilation.

Keywords: community-acquired pneumonia; non-ventilator hospital-acquired pneumonia; hospitalizations; bronchiectasis; in-hospital mortality

1. Introduction

Bronchiectasis (BQ) is a disease characterized by abnormal and irreversible dilations of the bronchi, with alteration of the ciliary epithelium and secondary symptoms [1]. It generally manifests as a cough, expectoration, and persistent or recurrent respiratory infections [2–4]. The overall perception and management of BQ has varied dramatically in recent years, and the disease has become increasingly relevant owing to its greater prevalence and the negative impact of its co-occurrence with other diseases. BQ is currently considered the third most common chronic inflammatory disease of the airway after asthma and chronic obstructive pulmonary disease [2,3]. However, the real prevalence of this condition remains unknown, although it is thought to range between 53 and 566 cases per 100,000 inhabitants. BQ more commonly affects women and older people [4–6].

In most series analyzed, respiratory infections continue to be the main cause of BQ [7–9]. Furthermore, the presence of BQ favors the development of respiratory infections, including pneumonia, and generates considerable health care costs [10]. Nevertheless, very few studies have evaluated the prevalence and characteristics of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with BQ [11–14], and even fewer have examined non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) [15]. Furthermore, when the diagnosis of BQ is delayed, we often discover numerous previous episodes of respiratory infection or pneumonia, with the consequent impairment of lung function and quality of life. BQ increases the risk of infection by *Pseudomonas aeruginosa* and other pathogens that are resistant to initial empirical treatment of pneumonia. Thus, BQ is a risk factor for the emergence of resistance to antibiotics in the treatment of pneumonia [16–18].

Important epidemiological information on BQ can be obtained using hospital discharge databases. Collecting data on admissions for pneumonia in patients with BQ at a national level can shed light on the incidence, patient characteristics, mean length of hospital stay, and in-hospital mortality (IHM). Furthermore, analysis of the trends and characteristics of hospitalizations for this subgroup at a national level and comparison with results from other countries can improve our knowledge and management of this disease.

In this study, our objectives were as follows: (i) to examine the characteristics of CAP and NV-HAP among patients with and without BQ in Spain during the period 2016–17; (ii) to compare IHM for CAP and NV-HAP between patients with and without BQ using propensity score matching (PSM); and (iii) to identify factors associated with IHM after CAP and NV-HAP among patients with BQ.

2. Materials and Methods

2.1. Design, Setting, and Participants

This observational retrospective epidemiological study was conducted using the Hospital Discharge Records of the Spanish National Health System (RAE-CMBD, Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos (Register of Specialized Care Activity-Basic Minimum Database)) from 1 January 2016 to 31 December 2017. The RAE-CMBD provides anonymous detailed medical information on over 92% of admissions to Spanish public and private hospitals, including discharge diagnoses (up to 20) and procedures performed (up to 20) during the hospital stay using the codes of the International Classification of Disease, 10th Revision (ICD-10) [19]. Each discharge diagnosis has a “Present on Admission” (POA) indicator assigned according to the ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting (<https://icdlist.com/icd-10/guidelines/>). The reporting options and definitions for POA are “Y” (present at the time of inpatient admission), “N” (not present at the time of inpatient admission), “U” (documentation is insufficient to determine if the condition was present at the time of inpatient admission), “W” (provider is unable to clinically determine whether condition was present at the time of inpatient admission), and “1” (unreported/not used. Exempt from POA reporting).

The study population comprised all admissions of patients who were hospitalized with a diagnosis of pneumonia. We defined CAP as any hospitalization that included any of the following conditions:

(i) any ICD-10 code from J12 to J18 as the primary diagnosis with a POA indicator of “Y”; and (ii) any ICD-10 code from J12 to J18 in any of the secondary diagnosis fields (2–20) and with a POA indicator of “Y”. NV-HAP is defined as an episode of pneumonia unassociated with mechanical ventilation that is not incubating at the time of admission to hospital. We identified NV-HAP in patients with any ICD-10 codes from J12 to J18 in any diagnosis position and with a POA indicator coded as “N” that had been hospitalized for ≥ 48 h. We excluded hospitalizations with ventilator-associated pneumonia defined as any hospitalization with diagnostic ICD-10 code J95.851 in any position, influenza-related pneumonia (ICD-10 codes: J09, J10, J11), aspiration pneumonia (J69, J69.0, J69.1, J69.8), and hospitalizations with ICD-10 codes from J12 to J18 in any diagnosis fields and with a POA indicator coded as “U” or “W” or “unreported/not used”.

We grouped admissions by BQ status as follows: “BQ patients” if the ICD-10 code J47.x was recorded in any position (1–20) and with a POA indicator of “Y” and “non-BQ patients” if no codes for BQ appeared in any diagnostic position. Thus, any patient that was diagnosed with BQ during the admission (POA indicator of “N”) would not be included in our investigation.

2.2. Main Outcome Measures

Our main outcome measure is the IHM after CAP and NV-HAP among patients with and without BQ. Secondly, we compared covariates such as demographic information (age and sex), diagnosed comorbidities, therapeutic procedures, and length of hospital stay (LOHS) according to the presence of BQ.

2.3. Study Variables

To assess the burden of comorbidity, all conditions included in the Charlson Comorbidity Index (CCI) coded in any diagnosis position in the discharge report were identified [20]. The ICD-10 codes used to identify the conditions of the CCI are those described by Quan et al. [21].

The RAE-CMBD includes a variable with the diagnosis-related groups categorized as medical/surgical/other. This was used to identify those patients who underwent any type of surgical procedure during their hospital admission [19].

Irrespective of the position on the procedure coding list, we specifically identified the following procedures: computed axial tomography of the thorax, fiberoptic bronchoscopy, non-invasive mechanical ventilation, invasive mechanical ventilation, and dialysis. The diagnosis of pressure ulcer was also identified. We analyzed pressure ulcers because previous investigations have associated the occurrence of pneumonia and its outcome with pressure ulcers [22,23]. Furthermore, in our opinion, the diagnosis of pressure ulcers can influence the morbidity and mortality of patients with BQ and the length of hospital stay. The ICD-10 codes used for this purpose are shown in Table S1.

We analyzed pathogens documented during hospitalizations for pneumonia using the following ICD-10 codes: A48.1 for *Legionella*; B37.1 for candidiasis; B44.9 for *Aspergillus*; J13 for *Streptococcus pneumoniae*; J14 for *Haemophilus influenzae*; J15 for *Klebsiella pneumoniae*; J15.1 for *Pseudomonas aeruginosa*; J15.211 and J15.212 for *Staphylococcus aureus*; J15.4 for pneumonia due to other streptococci; J15.5 for *Escherichia coli*; and J15.6 for other Gram-negative bacteria.

2.4. PSM Method

We used PSM to obtain unbiased matched populations of BQ and non-BQ patients adjusted for the impact of previous confounding factors [24]. PSM consists of selecting BQ patients and non-BQ patients with the same, or nearly the same, propensity score obtained using logistic regression in order to match the structure of confounding factors for both groups of patients [24,25]. The variables included in the PSM model were sex, age, all comorbidities analyzed, and whether the patient underwent surgery. Historically, PSM is typically used to “allow investigators to estimate causal treatment effects using observational or nonrandomized data”. However, as described by Szklo M. and Nieto F.J., PSM is a method that can be used to mimic randomization by making the exposed and non-exposed cohort

as comparable as possible with respect to relevant confounding variables [26]. In our investigation, the exposed cohort makes up those suffering BQ and the non-exposed cohort those not suffering this condition. Therefore, propensity scores can be thought of as an advanced matching technique that makes possible the comparison of populations with very different sizes and distributions according to possible confounding variables [26]. This approach, considering exposed and non-exposed patients or those without a condition and not a treatment or an intervention, has been previously used by other authors [27–31].

2.5. Statistical Methods

A descriptive statistical analysis was performed for all continuous variables and categories. Variables are expressed as percentages and as means/medians with standard deviations/interquartile ranges. To assess differences between BQ and non-BQ patients, the statistical tests conducted for continuous variables were the t-test for normal distributions and the Mann–Whitney test for non-normal distributions; categorical variables were compared using the chi-square test.

The paired t-test was used for continuous variables and the McNemar test was used for categorical variables to compare BQ and non-BQ patients after matching [32].

In order to identify variables associated with IHM as a binary outcome among BQ patients with both types of pneumonia, we performed multivariable logistic regression analyses. The variables included in the models were those with significant results in the bivariable analysis and those considered relevant in other investigations [10–15]. The estimate applied was the odds ratio (OR) with its 95% CI.

In order to check the validity of the PSM, and as a sensitivity analysis, we also built a multivariable logistic regression model using the entire database to assess the effects of BQ on the IHM among patients with CAP and NV-HAP after controlling for possible confounders.

PSM and all statistical analysis were performed using Stata version 10.1 (Stata, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$ (2-tailed).

2.6. Ethical Aspects

The RAE-CMBD is owned by the Spanish Ministry of Health, which provided us with the database. When we received the database, all personal identifiers had been deleted to guarantee data confidentiality. According to Spanish legislation and given the type of data used in our investigation, it was not necessary to obtain the approval of an ethics committee.

3. Results

A total of 274,524 patients were hospitalized with a diagnosis of CAP or NV-VAP in Spain during the period 2016–2017. CAP was diagnosed in 257,455 cases (patients with BQ, 3.97%) and NV-HAP in 17,069 (patients with BQ, 2.07%).

3.1. Clinical Characteristics and in-Hospital Outcomes of Patients Hospitalized with CAP and NV-HAP According to BQ Status

CAP was identified more frequently among men than women in both groups (60.65% and 58.89% for BQ and non-BQ patients, respectively; $p < 0.001$). Overall, patients with BQ were significantly older (75.47 years; SD = 13.67) than patients without BQ (68.63 years; SD = 24.47) and had significantly fewer co-existing medical conditions ($p < 0.001$). Specifically, lower prevalence was recorded for acute myocardial infarction (3.55% vs. 4.18%; $p = 0.002$), congestive heart failure (18.4% vs. 19.97%; $p < 0.001$), cerebrovascular disease (5% vs. 6%; $p < 0.001$), type 2 diabetes mellitus (23.57% vs. 24.59%; $p = 0.019$), and cancer (7.17% vs. 8.23%; $p < 0.001$). In the case of dementia, hemiplegia or paraplegia, and metastatic cancer, prevalence was two times lower (all p values < 0.001). However, the prevalence of peripheral vascular disease, rheumatoid disease, and mild liver disease was significantly higher in BQ patients ($p < 0.001$). A significantly lower percentage of BQ patients underwent surgery (2.09%) compared to non-BQ patients (3.2%). Mean LOHS was higher in BQ patients (10.44 days vs. 9.30 days;

$p < 0.001$). Crude IHM was significantly lower for BQ patients than for non-BQ patients (7.89% vs. 11.81%; $p < 0.001$) (Table 1).

