

# Exacerbaciones agudas por agentes infecciosos en pacientes con enfermedad pulmonar estructural

Mónica Romero Marín\*  
Kelly Johana Sánchez Robayo\*  
Yeison Santamaría Alza\*  
Tania Mendoza Herrera\*\*  
Fabio Bolívar Grimaldos\*\*\*

\*Médico y cirujano. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

\*\*Residente de tercer año de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

\*\*\*Médico Neumólogo. Docente Asociado – Coordinador Grupo MEDITA. Universidad Industrial de Santander. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Yeison Santamaria Alza. Calle 7ª No. 42 – 44 Floridablanca, Santander. Colombia. Correo electrónico: yeison-1807@hotmail.es.

## RESUMEN

La enfermedad pulmonar estructural se define como toda patología que altera la arquitectura de la vía aérea inferior y el parénquima pulmonar, lo que predispone a colonización microbiológica. Entre las enfermedades catalogadas como enfermedad pulmonar estructural se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las bronquiectasias y las cavitaciones como secuelas de enfermedades necrosantes. La manifestación aguda de síntomas respiratorios bajos constituye una exacerbación que deteriora el estado basal clínico, por lo que es indispensable reconocer el papel de las infecciones como causantes de estas exacerbaciones; los agentes infecciosos más comunes son: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y patógenos virales en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* y *Pseudomonas aeruginosa* en las bronquiectasias. En las exacerbaciones de secuelas fibrocavitarias se encuentran los mismos gérmenes de las otras alteraciones estructurales, además de hongos y micobacterias en cerca del 40%. MÉD.UIS. 2015;28(1):117-123.

**Palabras clave:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Bronquiectasia. Infección.

## Acute exacerbations by infectious agents in patients with structural lung disease

### ABSTRACT

The structural pulmonary disease is defined as any pathology that alters the architecture of lower airway and lung parenchyma, which predisposes to microbial colonization. Among the diseases classified as structural pulmonary disease we find chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cavens as sequelae of necrotizing diseases. Acute manifestation of lower respiratory symptoms constitutes an exacerbation that deteriorates clinical baseline condition, so it is essential to establish the role of infections as cause of these exacerbations; the most common infectious agents are: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and viral pathogens in chronic obstructive pulmonary disease and *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis. In exacerbations of fibrocavitary sequelae are the same germs than other structural alterations, besides fungi and mycobacteria in about 40%. MÉD.UIS. 2015;28(1):117-123.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bronchiectasis. Infection.

---

¿Cómo citar este artículo?: Romero M, Sánchez KJ, Santamaria Y, Mendoza T, Bolívar F. Exacerbaciones agudas por agentes infecciosos en pacientes con enfermedad pulmonar estructural. MÉD.UIS. 2015;28(1):117-123.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar estructural se define como toda patología que genere cambios en la arquitectura de la vía aérea inferior y el parénquima pulmonar. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), las bronquiectasias y las cavitaciones<sup>1</sup>.

La alteración en la arquitectura pulmonar favorece la susceptibilidad de estos pacientes para presentar colonización microbiológica a causa de modificaciones en la inmunidad innata y adquirida, llevándolos posteriormente a un aumento progresivo tanto de los componentes inflamatorios de la vía aérea, como de los sistémicos<sup>2</sup>. Lo anterior facilita una variación en la historia natural de la enfermedad, manifestada por la presencia de síntomas respiratorios bajos, que a su vez contribuyen al deterioro clínico del cuadro e incrementan significativamente la morbimortalidad del paciente.

Estas enfermedades tienen un valor representativo en la población adulta encontrando una prevalencia de EPOC del 8,9%<sup>3</sup>, de los cuales entre el 40% y el 50% de los pacientes en algún momento de la evolución presentarán exacerbación de la patología<sup>4</sup>. Con las bronquiectasias no se cuenta con datos que muestren la prevalencia, sin embargo se sabe que infecciones respiratorias en la infancia y la edad avanzada son factores predisponentes para la presentación de la entidad<sup>5</sup>. Las secuelas fibrocavitarias secundarias a enfermedades necrotizantes no son raras, de las cuales la principal causa es la tuberculosis postprimaria, sin embargo no se han realizado estudios que caractericen dichas alteraciones parenquimatosas, pero se predice que cerca al 45% de los pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar manifiestan secuelas fibrocavitarias<sup>6</sup>.

