

**Memoria Trabajo Fin de Grado**

**Grado en Medicina**

**Factores hematimétricos y gravedad en una población  
de pacientes diagnosticados de Bronquiectasia no  
asociada a Fibrosis Quística en fase estable**

**Autores**

**Alejandro Frías de Luis, Ignacio Frías de Luis**

**Tutores**

**Dr. Juan Abreu González, Dr. Alejandro Jiménez Sosa**

**Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Canarias (HUC)**

## RESUMEN:

**Introducción:** La bronquiectasia (BE) es una enfermedad pulmonar crónica que cursa con infecciones del tracto respiratorio inferior y obstrucción pulmonar. Pocos estudios investigan parámetros como el índice neutrófilo/linfocito (NLR), Volumen plaquetar Medio (VPM) o el índice plaqueta /linfocito (PLR) en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y prácticamente ninguno en pacientes con Bronquiectasia. Proponemos llevar a cabo un estudio de carácter retrospectivo con el objetivo de ver si existe relación entre diversos parámetros hematimétricos simples en una población de pacientes diagnosticado de Bronquiectasias No Asociadas a Fibrosis Quística (BQNFQ).

**Material y métodos:** Se estudiaron datos de 53 pacientes diagnosticados de BQNFQ procedentes de una Consulta Monográfica de pacientes con BQNFQ del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias, entre 2010 – 2019. Se estudió la relación entre distintas variables hematológicas, agrupados en torno al número de exacerbaciones al ingreso y a la presencia o no de colonización por Pseudomona, incluyendo índices pronósticos como BODE, BODEx y BSI.

**Resultados:** Se encontró una relación directa significativa entre edad, ADE, índice de BODEx y BSI (p: 0.02, p:0.003 y p: 0.006, respectivamente). Se encontró una relación inversa significativa entre ADE y FVC (Capacidad Vital Forzada en mL) (p: 0,044). Se encontró una relación directa significativa entre colonización bronquial por Pseudomona y FEV1 (Capacidad Vital Forzada en mL) (p: 0.009).

**Conclusiones:** La Anchura de Distribución Eritrocitaria (ADE) puede ser útil como marcador pronóstico de gravedad y grado de restricción funcional en pacientes con BNFQ.

**Palabras Clave:** Bronquiectasia No debida a Fibrosis Quística (BNFQ), Índice neutrófilo/linfocito (NLR), índice plaquetas-linfocitos (PLR), volumen plaquetario medio (VPM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Bronchiectasis (BE) is a chronic lung disease that cause infections of the lower respiratory tract and pulmonary obstruction. Few studies investigate parameters such as Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Medium platelet volume (MPV) or platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in relation to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and none in patients with Bronchiectasis . We propose to carry out a retrospective study to find out if there's a relation between various simple hematimetric parameters in a population of patients diagnosed with Non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB).

**Material and methods:** Data from 53 patients diagnosed with NCFB from a Monographic Consultation of patients with NCFB from the Pneumology Service of the Canary Islands's University Hospital between 2010-2019 were studied. The relation between different hematological variables, grouped around the number of exacerbations and the presence or absence of colonization by Pseudomonas, was studied, including BODE, BODEx and BSI indexes.

**Results:** A direct significant relation between age, RDW, BODEx index and BSI was found (p: 0.02, p: 0.003 and p: 0.006, respectively). A significant inverse relationship was found between RDW and FVC (Forced Vital Capacity in mL) (p: 0,044). A significant direct relationship was found between Pseudomonas's bronchial colonization and FEV1 (Forced expiratory volume in mL) (p: 0.009).

**Conclusions:** Red blood cell Distribution Width (RDW) can be useful as a prognostic marker of severity and degree of functional restriction in patients with NCFB.

**Key Words:** Non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB), Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), Red blood cell Distribution Width (RDW).

## INTRODUCCIÓN

La **bronquiectasia (BE)** es una enfermedad pulmonar crónica de carácter inflamatorio que produce una tos productiva persistente, infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y obstrucción pulmonar tanto en niños como en adultos. Esta patología se caracteriza por una dilatación anormal y persistente de las vías respiratorias, originada por la inflamación crónica producida por el insuficiente aclaramiento mucoso y por las infecciones crónicas y recurrentes que desarrollan en estas zonas. (1).

Las bronquiectasias, incluidas las que no tienen etiología de **Fibrosis Quística (BQNFQ)**, cursan habitualmente con una inflamación crónica de “bajo grado” durante los períodos de intercrisis, a los que se le intercalan otros, de “mayor grado”, durante las exacerbaciones, especialmente asociadas a fenómenos de sobreinfección respiratoria. Esto es importante debido a que las exacerbaciones observadas en los pacientes con Bronquiectasia dan lugar a una reducción de la función pulmonar (al aumentar el daño en el parénquima), a un deterioro de la calidad de vida, y al desarrollo de insuficiencia respiratoria (2). El fenómeno de la inflamación pulmonar provoca la entrada de citocinas, incluidas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL) -1, IL-6 e IL-8 en la circulación sistémica, lo que conduce a un aumento de las proteínas de fase aguda como la **Proteína C Reactiva (PCR)**, fibrinógeno, amiloide sérico A y proteína tensioactiva D. Durante dicho proceso, el aumento sistémico en sangre de la IL-6, TNF e IL-1, produce un efecto sobre la Médula Ósea, que induce una eritropoyesis ineficaz como consecuencia de la reducción de la sensibilidad que se produce de los progenitores eritroides a factores como la **eritropoyetina (EPO)**. Esto hace que se inhiba la maduración de determinados componentes sanguíneos, tanto de la serie eritroidea como de la plaquetar. Todo ello conduce a que se origine una anisocitosis, y por tanto a un aumento de la Distribución de la **Anchura de los Eritrocitos (ADE)** y del **Volumen Plaquetar Medio (VPM)**. Otro de los marcadores que últimamente ha generado mucho interés como índice pronóstico de determinadas patologías respiratorias, como la **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**, es el **Índice Neutrófilo/Linfocito (NLR)**, que, a su vez, se está ampliando a otras relaciones numéricas en el campo de la investigación como el índice plaquetas/linfocitos, que se sumarían a otros índices de valoración clínica y de gravedad

clásicos, como los índices **BODE/BODEx** en la **EPOC**, y el **Bronchiectasy Severy Index (BSI)**, en la bronquiectasia.

La evidencia demuestra que el **ADE** está asociada con un amplio rango de patologías, como insuficiencia cardíaca, enfermedad isquémica coronaria, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, sepsis y el shock séptico, cáncer, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos (3). Su alteración refleja una profunda desregulación de la homeostasis eritrocitaria, que implica tanto una alteración de la eritropoyesis como trastornos del metabolismo y supervivencia de los eritrocitos. Todo ello puede ser causado por diferentes anomalías coincidentes entre todas estas patologías, a saber, acortamiento de la longitud de los telómeros, estrés oxidativo, inflamación, fragmentación de los eritrocitos, mal estado nutricional, hipertensión, dislipidemia y anormalidad de la función de la eritropoyetina. Ello se traduce en estudios recientes que reflejan el uso de el **ADE** como factor de riesgo y pronóstico de morbilidad y mortalidad (4).