NV-HAP was identified more frequently among men than among women in both populations studied (68.36% and 63.31% for BQ and non-BQ patients, respectively; $p = 0.049$), and mean age was significantly higher in those with BQ (72.44 vs. 65.83 years; $p < 0.001$). Prevalence values were higher in BQ patients for congestive heart failure (29.66% vs. 22.43%; $p = 0.001$), rheumatoid disease (4.24% vs. 1.93%; $p = 0.002$), and mild liver disease (7.63% vs. 5%; $p = 0.025$), although they had a lower prevalence of cerebrovascular disease (9.89% vs. 13.53%; $p = 0.047$) and hemiplegia or paraplegia (1.69% vs. 4.88%; $p = 0.006$). We found that BQ patients had undergone surgery significantly more frequently than non-BQ patients (28.25% vs. 41.66%; $p < 0.001$). Crude IHM was 20.06% for BQ patients and 25.63% for non-BQ patients ($p = 0.017$) (Table 1).

3.2. Distribution of Study Covariates Among Bronchiectasis and Non-Bronchiectasis Patients Hospitalized with CAP and NV-HAP After PSM

Table 2 shows the characteristics of patients admitted with CAP and BQ and control patients (non-BQ) after PSM. In patients with BQ, significantly higher frequencies were recorded for computed axial tomography of the thorax (11.71% vs. 6.66%; $p < 0.001$), fiberoptic bronchoscopy (1.4% vs. 0.99%; $p = 0.007$), and non-invasive mechanical ventilation (2.42% vs. 1.94%; $p = 0.017$). However, BQ patients had lower rates of invasive mechanical ventilation (1.47% vs. 2%; $p = 0.003$) and pressure ulcers (1.22% vs. 2.24%; $p < 0.001$).

The mean LOHS was 10.44 ± 9.64 days among patients with BQ and 8.96 ± 8.52 days among matched controls ($p < 0.001$). After PSM, the IHM during admission for CAP was 7.89% in patients with BQ and 10.67% in matched controls ($p < 0.001$) (Table 2).

Table S2 shows that the prevalence of all pneumonia pathogens in CAP, except for unspecified *Streptococcus* species, was significantly higher among BQ patients after PSM. The most frequently isolated microorganism was *Streptococcus pneumoniae*.

Comparison of BQ patients with matched controls who had an episode of NV-HAP after PSM (Table 3) revealed higher frequencies of computed axial tomography of the thorax (0.17% vs. 0.1%; $p = 0.011$). No significant differences were found regarding LOHS (27.05 days vs. 29.58 days; $p = 0.321$) or IHM (20.06% vs. 25.42% $p = 0.088$).

Table 1. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) and non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) in Spain (2016–17) according to the presence of concomitant bronchiectasis.

	Community-Acquired Pneumonia		p-Value	Non-Ventilator Hospital-Acquired Pneumonia		p-Value
	Bronchiectasis	No Bronchiectasis		Bronchiectasis	No Bronchiectasis	
N	10,230	247,225	NA	354	16,715	NA
Female Sex, <i>n</i> (%)	4026 (39.35)	101,645 (41.11)	<0.001	112 (31.64)	6133 (36.69)	0.049
Age, Mean (SD)	75.47 (13.67)	68.63 (24.47)	<0.001	72.44 (18.82)	65.83 (24.18)	<0.001
<40, <i>n</i> (%)	263 (2.57)	29,053 (11.75)	<0.001	23 (6.5)	2051 (12.27)	<0.001
40–64, <i>n</i> (%)	1369 (13.38)	42,856 (17.33)	<0.001	50 (14.12)	3635 (21.75)	<0.001
65–74, <i>n</i> (%)	2054 (20.08)	40,062 (16.2)	<0.001	62 (17.51)	3273 (19.58)	<0.001
≥75, <i>n</i> (%)	6544 (63.97)	135,254 (54.71)	<0.001	219 (61.86)	7756 (46.4)	<0.001
Charlson Comorbidity Index, Mean (SD)	1.02 (0.99)	1.09 (1.07)	<0.001	1.35 (1.13)	1.36 (1.15)	0.784
Acute Myocardial Infarction, <i>n</i> (%)	363 (3.55)	10,329 (4.18)	0.002	17 (4.8)	1099 (6.57)	0.182
Congestive Heart Failure, <i>n</i> (%)	1882 (18.4)	49,361 (19.97)	<0.001	105 (29.66)	3750 (22.43)	0.001
Peripheral Vascular Disease, <i>n</i> (%)	678 (6.63)	11,743 (4.75)	<0.001	27 (7.63)	1255 (7.51)	0.933
Cerebrovascular Disease, <i>n</i> (%)	512 (5)	14,826 (6)	<0.001	35 (9.89)	2262 (13.53)	0.047
Dementia, <i>n</i> (%)	498 (4.87)	21,165 (8.56)	<0.001	17 (4.8)	921 (5.51)	0.563
Rheumatoid Disease, <i>n</i> (%)	397 (3.88)	5549 (2.24)	<0.001	15 (4.24)	322 (1.93)	0.002
Peptic Ulcer, <i>n</i> (%)	48 (0.47)	1305 (0.53)	0.421	10 (2.82)	298 (1.78)	0.145
Mild Liver Disease, <i>n</i> (%)	546 (5.34)	10,736 (4.34)	<0.001	27 (7.63)	835 (5)	0.025
Type 2 Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	2411 (23.57)	60,783 (24.59)	0.019	91 (25.71)	3774 (22.58)	0.164
Hemiplegia or Paraplegia, <i>n</i> (%)	46 (0.45)	2042 (0.83)	<0.001	6 (1.69)	815 (4.88)	0.006
Renal Disease, <i>n</i> (%)	1618 (15.82)	40,840 (16.52)	0.060	55 (15.54)	2795 (16.72)	0.554
Cancer, <i>n</i> (%)	734 (7.17)	20,342 (8.23)	<0.001	35 (9.89)	2660 (15.91)	0.002
Moderate/Severe Liver Disease, <i>n</i> (%)	91 (0.89)	2233 (0.9)	0.886	10 (2.82)	520 (3.11)	0.759
Metastatic Cancer, <i>n</i> (%)	213 (2.08)	10,836 (4.38)	<0.001	23 (6.5)	1394 (8.34)	0.214
AIDS, <i>n</i> (%)	106 (1.04)	2334 (0.94)	0.346	4 (1.13)	105 (0.63)	0.241
Underwent Surgery, <i>n</i> (%)	214 (2.09)	7900 (3.2)	<0.001	100 (28.25)	6964 (41.66)	<0.001
Length of Hospital Stay, Mean (SD), (Median/Inter Quartile Range)	10.44 (9.64) (8/7)	9.30 (7.38) (7/6)	<0.001	27.05 (25.66) (20/24)	29.22 (27.16) (22/25)	0.327
In-Hospital Mortality, <i>n</i> (%)	807 (7.89)	29,185 (11.81)	<0.001	71 (20.06)	4284 (25.63)	0.017

Table 2. Distribution of study variables and hospital outcomes of patients with and without bronchiectasis hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) in Spain (2016–17), after propensity score matching.

	Bronchiectasis	No Bronchiectasis	p-Value
Male Sex, <i>n</i> (%)	6204 (60.65)	6220 (60.8)	0.819
Female Sex, <i>n</i> (%)	4026 (39.35)	4010 (39.2)	
Age, Mean (SD)	75.47 (13.67)	75.51 (14.33)	0.836
<40, <i>n</i> (%)	263 (2.57)	294 (2.87)	
40–64, <i>n</i> (%)	1369 (13.38)	1423 (13.91)	0.218
65–74, <i>n</i> (%)	2054 (20.08)	1972 (19.28)	
≥75, <i>n</i> (%)	6544 (63.97)	6541 (63.94)	
Charlson Comorbidity Index, Mean (SD)	1.02 (0.99)	0.96 (0.92)	<0.001
Acute Myocardial Infarction, <i>n</i> (%)	363 (3.55)	310 (3.03)	0.038
Congestive Heart Failure, <i>n</i> (%)	1882 (18.4)	1801 (17.61)	0.140
Peripheral Vascular Disease, <i>n</i> (%)	678 (6.63)	565 (5.52)	0.001
Cerebrovascular Disease, <i>n</i> (%)	512 (5)	434 (4.24)	0.009
Dementia, <i>n</i> (%)	498 (4.87)	511 (5)	0.675
Rheumatoid Disease, <i>n</i> (%)	397 (3.88)	288 (2.82)	<0.001
Peptic Ulcer, <i>n</i> (%)	48 (0.47)	33 (0.32)	0.095
Mild Liver Disease, <i>n</i> (%)	546 (5.34)	478 (4.67)	0.029
Type 2 Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	2411 (23.57)	2363 (23.1)	0.428
Hemiplegia or Paraplegia, <i>n</i> (%)	46 (0.45)	48 (0.47)	0.836
Renal Disease, <i>n</i> (%)	1618 (15.82)	1497 (14.63)	0.019
Cancer, <i>n</i> (%)	734 (7.17)	724 (7.08)	0.786
Moderate/Severe Liver Disease, <i>n</i> (%)	91 (0.89)	61 (0.6)	0.015
Metastatic Cancer, <i>n</i> (%)	213 (2.08)	214 (2.09)	0.961
AIDS, <i>n</i> (%)	106 (1.04)	92 (0.9)	0.317
Underwent Surgery, <i>n</i> (%)	214 (2.09)	192 (1.88)	0.270
Computerized Axial Tomography of Thorax, <i>n</i> (%)	1198 (11.71)	681 (6.66)	<0.001
Bronchial Fibroscopy, <i>n</i> (%)	143 (1.4)	101 (0.99)	0.007
Non-Invasive Mechanical Ventilation, <i>n</i> (%)	248 (2.42)	198 (1.94)	0.017
Invasive Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	150 (1.47)	205 (2)	0.003
Dialysis, <i>n</i> (%)	64 (0.63)	87 (0.85)	0.060
Pressure Ulcer, <i>n</i> (%)	125 (1.22)	229 (2.24)	<0.001
Length of Hospital Stay, Mean (SD)	10.44 (9.64)	8.96 (8.52)	<0.001
(Median/Inter Quartile Range)	(8/7)	(7/7)	
In-Hospital Mortality, <i>n</i> (%)	807 (7.89)	1092 (10.67)	<0.001

Table 3. Distribution of study variables and hospital outcomes of patients with and without bronchiectasis hospitalized with non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) in Spain (2016-17), after propensity score matching.

	Bronchiectasis	No Bronchiectasis	p-Value
Male Sex, <i>n</i> (%)	242 (68.36)	245 (69.21)	0.808
Female Sex, <i>n</i> (%)	112 (31.64)	109 (30.79)	
Age, Mean (SD)	72.44 (18.82)	72.81 (17.99)	0.786
<40, <i>n</i> (%)	23 (6.5)	17 (4.8)	
40–64, <i>n</i> (%)	50 (14.12)	58 (16.38)	0.462
65–74, <i>n</i> (%)	62 (17.51)	72 (20.34)	
≥75, <i>n</i> (%)	219 (61.86)	207 (58.47)	
Charlson Comorbidity Index, Mean (SD)	1.35 (1.13)	1.21 (1.08)	0.111
Acute Myocardial Infarction, <i>n</i> (%)	17 (4.8)	12 (3.39)	0.343
Congestive Heart Failure, <i>n</i> (%)	105 (29.66)	102 (28.81)	0.804
Peripheral Vascular Disease, <i>n</i> (%)	27 (7.63)	23 (6.5)	0.557
Cerebrovascular Disease, <i>n</i> (%)	35 (9.89)	31 (8.76)	0.605
Dementia, <i>n</i> (%)	17 (4.8)	14 (3.95)	0.582
Rheumatoid Disease, <i>n</i> (%)	15 (4.24)	10 (2.82)	0.309

Table 3. Cont.