El objetivo de la presente revisión es integrar el conocimiento respecto a las exacerbaciones agudas por infección en pacientes con daño estructural pulmonar, reconociendo su fisiopatología, los gérmenes más comunes y la clínica de los mismos. Por otro lado se busca generar interés para realizar investigaciones al respecto, dado el escaso conocimiento de los fenómenos locales que causan las exacerbaciones en los pacientes de Santander.

La búsqueda de la información se realizó en las bases de datos PubMed y SciELO utilizando los términos

EPOC y exacerbación, Bronquiectasias y exacerbación y Tuberculosis y secuelas, de los últimos cinco años, encontrándose un total de 512 artículos, de los cuales se tomaron 23 para cumplir los objetivos del presente estudio. Se incluyeron artículos publicados en los últimos cinco años en los tópicos de los que no se encontraron referencias más recientes. Adicionalmente se incluyeron escritos para obtener datos epidemiológicos locales y definiciones.

## **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Es una patología sistémica definida como un trastorno pulmonar obstructivo de las vías aéreas que se caracteriza por ser progresivo e irreversible, que comprende dos enfermedades: el enfisema pulmonar y la bronquitis crónica. Su causa principal es la exposición al humo de tabaco que causa deterioro en la capacidad vital ocasionando a largo plazo un impacto negativo en la calidad de vida del paciente<sup>7</sup>. La prevalencia en Colombia medida por el estudio PREPOCOL es de 8,9%. El diagnóstico se hace por antecedente de exposición a biomasa o humo de tabaco, síntomas clínicos (tos, disnea, expectoración) y se confirma con espirometría. Esta prueba establece una relación entre el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y la Capacidad Vital Forzada (CVF), siendo patológico un valor menor a 0,7 posterior a la administración de un broncodilatador<sup>7,8</sup>.

En países desarrollados la EPOC representa un 3,8% del total de las muertes, ocupando el quinto lugar como causa de muerte en estos países, mientras en países en vía de desarrollo se considera que es la causa del 4,9% de las muertes, ubicándola en el sexto lugar. Por otro lado, el impacto de la enfermedad es importante, ya que en términos de discapacidad, fue la séptima causa en países desarrollados y la décima en aquellos en vía de desarrollo<sup>1</sup>. La prevalencia en el contexto global se estima que está en el 7,6%, sin embargo, algunos estudios reportan que los criterios espirométricos para el diagnóstico se presentan hasta en un 9,2% de la población<sup>9</sup>. La prevalencia de bronquitis crónica es de 6,4%, superando de manera relevante la del enfisema pulmonar, que es de 1,8%. Cabe resaltar que la EPOC es más frecuente en personas mayores de 40 años, donde el rango de prevalencia está entre el 9% y 10%, en personas fumadoras con un 15,4%, en residentes de áreas urbanas con un 10,2%, y en hombres con un 9,8% del total de la población<sup>2,9</sup>.

Si bien el humo de tabaco es el factor de riesgo más relacionado con el desarrollo de EPOC, dada la presencia de la enfermedad en el 50% de los fumadores, se han observado otros factores de riesgo importantes como la deficiencia de alfa-1 antitripsina, la exposición laboral a polvo y vapores, especialmente en países desarrollados como Estados Unidos, donde el 19,2% de los casos de EPOC se atribuyen a exposiciones ocupacionales<sup>9</sup>. En países en vía de desarrollo, es más frecuente la exposición a combustibles de biomasa en espacios cerrados, que según la OMS representa la causa del 35% de los casos de EPOC, siendo la exposición al humo de leña la de mayor relevancia en Colombia. En menor porcentaje, la OMS considera además como un factor de riesgo la contaminación del aire urbano como causante de EPOC entre el 1-2% de los casos, sin embargo contribuye como causa importante de las exacerbaciones. De igual manera, las infecciones del tracto respiratorio son el factor de riesgo más relevante para la presentación de exacerbaciones posteriores<sup>1,7,9</sup>.