En ese sentido, existen estudios donde se ha observado una correlación entre aumento del **ADE** y el incremento de la gravedad de la **EPOC** estable (2). En otro análisis, el aumento de **ADE** se describió como un factor pronóstico negativo independiente asociado con resultados adversos después de la hospitalización debido a la exacerbación aguda de la **EPOC** (5).

En ese mismo estudio, los recuentos de leucocitos y neutrófilos, **PCR**, **Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE)**, **NLR** e **Índice Plaqueta-Linfocito (PLR)** fueron significativamente más altos en pacientes con exacerbación aguda de **EPOC** en comparación con los controles sanos (2). Además, los valores de leucocitos y neutrófilos, **PCR**, **ADE**, **NLR** y **PLR** fueron también mayores de forma significativa en pacientes con exacerbación aguda de **EPOC** en comparación con los pacientes con **EPOC** estable (2).

La inflamación que asocian las bronquiectasias abarca una red compleja de interacciones que involucran también a varias células relacionadas con el sistema inmune, incluidos los neutrófilos y los linfocitos, que pueden provocar lesiones y daños persistentes en el tejido respiratorio. Se ha informado que los recuentos absolutos de poblaciones celulares clave relacionadas con el sistema inmune en la sangre periférica,

y sus proporciones, pueden reflejar adecuadamente las condiciones inflamatorias crónicas (6).

De esta forma, existen estudios recientes donde se ha observado la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la gravedad de diversos procesos inflamatorios como son las Exacerbaciones Agudas en la **EPOC**, en las **Neumonías Adquiridas en la Comunidad (NAC)** y en las bacteriemias (7). El **NLR** hace referencia a la proporción de neutrófilos con respecto a los linfocitos, que representan la inmunidad innata y la adaptativa, respectivamente.

El **NLR** en sangre periférica se está estudiando cada vez más como un marcador de inflamación a nivel sistémico, sobre todo debido a su rápida obtención, a su amplia disponibilidad y a su “bajo” coste económico por medio del análisis sanguíneo de rutina. Se ha demostrado que el **NLR** es un factor pronóstico independiente en diversos tumores sólidos, incluidos el cáncer de pulmón, el colorrectal, el pancreático, de mama, de ovario y gástrico. Además, se ha asociado como factor indicador de gravedad, de hospitalización, de desnutrición, de recurrencias y de la mortalidad en diversas enfermedades crónicas, entre ellas, de enfermedades cardiovasculares y renales (6).

Durante los eventos estresantes que sufre el organismo, la respuesta fisiológica de los leucocitos circulantes se caracteriza por inducir por un lado un aumento en el recuento de neutrófilos, y por otro una disminución en el número de linfocitos. La neutrofilia se produce por la liberación marginal y por la apoptosis tardía de los neutrófilos, y por la estimulación de las células madre por medio de factores de crecimiento. A su vez, la marginación y redistribución de los linfocitos, y una marcada apoptosis acelerada son los supuestos mecanismos responsables de la linfocitopenia observada en las emergencias de naturaleza infecciosa (8). Prueba de esto, la linfocitopenia ha mostrado resultados prometedores en la predicción de bacteriemia en los ingresos urgentes (7). Se puede afirmar que las variaciones en el índice del **NLR** reflejan alteraciones que se producen en el sistema inmune y en la respuesta inflamatoria.

De este modo, el **NLR** ha sido redescubierto en los últimos años como un marcador sencillo y de utilidad muy prometedora en determinadas circunstancias de la práctica clínica. A diferencia de muchos otros marcadores inflamatorios y bioensayos médicos,

el **NLR** es un marcador económico de obtener, fácil de disponer y relativamente sencillo de analizar sin requerir esfuerzos laboriosos adicionales; Facultades que proporcionan una ventaja adicional a la hora de predecir el período de hospitalización y la mortalidad a largo plazo de diversas patologías. Más tarde, muchos estudios demostraron que la **NLR** era un parámetro independiente útil en la exacerbación de **EPOC** y en su mortalidad (7).

Relacionado con esto, un estudio informó que el **NLR** es un parámetro altamente sensible en la determinación de la mortalidad anticipada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (9). Otro estudio a su vez reportó que el **NLR** es un marcador más eficaz y sencilla para indicar la presencia de bacteriemia en situaciones de urgencia en comparación con otros como la prueba de la **PCR**, el recuento de neutrófilos y/o el de leucocitos (10).

En la literatura médica actual, si bien se han realizados varios estudios basados en establecer la eficacia del **NLR** en el diagnóstico, pronóstico y mortalidad de enfermedades respiratorias importantes, apenas hay constancia de artículos publicados valorando otros parámetros como el **ADE**, el **VPM** o el recuento plaquetario en relación con estas enfermedades. Además, la bibliografía se centra fundamentalmente en pacientes afectos de **EPOC** y/o exacerbación de **EPOC**, con algunas menciones a enfermedades respiratorias de carácter infeccioso como la **NAC**; Pero sin apenas haber artículos relacionados sobre estos marcadores vinculados a las Bronquiectasias, por ejemplo (sobre todo de etiología no FQ).

Por mencionar algunos artículos publicados recientemente que valoraron la utilidad del **NLR** como marcador clínico en el **EPOC** y otras enfermedades respiratorias, se encuentran:

#### NLR Y EPOC

Un estudio publicado en el año 2018 que analizaba los resultados publicados en el ámbito médico sobre el **NLR** en relación al **EPOC** y sus exacerbaciones, concluyeron que el **NLR** constituye un marcador simple, económico y ampliamente disponible que se ha evaluado intensamente en los últimos años en su aplicación en diversas

enfermedades, incluida la **EPOC**. Los estudios revisados mostraron que el **NLR** es un valioso predictor de exacerbación aguda de **EPOC** y de mortalidad. Además, se correlaciona bien y, según algunos estudios, resulta más preciso que otros parámetros inflamatorios tradicionales (recuentos de leucocitos) o más complejos y costosos (**PCR** y calprotectina) (6).

A su vez, en otro estudio previo observacional de 2016, que versaba sobre el valor de este marcador en pacientes con el mismo cuadro patológico, concluyeron que la **NLR** fue significativamente mayor en pacientes con exacerbación de la **EPOC** que en los controles e individuos con **EPOC** estable.

El estudio en cuestión mostró que los valores de **NLR** fueron más altos en pacientes con **EPOC** estable en comparación con los fumadores sanos, lo que sugirió una respuesta inflamatoria sistémica aumentada en la **EPOC**. A sí mismo, la **PCR** fue el biomarcador más confiable para confirmar la exacerbación de la **EPOC**. Este estudio también reveló que los pacientes con **EPOC** con **NLR** alto pueden tener un mayor riesgo de exacerbación que requiera de hospitalización, y que el **NLR** fue significativamente mayor durante el período de exacerbación en comparación con el período de convalecencia (11).