	Bronchiectasis	No Bronchiectasis	p-Value
Peptic Ulcer, n (%)	10 (2.82)	7 (1.98)	0.461
Mild Liver Disease, n (%)	27 (7.63)	18 (5.08)	0.166
Type 2 Diabetes Mellitus, n (%)	91 (25.71)	89 (25.14)	0.863
Hemiplegia or Paraplegia, n (%)	6 (1.69)	4 (1.13)	0.524
Renal Disease, n (%)	55 (15.54)	53 (14.97)	0.834
Cancer, n (%)	35 (9.89)	32 (9.04)	0.700
Moderate/Severe Liver Disease, n (%)	10 (2.82)	10 (2.82)	0.999
Metastatic Cancer, n (%)	23 (6.5)	19 (5.37)	0.525
AIDS, n (%)	4 (1.13)	6 (1.69)	0.524
Underwent Surgery, n (%)	100 (28.25)	102 (28.81)	0.868
Computerized Axial Tomography of Thorax, n (%)	59 (0.17)	36 (0.1)	0.011
Bronchial Fibroscopy, n (%)	9 (0.03)	4 (0.01)	0.162
Non-Invasive Mechanical Ventilation, n (%)	20 (0.06)	10 (0.03)	0.062
Invasive Mechanical Ventilation, n (%)	40 (0.11)	46 (0.13)	0.490
Dialysis, n (%)	6 (0.02)	11 (0.03)	0.220
Pressure Ulcer, n (%)	16 (0.05)	22 (0.06)	0.317
Length of Hospital Stay, Mean (SD)	27.05 (25.66)	29.58 (28.69)	0.321
(Median/Inter Quartile Range)	(20/24)	(22/25)	
In-Hospital Mortality, n (%)	71 (20.06)	90 (25.42)	0.088

As shown in Table S2, the prevalence of *P. aeruginosa* was higher among BQ patients with NV-VAP than among non-BQ patients (0.07% vs. 0.03%; $p = 0.028$).

3.3. Multivariable Logistic Regression Analysis of the Factors Associated with IHM Among Bronchiectasis Patients

Table 4 shows the result of the multivariable logistic regression analysis of the factors independently associated with IHM after CAP and NV-HAP among bronchiectasis patients.

Table 4. Multivariable analysis of factors associated with in-hospital mortality during admissions for community-acquired pneumonia (CAP) and non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) among patients with bronchiectasis.

	CAP	NV-HAP
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Male Sex	1.09 (0.93–1.28)	1.16 (0.63–2.12)
<40 Years Old	1	1
40–64 Years Old	1.51 (0.52–4.37)	
65–74 Years Old	2.82 (1.01–7.89)	0.22 (0.08–0.64)
≥75 Years Old	6.98 (2.53–19.25)	0.72 (0.35–1.49)
Congestive Heart Failure	1.71 (1.45–2.02)	
Dementia	1.79 (1.37–2.34)	
Cancer	1.53 (1.18–1.99)	
Moderate/Severe Liver Disease	2.26 (1.14–4.49)	
Metastatic Cancer	4.96 (3.46–7.1)	2.87 (1.08–7.61)
Non-Invasive Mechanical Ventilation	2.29 (1.6–3.26)	
Invasive Mechanical Ventilation	5.91 (3.71–9.4)	2.64 (1.14–6.1)
Dialysis	2.44 (1.26–4.72)	9.74 (1.33–71.29)
Pressure Ulcers	3.1 (2.01–4.76)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.66 (0.48–0.92)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.09 (0.01–0.61)	
Underwent Surgery	1.66 (1.1–2.49)	

Older age was associated with IHM in patients with CAP (vs. <40 years old, OR, 2.82; 95% CI, 1.01–7.89 for 65–74 years and OR, 6.98; 95% CI, 2.53–19.25 for ≥ 75 years). However, older age was associated with lower mortality in patients with NV-VAP (vs. <40 years old; OR, 0.22; 95% CI, 0.08–0.64).

The presence of metastatic cancer increased the probability of death in patients with CAP and NV-HAP. Invasive mechanical ventilation and dialysis were also associated with IHM in patients with CAP and NV-HAP.

In patients with CAP, the risk of death increased with the presence of congestive heart failure, dementia, cancer, and moderate or severe liver disease. Furthermore, patients with pressure ulcers who had undergone surgery had a high risk of IHM. However, patients with a code for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were also associated with lower mortality.

3.4. Sensitivity Analysis

Shown in Table S3 are the results of the multivariable logistic regression model using the entire database to assess the effects of BQ on the IHM among patients with CAP and NV-HAP. As can be seen, patients with a diagnosis of BQ and CAP had a lower probability of dying during their hospitalization than patients without BQ (OR 0.88; 95% CI 0.81–0.95).

4. Discussion

In the present study, we observed BQ in 3.97% of patients admitted with CAP and in 2.07% of those admitted with NV-HAP. However, the real prevalence of BQ in patients with pneumonia has not been studied in depth, and the results obtained to date are disparate, ranging from 3% to 24.6%, depending on the series analyzed [12,14,33–35]. These differences in the results can be explained in part by differences in method, patient characteristics, and diagnostic criteria. Polverino et al. [14] studied 3731 patients with CAP and reported BQ in 124 cases, with the diagnosis confirmed by high-resolution computed tomography in 111 (3%). In this study, as in ours, BQ patients were older, although, in contrast to our findings, CAP associated with BQ was more common in women and patients with more comorbid conditions. These discrepant results could be due to differences in the design of each study; therefore, it would be interesting to have wider-ranging studies based on similar methods that would enable us to analyze the epidemiological characteristics of patients and to compare them with data obtained in other countries.

The mean length of hospital stay of patients admitted with CAP was significantly greater in those who had BQ than in those who did not. BQ has been considered a risk factor for the presence of pathogens that are potentially resistant to antibiotics, such as *P. aeruginosa* [16–18]. The presence of BQ could lead to more frequent failures of initial empirical antibiotic therapy and more days of intravenous treatment, thus increasing hospital stay and associated costs. Regarding this point, a study by Scioscia et al. has seen how the microbiological isolation of *P. aeruginosa* is associated with the need for a longer cycle of antibiotic therapy even during exacerbations of BQ [36].

In-hospital mortality was lower in cases with CAP and BQ even though the patients were older, probably owing to the lower percentage of comorbidities in the group with BQ. No significant differences were observed with respect to comorbidities and IHM in NV-HAP when the presence of BQ was taken into account. However, Parrot et al. [15] found that the mortality of patients with HAP was associated with lung cancer and BQ.

Patients with BQ generally had to undergo more diagnostic procedures (computed tomography and fiberoptic bronchoscopy) than non-BQ patients, for various reasons. First, computed tomography is the diagnostic method of choice for BQ. In addition, the possibility of hemoptysis or processes requiring respiratory samples would probably be greater in these cases than in those where the patient did not have BQ. No differences were detected with respect to invasive ventilation. Non-invasive mechanical ventilation was used more frequently in patients with CAP and BQ, with no differences found in the case of the NV-HAP patients. Admission to the intensive care unit is uncommon in

patients with BQ, although data in this area are lacking [37,38]. Nevertheless, the frequency of such admissions is increasing, as reflected in the study by Navaratnam et al. [38], who recorded an annual 8% increase in admissions to the intensive care unit for patients with BQ.

With respect to microbiology results, pathogens were isolated more frequently in patients with CAP and BQ than in those without BQ. The most common causal agent was *S. pneumoniae*, followed by *P. aeruginosa*. These results are similar to those observed in previous studies, such as that by Polverino et al. [14], who evaluated the characteristics of exacerbations of BQ with emphasis on the presence of pneumonia. The authors found that the main causal agents of exacerbations of BQ in patients with and without pneumonia were *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, respectively. In the case of NV-HAP, *P. aeruginosa*—but not other pathogens—was highly frequent in the group with BQ. *P. aeruginosa* is clearly the most relevant pathogen in patients with BQ of any cause owing to its role in the prognosis of affected patients [39–41]. These data reinforce the importance of carrying out appropriate microbiology testing in patients with BQ and pneumonia, irrespective of severity or place of acquisition, in order to identify causal agents that are potentially resistant to the standard antibiotic regimens recommended for these processes and to reduce the number of therapeutic failures. Nevertheless, more studies are needed to better determine optimal diagnostic and treatment procedures in this subgroup of patients.

The determinants of greater mortality in patients with CAP and BQ were age, comorbidity (congestive heart failure, dementia, cancer, liver disease, metastasis, dialysis, and surgery), pressure ulcers, and mechanical ventilation. Isolation of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were considered protective factors. Given that all clinical guidelines and regulations recommend starting empirical treatment that always covers *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, the percentage of initial therapeutic failures will probably be smaller when these pathogens are the causal microorganisms. In cases of NV-HAP and BQ, the factors associated with increased IHM were an age range of 65–74 years, dialysis, metastasis, and invasive mechanical ventilation. Few studies evaluate general mortality indices in patients with BQ [32,33]. Particularly noteworthy is the study by Roberts et al. [42], who recorded 5700 deaths from BQ in England and Wales between 2001 and 2007, with an annual 3% increase in mortality owing to BQ. This important finding should lead us to think that the prognosis of BQ is not trivial but that associated mortality could be increasing.

The main strength of our study lies in its large sample size and standardized methodology, which remained constant throughout the study period. Furthermore, we have used a PSM method to make two initially different populations comparable and obtained results similar to those found in a sensitivity analysis using the entire population. Nevertheless, our study is subject to a series of limitations that should be taken into consideration when interpreting the results. First, a potential source of bias lies in the use of ICD-10 codes to identify patients hospitalized for BQ. Unfortunately, the validity of the BQ diagnosis using ICD-10 codes has not been assessed in the RAE-CMBD. Therefore, we are unable to confirm that the diagnosis of BQ in the discharge records is accurate. We did not have access to computerized axial tomography of thorax data and therefore cannot be sure that in each recorded case of BQ the diagnosis was attained according to current guidelines. However, other authors have suggested that as the diagnosis is usually made in a secondary care setting and requires a computerized axial tomography of thorax, it is unlikely that a diagnosis of BQ would be recorded by the discharging physician without confirmation from secondary care. [43,44] Our operational definitions for BQ have been utilized in other published studies [33,45–47] but to our knowledge have not been formally validated against a “gold standard” and thus their accuracy is still unknown. Secondly, the RAE-CMBD does not collect information on the type or duration of antibiotic therapy performed, and this certainly determines the patient’s outcome. Thirdly, we did not have data on the severity of the BQ, as this information is not collected in the database, and it can also influence the patient’s outcome. Finally, as we lack results of radiology and other clinical data, it is not possible to distinguish between admissions for CAP/NV-HAP and BQ versus those admitted for BQ exacerbations. However, in the database we have found that the code for BQ exacerbations (J47.1) was present in only

337 (3.29%) of patients with BQ and CAP and in 11 (3.11%) patients with BQ and NV-HAP. Therefore, in our opinion, if there is a codification error between BQ exacerbations and pneumonia, this would be of a small magnitude and unlikely to affect our conclusions. Furthermore, previous studies using administrative data have demonstrated the validity of pneumonia diagnosis when compared with clinical data [48,49].