Estos pacientes están propensos a un deterioro del estado basal clínico que traspasa la variabilidad usual diaria, causada por diversos factores externos, a lo que se conoce como exacerbación de la EPOC, caracterizada por tener aparición aguda que requiere un cambio en el manejo terapéutico<sup>9,10</sup>. Anthonisen ha clasificado las exacerbaciones por EPOC en tres grupos basándose en la presencia o ausencia de tres síntomas: aumento de la disnea, aumento de la purulencia del esputo y aumento en el volumen del esputo. En el grupo 1 existen los tres síntomas mencionados, estos pacientes son los que presentan mayor riesgo de mortalidad por exacerbación. Al grupo 2 pertenecen los pacientes que presentan dos de los anteriores tres síntomas enunciados y en el grupo 3 están incluidos los pacientes que solo presentan uno de los síntomas previamente dichos más al menos uno de los siguientes criterios: una infección de vías respiratorias altas en los últimos cinco días, fiebre sin otra causa aparente, aumento de tos o sibilancias, o aumento en la frecuencia cardíaca o respiratoria en un 20%<sup>9,11</sup>.

Cerca del 50% al 70% de las exacerbaciones de la EPOC se deben a infecciones bacterianas o virales; en el resto de los casos el agente etiológico corresponde a hongos o gérmenes atípicos, el germen no es identificado o son causadas por la exposición a contaminantes ambientales como humo o polvo<sup>2,9,11,12</sup>. Dentro de las infecciones bacterianas causantes de

exacerbación se destacan el *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae* que contribuyen alrededor del 80% al 90% del total de exacerbaciones de causa bacteriana<sup>13</sup>; se deben tener en cuenta otros agentes como *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*<sup>12-14</sup>. Cabe resaltar la importancia de la *Pseudomonas aeruginosa* y las enterobacterias, que si bien son poco frecuentes en pacientes que cursan con su primera exacerbación, se encuentran en un alto porcentaje en pacientes con exacerbaciones recurrentes dadas por enfermedad avanzada<sup>9,13,14</sup>. La colonización bacteriana altera el desarrollo natural de la EPOC debido a la generación de una respuesta inflamatoria y también porque estas exacerbaciones predisponen a una mayor cantidad de agudizaciones posteriores<sup>11</sup>.

Durante las exacerbaciones no se encuentra una diferencia significativa entre las concentraciones bacterianas encontradas en esputo en comparación a la enfermedad estabilizada<sup>10</sup>, por lo que no se puede determinar que la carga bacteriana sea factor predisponente para exacerbación de la enfermedad. Así mismo, la presencia de un esputo purulento indica, pero no confirma la presencia de infección bacteriana<sup>13</sup>.

Mediante la determinación de ácidos nucleicos virales usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, estudios recientes encontraron que entre el 30% al 60% de las infecciones respiratorias que ocasionan una exacerbación aguda de EPOC son debidas a agentes virales. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con exacerbaciones causadas por virus no orientan el diagnóstico etiológico, por tal motivo se debe realizar la identificación microbiológica del agente etiológico<sup>12</sup>. Entre los agentes virales causantes de exacerbaciones se destacan el rinovirus, el picornavirus, el metapneumovirus y el coronavirus; igualmente se encontró el virus de la influenza, parainfluenza y el virus sincitial respiratorio. Se documentó también doble infección y se identificaron nuevos virus como el coronavirus NL63, HKU1 y el rinovirus C humano<sup>14</sup>. En la tabla 1, se resumen los principales agentes infecciosos causantes de exacerbaciones de EPOC.

## BRONQUIECTASIAS

Entidad patológica caracterizada por dilatación de las vías respiratorias conductivas segmentarias y subsegmentarias. Puede ser de origen congénito o

adquirido, provocado por una inflamación recurrente que lleva a la destrucción del músculo, el cartílago bronquial y el tejido elástico, acompañado de reemplazo de estas estructuras por tejido fibroso<sup>15</sup>.