Más recientemente, en un estudio comparativo del año 2019 acerca de diversos biomarcadores séricos examinados en pacientes de **EPOC**, los autores Şahin, Koşar y otros establecieron que, además de la **PCR** y del recuento de leucocitos, los valores de **NLR**, **PLR** y **ADE** aumentaron significativamente como marcadores en pacientes con **EPOC** con exacerbación aguda. Los resultados del estudio ratificaron que **NLR**, **PLR** y **ADE** se consideran parámetros importantes, rentables, económicos y fácilmente medibles, y que son útiles para predecir la gravedad de la exacerbación de la **EPOC**, la hospitalización y la exacerbación futura (2).

Finalmente, un meta-análisis realizado en el año 2019 que tuvo como objetivo identificar el valor pronóstico de **NLR** para la exacerbación y mortalidad en pacientes con **EPOC**, y que incluía 9 artículos de 5140 pacientes en total, llegaron al dictamen de que los valores de **NLR** más altos se asociaron con pacientes afectados de exacerbación aguda. De esta manera, concluyeron que una **NLR** más alta puede ser un predictor independiente de la mayor incidencia de exacerbación y mortalidad en pacientes con



**EPOC.** Sin embargo, debido a la heterogeneidad observada, comentaron la necesidad de disponer de más estudios para poder verificar estos resultados (7).

Este índice también ha comenzado a tener significación, aunque de forma más puntual, en otras patologías infecciosas, distintas del **EPOC**, como la **NAC**.

Un estudio del año 2012 que analizaba el **NLR** en pacientes afectados de Neumonía adquirida en la comunidad, los autores Cornelis P. C. de Jager, Peter C. Wever, y Robert J. F. Laheija determinaron que, a medida que el puntaje **CURB-65** aumentaba del puntaje 0 al puntaje 4–5, el **NLR** se incrementaba de forma constante, mientras que el recuento de linfocitos disminuía también de manera continua. La capacidad discriminatoria de la **NLR** en pacientes con **NAC** superó los valores predictivos de los biomarcadores tradicionales. Así, se observaron valores aumentados de **NLR** en pacientes con puntajes **CURB-65** aumentados, hemocultivos positivos y resultados clínicos desfavorables (hospitalización prolongada, ingreso en la UCI y / o muerte) (9).

También relacionado con los procesos infecciosos, en una publicación del año 2012 elaborada a partir de una observación retrospectiva del valor del **NLR** en pacientes con diagnóstico de bacteriemia, se obtuvo como resultado que los pacientes con bacteriemia y eosinopenia persistente tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad. Además, aquellos con un **NLR** superior a 7 también tienen un mayor riesgo de mortalidad. Por lo tanto, el recuento de eosinófilos y la **NLR** podrían considerarse marcadores independientes de resultado en pacientes con bacteriemia (12).

La evidencia científica con respecto a la afectación bronquiectásica de los pulmones es, no obstante, mucho más escasa. No se encontraron estudios publicados en la literatura médica que analizaran estos marcadores (especialmente **NLR**) en pacientes con **EPOC** con bronquiectasia en adultos exclusivamente, aunque se halló un número limitado de ellos que incluían su asociación en una muestra conjunta de pacientes adultos y niños. De esta forma, en un estudio de pacientes infantiles con bronquiectasia, se concluyó que el recuento de leucocitos, el recuento de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos y el **NLR** podrían usarse como indicadores de inflamación crónica en la bronquiectasia, pero que únicamente el **NLR** y el recuento absoluto de neutrófilos podrían servir como biomarcadores de exacerbaciones agudas (2).

De mayor interés fue un estudio, publicado en el año 2017, que evaluó el potencial de diversos parámetros hematológicos en niños con Bronquiectasia (especialmente **VPM** y **NLR**) como posibles biomarcadores efectivos de exacerbación aguda de fibrosis no quística en que se afirmó que el recuento de leucocitos, el recuento de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos y el **NLR** son indicadores de inflamación crónica de Bronquiectasia; y que sólo el recuento absoluto de neutrófilos y la **NLR** pueden usarse como biomarcadores de exacerbación aguda. Por tanto, el **NLR** y el recuento absoluto de neutrófilos, ambos parámetros de bajo coste y de medición rápida y sencilla, se pueden usar como marcadores de exacerbación aguda de Bronquiectasia en niños. Hasta donde los autores conocían durante la elaboración del citado trabajo de investigación, no existía ningún estudio en la literatura que evalúe el papel del **NLR** y del **VPM** en la predicción de la exacerbación aguda en pacientes con Bronquiectasia (1).

Al contrario de lo que ocurre con el **NLR**, existe mucha menos literatura vinculada a biomarcadores de la serie hematológica plaquetar. Sin embargo, se puede dejar constancia de los resultados de algunos estudios que analizaron de forma secundaria los marcadores de la **PLR**, del **VPM** y del recuento plaquetario.

Estudios recientes demuestran que las plaquetas, uno de los elementos más importantes del proceso de hemostasia, también juegan un papel en el desarrollo de la respuesta inmune. Por lo general, en estudios fundamentalmente de pacientes adultos, se ha demostrado que se produce activación plaquetaria en diferentes enfermedades inflamatorias pulmonares. Así, se sabe que los neutrófilos y las plaquetas participan en el proceso inflamatorio en Bronquiectasia y desempeñan un papel en el daño pulmonar progresivo (1).

De esta forma, el índice plaquetas-linfocitos (**PLR**) en sangre periférica también se ha considerado un nuevo biomarcador de inflamación. En el estudio ya comentado del meta-análisis realizado en el año 2019 sobre el valor pronóstico del **NLR** en pacientes con **EPOC** se recoge que un **PLR** superior a 235 tenía una asociación significativa con la mortalidad. Al mismo tiempo, al comparar los valores pronósticos de **NLR** y **PLR** en pacientes con **EPOC**, queda reflejado que el **NLR** tenía una mejor capacidad predictiva de mortalidad que **PLR**. Sin embargo, solo se menciona un estudio que comparó la **NLR** con la **PLR**, y los valores pronósticos de **NLR** y **PLR** en la **EPOC**, lo que les

llevó a indicar que son necesarios más estudios para poder evaluarlo de forma adecuada (7).

Paralelamente, el volumen plaquetario medio (**VPM**) es un valor que se correlaciona con la función y con la activación plaquetaria, y puede usarse como un biomarcador en la inflamación (mide la activación plaquetaria que ocurre en el proceso inflamatorio). El volumen plaquetario sólo representa la estimulación plaquetaria y la tasa de producción de plaquetas. La medición del volumen medio de plaquetas es un método barato, efectivo y fácil que está estrechamente relacionado con la función y activación de las plaquetas y se utiliza en la evaluación de la función plaquetaria (8).

Como ya comentamos, a día de hoy no existe ningún estudio en la literatura reciente que analice el papel que puede desempeñar el **VPM** como marcador predictor de la exacerbación aguda en pacientes con Bronquiectasia.