Despite these limitations, the RAE-CMBD discharge has the advantage of being mandated by the National Public Health System and includes almost 100% of admissions in Spain. In addition, given that Spain is a large country with a public health system providing full, free-of-charge medical services to the entire population, patients come from a variety of socioeconomic categories, thus improving the external validity of the current results.

5. Conclusions

Patients with CAP and BQ have less comorbidity, lower IHM, and a longer mean length of stay than non-BQ patients. However, they had a higher number of isolated microorganisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. In patients with BQ and NV-HAP, no differences were observed with respect to comorbidity, in-hospital mortality, or mean length of stay, but these patients had a greater frequency of infection by *P. aeruginosa* than non-BQ patients. Predictors of IHM for both types of pneumonia among BQ patients included dialysis and invasive ventilation. Nevertheless, more studies with more accurate methodological approaches will be necessary before we can confirm our findings and further characterize this subgroup of patients.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2339/s1>, Table S1: ICD-10 codes for the clinical diagnosis and procedures used in this investigation; Table S2: Distribution of pneumonia pathogens in patients with and without bronchiectasis hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP), and non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) in Spain (2016-17), after propensity score matching. Table S3: Multivariable analysis of factors associated with in-hospital mortality during admissions for community-acquired pneumonia (CAP), and non-ventilator hospital-acquired pneumonia (NV-HAP) among patients with and without bronchiectasis.

Author Contributions: Conceptualization, G.S.-M., A.L.-d.-A. and J.d.M.-D.; formal analysis, F.P.-S. and V.H.-B.; methodology, R.J.-G., L.P.-M. and M.L.-H.; writing—original draft preparation, G.S.-M. and J.d.M.-D.; writing—review and editing, A.L.-d.-A., V.H.-B., M.L.-H.; F.P.-S.; R.J.-G. and L.P.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: Correvio Spain for providing translation and publication final support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vendrell, M.; de Gracia, J.; Oliveira, C.; Martínez, M.A.; Girón, R.; Maíz, L.; Cantón, R.; Coll, R.; Escribano, A.; Solé, A. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch. Bronconeumol* **2008**, *44*, 629–640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Martínez-García, M.A.; Maíz, L.; Oliveira, C.; Girón, R.M.; de la Rosa, D.; Blanco, M.; Cantón, R.; Vendrellh, M.; Polverino, E.; Pradosk, C.; et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch. Bronconeumol* **2018**, *54*, 79–87.
3. Hill, A.T.; Sullivan, A.L.; Chalmers, J.D.; Soyza, A.; Elborn, S.J.; Floto, A.R. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* **2019**, *74*, 1–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Polverino, E.; Goeminne, P.C.; McDonnell, M.J.; Aliberti, S.; Marshall, S.E.; Loebinger, M.R.; Murriss, M.; Cantón, R.; Torres, A.; Dimakou, K.; et al. European respiratory society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Weycker, D.; Edelsberg, J.; Oster, G.; Tino, G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* **2005**, *12*, 205–209. [[CrossRef](#)]

6. Quint, J.K.; Millett, E.R.; Joshi, M.; Navaratnam, V.; Thomas, S.L.; Hurst, J.R.; Smeeth, L. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* **2016**, *47*, 186–193. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lonni, S.; Chalmers, J.D.; Goeminne, P.C.; McDonnell, M.J.; Dimakou, K.; De Soyza, A.; Anthony De, S.; Polverino, E.; John, D.; Robert, R.; et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12*, 1764–1770. [[CrossRef](#)]
8. Gao, Y.; Guan, W.; Liu, S.; Wang, L.; Cui, J.J.; Chen, R.C.; Zhang, G.J. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirol* **2016**, *21*, 1376–1383. [[CrossRef](#)]
9. Oliveira, C.; Padilla, A.; Martínez-García, M.Á.; de la Rosa, D.; Girón, R.M.; Vendrell, M.; Borderías, L.; Polverino, E.; Martínez-Moragón, E.; Rajas, O.; et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch. Bronconeumol* **2017**, *53*, 366–374. [[CrossRef](#)]
10. De la Rosa, D.; Prados, C.; Quirós, S. Epidemiología actual y costes de las bronquiectasias. *Monogr. Arch. Bronconeumol* **2016**, *3*, 1–9.
11. Saynajakangas, O.; Keistinen, T. A bronchiectatic patient's risk of pneumonia and prognosis. *Cent. Eur. J. Public Health* **2009**, *17*, 203–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Sanchez-Muñoz, G.; López de Andrés, A.; Jiménez-García, R.; Carrasco-Garrido, P.; Hernández-Barrera, V.; Pedraza-Serrano, F.; de Miguel-Diez, J. Time trends in hospital admissions for bronchiectasis: Analysis of the spanish national hospital discharge data (2004 to 2013). *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0162282.
13. Polverino, E.; Rosales-Mayor, E.; Benegas, M.; Menendez, R.; Alcaraz-Serrano, V.; Ansotegui, E. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *J. Infect.* **2018**, *77*, 99–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Polverino, E.; Cilloniz, C.; Menendez, R.; Gabarrus, A.; Rosales-Mayor, E.; Alcaraz, V.; Silvia, T.; Josep, M.; Miquel, F.; Antoni, T.; et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *J. Infect.* **2015**, *71*, 28–36. [[CrossRef](#)]
15. Parrot, G.; Nebeya, D.; Kinjo, T.; Miyagi, K.; Haranaga, S.; Higa, F.; Tateyama, M.; Fujita, J. Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. *J. Infect. Chemother.* **2017**, *23*, 452–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Prina, E.; Ranzani, O.T.; Polverino, E.; Cillóniz, C.; Ferrer, M.; Fernández, L.; Bellacasa, J.P.d.I.; Menéndez, R.; Mensa, J.; Torres, A. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12*, 153–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Restrepo, M.I.; Babu, B.L.; Reyes, L.F.; Chalmers, J.D.; Soni, N.J.; Sibila, O.; Faverio, P.; Cilloniz, C.; Rodriguez, C.W.; Aliberti, S. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: A multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1701190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Ma, H.M.; Ip, M.; Woo, J.; Hui, D.S. Development and validation of a clinical risk score for predicting drug-resistant bacterial pneumonia in older Chinese patients. *Respirology* **2014**, *19*, 549–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. Available online: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (accessed on 7 March 2020).
20. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic. Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
21. Quan, T.P.; Fawcett, N.J.; Wrightson, J.M.; Finney, J.; Wyllie, D.; Jeffery, K.; Jones, N.; Shine, B.; Clarke, L.; Crook, D. Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998–2014. *Thorax* **2016**, *71*, 535–542. [[CrossRef](#)]
22. Chou, C.L.; Lee, W.R.; Yeh, C.C.; Shih, C.C.; Chen, T.L.; Liao, C.C. Adverse outcomes after major surgery in patients with pressure ulcer: A nationwide population-based retrospective cohort study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0127731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Krishnan, S.; Karg, P.E.; Boninger, M.L.; Brienza, D.M. Association between presence of pneumonia and pressure ulcer formation following traumatic spinal cord injury. *J. Spinal. Cord. Med.* **2017**, *40*, 415–422. [[CrossRef](#)]

24. Austin, P.C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar. Behav. Res.* **2011**, *46*, 399–424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. D'Agostino, R.B., Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat. Med.* **1998**, *17*, 2265–2281. [[CrossRef](#)]
26. Szklo, M.; Nieto, F.J. *Epidemiology: Beyond the Basics*; Jones & Bartlett Learning: Burlington, MA, USA, 2014.
27. Abdullah, A.; Eigbire, G.; Salama, A.; Wahab, A.; Awadalla, M.; Hoefen, R.; Alweis, R. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the national inpatient sample. *Clin. Cardiol.* **2018**, *41*, 910–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Wu, B.; Li, L.; Cheng, X.; Yan, W.; Liu, Y.; Xing, C.; Mao, H. Propensity-score-matched evaluation of under-recognition of acute kidney injury and short-term outcomes. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 15171. [[CrossRef](#)]
29. Song, J.U.; Kim, Y.H.; Lee, M.Y.; Lee, J. The association of prior hospitalization with clinical outcomes among patients admitted with pneumonia: A propensity score matching study. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 349. [[CrossRef](#)]
30. Kuo, T.H.; Yang, C.Y.; Lee, C.H.; Hsieh, C.C.; Ko, W.C.; Lee, C.C. Propensity score matched analysis comparing the clinical outcome of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli causing community-onset monomicrobial bacteremia. *Medicine (Baltimore)* **2017**, *96*. [[CrossRef](#)]
31. Kao, W.T.; Chang, C.L.; Lin, C.H.; Wu, S.L.; Lin, S.L.; Lung, F.W. Gender disparity in the risk of hypertension in subjects with major depressive disorder. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 541. [[CrossRef](#)]
32. Austin, P.C. Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat. Med.* **2011**, *30*, 1292–1301. [[CrossRef](#)]
33. Ringshausen, F.C.; de Roux, A.; Pletz, M.W.; Hämäläinen, N.; Welte, T.; Rademacher, J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: A population-based study of disease burden and trends. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e71109. [[CrossRef](#)]
34. Seitz, A.E.; Olivier, K.N.; Steiner, C.A.; Montes de Oca, R.; Holland, S.M.; Prevots, D.R. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest* **2010**, *138*, 944–949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Dupont, M.; Gacouin, A.; Lena, H.; Lavoué, S.; Brinchault, G.; Delaval, P.; Thomas, R. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest* **2004**, *125*, 1815–1820. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Scioscia, G.; Amaro, R.; Alcaraz-Serrano, V.; Gabarrús, A.; Oscanoa, P.; Fernandez, L. Clinical factors associated with a shorter or longer course of antibiotic treatment in patients with exacerbations of bronchiectasis: A prospective cohort study. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Alzeer, A.H.; Msod, M.; Bsha, S.J.; Shaik, S.A. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm. Med.* **2007**, *7*, 17. [[CrossRef](#)]
38. Navaratnam, V.; Muirhead, C.R.; Hubbard, R.B.; De Soyza, A. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *QJM* **2016**, *109*, 523–526. [[CrossRef](#)]
39. Martínez-García, M.A.; Soler-Cataluña, J.J.; Perpiña-Tordera, M.; Román-Sánchez, P.; Soriano, J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* **2017**, *132*, 1565–1572. [[CrossRef](#)]
40. Finch, S.; McDonnell, M.J.; Abo-Leyah, H.; Aliberti, S.; Chalmers, J.D. A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12*, 1602–1611.
41. Goeminn, P.C.; Scheers, H.; Decraene, A.; Seys, S.; Dupont, L.J. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir. Res.* **2012**, *13*, 21. [[CrossRef](#)]
42. Roberts, H.J.; Hubbard, R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir. Med.* **2010**, *104*, 981–985. [[CrossRef](#)]
43. Hill, A.T.; Routh, C.; Welham, S. National BTS bronchiectasis audit 2012: Is the quality standard being adhered to in adult secondary care? *Thorax* **2014**, *69*, 292–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. De Soyza, A.; Brown, J.S.; Loebinger, M.R. Bronchiectasis research & academic network. Research priorities in bronchiectasis. *Thorax* **2013**, *68*, 695–696. [[PubMed](#)]
45. Weycker, D.; Hansen, G.L.; Seifer, F.D. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron. Respir. Dis.* **2017**, *14*, 377–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