A pesar del reconocimiento que se le ha dado a las bronquiectasias como complicaciones serias de múltiples enfermedades, entre las que están la neumonía, la tuberculosis, la bronquitis crónica y la fibrosis quística, aún no hay datos certeros de la prevalencia de esta entidad<sup>16</sup>. Sin embargo, se conoce que esta patología es más frecuente en pacientes mayores de 75 años de edad, quienes presentan un riesgo de más de 65 veces de padecer la enfermedad, comparado con pacientes entre los 18 y 34 años. Gracias a los avances en el desarrollo de nuevos fármacos se ha dado un amplio control de las infecciones respiratorias, que son el principal factor etiológico de esta patología, contribuyendo a una disminución en la prevalencia de las bronquiectasias como estado patológico<sup>17,18</sup>.

Tabla 1: Agentes causantes de exacerbaciones de EPOC

Agente causal	Porcentaje en Exacerbaciones
Bacterias	
<i>H. influenzae</i>	20 – 30 %
<i>S. pneumoniae</i>	10 – 15 %
<i>M. catharralis</i>	10 – 15 %
<i>P. aeruginosa</i>	5 – 10 %
<i>S. aureus</i>	1 – 5 %
<i>K. pneumoniae</i>	1 – 3 %
Gram Negativos	1 – 3 %
Virus	
Rinovirus	20 – 25 %
Parainfluenza virus	5 – 10 %
Influenza virus	5 – 10 %
Virus sincitial respiratorio	5 – 10 %
Coronavirus	5 – 10 %
Metapneumovirus	3 – 2 %
Bacterias atípicas	
<i>C. pneumoniae</i>	3 – 5 %
<i>M. pneumoniae</i>	1 – 2 %

Fuente: Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:2355-65.

Dentro de las causas se encuentran estados infecciosos, principalmente necrosantes, procesos congénitos u obstructivos, estados postrasplante y enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el reflujo gastroesofágico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la fibrosis quística. Esta última se relaciona con las presentaciones más severas de bronquiectasias<sup>3,15,19</sup>. En estos pacientes la vía respiratoria está lesionada y sus mecanismos de defensa contra la infección se encuentran alterados. La sumatoria de estos dos factores hace propenso al paciente a una colonización microbiológica que aumentará la inflamación, llevándolo a un ciclo que empeorará su condición clínica. Los síntomas más frecuentemente encontrados son tos, fiebre, expectoración abundante de características purulentas, disnea, hemoptisis, fatiga y pérdida de peso<sup>20</sup>.

El diagnóstico se establece mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC) de alta resolución, que ha desplazado a la broncografía de contraste, ya que la primera permite una mejor visualización de las anomalías en las vías respiratorias con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93%. Los patrones radiográficos clásicamente descritos de las bronquiectasias incluyen dilataciones varicosas, cilíndricas o quísticas, siendo el patrón cilíndrico el más frecuente; otro hallazgo directo importante es el signo del anillo de sello, que consiste en un bronquio interno de mayor diámetro que su arteria bronquial acompañante<sup>19</sup>.

Por lo general la vía respiratoria inferior de personas no fumadoras es estéril, sin embargo, cuando hay presencia de bronquiectasia, una muestra de esputo mostrará colonización crónica de la vía aérea, que en el 100% de los casos está dada por organismos no patógenos, aún si el paciente se encuentra con su enfermedad de base estable; a su vez se puede hallar infección por potenciales patógenos, aumentando la lesión de la vía aérea y así perpetuando el ciclo<sup>18,19</sup>.

En quienes padecen esta condición clínica se ha identificado que la región más afectada de la vía aérea corresponde a los bronquios que se encuentran en la llingula, el lóbulo medio y los lóbulos inferiores, no obstante esta última localización se relaciona con menor colonización bacteriana comparada con los lóbulos superiores, lo que les da a los primeros pacientes un mejor pronóstico en la historia natural de la entidad<sup>20</sup>.

El riesgo de proliferación bacteriana e infección no guarda relación con el compromiso bronquial encontrado en la TAC. Se denomina a exacerbación de bronquiectasias al estado clínico en el que cambian las características del esputo, ya sea en volumen o en purulencia acompañado de empeoramiento en la disnea y aumento en la tos. Adicionalmente puede encontrarse síntomas sistémicos como fiebre, astenia y malestar general<sup>18,20,21</sup>.