En el estudio ya citado acerca del **VPM** y del **NLR** en pacientes con Bronquiectasia, se recoge que los autores Bansal et al. (13) dictaminaron que los valores de **VPM** en pacientes con **EPOC** se detectaron como superiores a los del grupo de control. Erden et al. (14) encontraron que los valores de **VPM** son más altos durante los períodos de exacerbación del **EPOC**. En otro estudio con 85 pacientes con **EPOC**, los valores de **VPM** y el número de leucocitos fueron significativamente mayores en los pacientes con **EPOC** en comparación con el grupo control (15). Por el contrario, en el estudio de Uysal et al. (16) evaluando a los niños con Bronquiectasia, se observó que los niveles de **VPM** en el período de exacerbación aguda eran significativamente más bajos en comparación con el período de no exacerbación y con respecto al grupo de control. En cuanto al estudio en cuestión, concluyeron que no se detectaron diferencias estadísticas entre los niveles de **VPM** de los períodos de exacerbación aguda y los períodos sin agudización, por lo que se puede concluir que el **VPM** no puede usarse como marcador de exacerbación. Como resultado de este estudio, se afirmó que las plaquetas pueden jugar un papel en la fisiopatología de Bronquiectasia, pero la medición de **VPM** no es un potencial biomarcador de exacerbación aguda (1).

En último lugar, añadir que el recuento de plaquetas, tal como se afirma en el estudio anterior, en los períodos de exacerbación aguda y no exacerbación fue significativamente mayor que en el grupo control. Este resultado lleva a la idea de que el aumento del recuento de plaquetas está asociado con la inflamación crónica en la

Bronquiectasia, pero la medición del **VPM** puede no ser adecuada como marcador de inflamación por medio de las plaquetas en casos de exacerbación aguda **(1)**.

Tanto el **índice BODE** como el **índice BODEx** son índices multidimensionales de evaluación ampliamente utilizados en el EPOC como marcadores predictivos pronósticos de morbilidad y mortalidad, como recogen las guías españolas de **EPOC (GESEPOC)**. Esta propiedad puede ser empleada para determinar la efectividad de nuevos biomarcadores de riesgo, aunque su uso principal en la **EPOC** puede conllevar dificultades al trasladarlas al estudio de otras patologías respiratorias tales como la **NAC** o las Bronquiectasias No Debidas a Fibrosis Quística.

Los parámetros que incluyen son: índice de masa corporal (**IMC**) (kg/m<sup>2</sup>), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (**FEV1**) (%), Disnea (**mMRC**- Escala modificada de la disnea), Exacerbaciones graves (se incluyen únicamente las visitas a urgencias hospitalarias e ingresos).

Proporcionan una aproximación en el pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**). Si bien, el **BODEx** únicamente es útil en los niveles I y II (**EPOC** leve y moderado, según la clasificación **GOLD**). El puntaje superior o igual a 5 puntos requiere de la valoración con el índice **BODE** (deberán realizar la prueba de ejercicio para precisar su nivel de gravedad).

Valor de 0-9 puntos: Leve (I): 0-2 puntos; Moderada (II): 3-4 puntos; Grave (III): 5-6 puntos; Muy grave (IV): 7-9 puntos **(18)**.

El Índice de gravedad de Bronquiectasia (**Bronchiectasis Severy Index- BSI**), es una escala de severidad que constituye una eficaz herramienta pronosticadora de morbilidad y mortalidad a uno y cuatro años en pacientes diagnosticados con bronquiectasia sin **FQ**, basada en el uso combinado de una serie de características clínicas, radiológicas y microbiológicas. También se ha descubierto que este índice de evaluación y análisis de gravedad patológica proporciona excelentes predicciones sobre exacerbaciones, ingresos hospitalarios y calidad de vida. La especificidad de su uso en **BNFQ** la convierten en uno de los índices más importantes de cara a determinar la eficacia pronóstica de nuevos biomarcadores relacionados con la patología **(19)**.

El **BSI** utiliza los siguientes criterios:

- IMC (Índice de masa Corporal).
- % FEV1 (Volumen Espiratorio forzado el primer segundo) previsto.
- Ingresos hospitalarios previos.
- Ingreso hospitalario previo con una exacerbación grave en los últimos 2 años.
- Número de exacerbaciones en el año anterior.
- Escala de disnea mMRC (modified Medical Research Council).
- Colonización por *Pseudomonas* (la colonización crónica se define por el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de esputo en 2 o más ocasiones, con al menos 3 meses de diferencia, en un período de 1 año).
- Colonización con otros organismos (la colonización crónica se define por el aislamiento de bacterias potencialmente patógenas en el cultivo de esputo en 2 o más ocasiones, con al menos 3 meses de diferencia en un período de 1 año).
- Gravedad radiológica.

## JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Durante muchos años se ha investigado en la búsqueda de parámetros que resulten fáciles de medir, que no sean invasivos y que tengan la capacidad de reflejar la inflamación sistémica (8). Actualmente, los glóbulos blancos, los recuentos de neutrófilos y la PCR siguen siendo los marcadores de infección más utilizados en la práctica clínica diaria (9). Aunque los marcadores de infección como la procalcitonina, varias citocinas, la endotelina-1 y la copeptina muestran resultados prometedores en la evaluación del riesgo de infección y en la predicción de su evolución, la implementación de estos relativamente nuevos marcadores se ven obstaculizados por cuestiones de validación, coste económico y accesibilidad.

A su vez, la mayoría de los biomarcadores que se usan actualmente en la práctica clínica, o bien requieren de la cooperación del paciente, o bien tienden a ser invasivos, por lo que no pueden utilizarse de forma efectiva (por poner un ejemplo, las mediciones espirométricas que se usan a menudo, al precisar de un grado de cooperación necesario tienen un uso limitado en los niños de pocos años de edad, y métodos como la biopsia bronquial y el lavado broncoalveolar (BAL) no son prácticos por el carácter invasivo que los caracterizan.

Concretamente, ha habido un interés creciente en el posible uso de varios índices inflamatorios obtenidos por medio de las pruebas de rutina de análisis de sangre. En particular, el NLR se ha empleado en una variedad de afecciones patológicas, incluidas enfermedades inflamatorias y neoplásicas crónicas, como un marcador de diagnóstico e intensidad inflamatoria, y como un predictor de la evolución clínica y del pronóstico de la enfermedad. Entre las características que justifican este interés se incluyen la obtención relativamente simple y el bajo coste asociado, y la amplia disponibilidad en la práctica de laboratorio y en los entornos de atención médica. Junto a otros parámetros relacionados, como el ADE y el VPM, todos ellos constituyen una serie de marcadores que son relativamente fáciles de obtener con un hemograma simple, prueba básica que forman parte de los controles rutinarios realizados en la práctica clínica habitual (2). Si bien el NRL, junto con el VPM y la PLR, se emplean como marcadores inflamatorios en enfermedades cardíacas y oncológicas, en la actualidad sólo existe un número limitado de estudios que investigan estos parámetros en relación

con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**), y prácticamente ninguno en pacientes con Bronquiectasia.

Dado su fácil (y rápida) accesibilidad y bajo coste, sería deseable que estos parámetros pudieran ser útiles en la practica diaria como marcadores de gravedad de diversas enfermedades de interés.

Basado en lo anterior, proponemos llevar a cabo un estudio, de carácter restrospectivo sobre una población de pacientes diagnosticados de Bronquiectasia No Fibrosis Quística (**BQNFQ**) en fase estable (procedentes de una Consulta Monográfica de pacientes con **BQNFQ** del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias), con el objetivo de ver si existe relación entre diversos parámetros hematimétricos simples de fácil obtención como **NLR**, cifra total de linfocitos, **ADE** y **VPM** y gravedad, en una población de pacientes diagnosticados de **BQNFQ** en fase estable.

## OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** Ver si existe relación entre ADE, VPM, NRL, Cifra absoluta de linfocitos y Gravedad.
- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:** Ver si existe relación entre; ADE, VPM, NRL, cifra absoluta de Linfocitos y número – gravedad de las exacerbaciones en los doce meses anteriores, presencia de colonización bronquial, colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa* y tratamiento recibido [Corticoides Inhalados (CI), Betamiméticos de Acción Prolongada (LABA), Anticolinérgicos de Acción Prolongada (LAMA) o combinaciones].

Para valorar la gravedad de los pacientes se analizarán: Grado de obstrucción bronquial - FEV1: volumen espirado en 1 segundo – mL y % del predicho, GOLD, puntuación del Bronchiectasis Severy Index, e Índice de BODEX. El Bronchiectasis Severy Index es una escala que contiene diversos ítems (edad, FEV1, IMC...etc.) que se utilizan para valorar gravedad y pronóstico de los pacientes con BQNFQ. El Índice de BODEX se trata de otra Escala pronóstica usada en la EPOC que incluye (IMC, grado de disnea según la Escala MRC, FEV1% y número – de Exacerbaciones Graves que el paciente ha tenido en el último año (Ver Anexo).



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio con una cohorte histórica de pacientes diagnosticados de BQNFQ procedentes de una Consulta Monográfica de pacientes con BQNFQ del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias, durante el periodo comprendido entre 2010 – 2019.

Se incluyeron en el estudio un total de 53 pacientes diagnosticados de BQNFQ en fase estable. Entre los criterios de selección se hallan:

### **Criterios de Inclusión:**

- Sujetos de entre 18-90 años, de ambos sexos.
- Diagnosticados de Bronquiectasias No debidas a Fibrosis Quística controlados en la Consulta Monográfica específica del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias en fase estable (no haber presentado una exacerbación aguda moderada o grave en las últimas seis semanas. Se entiende por Exacerbación Aguda Moderada, aquellas que han precisado tratamiento con antibióticos y/o esteroides orales de forma ambulatoria, y Exacerbaciones Graves aquellas que han precisado ingreso hospitalario o asistencia en un Servicio de Urgencias.

### **Criterios de Exclusión:**

- Diagnóstico de Fibrosis Quística.
- Ausencia de los parámetros analíticos a estudio en las pruebas sanguíneas recogidas para los pacientes con diagnóstico de BNFQ en la Consulta Monográfica específicas del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias.

Para valorar la gravedad de los pacientes se analizaron y estudiaron los siguientes parámetros/variables: Edad; grado de obstrucción bronquial (FEV1, volumen espirado en 1 segundo); capacidad vital forzada (FVC, expresados en mL y en valores porcentuales del predicho); índice o relación porcentual FEV1/FVC; clasificación de la gravedad de la EPOC (clasificación GOLD; puntuación del Bronchiectasis Severy Index (BSI); índice de BODE y BODEX (escalas de evaluación del pronóstico de la enfermedad del EPOC);

amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE); recuento de linfocitos totales en valor absoluto; cociente neutrófilos/linfocitos (NLR); eosinófilos totales en sangre periférica (EOS) y porcentual (EOS %); volumen plaquetar medio (VPM) y por último el número de lóbulos pulmonares con bronquiectasias.

Se incorporaron al estudio de datos analíticos la presencia de las siguientes comorbilidades patológicas y estados clínicos: Hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca (IC), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colonización, exacerbaciones graves/ingreso y por último número de fallecidos.

El procesamiento y recopilación de datos se realizó utilizando una base de datos de Microsoft® Excel 2019 Copyright © Microsoft Corporation en un ordenador compatible. Los análisis de datos han sido llevados a cabo con el paquete estadístico SPSS v. 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 25.0. Armonk, NY).

El diseño del estudio comprende el análisis de más de dos grupos de variables cuantitativas discontinuas y continuas sin distribución normal y procedentes de muestras independientes, para los que se empleó estadística descriptiva e inferencial.

Se realizó análisis descriptivo para cada una de las variables de forma individual y en relación con las variables de agrupación “exacerbaciones graves/ingresos” (en número de 0, 1 o 2) y “presencia/aislamiento de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*”.

Se llevó a cabo la comparación del promedio de cada variable con respecto a la variable de agrupación “exacerbaciones graves/ingresos” mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis (para más de 3 grupos de variables cuantitativas continuas y discontinuas sin distribución normal e independientes), con significación  $p < 0,005$ .

Se realizó la comparación del promedio de cada variable con respecto a la variable de “presencia/aislamiento de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*” mediante la prueba U de Mann Whitney (para comparación de 2 variables cuantitativas continuas o discontinuas sin distribución normal e independientes), con significación  $p < 0,005$ .

Finalmente, para comprobar la hipótesis de trabajo, se realizó análisis de comparación entre las variables “edad”, “FEV1”, “ADE”, “BODE”, “BODEx”, “recuento de linfocitos”, “NLR” y “BSI” mediante el coeficiente de correlación de Spearman (para variables cuantitativas continuas o discontinuas sin distribución normal e independientes), con significación  $p < 0,005$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 53 pacientes (31 mujeres y 22 hombres), de los cuales 4 (7,5%) se descartaron por desconocimiento del estado vital actual, por lo que se estableció una muestra definitiva de 49 casos. Las características demográficas de los pacientes se incluyen en la tabla.

Se encontró una relación directa significativa entre la edad de los pacientes, ADE, índice de BODEx y BSI (p: 0.02, p:0.003 y p: 0.006, respectivamente) (**Figura 1**). Así mismo se encontró una relación inversa significativa entre ADE y FVC en valores absolutos (Capacidad Vital Forzada en mL) (p: 0,044) (**Figura 2**). Los pacientes con BQNFQ exacerbadores tenían un FEV1 porcentual inferior a los no exacerbadores, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

En relación a la Colonización Bronquial por *Pseudomona aeruginosa*, se encontró que los pacientes con BQNFQ con colonización, tenían una FVC (Capacidad Vital Forzada en valores absolutos - mL) inferior significativa que los pacientes que no tenían colonización (p: 0.04), es decir, un mayor grado de restricción funcional. También se encontró una relación directa significativa entre colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa* y FEV1 (p: 0.009).

No se encontró relación alguna entre ADE, VPM, NLR, Linfocitos totales y número de exacerbaciones moderadas – graves, que precisaran ingreso en los últimos doce meses, Índice de BODEX ni colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa* u otros gérmenes.