46. Seifer, F.D.; Hansen, G.; Weycker, D. Health-care utilization and expenditures among patients with comorbid bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease in US clinical practice. *Chron. Respir. Dis.* **2019**, *16*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Ford, E.S. Hospital discharges, readmissions, and ED visits for COPD or bronchiectasis among US adults: Findings from the nationwide inpatient sample 2001-2012 and nationwide emergency department sample 2006–2011. *Chest* **2015**, *147*, 989–998. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Wiese, A.D.; Griffin, M.R.; Stein, C.M.; Schaffner, W.; Greevy, R.A.; Mitchel, E.F., Jr.; Grijalva, C.G. Validation of discharge diagnosis codes to identify serious infections among middle age and older adults. *BMJ Open* **2018**, *8*, e020857. [[CrossRef](#)]
49. Barber, C.; Lacaille, D.; Fortin, P.R. Systematic review of validation studies of the use of administrative data to identify serious infections. *Arthritis. Care. Res. (Hoboken)* **2013**, *65*, 1343–1357. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral incluye cuatro trabajos originales. Todos son estudios observacionales y retrospectivos que aportan datos epidemiológicos sobre las hospitalizaciones por BQ en España a lo largo del tiempo y su influencia en otras patologías respiratorias de elevada prevalencia e impacto sanitario como la EPOC, el asma y las neumonías.

A continuación se desarrolla la discusión de los cuatro artículos de forma conjunta y, posteriormente, se hablará de la metodología del proyecto, incidiendo en las principales fortalezas y limitaciones del trabajo.

4.1. Discusión global de los proyectos

Durante el periodo estudiado, observamos un incremento significativo en la tasa de ingresos por BQ cuando éstas figuraban como diagnóstico secundario, a diferencia de cuando constituían el diagnóstico principal. En conjunto, se documentó una incidencia de 15,53 ingresos por 100.000 habitantes para los casos de BQ como diagnóstico principal y de 46,48 ingresos por 100.000 habitantes para los ingresos con BQ como diagnóstico secundario. En relación al aumento de incidencia de hospitalizaciones en pacientes con BQ como diagnóstico principal, el análisis de joinpoint reveló un cambio porcentual anual de 0,4% para ambos sexos, no siendo la diferencia significativa. En los pacientes con BQ como diagnóstico secundario, el cambio porcentual anual fue mayor para las mujeres (6,06%) que para los hombres (4,61%), siendo significativa para ambos sexos ($p < 0.05$). Este incremento en la incidencia a lo largo de los años también ha sido observado en estudios llevados a cabo en otros países^{18,19,21}. Sin embargo, las tasas de hospitalización

ofrecen resultados menos uniformes. Así, mientras que en EEUU fueron de 16,5 ingresos por 100.000 habitantes¹⁸, y en Hong Kong de 16,4 por 100.000 habitantes⁸⁶; en Alemania, la tasa anual de ingresos cuando las BQ eran el diagnóstico principal descendía hasta 1,8 por 100.000 habitantes y, cuando las BQ eran diagnóstico principal o secundario, aumentaba a 9,4 por 100.000 habitantes²¹. El incremento observado en el número de hospitalizaciones relacionadas con BQ podría implicar que ha habido un aumento en la prevalencia real de las mismas. Sin embargo, también podría explicarse por otros motivos, fundamentalmente la implementación de las técnicas de alta resolución de la TC, que han permitido diagnosticar formas menos graves o más silentes, que en otro tiempo hubieran pasado desapercibidas o hubieran sido diagnosticadas erróneamente como EPOC o como asma.

Independientemente de si las BQ eran el motivo fundamental del ingreso o no, esta patología fue más frecuente en varones, en contraste con los datos recogidos hasta la fecha en trabajos previos, donde la frecuencia era mayor en mujeres^{18,19,21}. No obstante, se apreciaba una tendencia a disminuir en los hombres a lo largo del tiempo. Teniendo en cuenta que hay una mayor prevalencia de tabaquismo y EPOC en varones, el hecho de que los ingresos con EPOC y BQ fueran muy frecuentes puede explicar en parte este resultado.

Al igual que en otros estudios, la incidencia aumentaba de forma significativa con la edad, aunque el porcentaje de casos disminuía con el tiempo en todos los grupos, excepto en los mayores de 80 años, donde la proporción se elevaba de forma significativa.

En nuestro trabajo, el diagnóstico secundario más frecuente cuando las BQ constituían el motivo fundamental de ingreso fue la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, diferente a lo publicado en otros estudios, como el de Seitz et al¹⁸, en el que

el diagnóstico secundario más frecuente fue la hemoptisis, seguido de la infección por *Pseudomonas* y la EPOC.

Al igual que en Alemania²¹, el diagnóstico principal, cuando las BQ constituían un diagnóstico secundario, fue la EPOC, descrito hasta en un 11,3% de los casos. La asociación entre BQ y EPOC se ha puesto de relieve hace poco más de una década, y es cada vez más estudiada^{87,88}. Se ha observado que la prevalencia de las BQ diagnosticadas mediante TC se encuentra en torno al 50% en la EPOC moderada-grave⁸⁹⁻⁹¹. Así mismo, en un trabajo llevado a cabo por Martínez-García et al⁵⁵, se intentaron analizar cuáles eran los factores de riesgo para desarrollar BQ en un grupo de pacientes con EPOC moderada-grave, siendo la presencia de obstrucción severa al flujo aéreo, un cultivo de esputo positivo para un MPP y presentar un ingreso por exacerbación en el año previo, los principales factores relacionados. Es importante tener en cuenta este nexo entre EPOC y BQ en la práctica clínica diaria, ya que la presencia de las mismas en los pacientes con EPOC implica un manejo terapéutico específico y ensombrece el pronóstico.

El asma bronquial como diagnóstico secundario fue menos frecuente. En teoría, el diagnóstico de asma puede tanto preceder como seguir al de BQ. La obstrucción de las vías respiratorias por tapones mucosos y la disminución del aclaramiento mucociliar en pacientes asmáticos favorece el desarrollo de las infecciones respiratorias de repetición, predisponiendo así a la aparición de lesiones en el árbol bronquial, que se pueden perpetuar. Por otro lado, las vías respiratorias ectásicas favorecen la aparición de hiperreactividad bronquial⁹². En otros estudios, se ha encontrado una mayor incidencia de asma en pacientes con BQ⁶.

En este trabajo se evaluó también la presencia de BQ en los ingresos hospitalarios por las patologías de las vías aéreas más prevalentes, encontrando la presencia de las

mismas en el 5% de las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC, en el 3% de los ingresos por exacerbación de asma bronquial, en el 4% de los ingresos por neumonía adquirida en la comunidad y en el 2% de las neumonías intrahospitalarias no asociadas a la ventilación mecánica. En todos ellos, las BQ eran más frecuentes en los varones y en los ancianos, excepto en el caso de las hospitalizaciones por asma, donde las BQ eran más frecuentes en las mujeres.

La frecuencia de BQ asociadas a EPOC que se ha documentado en estudios previos ofrece resultados muy dispares, que oscilan entre el 4 y el 72%^{56,93}. Esta amplia variabilidad puede explicarse, al menos en parte, por la diferente metodología de los estudios, las características de los pacientes incluidos o los criterios diagnósticos empleados. Cabe destacar un meta-análisis llevado a cabo por Yingmeng et al⁹⁴, en el que se encontró una prevalencia de BQ en la EPOC del 54,3%. En dicho trabajo, los pacientes debían cumplir el diagnóstico de EPOC según los criterios de la normativa GOLD⁹⁵ y el diagnóstico de BQ debía estar confirmado mediante TC. Al igual que en nuestro estudio, los pacientes con EPOC y BQ tenían mayor edad y eran más frecuentemente hombres.

La prevalencia de las BQ en el asma también ha sido analizada, con resultados igualmente heterogéneos, que fluctúan desde el 2 al 80%, según la metodología empleada. Se han hallado valores similares al nuestro en otros trabajos^{60,96}: En el estudio llevado a cabo por Kang et al, revisaron 2.270 casos de asma, encontrándose la presencia de BQ en el 2,2%. De igual forma, en el trabajo de Oguzulgen et al, se estudiaron 1.680 pacientes asmáticos, observándose una prevalencia para las BQ del 3%. Es importante, a la hora de valorar estos resultados, tener en cuenta que no se realizó TC a todos los pacientes, lo cual podría contribuir a infraestimar el diagnóstico. En un trabajo con metodología similar a este, llevado a cabo por Xie et al⁹⁷, se analizaron los ingresos por asma bronquial de acuerdo con la presencia o no de BQ, detectándose la presencia de las mismas en un

19,7% de los casos. La prevalencia de BQ en el asma es mayor en aquellos trabajos en los que se ha realizado una TC de alta resolución a todos los pacientes^{59,63,98}. No obstante, cabe destacar que estos estudios se han efectuado en pacientes con asma grave o no controlada, donde parece ser más frecuente la presencia de BQ.

La prevalencia real de las BQ en los pacientes con neumonía no ha sido estudiada en profundidad y los resultados en este caso también varían, desde el 3 al 24.6%^{18,21,66}, según las series analizadas y la metodología empleada. En el trabajo de Polverino et al⁶⁶ se estudiaron 3.731 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, describiéndose la existencia de BQ en 124 casos y confirmándose dicho diagnóstico en 111 (3%), mediante la realización de una TCAR. En este trabajo, al igual que en el nuestro, los pacientes con BQ eran más mayores; sin embargo, las neumonías asociadas a BQ eran más frecuentes en mujeres y en pacientes con mayor comorbilidad, a diferencia de lo observado por nosotros. Probablemente, los distintos resultados puedan deberse a las diferencias en cuanto al diseño del estudio, por lo que sería de interés disponer de estudios más amplios y con metodologías similares, que nos permitieran analizar las características epidemiológicas de estos pacientes y compararlas con los datos obtenidos en otros países.

La comorbilidad en los ingresos por BQ, medida por el índice de Charlson, aumentaba a lo largo de los años, lo que parece razonable y acorde con el ascenso en la edad media de los pacientes ingresados por BQ. Por otro lado, en las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC, por agudización de asma o por neumonía, la presencia de BQ se relacionaba con una menor comorbilidad, excepto en los casos de crisis asmáticas, en los que la comorbilidad fue más elevada en el subgrupo con BQ concomitantes. En el caso de la EPOC, estos resultados no se corresponden con lo observado en otros estudios, en los que se ha encontrado una relación entre la presencia de BQ en la EPOC con un menor índice de masa corporal y un mayor número de comorbilidades⁹⁹.