Entre tanto los microorganismos responsables de la mayoría de las exacerbaciones de las bronquiectasias son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>18,20,21</sup>. La infección por esta última se debe sospechar cuando exista alguno de los siguientes criterios: hospitalización reciente (en los últimos tres meses), administración de antibioticoterapia frecuente (en más de cuatro ocasiones en el último año) o reciente (menos de tres meses), enfermedad severa, aislamientos previos de *Pseudomonas aeruginosa* en exacerbaciones anteriores y visualización de dilatación bronquial quística en la TAC del alta resolución<sup>19,22</sup>.

La colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* predispone a un mayor riesgo de exacerbación, ya sea por este agente, por otro microorganismo o por colonización mixta<sup>22,23</sup>. De igual manera una colonización por este germen se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la obstrucción de la vía aérea inferior<sup>20</sup>.

Algunos factores como la presencia de expectoración crónica, evidencia de bronquiectasias varicosas o quísticas, diagnóstico de bronquiectasias antes de los 14 años, presencia de sinusitis y alteración de la función pulmonar ( $VEF_1 < 80\%$  del predicho) han mostrado asociación con el hallazgo de microorganismos potencialmente patógenos en la vía aérea. Adicionalmente algunos factores no se relacionan con la presencia de gérmenes capaces de producir patogenicidad en la vía aérea como son el hábito de fumar, características macroscópicas de la expectoración, hemoptisis, infiltrados inflamatorios en la TAC y tratamiento previo con corticosteroides<sup>23</sup>.

### SECUELAS FIBROCAVITARIAS: CAVITACIONES

Dentro de las infecciones causantes de procesos fibrocavitarios se encuentran la tuberculosis pulmonar, aspergilosis, paracoxidiomicosis entre otros. En Colombia la tuberculosis es una enfermedad de una importante prevalencia que implica una gran carga económica, hospitalaria y de salud pública, con

una incidencia estimada de 20,93 casos por 100 000 habitantes (2011, Colombia), de los cuales alrededor del 80,12% son formas pulmonares<sup>24</sup>. Debido a los datos anteriores, en la presente revisión se incluyen solo datos respecto a las secuelas fibrocavitarias secundarias a tuberculosis pulmonar postprimaria. En estudios foráneos se ha descrito que entre el 45 y 51% de los pacientes con tuberculosis postprimaria desarrollaron secuelas fibrocavitarias como estigma de la resolución de la tuberculosis<sup>25</sup>.

Los procesos inflamatorios pulmonares, como infecciones necrotizantes, durante su proceso de resolución generan cicatrización de los tejidos afectados. El proceso de cicatrización genera depósito colágeno y demás componentes de matriz extracelular. El tejido resultante de la cicatrización en los pulmones causa alteraciones en la arquitectura mostrándose como cambios fibrocavitarios. Las cavidades generalmente suelen generarse luego de una respuesta fibrótica que conlleva a una atelectasia del lóbulo superior; posterior a esta fibrosis hay remodelamiento irreversible del tejido que culmina con la formación de una cavidad. Las paredes de las cavidades crónicas varían de 1 cm a menos de 1 mm de grosor; por lo que en ocasiones suele confundirse con bulas, quistes o neumatoceles<sup>26</sup>.

Las secuelas resultantes de la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* representan a largo plazo un empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes, un aumento en las readmisiones hospitalarias por recaídas u otras condiciones clínicas secundarias y mayores costos para el sistema de salud. Las secuelas descritas son los tuberculomas y las cavidades de pared delgada, la cicatrización y destrucción de los pulmones, los aspergilomas, el carcinoma broncogénico, las bronquiectasias, la estenosis traqueobronquial, la broncolitiasis, las complicaciones vasculares, las calcificaciones de los nódulos linfáticos, las fístulas esofagomediastinales, la tuberculosis pericárdica, la mediastinitis fibrosante, el empiema tuberculoso crónico y el fibrotórax, las fístulas broncopleurales, el neumotórax, la tuberculosis de la pared torácica, la espondilitis tuberculosa y malignidad asociada con empiema crónico<sup>26</sup>.

En los sitios donde se da la cicatrización y posterior aparición de las secuelas la capacidad del epitelio broncoalveolar de depurar y fagocitar partículas extrañas se altera, generando colonización

por gérmenes que inicialmente no son de importancia clínica, dada la ausencia de síntomas<sup>27</sup>. Posteriormente cuando la concentración del inóculo se aumenta considerablemente genera infección del sitio cicatrizal. Es de importancia este tipo de exacerbaciones dada la escasa penetrancia de antibióticos a las cavitaciones debido a la baja vascularización de las paredes cavitarias por lo que el tratamiento suele ser prolongado y de mal pronóstico respecto a curación definitiva, mostrando múltiples recaídas<sup>28</sup>.