Las tablas 1 y 2 muestran las características clínico-demográficas de los pacientes

**Tabla 1**

VARIABLES /	No	Si			n	Descartados
HTA — n (%)	28 (65,1)	15 (34,9)			43	10 (18,9)
F. auricular — n (%)	19 (90,5)	2 (9,5)			21	32 (60,4)
Diabetes — n (%)	36 (80)	9 (20)			47	8 (15,1)
C. coronaria — n (%)	43 (100)	0 (0)			43	10 (18,9)
I. cardíaca — n (%)	42 (95,5)	2 (4,5)			44	9 (17)
IRC — n (%)	42 (95,5)	2 (4,5)			44	9 (15,1)
Enf. Infl. Intestinal — n (%)	10 (90,9)	1 (9,1)			11	42 (79,2)
Colonización — n (%)	26 (56,5)	20 (43,5)			46	7 (13,2)
<b>VARIABLE / N°</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>n</b>	<b>Descartados</b>
Exacerbaciones moderadas – graves al ingreso — n (%)	41 (80,4)	7 (13,7)	2 (3,9)	1 (2)	51	2 (3,8)

**Tabla 2**

<b>VARIABLES</b>	<b>Media (SD)</b>
Edad	62,96 (16,241)
FEV1 porcentual	67,354 (20,5789)
ADE porcentual	13,943 (1,2906)
BODE ptos	2,00 (1,537)
BODEx ptos	1,45 (1,335)
Linfocitos	2397,37 (993,120)
NLR	2,2051 (1,54503)
Número de bronquiectasia	2,70 (1,196)
FVC L	2,5606 (0,95550)
FVC porcentual	74,289 (18,0831)
FEV1 mL	48,2926 (231,87213)
FEV1 final mL	264,9163 (487,83356)
FEV1 final porcentual	58 (11,2274)
FEV1/FVC	66,5153 (11,81418)
RV L	2,5043 (0,86354)
RV porcentual	132,600 (39,5620)
TLC L	5,0014 (0,74805)
TLC porcentual	96,814 (10,6554)
RV/TLC	49,2800 (12,27980)
IC L	1,6529 (0,29680)
IC/TLC	0,2980 (0,04604)
BSI ptos	7,45 (4,556)
Polimorfonucleares neutrófilos (PMN)	4863, 16 (2447, 377)
Recuento de eosinófilos en sangre periférica/mm <sup>3</sup>	211,25 (204,879)
Recuento de eosinófilos en sangre periférica	3,1980 (4,65012)
VPM fL	10,477 (0,9951)
“Bud in tree” (Patrón 'tree-in-bud', o de árbol ramificado)	0,33 (0,516)

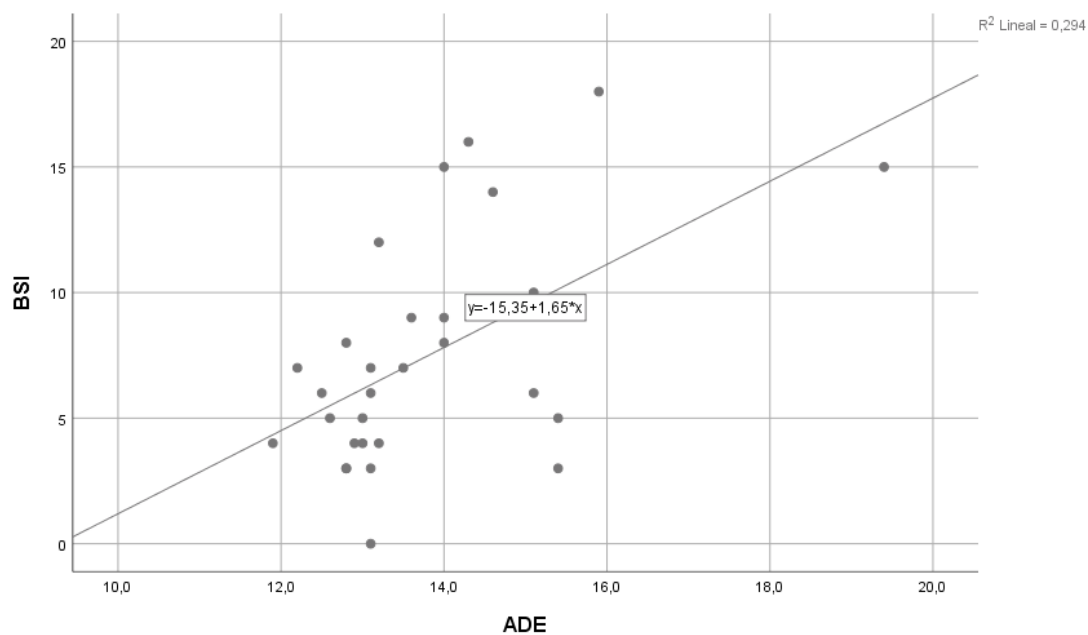
La **tabla 3** muestra las variables en función de las exacerbaciones al ingreso, y la significación entre edad ( $p = 0,027$ ), índice BODE ( $p = 0,034$ ) e índice BODEx ( $p = 0,003$ ).

**Tabla 3**

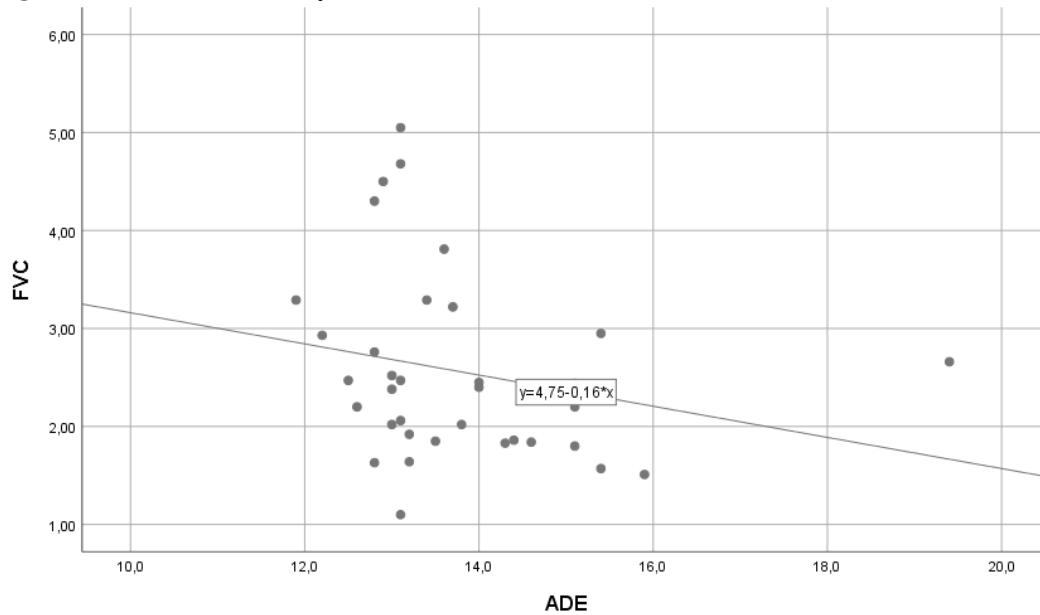
Variables / Exacerbaciones- Ingresos	0 media (SD)	1 media (SD)	2 Media (SD)	p
Edad	60,39 (16,132)	74, 57 (13,452)	83,00 (9,899)	0,027
FEV1 porcentual	70,598 (20,0140)	59,550 (16,0388)	43,600 (4,8083)	0,054
ADE	13,824 (1,0561)	13,943 (1,2040)	16,700 (3,8184)	0,367
BODE ptos	1,50 (1,080)	-	-	0,097
BODEx ptos	0,88 (0,697)	3 (1,100)	4 (1,414)	0,003
Linfocitos	2186, 88 (841,813)	2860,00 (141,421)	-	0,106
NLR	2,5586 (1,66688)	2,0614 (0,62307)	1,8700 (0,57983)	0,555
BSI	5,86 (2,783)	11,40 (6,542)	15,00 (0,000)	0,034

Las **figuras 1 y 2** muestran la relación del ADE con el BSI y la FVC, respectivamente.

**Figura 1.** Relación ADE-BSI



**Figura 2.** Relación ADE y FVC



La **tabla 4** muestra las variables en relación con la presencia o no de colonización.  
**Tabla 4**

Variables/ Colonización	SIN Colonización media (SD)	CON Colonización media (SD)
Edad	64,00 (16,191)	63,30 (17,348)
FEV1 porcentual	74,552 (20,3885)	57,365 (17,7455)
ADE porcentual	13,8500 (1,4779)	13,875 (1,0407)
BODE ptos	1,25 (0,500)	2,38 (1,768)
BODEx ptos	1,00 (1,00)	2,00 (1,563)
Linfocitos	2094,00 (657,000)	2734,44 (1220,933)
NLR	2,3352 (1,51578)	2,7033 (1,59863)

La **tabla 5** muestra las variables agrupadas en relación con la presencia o no de colonización por Pseudomona Aeruginosa.

**Tabla 5**

Variables/ Colonización Ps Aeruginosa	SIN Colonización media (SD)	CON Colonización media (SD)	p
Edad	57,22 (19,569)	68,27 (14,318)	0,171
FEV1 porcentual	58,844 (18,9493)	56,155 (17,5350)	0,761
ADE porcentual	13,589 (1,1418)	14,109 (0,9386)	0,196
BODE ptos	1,67 (1,366)	4,50 (0,707)	0,062
BODEx ptos	1,20 (0,837)	2,80 (1,789)	0,160
Linfocitos	2690,00 (1285,509)	2770,00 (1318,484)	0,902
NLR	3,0925 (1,94689)	2,3929 (1,27941)	0,477

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado una relación directa entre **ADE** y **Bronchiectasis Severy Index (BSI)**. El **BSI** es un índice pronóstico de los pacientes con bronquiectasias, de tal manera que, según su puntuación, predice el riesgo de hospitalización y fallecimiento entre el primero y cuarto año siguientes. Dicho índice se relaciona con la gravedad de estos pacientes (edad, índice de masa corporal, número de ingresos, número de lóbulos afectados...etc) y por tanto con un mayor o menor grado de inflamación sistémica, capaz de alterar la eritropoyesis e inducir cambios en el **ADE**. Según estos resultados, esta determinación hematimétrica simple, podría servirnos como parámetro pronóstico de estos pacientes, sin tener que recurrir a índices cuya realización es más laboriosa y difícil de realizar en una consulta médica rutinaria. Por otro lado, esta relación es la primera vez que se describe en la literatura médica. El aumento del **ADE** se ha relacionado con la gravedad y grado de obstrucción en pacientes **EPOC** en fase estable, número y gravedad de las exacerbaciones el año previo, así como con la mortalidad en las exacerbaciones agudas (20). Así mismo, autores como Wang et al (2019), han encontrado una relación directa entre el **ADE** (igual o superior a 14.5%) y mortalidad a los 30 y 90 días en pacientes ingresados con Distrés Respiratorio del Adulto (21).

Con respecto a la relación inversa entre **ADE** y **FVC**, es decir, cuanto mayor es el **ADE**, menor es la **FVC** absolutos o dicho de otra forma, mayor es el grado de restricción funcional. Los pacientes con bronquiectasias, habitualmente muestran en los estudios funcionales, una obstrucción bronquial similar a los **EPOC** (20) o un patrón espirométrico mixto (restrictivo – obstructivo) (22). En nuestro estudio solo se encontró una relación inversa significativa entre el **ADE** y la **FVC** (Figura 2). Dicho resultado puede deberse a que, cuanto mayor es la inflamación de bajo grado y por tanto el **ADE** en las bronquiectasias, el fenómeno inflamatorio no solo se localice a nivel bronquial, sino que se extienda al parénquima pulmonar circundante y que cuando este es sostenido, se acompañe de un componente cicatricial que pudiera disminuir la elasticidad pulmonar, inducir un componente restrictivo y, por tanto, reducir la **FVC**. En nuestro estudio, también se encontró una relación inversa significativa entre colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa* y el valor absoluto del **FEV1** (volumen espirado forzado en 1 segundo en mL), pero no alcanzó la significación estadística en el valor porcentual (**FEV1** %). Tanto la relación inversa entre **ADE** – **FVC**, como colonización bronquial por



*Pseudomona Aeruginosa* - **FEV1**, no se confirmó con los valores porcentuales predichos de la **FVC** y **FEV1**. Esto podría deberse a una muestra insuficiente.

En nuestro trabajo, no se encontró relación entre **ADE**, **NLR**, linfocitos totales, exacerbaciones, índice de **BODEx** y colonización bronquial. Probablemente esto se deba a un número insuficiente de pacientes estudiados. Diversos estudios anteriores realizados en pacientes con **EPOC** han encontrado relación directa entre **NLR** y exacerbaciones agudas e inversa con el **FEV1%** (23). Tampoco en este sentido, existe evidencia científica que relacionen dichos parámetros en pacientes con bronquiectasias.

Tanto en las relaciones directas significativas encontradas entre **BODEx** – **BSI** y colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa* – **BSI**, no han sido consideradas su significación de forma relevante, por incluir en dicho índice (**BSI**) el número de exacerbaciones graves y la presencia o no de colonización bronquial en sus ítems.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio hemos encontrado una relación significativa directa entre la Anchura de Distribución Eritrocitaria y el pronóstico, e inversa con la FVC (Capacidad Vital Forzada en valor absoluto en mL), en una población de pacientes diagnosticados de Bronquiectasias No Asociadas a Fibrosis Quística en fase estable.

La Anchura de Distribución Eritrocitaria puede ser útil como marcador pronóstico de gravedad y del grado de restricción funcional en pacientes con Bronquiectasias No Asociadas a Fibrosis Quística.

### **Qué he aprendido durante este TFG:**

- Hemos aprendido el proceso inicial de elaboración de un estudio científico de investigación, desde el planteamiento de la hipótesis al diseño del estudio, con especial atención en el tamaño muestral, que en buena medida condiciona la potencia de un estudio y garantiza la significación y fiabilidad de sus resultados.
- Nos hemos familiarizado con los procedimientos legales y administrativos básicos para desarrollarlo, y que incluyen el contacto entre distintos departamentos académicos, administrativos y clínicos.
- Hemos desarrollado hábitos para buscar información científico-clínica actualizada de fuentes diferentes, aprendiendo a valorar y comparar la calidad y el peso de unos u otros estudios médicos y revisiones, así como su relevancia dentro de las distintas especialidades médicas.
- Hemos aplicado diferentes formas de contacto telemático para poder coordinar la redacción y elaboración de la memoria del estudio y de los diferentes elementos del proyecto.
- Hemos adquirido habilidades en cuanto a la recopilación estandarizada de datos y el manejo de programas estadísticos de análisis para plantear la significación real de las variables a estudio y las limitaciones que condicionan su resultado.
- Finalmente, la elaboración de este TFG nos ha dotado de capacidades para poder desarrollar en el futuro nuevos proyectos de investigación bajo criterios científicos y técnicos apropiados.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Hikmet T, Nicaroglu, Semiha Bahceli Erdeli, Sait Karaman et al.: Can mean platelet volumen and neutrophil to lymphocyte ratio be biomarkers of acute exacerbation of bronchiectasis in children ?. *Cent Eur. J. Immunol.* 2017; 42 (4): 358-362.
- (2) Şahin F, Koşar A, Aslan A, Yiğitbaş B, Uslu B. Serum biomarkers in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A comparative study. *Journal of Medical Biochemistry.* 2019;38 (4): 503-511.
- (3) Tonelli M., Wiebe N., James M.T. et al. Red cell distribution width association with clinical outcomes: A population-based cohort study. *PLoS ONE* 2019; 14 (93): 30212374.
- (4) Salvagno G, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2014; 52 (2): 86-105.
- (5) Epstein D, Nasser R, Mashiach T, Azzam ZS, Berger G. Increased red cell distribution width: A novel predictor of adverse outcome in patients hospitalized due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;136:1.
- (6) Paliogiannis P, Fois A, Sotgia S, Mangoni A, Zinellu E, Pirina P et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review.* 2018; 27 (147): 170113.
- (7) Ye Z, Ai X, Liao Z, You C, Cheng Y. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine.* 2019; 98 (28): e16371.
- (8) Kurtipek E e. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. - PubMed - NCBI [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov.* 2020 [cited 18 May 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627508>

(9) de Jager C, Wever P, Gemen E, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber A, van der Poll T et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): e46561.

(10) Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1719–25.

(11) Seung Jun Lee, Hyang Rae Lee, Tae Won Lee et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective observational study. *Korean J. Intern. Med*. 2016; 31 (5): 891-898.

(12) Terradas R., Grau S., Blanch J., et al. Eosinophils Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteriemia: A Restrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e 42860.

(13) Bansal R, Gupta HL, Goel A. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications. *JACM*. 2002; 40: 104–107.

(14) Erden ES, Dokuyucu R, Demirköse M, et al. Assessment of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease during stable period and acute exacerbation. *JCEI*. 2013; 4: 483–487.

(15) Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology*. 2013; 64: 535–539.

(16) Uysal P, Tuncel T, Erge D, et al. Does Mean Platelet Volume in Children with Bronchiectasis Predict Exacerbations? *Int J Hematol Oncol*. 2014; 24: 54–59.

(18) Miravittles M, Soler-Cataluña J, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano J et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017.

Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología. 2017; 53(6): 324-335.

(19) Chalmers J, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell M, Lonni S, Davidson J et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014; 189(5): 576-585.

(20) Xiong W., Xu M., Zhao et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017; 12: 615-625.

(21) Wang B., Gong Y., Ying B. et al. Relation between Red Cell Distribution Width and mortality in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. Biomed. Res. Inf. 2019; e 1942878.

(22) De La Rosa D., Martínez-García M.A., Girón M.C. 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 (5): e 0177931.

(23) Lee H., Un S-J., Kim Y.S. et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive Pulmonary Disease. PloS One. 2016; 11 (6): e 0156511.

## ANEXO

### BSI

El Índice de gravedad de Bronquiectasia (Bronchiectasis Severity Index- BSI), es una escala de severidad que constituye una eficaz herramienta pronosticadora de morbilidad y mortalidad a uno y cuatro años (Chalmers et al 2014) en pacientes diagnosticados con bronquiectasia sin FQ, basada en el uso combinado de una serie de características clínicas, radiológicas y microbiológicas. También se ha descubierto que este índice de evaluación y análisis de gravedad patológica proporciona excelentes predicciones sobre exacerbaciones, ingresos hospitalarios y calidad de vida.

El BSI utiliza los siguientes criterios:

- IMC.
- % FEV1 (Volumen Espiratorio forzado el primer segundo) previsto.
- Ingresos hospitalarios previos.
- Ingreso hospitalario previo con una exacerbación grave en los últimos 2 años.
- Número de exacerbaciones en el año anterior.
- Escala de disnea mMRC (modified Medical Research Council).
- Colonización por *Pseudomonas* (la colonización crónica se define por el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de esputo en 2 o más ocasiones, con al menos 3 meses de diferencia, en un período de 1 año).
- Colonización con otros organismos (la colonización crónica se define por el aislamiento de bacterias potencialmente patógenas en el cultivo de esputo en 2 o más ocasiones, con al menos 3 meses de diferencia en un período de 1 año).
- Gravedad radiológica.

Puntuación de gravedad de la bronquiectasia (calculada a partir de los resultados de los criterios anteriores):

- 0-4: Bronquiectasia leve:

- Resultados a 1 año: 0 - 2.8% tasa de mortalidad, 0 - 3.4% tasa de hospitalización.
- Resultados a 4 años: 0 - 5.3% tasa de mortalidad, 0 - 9.2% tasa de hospitalización.

- 5-8: Bronquiectasia moderada:

- Resultados a 1 año: 0.8 - 4.8% tasa de mortalidad, 1.0 - 7.2% tasa de hospitalización.
- Resultados a 4 años: tasa de mortalidad del 4% al 11.3%, tasa de hospitalización del 9.9 al 19.4%.

- 9 +: Bronquiectasia severa:

- Resultados a 1 año: 7,6% - tasa de mortalidad del 10,5%, 16,7 - tasa de hospitalización del 52,6%.
- Resultados a 4 años: 9.9 - 29.2% de mortalidad, 41.2 - 80.4% tasa de hospitalización.

## BODE

Indice BODEx					
Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b> (Body Mass)	IMC	>21	≤21	-	-
<b>O</b> (Obstruction)	FEV1	≥65	50-64	36 - 49	≤35
<b>D</b> (Disnea)	Escala MRC	0 - 1	2	3	4
<b>Ex</b> (Exacerbation)	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥3	-

Puntuación indice BODEx:	0 - 2 puntos	I. Leve
	3 - 4 puntos	II. Moderada
	5 - 6 puntos	III. Grave
	7 - 9 puntos	IV. Muy Grave

Indice BODE					
Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b> (Body Mass)	IMC	>21	≤21	-	-
<b>O</b> (Obstruction)	FEV1	≥65	50-64	36 - 49	≤35
<b>D</b> (Disnea)	Escala MRC	0 - 1	2	3	4
<b>E</b> (Ejercicio)	Prueba de los 6MM	≥350	250-349	150-249	≤149

Puntuación indice BODE:	0 - 2 puntos	I. Leve
	3 - 4 puntos	II. Moderada
	5 - 6 puntos	III. Grave
	7 - 10 puntos	IV. Muy Grave