Desde el punto de vista microbiológico, se incrementó el número de casos en los que se documentaba la infección por *Pseudomonas aeruginosa* a lo largo del periodo estudiado. Probablemente esto no signifique que exista un aumento real en el número de infecciones por *Pseudomonas*, sino más bien una mayor conciencia de la importancia de este microorganismo, dadas las implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento que puede conllevar su presencia^{41,100}. A su vez, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en las hospitalizaciones por EPOC, asma o neumonías fue siempre más frecuente cuando estas patologías asociaban BQ. En este sentido, la asociación entre la presencia de MPP, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, y la existencia de BQ en los pacientes con asma o EPOC, ha sido descrita con anterioridad en estudios previos^{94, 101-105}. En el caso de las neumonías, se observó una mayor frecuencia de aislamientos microbiológicos en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y BQ frente a aquellos sin BQ. El agente causal más frecuente fue *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. Estos resultados son similares a los observados en trabajos previos, como en el de Polverino et al⁶⁶, en el que se evaluaron las características de las exacerbaciones de BQ atendiendo a la presencia de neumonía. En dicho estudio los principales agentes causales de las exacerbaciones de BQ con y sin neumonía fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* respectivamente. En las neumonías intrahospitalarias no asociadas al ventilador, se identificó con mayor frecuencia la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo con BQ, pero no de otros patógenos. Es evidente que *Pseudomonas aeruginosa* constituye el patógeno más relevante en los pacientes con BQ de cualquier etiología, por la influencia que tiene en el pronóstico de estos pacientes^{22,106}. Todos estos datos deben reforzar la importancia de llevar a cabo una adecuada investigación microbiológica en los pacientes con BQ, con el fin de identificar posibles agentes causales resistentes a las pautas

habituales de tratamiento antibiótico recomendadas y reducir el número de fracasos terapéuticos. No obstante, se necesitan más estudios en este sentido para documentar mejor los procedimientos diagnósticos y de tratamiento más recomendables en estos subgrupos de pacientes.

La estancia media disminuye durante el periodo estudiado, tanto para las BQ como causa fundamental del ingreso, como para las BQ como diagnóstico secundario, lo que parece razonable y acorde con la trayectoria habitual de la mayor parte de las patologías respiratorias, en las que la estancia media tiende a reducirse hoy en día. Sin embargo, el coste de la hospitalización, disminuye solo en el grupo de BQ como diagnóstico principal, aumentando en el segundo. Este incremento en el coste cuando las BQ son un diagnóstico secundario, podría guardar relación con el tipo de patología y con la gravedad del diagnóstico principal en cada caso. Como se ha comentado anteriormente, uno de los principales motivos de ingreso, cuando las BQ son un diagnóstico secundario, es la EPOC. Generalmente estos pacientes van a presentar una enfermedad más evolucionada y en estadios más graves, lo que contribuiría a un mayor consumo de recursos y, por tanto, a un aumento del gasto sanitario. Existen pocos trabajos que analicen la carga económica que suponen las BQ^{5,20,25}, aunque los datos disponibles hasta el momento parecen indicar que suponen un gasto sanitaria significativo, aunque poco apreciado hasta la fecha por los servicios de salud. Tanto en las exacerbaciones de EPOC como en las agudizaciones asmáticas, la estancia media, el coste y el número de reingresos fue superior en los pacientes con BQ en comparación con aquellos sin esta enfermedad. En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, la estancia media también fue significativamente mayor en el subgrupo con BQ, no habiéndose analizado el coste ni los reingresos. Las BQ se han considerado un factor de riesgo para la presencia de patógenos potencialmente resistentes a antibióticos, como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*⁶⁸⁻⁷⁰. Su presencia

podría favorecer una mayor frecuencia de fracasos en el tratamiento antibiótico empírico inicial y un mayor número de días de tratamiento intravenoso, lo que se traduciría en un aumento del tiempo de estancia hospitalaria y del coste de la misma.

Dentro del estudio, se investigó la realización durante el ingreso de dos procedimientos diagnósticos, la TC torácica y la broncoscopia, observando un aumento de los TC y un descenso de las fibrobronoscopias llevadas a cabo a lo largo de los años. No obstante, al observar los ingresos por EPOC, asma o neumonías, ambas pruebas diagnósticas fueron significativamente más frecuentes cuando dichas patologías tenían BQ asociadas. Entre las razones que pueden justificar estos resultados se encuentra, en primer lugar, el hecho de que la TC es el método de elección para el diagnóstico de las BQ y, en segundo lugar, la mayor posibilidad de aparición de hemoptisis o de procesos infecciosos que requieran la recogida muestras respiratorias en estos casos, en comparación con aquellos en los que no hay BQ asociadas.

En cuanto al empleo de ventilación mecánica, disminuye la ventilación mecánica invasiva a lo largo del tiempo y, paralelamente a este hecho, aumenta la utilización de la ventilación mecánica no invasiva. Tanto en las exacerbaciones de EPOC como en las de asma, la ventilación invasiva fue más frecuente en aquellos sin BQ. La mayor edad y la peor función pulmonar de los pacientes con BQ puede contribuir a que, en algunos casos, se establezca la ventilación no invasiva como techo terapéutico, descartándose un manejo más agresivo. La ventilación no invasiva fue más frecuente en las exacerbaciones de asma y en los casos de neumonía adquirida en la comunidad que asociaban BQ, no encontrando diferencias significativas en las exacerbaciones de EPOC. Los ingresos en una unidad de cuidados intensivos (UCI) son poco comunes en los pacientes con BQ y existe escasa literatura al respecto^{107,108}. No obstante, su frecuencia está en aumento, como se refleja

en el estudio llevado a cabo por Navaratnam et al⁴¹, en el que se observó un incremento anual de los ingresos en la UCI de un 8% para los pacientes con BQ.

Al igual que en otros estudios¹⁸, la mortalidad intrahospitalaria para las BQ fue baja y present una tendencia a disminuir a lo largo de los años. Los factores relacionados con el aumento del riesgo de muerte intrahospitalaria fueron: la edad, el sexo masculino, el hecho de ser no fumador, la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y un índice de comorbilidad de Charlson aumentado. El hecho de que no fumar se relacione con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria puede llevar a confusión. Sin embargo, podría explicarse teniendo en cuenta que los pacientes más graves o con patologías más evolucionadas, son los que generalmente han abandonado el hábito tabáquico o nunca han llegado a fumar, precisamente por la gravedad de su proceso de base. En cualquier caso, los datos disponibles hasta la fecha parecen indicar que la mortalidad intrahospitalaria es baja.

En nuestro análisis, la mortalidad intrahospitalaria dentro de las exacerbaciones de EPOC fue menor en el subgrupo con BQ. Sin embargo, en estudios previos se ha observado que el riesgo de mortalidad en la EPOC se incrementa de forma significativa en presencia de las mismas^{55,102,103}. Es posible que, debido a su mayor riesgo, los pacientes con EPOC y BQ pueden buscar atención médica antes, ser ingresados en el hospital con una menor gravedad y recibir más atención de los médicos, lo que podría justificar los resultados encontrados en nuestro estudio. No obstante, en otros dos trabajos, uno realizado sobre 406 pacientes con EPOC con exacerbación grave⁹⁹ y otro sobre 338 pacientes sin exacerbaciones previas¹⁰⁹, no se ha encontrado relación entre la presencia de BQ y un aumento de la mortalidad. Un razonamiento similar se puede atribuir a lo observado en los ingresos por neumonías, en los que la mortalidad fue menor en los grupos con BQ concomitantes. Sin embargo, en el caso de las exacerbaciones de asma

bronquial, la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en aquellos que tenían BQ, lo que parece lógico, al tratarse de pacientes generalmente con enfermedades más evolucionadas, con mayor comorbilidad y de mayor edad.

Al analizar los factores relacionados con la mortalidad en los ingresos por EPOC, asma y neumonías cuando asociaban BQ, encontramos bastantes similitudes. En las tres patologías la edad, la comorbilidad y el empleo de la ventilación mecánica resultaron factores relacionados con una mayor mortalidad. En el caso de los pacientes con EPOC y BQ, los reingresos y la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* también se asociaron a una mayor mortalidad. En los pacientes asmáticos, se añaden a las variables mencionadas anteriormente los reingresos y la infección por *Aspergillus*, como factores predictores de mayor mortalidad. En los ingresos por neumonía adquirida en la comunidad, otro factor determinante de mayor mortalidad fue la presencia de úlceras por presión. A su vez, el empleo de TC y el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* se mostraron como factores protectores. Teniendo en cuenta que en todas las normativas y guías clínicas se recomienda iniciar un tratamiento empírico que cubra siempre *Streptococcus pneumoniae* y, por añadidura, *Haemophilus influenzae*; es probable que el porcentaje de fracasos terapéuticos iniciales sea menor cuando estos patógenos son los microorganismos causales. En los casos de neumonías intrahospitalarias no asociadas a la ventilación, los factores relacionados con un aumento en la mortalidad fueron el rango de edad entre 65 y 74 años, la diálisis, la presencia de metástasis y el empleo de ventilación mecánica invasiva.

Existen pocos trabajos que evalúen los índices de mortalidad generales en los pacientes con BQ²². Cabe destacar el trabajo llevado a cabo por Roberts et al²³, en el que recogen 5.700 fallecimientos por BQ en Gales e Inglaterra durante el periodo comprendido entre 2001 y 2007, observándose un incremento en la mortalidad debida a

BQ en la población, a un ritmo de un 3% anual. Estos resultados deben hacernos pensar que el pronóstico de esta patología no es banal, sino que su mortalidad podría ir en aumento. Por ello, resulta necesario tener siempre en mente esta entidad dentro del diagnóstico diferencial cuando abordamos un paciente que consulta por un problema respiratorio.

En el caso de los ingresos por exacerbación de EPOC y de asma bronquial con BQ, se evaluaron las diferencias por género. En el caso de los pacientes con EPOC con BQ, nuestro estudio evidenció que la gran mayoría de las exacerbaciones ocurrieron en hombres (más del 85%). Sin embargo, otros trabajos han descrito que las mujeres pueden ser más susceptibles a las exacerbaciones¹¹⁰. Esta discrepancia de género también ha sido descrita por otros autores¹¹¹. Además, observamos varias diferencias entre hombres y mujeres. En el caso de los hombres, hubo un aumento a lo largo del tiempo de la prevalencia, la edad, la comorbilidad, el número de TC de tórax realizados y el porcentaje de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. Las comorbilidades también fueron aumentando con el tiempo en las mujeres, pero la edad media tendió a disminuir y no se observaron diferencias significativas para la prevalencia de ingresos, el uso de TC, o el porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*. Estos hallazgos podrían ser explicados por el menor número de mujeres evaluadas. Por lo tanto, parece razonable realizar estudios adicionales con mayor número de mujeres para extraer conclusiones sobre este punto. La duración media de la estancia hospitalaria y el coste disminuyeron durante el período de estudio en ambos sexos. También se redujo la mortalidad intrahospitalaria y el número de reingresos en estos enfermos, al igual que se ha descrito en otros estudios de pacientes con EPOC¹¹³.