Los gérmenes causantes de exacerbaciones son principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*. No obstante, se estima que cerca del 40% de las exacerbaciones de secuelas fibrocavitarias son debidas a micobacterias y hongos<sup>29</sup>.

### CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar estructural es toda patología que altere la arquitectura y consecuentemente la función de la vía aérea inferior y el parénquima pulmonar, predisponiendo a colonización microbológica; dentro de este grupo de enfermedades se encuentran la EPOC, las bronquiectasias y las cavitaciones como secuelas fibrocavitarias, siendo las cavernas tuberculosas la forma más frecuente en Colombia. La colonización microbológica lleva posteriormente a un aumento progresivo de los componentes inflamatorios aéreos y sistémicos, induciendo la presencia de síntomas respiratorios bajos que a su vez contribuyen al deterioro clínico del estado del paciente.

En Colombia no se cuenta con datos locales que indiquen el comportamiento de las exacerbaciones agudas por infección en los pacientes con enfermedad pulmonar estructural, lo que causa que las medidas terapéuticas sean basadas en evidencia de otros lugares que probablemente no son reproducibles en este país, por lo que se hace imperante realizar estudios que muestren los perfiles clínicos y paraclínicos de los pacientes locales y de esta manera poder mejorar el tratamiento y el pronóstico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucena P. Significación clínica del aislamiento de *Aspergillus* spp. en secreciones respiratorias del paciente con enfermedad pulmonar estructural [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
2. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
3. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9.
4. Ourari-Dhahri B, Zaibi H, Ben Amar J, El Gharbi L, Baccar MA, Azzabl S, et al. Symptoms and natural history of hospital chronic obstructive pulmonary disease. *Tunis Med*. 2014;92(1):12-17.
5. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-56.
6. Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, Mastrapa B, Padanilam X, Pooran A, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2014;383(9924):1230-9.
7. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
8. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)[Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.alatorax.org/guia-epoc-%E2%80%9393-alat/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-epoc-abril-2011>
9. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.
10. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
11. Calle M, Chacón BM, Rodríguez JL. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Suppl 7):21-5.
12. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway Bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):356-61.
13. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):491-7.
14. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, Sarasin F, Thomas Y, Janssens JP, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers and COPD exacerbations. *Chest*. 2010;138(4):896-904.
15. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17a ed. Barcelona: McGraw Hill; 2011.
16. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118-26.
17. O'Donnell A. E. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815-23.
18. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15-9.
19. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400-7.
20. Martínez MA. Monografías en neumología: Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística [Monografía en Internet]. Zaragoza: Neumología y salud; 2008. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/M1/M1.pdf>
21. Cantón R, Fernández A, Gómez E, del Campo R, Meseguer MA. Infección bronquial crónica: el problema de *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(Supl 6):8-13.
22. Ocampo ML, Salmón JA, Noguera VD, Zabala OC. Bronquiectasias: revisión bibliográfica. *Rev posgrado Vía Cátedra Med*. 2008;(182):16-9.
23. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(3):356-60.
24. Hormiga CM, Villa D. Situación de la tuberculosis en Santander 2005-2008. *Rev OSPS*. 2009;4(3):4-11.
25. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic

- sequelae and complications of tuberculosis. *RadioGraphics*. 2001;21(4):839-60.
26. Domínguez F, Fernández B, Pérez M, Marín B, Bermejo C. Clínica y radiología de la tuberculosis torácica. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(Suppl 2):33-48.
27. Rammaert B, Goyet S, Tarantola A, Hem S, Rith S, Cheng S, et al. Acute lower respiratory infections on lung sequelae in Cambodia, a neglected disease in highly tuberculosis-endemic country. *Respir Med*. 2013;107(10):1625-32.
28. Amorim E, Saad R Jr, Stirbulov R. Spirometry evaluation in patient with tuberculosis sequelae treated by lobectomy. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(2):117-20.