En los ingresos por agudización asmática con BQ asociadas, la prevalencia aumentó significativamente durante el periodo de tiempo estudiado en ambos géneros, al

igual que la edad y la comorbilidad. En otros trabajos se han encontrado resultados similares, como el de Xie et al⁹⁷. Este aumento podría explicarse en parte por la existencia de un mayor conocimiento sobre esta patología, la mayor longevidad de la población y el aumento en el empleo de la TC para diagnosticar las BQ.

4.2. Discusión del método

Los cuatro trabajos incluidos en esta tesis son estudios observacionales y retrospectivos. Para su desarrollo se ha utilizado como fuente de datos la información procedente del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)¹¹³. Se trata de una base de datos clínico-administrativa que deben cumplimentar las unidades de codificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud español a partir de la información reflejada en el informe de alta hospitalaria.

El CMBD¹¹⁴ fue propuesto por el Consejo Interterritorial en base al “European Minimum Basic Data Set”, con la intención de normalizar y resumir la información clínica en los hospitales del sistema sanitario español. Recoge un conjunto mínimo de datos, entre los que cabe destacar variables demográficas, como la edad y el sexo; la comorbilidad, medida por el índice de Charlson¹¹⁵, el diagnóstico principal y los secundarios; los procedimientos diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo; la estancia media; el destino al alta o el reingreso en los siguientes 30 días. A cada diagnóstico se le asigna un grupo relacionado con el diagnóstico (GRD), que se establece en base a la codificación internacional de enfermedades (CIE). La empleada hasta el año 2015 es la CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica)¹¹⁶. Esta clasificación se emplea en la mayoría de los hospitales de Europa y de

Estados Unidos, lo que nos permite realizar comparaciones entre los trabajos de investigación llevados a cabo en diferentes países.

Una de las principales fortalezas de este estudio es la potencia estadística que le confiere su enorme tamaño muestral, ya que el CMBD es la base de datos más amplia que disponemos en nuestro sistema sanitario. La información obtenida a partir de los datos almacenados en esta base nos puede servir de orientación para formular preguntas científicas de relevancia para nuestra actividad asistencial. A su vez, al ser de obligado cumplimiento por los hospitales, se van a registrar los datos de aproximadamente el 98% de los centros españoles, quedando un porcentaje de ingresos sin codificar tan reducido que no tendría impacto sobre los resultados obtenidos en los estudios que se lleven a cabo. Por otro lado, al recoger los datos anualmente, podemos analizar la evolución de diferentes características de una misma patología con el paso del tiempo, como es el caso del presente estudio.

El CMBD constituye una buena herramienta para poder evaluar la multimorbilidad y el paciente pluripatológico, que tanta importancia tiene en la época actual. A su vez aporta información en cuanto a la gestión de recursos sanitarios (mortalidad intrahospitalaria, estancia media, etc) y puede servirnos para comparar las actuaciones médicas entre diferentes zonas o incluso entre diferentes países.

No obstante, nuestro estudio contiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Una de las limitaciones más importantes, inherente al CMBD, es el riesgo de infracodificar variables, ya que no pueden incluirse más de 15 diagnósticos secundarios, lo que podría contribuir a no recoger todas las variables o antecedentes en aquellos pacientes con más pluripatología. Por otra parte, dado que se

basa en los datos reflejados en el informe de alta, si no se añaden en el mismo todos los aspectos relevantes, es probable que no queden incluidos en el CMBD posteriormente.

Otra fuente potencial de sesgo proviene del uso de códigos de diagnóstico CIE-9-MC para identificar a los pacientes hospitalizados por BQ. La principal preocupación de utilizar códigos de enfermedades es que la precisión del diagnóstico resulta cuestionable. Al no ser posible verificar que todos los pacientes diagnosticados de BQ tuvieran un TC que lo confirmase, el diagnóstico podría estar tanto infraestimado como supraestimado. Por otra parte, los resultados reflejados se encuentran limitados a las variables codificadas, por lo que existen datos relevantes que no pueden ser incluidos, como la severidad de la enfermedad, determinados tratamientos o el tiempo de evolución. Su análisis hubiera podido reflejar de una forma más realista el impacto sanitario total de la enfermedad.

Por último, esta metodología no permite ofrecer datos sobre mortalidad después del ingreso hospitalario, ya que los datos recopilados se ciñen exclusivamente a la mortalidad durante la hospitalización.

5. CONCLUSIONES

- Se ha observado un aumento en la prevalencia de ingresos por BQ en España entre 2004 y 2013, pero solo cuando estas se codifican como diagnóstico secundario. Este incremento es más significativo en la población de mayor edad, concretamente en los pacientes mayores de 80 años.
- En las exacerbaciones de EPOC con BQ, el número de ingresos ha aumentado entre los hombres, pero no se han encontrado diferencias significativas entre las mujeres. Sin embargo, en las exacerbaciones de asma bronquial con BQ asociadas, el aumento en la prevalencia de los ingresos no ha mostrado diferencias significativas entre ambos sexos.
- En nuestro trabajo, se ha constatado de nuevo la estrecha relación que mantienen las BQ con la EPOC, siendo éste el diagnóstico principal más frecuente cuando las BQ formaban parte de los diagnósticos secundarios. Por otra parte, la estancia media y la mortalidad intrahospitalaria han disminuido en estos pacientes.
- En las exacerbaciones de EPOC no se han detectado diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en función de la presencia o no de BQ. En el subgrupo de pacientes con BQ, los factores predictores de una mayor mortalidad son la edad, la comorbilidad, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, el empleo de ventilación mecánica y los reingresos.
- En los ingresos por exacerbación de asma bronquial, la presencia de BQ es más frecuente entre las mujeres, en los pacientes ancianos y en aquellos con más comorbilidad. Además su presencia se relacionaba con una mayor tasa de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y un aumento de la estancia media, los costes y el número de reingresos.

- En las hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad o por neumonía nosocomial no relacionadas con el ventilador con BQ asociadas existe un mayor número de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* que en el subgrupo sin BQ concomitantes. En ambos tipos de neumonías, la necesidad de diálisis y el empleo de ventilación mecánica invasiva son factores predictores de mortalidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Maíz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44 (11):629-40.
2. Martínez-García MA, Maíz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol* 2018;54(2):79:87.
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*, 74 (2019), pp. 1-69.
4. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
5. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005;12:205-209.
6. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186-193.
7. Olveira C, Doña E y de la Cruz JL. Diagnóstico por la imagen en las bronquiectasias. En: Martínez García MA, editor. *Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística*. Zaragoza: Neumología y Salud SL, 2008. pp 47-71.
8. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5: 233-47.
9. Cookson HA, Mason GA. Bronchiectasis-a fatal disease. *Edin Med J* 1938; 45: 844-54.

10. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969-978.
11. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6:437-44.
12. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6-15.
13. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58.
14. Martínez-García MA, Maíz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa para el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol* 2018;54:88-98.
15. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med.* 1997 Aug;91(7):395-8.
16. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child.* 2005 Jul;90(7):737-40.
17. Hospital Episode Statistics 2002-2003. Department of Health. NHLBI. UK; 203-2004.
18. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in de United States, 1993-2006. *Chest* 2010; 138(4):944-9.
19. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012;142(2):432-9.

20. Joish VN, Spilsbury- cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):299-304.
21. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One*. 2013;8(8):e71109.
22. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S and Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective crosssectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respiratory Research* 2012, 13:21.
23. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* 2010;104(7):981-5.
24. Loebinger MR, Wells AV, Hansell, DM, Chinyanganya N, Doveraj A, Master M, et al. Mortality in bronchiectasis: a longterm study assessing the factor influencing survival. *Eur Respir J*.2009; 34:83-9.
25. De la Rosa D, Martínez-García MA, Olveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016, pii: 1479972316643698.
26. De la Rosa D, Prados C, Quirós S. Epidemiología y costes de las bronquiectasias. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2016;3(1):1-9.
27. Fuschillo S, de Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: Cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;31:396–406.

28. Vendrell M. Definición, fisiopatología y etiología de las bronquiectasias. En: Martínez García MA, editor. Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Zaragoza: Neumología y Salud SL, 2008. pp 15-24.
29. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill A, Crooks S and Campbell E. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax*. 2001 May; 56(5): 366–372. Doi: 10.1136/thorax.56.5.366.
30. Gao Y, Guan W, Liu S, Wang L, Cui JJ, Chen RC, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*. 2016;21:1376–83.
31. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277-84.
32. Shoermark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1163-70.
33. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1764–70.
34. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366–74.
35. Marostica PJC, Fischer GB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. *Paediatr Respr Rev*- 2006;7:275-80.
36. De Gracia J, Vendrell M, Álvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004 Jun;4(6):745-53. Doi: 10.1016/j.intimp.2004.02.011.

37. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum color: A useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Resp J*. 2009;34:361–4.
38. Girón RM, Hoyos N, Sánchez-Cuellar S. Aspectos clínico-funcionales de las bronquiectasias. En: Martínez García MA, editor. *Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística*. Zaragoza: Neumología y Salud SL, 2008. pp 29-43.
39. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995 Oct;108(4):955-61.
40. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006 Dec;100(12):2183-9.
41. Martínez-García M, Soler J, Perpiñá M, Román-Sánchez P y Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132:1565-72.
42. Grenier P, Maurice F, Musset D, Menu Y, Nahum H. Bronchiectasis; assessment by thin-section CT. *Radiology*. 1986;161:95-9.
43. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Airways diseases. En: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editores. *High resolution CT of the lung*. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 467–546.
44. Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT Findings with Clinical Evaluations in 261 Patients with Symptomatic Bronchiectasis. *AJR*. 1999;173:53-8.
45. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: Limited value in distinguishing between. *Eur Respir Mon*. 2011;52:44–67.

46. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin section CT. *Radiology* 191; 179: 783-88.
47. Martínez-García MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón R, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis. The FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357-67. 3.
48. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576-85. 4.
49. Cantón R, Gómez E, Fernández-Olmos A. Aspectos microbiológicos de las bronquiectasias. El problema de la *Pseudomonas aeruginosa*. En: Martínez García MA, editor. *Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística*. Zaragoza: Neumología y Salud SL, 2008. pp 73-93.
50. King P, Holdsworth S, Freezer N and Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J*. 2006; 36:729-37.
51. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1229-33.
52. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741-50.
53. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545-602.

54. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53:324-35.
55. Martínez-García MA, De la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán Serra P, Agramunt M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187:823–31.
56. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:1401-14.
57. Park JW, Hong YK, Kim CW, Kim DK, Choe KO, Hong CS. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997 May-Jun;7(3):186-92.
58. Paganin F, Séneterre E, Chanez P, Daurés JP, Bruel JM, Michel FB, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan;153(1):110-14.
59. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J.* 2018 Mar;12(3):1212-18.
60. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbations. *Tuberc Respir Dis* 2014;77(5):209-14.
61. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(8):769-73.

62. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009 Dec;136(6):1521-1528.
63. Padilla-Galo A, Olveira C, Fernández de Rota-Garcia L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018 Mar 16;19(1):43.
64. Säynäjäkangas O, Keistinen T. A bronchiectatic patient's risk of pneumonia and prognosis. *Cent Eur J Public Health*. 2009 Dec;17(4):203-6.
65. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansotegui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *J Infect*. 2018 Aug;77(2):99-106.
66. Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, Gabarrus A, Rosales-Mayor E, Alcaraz V, et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *J Infect*. 2015 Jul;71(1):28-36.
67. Parrot G, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F y cols. Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. *J Infect Chemother* 2017;23(7):452-458.
68. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernández L, et al. Risk Factors Associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):153-160.
69. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2018 Aug 9;52(2):1701190.

70. Ma HM, Ip M, Woo J, Hui DS. Development and validation of a clinical risk score for predicting drug-resistant bacterial pneumonia in older Chinese patients. *Respirology*. 2014 May;19(4):549-55.
71. De Gracia J, Álvarez A. Tratamiento de las bronquiectasias en fase estable. En: Martínez García MA, editor. *Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística*. Zaragoza: Neumología y Salud SL, 2008. pp 95-112.
72. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004197.
73. Orriols R, Hernando R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;90:299–305.
74. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:382–93.
75. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251–9. 16.
76. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1260–7. 17.
77. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380: 660–7.

78. Goyal V, Chang AB. Combined inhaled corticosteroids and long acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD010327.
79. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Supl 1):250S-9S.
80. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98:774–8.
81. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Resp Med.* 2006;100:191-201.
82. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD001289.
83. Kellet F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011;105:1831–5.
84. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:297–304.
85. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Giron R, Maiz L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: The E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:275–84.
86. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8 (6):691-702.
87. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol,* 2010;46(Supl 3):11-17.

88. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*.2011;140(5):1130-7.
89. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400-7.
90. Donat Y, Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Perpiná Tordera M, Román Sánchez P. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:60.
91. García Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;34:1072-8
92. GoeminnePC, De Soyza A. Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents. *Eur Respir J* 2016; 47:10–3.
93. Theerasuk Kawamatawong, Jitsupa Onnipa, Thitiporn suwatanapongched. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *International Journal of COPD* 2018;13 761–769.
94. Yingmeng Ni, Guochao Shi, Youchao Yu, Jimin Hao, Tiantian Chen, Huihui Song. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1465-75.
95. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 [consultado 20 Ene

- 2020]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
96. Oguzulgen K, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007;100:468-471.
97. Xie H, Chen P, Liu L. Analysis of bronchiectasis in hospitalized asthmatic patients: 10 years experience of a single center. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019 Apr 23;99(16):1210-1215.
98. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, et al. Bronchiectasis y severe asthma. Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120 (2018):409-413.
99. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014; 11:605-14.
100. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):974-9.
101. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:103.
102. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep*. 2015; 5:10961.
103. Du Q, Jn J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2016; 11:e0150532.

104. Jianmin Jin, Wenling Yu, Shuling Li, Lijin Lu, Xiaofang Liu, Yongchang Sun. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e4219.
105. Mao B, Yang J-W, Lu H-W and Xu J-F. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J* 2016;47:1680-1686.
106. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1602-11.
107. Alzeer AH, Msod M, Bsha SJ, Shaik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med* 2007;7:17.
108. Navaratnam V, Muirhead CR, Hubbard RB, De Soyza A. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *QJM*2016 Aug;109(8):523-6.
109. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, Mali WP, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015; 70:725-31.
110. Kopturk N, Kilic H, Baha A, Lee SD, Jones PW. Sex difference in chronic obstructive lung disease. Does it matter? A concise review. *COPD*. 2016; 13:799–806.
111. Kawamatawong T, Onnipa J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *International Journal of COPD* 2018: 13 761–769.
112. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Puente Maestu L, Ramírez García L, et al. Readmissions following an initial

- hospitalization by COPD exacerbation in Spain from 2006 to 2012. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):489-96.
113. El Gobierno de España Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Explotación estadística del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios. Nota metodológica. Norma estatal. Disponible en: www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NORMAGR2011/norma_estatal_2011_notas_metod.pdf. Acceso octubre 2020.
114. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD, <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001>. Acceso febrero 2017.
115. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 613–619.
116. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión. Modificación clínica. 1994.

7. ANEXOS

D. José Luis del Barrio Fernández, como Secretario del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICA que:

El Proyecto de Investigación con el título: **“TENDENCIAS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON BRONQUIECTASIAS ASOCIADAS A OTRAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS”** y cuya investigadora principal es doña Gema Sánchez Muñoz, **NO NECESITA** certificado del Comité Ética de la Investigación dada la naturaleza de dicha investigación al encontrarse dentro de lo expuesto en el segundo párrafo del punto 5 de la Orden SAS /3470/2009 de 16 de diciembre y no hallarse dentro de los supuestos establecidos en el artículo 2.e) de la Ley 14/2007, de 3 de junio, de Investigación Biomédica.

Móstoles, 21 de junio de 2018

Fdo.: José Luis del Barrio Fernández





REGISTRO DE ACTIVIDAD DE ATENCIÓN SANITARIA ESPECIALIZADA
(RAE-CMBD)

SOLICITUD DE EXTRACCIÓN DE DATOS – COMPROMISO DE
CONFIDENCIALIDAD

Este documento consta de dos partes:

- A) Solicitud de extracción
- B) Compromiso de confidencialidad.

El documento completo deberá ser firmado y remitido al Área de Información y Estadísticas Asistenciales del Instituto de Información Sanitaria por cualquiera de los medios siguientes:

- Por correo electrónico: icmbd@msssi.es
- Por Fax: 915 96 41 11
- Por correo postal: Instituto de Información Sanitaria, Área de Información y Estadísticas Asistenciales, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Paseo del Prado 18-20; 28071 Madrid. España

Tras la recepción de la solicitud se remitirá un correo electrónico de confirmación informando de los plazos previsibles para su resolución. En el caso de que la información sea insuficiente para resolverla, se solicitará al peticionario que la complete, quedando el procedimiento interrumpido hasta que las deficiencias sean subsanadas.

En la solicitud se deberá consignar el periodo solicitado, las variables y los criterios de selección de los registros.

En ningún caso se podrán efectuar cesiones que supongan la exportación de la totalidad de la base de datos ni exportaciones parciales que permitan la generación de la misma mediante agregación. Tampoco se podrán extraer datos que permitan la identificación de personas físicas o unidades informantes.

En aplicación del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal - y desde mayo de 2018 del Reglamento Europeo de Protección de Datos-, le comunicamos que sus datos personales serán incorporados y tratados en el fichero automatizado "registro de solicitudes de información", con fines exclusivamente de seguimiento, gestión y divulgación de las actividades, productos y servicios del Sistema de Información del Sistema Nacional de Salud. En cualquier caso, podrá ejercer su derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación de sus datos, en los términos descritos en la citada Ley, a través de los mismos circuitos establecidos para las solicitudes.



A .1. 1) IDENTIFICACIÓN DEL PETICIONARIO

Apellidos, Nombre		NIF:
Institución/Organización		
Lugar de trabajo		
Cargo que ocupa		
Dirección profesional de contacto	CP:	Localidad:
Teléfono de contacto	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto		

A .1. 2) IDENTIFICACIÓN DE COLABORADORES

Apellidos, Nombre		NIF:
Institución/Organización		
Lugar de trabajo		
Cargo que ocupa		
Dirección profesional de contacto	CP:	Localidad:
Teléfono de contacto	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto		

Apellidos, Nombre		NIF:
Institución/Organización		
Lugar de trabajo		
Cargo que ocupa		
Dirección profesional de contacto	CP:	Localidad:
Teléfono de contacto	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto		



A. 2) DATOS CMBD y RAE-CMBD SOLICITADOS – FINALIDAD Y OBJETIVOS DE LA SOLICITUD

Se especificarán los datos del RAE_CMBD solicitados (periodo, variables, criterios de búsqueda). De manera resumida se indicará la finalidad, objetivos, elaboración y análisis a los que serán sometidos y cómo y cuándo se divulgarán los resultados obtenidos.

A.2. 1. Datos CMBD/RAE-CMBD Solicitados. *Como anexo a este formulario se encuentra la relación de variables disponibles en ambas bases de datos*

Consignar el periodo y variables solicitadas

NOTAS IMPORTANTES:

1.- Deberán especificarse los criterios clínicos de extracción de diagnósticos y/o procedimientos de acuerdo con la clasificación en vigor para el año solicitado (desde 1997 a 2015 inclusive códigos de Diagnósticos y Procedimientos en CIE9MC/ de 2016 en adelante códigos de diagnósticos y procedimientos en CIE10ES)

2.- LA RELACION DE CÓDIGOS CIE DEBERA ENVIARSE EN FORMATO EDITABLE bien en la propia solicitud (siempre que no sea una copia escaneada) o en fichero aparte mediante un listado de códigos separados por comas o en el caso de códigos sucesivos ENTRE A (código inicial) y B (código final).



A.2. 2. Finalidad y objetivos: *(no más de 100 palabras)*

A.2. 3. Elaboración y análisis

A.2. 4. Difusión de resultados



B) COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

En relación con la solicitud de extracción de datos del RAE-CMBD efectuada al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, cuya finalidad, objetivos y alcance han sido especificado en la misma, me comprometo:

- 1.- A tratar toda la información bajo estrictas condiciones de confidencialidad.
- 2.- A no utilizar, y a no autorizar a cualquier persona física o jurídica para que use los datos cedidos que no sea exclusivamente para los fines del trabajo tal como están reflejados en la solicitud. Este compromiso será extensible a aquellos colaboradores designados por el peticionario, siendo responsabilidad de éste, el cumplimiento del mismo por parte de aquellos.
- 3.- A destruir el fichero o datos facilitados y todas las copias realizadas del mismo una vez transcurrido el plazo de tiempo para el que se precisan los datos.
- 4.- A publicar, en su caso, los resultados del estudio o trabajo para el que se piden los datos de forma que quede garantizada la protección de datos de carácter personal y que en ningún caso se puede identificar de manera directa o indirecta a las unidades estadísticas informantes individuales. El grado de desagregación de la información en cualquier producto de difusión que se obtenga a partir de los datos cedidos no debe permitir la identificación de unidades informantes concretas (Hospitales, Centros de Salud, o personas – según proceda en cada caso -).
- 5.- A enviar copia al Instituto de Información Sanitaria de todos los informes de difusión pública que se produzcan a partir de los datos suministrados.
- 6.- A que en los productos de difusión obtenidos se haga referencia al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social como fuente de los datos y a hacer constar que el grado de exactitud o fiabilidad de la información derivada de la elaboración propia de los autores sea de la exclusiva responsabilidad de éstos.
- 7.- En cualquier caso, el tratamiento y difusión de la información atenderá a lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal – y desde mayo de 2018 del Reglamento Europeo de Protección de Datos -, en la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la Ley 12/1987 de Función Estadística Pública.

FECHA:

FIRMA:

