

Medicina respiratoria

2.ª ÉPOCA | Vol. 3 | Número 3 | NOVIEMBRE 2025

- 
- Tuberculosis hoy
 - Eosinofilia y exacerbación de EPOC
 - Neumococo y enfermedad respiratoria
 - Manejo de las bronquiectasias
 - EPOC y enfermedad cardiovascular



NEUMOLOGÍA Y SALUD

Medicina respiratoria

Medicina respiratoria

Director

C. PICADO VALLÉS

Catedrático Emérito de Medicina. Universitat de Barcelona.

Secretario de Redacción

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex - Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.

Consejo Editorial

B. ALCÁZAR NAVARRETE

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

M. BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña.

I. DÁVILA GONZÁLEZ

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.
Catedrático. Facultad de Medicina. Salamanca.

F. de B. GARCÍA-COSÍO PIQUERAS

Servicio de Neumología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

M. MOLINA MOLINA

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

S. QUIRCE GANCEDO

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EDITA: **Neumología y Salud, S.L.**
Avda. Arlanzón 15, 2º D. 09004 BURGOS
www.neumologiaysalud.es

* Fotografía de portada: Servicio de Fotografía. Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC). Madrid

ISSN: 1889-1535
Deposito Legal: BU 24-2023
imprentasantos s.l. Burgos

2ª ÉPOCA. Vol. 3 Número 3. NOVIEMBRE 2025

Notas: Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida sin autorización escrita de los editores la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento.

Medicina Respiratoria incluye revisiones parciales de artículos publicados y los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de productos farmacéuticos. Se deben consultar las fichas técnicas de los mismos.



Í N D I C E



Editorial

Eosinófilos en sangre como biomarcador de riesgo de
exacerbaciones en EPOC: evidencia reciente y
perspectivas clínicas

JOAQUÍN MONTEAGUDO
BORJA G. COSÍO

5

Actualización en Tuberculosis

JOSÉ A. CAMINERO LUNA
LORENA CAMINERO FERNÁNDEZ

9

Neumococo y Enfermedad Respiratoria

ROSARIO MENÉNDEZ VILLANUEVA

31

Actualización en bronquiectasias

MARTA MARÍA GARCÍA CLEMENTE

39

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y riesgo
cardiovascular: evaluación, estratificación y
abordaje clínico

MIGUEL JIMÉNEZ GÓMEZ

55

INSTRUCCIONES para los AUTORES

59

Eosinófilos en sangre como biomarcador de riesgo de exacerbaciones en EPOC: evidencia reciente y perspectivas clínicas

JOAQUÍN MONTEAGUDO
BORJA G. COSÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa 79, 07120 Palma, Islas Baleares

La EPOC es una enfermedad heterogénea en la que las exacerbaciones contribuyen sustancialmente a la morbilidad, el deterioro de la función pulmonar y la mortalidad. Identificar biomarcadores capaces de predecir el riesgo de exacerbaciones y guiar decisiones terapéuticas ha sido una prioridad de la investigación en EPOC. En este contexto, la atención se ha centrado en los eosinófilos en sangre periférica, células inflamatorias tradicionalmente asociadas a fenotipos atópicos o de “inflamación tipo 2”. El interés por los eosinófilos como biomarcador en EPOC se intensificó al reconocerse paralelismos (y diferencias) con el asma. Estudios de cohortes han demostrado que aproximadamente el 20–30% de los pacientes con EPOC presentan *eosinofilia* en esputo ($>3\%$) y cerca de 15–20% muestran eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μL . Este fenotipo del “EPOC eosinofílico” se asocia con mayores síntomas, mayor frecuencia de exacerbaciones y mejor respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados (CI).

EVIDENCIA RECIENTE SOBRE EOSINÓFILOS Y RIESGO DE EXACERBACIONES. ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y EPIDEMIOLÓGICOS:

Los resultados de estudios de cohortes sobre la relación entre eosinófilos en sangre y riesgo de exacerbaciones han sido heterogéneos. Algunos estudios poblacionales iniciales (p.ej. el *Copenhagen General Population Study*) identificaron que niveles elevados de eosinófilos se asociaban a un mayor riesgo de exacerbaciones futuras en pacientes con EPOC, independientemente de otros factores. Sin embargo, análisis más recientes y de mayor escala han matizado esta asociación. Una revisión del Comité Científico de GOLD (2022) concluyó que el recuento de eosinófilos no debe usarse como biomarcador único para predecir exacerbaciones futuras, dado que los hallazgos son variables entre estudios. De hecho, un metaanálisis con datos combinados de 11 ensayos clínicos en EPOC no halló una relación clínicamente significativa entre el recuento basal de eosinófilos y la tasa de exacerbaciones, cuando no se consideraban otros factores. Asimismo, estudios prospectivos en práctica clínica (sin la interferencia de criterios estrictos de selección) tampoco encontraron una correlación consistente entre la cifra de eosinófilos en estado estable y el pronóstico a corto-medio plazo. Un ejemplo ilustrativo es el estudio DACCORD (Alemania), en vida real, donde se estratificó a pacientes según eosinófilos altos frente a bajos y antecedente de exacerbaciones: tras un año de seguimiento, el historial de exacerbaciones resultó ser el factor predictivo dominante de nuevas exacerbaciones, mientras que la carga eosinofílica basal no mostró valor predictivo significativo. El estudio de la cohorte CHAIN en España tampoco encontró mayor número de exacerbaciones en los pacientes con eosinofilia persistente. Estos datos sugieren que, en poblaciones amplias no seleccionadas, la eosinofilia sanguínea por sí sola tiene un poder limitado para anticipar exacerbaciones si no se contextualiza con la historia clínica.

NUEVOS HALLAZGOS 2023–2025:

La investigación reciente ha aportado datos adicionales refinando nuestro entendimiento. Un área de interés actual es la variabilidad temporal de los eosinófilos y su impacto pronóstico. Dado que los recuentos de eosinófilos en sangre pueden fluctuar en distintos momentos (por infecciones intercurrentes, uso de corticosteroides sistémicos, variaciones estacionales, etc.), se ha planteado que una sola medición podría no representar adecuadamente el “estado eosinofílico” crónico del paciente. Un estudio publicado en 2023 (Wang et al., Hong Kong) evaluó la variabilidad del recuento de eosinófilos en fase estable a lo largo del tiempo y encontró que las oscilaciones amplias se asociaron con mayor riesgo de exacerbaciones en el año siguiente. En concreto, definieron la variabilidad como la diferencia entre el valor mínimo y máximo de eosinófilos en un periodo estable; una variación >50 células/ μL resultó predictiva de exacerbaciones, incluso entre pacientes cuyo valor basal estuviera por debajo de $300/\mu\text{L}$, con un poder discriminativo elevado (AUC $\sim 0,86$). Este hallazgo sugiere que más allá del valor absoluto puntual, la *tendencia* o estabilidad del biomarcador en cada paciente podría aportar información pronóstica adicional. Pacientes con recuentos fluctuantes –por ejemplo, algunos hemogramas con eosinofilia y otros normales– podrían tener un fenotipo inflamatorio más inestable, predispuesto a reagudizaciones. La variabilidad eosinofílica ya ha demostrado ser un factor pronóstico en el asma.

CONTROVERSIAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES

A pesar de los avances, existen varias controversias y matices en torno al uso de los eosinófilos sanguíneos como biomarcador en EPOC:

- Valor pronóstico independiente frente a combinado: como se discutió, la evidencia es ambigua respecto a si la eosinofilia por sí sola predice exacerbaciones futuras. El consenso actual es que no debe emplearse de forma aislada, sino siempre en conjunto con la evaluación clínica integral. El antecedente de exacerbaciones previas sigue siendo el factor predictivo más robusto; la eosinofilia más bien complementa esta estratificación al señalar qué pacientes probablemente *respondan* a ciertas terapias preventivas.
- Puntos de corte óptimos: Existe debate sobre qué umbrales deben emplearse para la toma de decisiones. Los estudios iniciales usaron porcentajes ($\geq 2\%$ de eosinófilos) o recuentos absolutos variados (150, 300 células/ μL). GOLD y otras guías han simplificado esto estableciendo tres rangos: $<100/\mu\text{L}$ (bajo, donde evitar CI), $\geq 300/\mu\text{L}$ (alto, clara indicación de CI si hay riesgo exacerbador) y $100\text{--}299/\mu\text{L}$ (intermedio, área gris). La elección de 100 y 300 se basó en análisis *post-hoc* que mostraron incrementos graduales del beneficio de CI a partir de ~ 100 , y un efecto máximo a ~ 300 . No obstante, estos umbrales no son absolutos. Por ello, se insiste en usar los recuentos como *orientación* dentro de un juicio clínico individualizado.
- Variabilidad y estabilidad del biomarcador: la fluctuación de eosinófilos en un mismo paciente a lo largo del tiempo, mencionada previamente, es otra fuente de incertidumbre. ¿Debe tomarse el valor más alto registrado, el más reciente o un promedio? Las guías no definen estrictamente este aspecto. En la práctica, muchos clínicos utilizan el valor más reciente disponible en fase estable. Sin embargo, si existen múltiples datos discordantes (p. ej., históricamente eos >300 en alguna ocasión, pero actualmente <100), surge la duda de cuál refleja mejor el “fenotipo” del paciente. Ante discrepancias, una recomendación razonable es considerar al paciente eosinofílico si en al menos una determinación estable cumple el punto de corte, especialmente si fue repetido. Adicionalmente, si un paciente estuvo con corticosteroides orales (que reducen transitoriamente los eosinófilos), conviene esperar varias semanas tras su suspensión para medir el recuento auténtico basal.
- Eosinófilos en sangre frente a esputo: los eosinófilos en esputo inducido reflejan de forma más directa la inflamación de la vía aérea, y algunos estudios han demostrado que correlacionan mejor con variables como FEV₁ o frecuencia de exacerbaciones comparados con el recuento en sangre. Sin embargo, la inflamometría del esputo no está ampliamente disponible en práctica rutinaria y conlleva más complejidad. Por ello, se emplea el recuento sanguíneo como un sustituto (*surrogate*). Es importante reconocer sus limitaciones: no todos los pacientes con eosinofilia en esputo la muestran en sangre periférica, y viceversa. Nuestro grupo está estudiando el papel de la biopsia bronquial para evaluar la eosinofilia en la vía aérea como factor predictor de exacerbaciones y como biomarcador de respuesta a nuevos fármacos biológicos.

CONCLUSIONES

El recuento de eosinófilos en sangre aporta al especialista en neumología una herramienta valiosa y de fácil acceso para la toma de decisiones terapéuticas en EPOC. Utilizado de forma adecuada, contribuye a un enfoque más individualizado y eficaz en la prevención de exacerbaciones, mejorando potencialmente la evolución clínica y la calidad de vida de nuestros pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with COPD: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117-126.
- [2] Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) science committee exploratory statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):17-24.
- [3] Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731-741.
- [4] Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020;21(1):240.
- [5] Worth H, Buhl R, Criée CP, Kardos P, Vogelmeier CF. In 'real world' patients with COPD, exacerbation history, and not blood eosinophils, is the most reliable predictor of future exacerbations. *Respir Res*. 2023;24(1):2.
- [6] Wang CK, Chau CH, Tam TC, et al. Variability of blood eosinophil count at stable-state in predicting exacerbation risk of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1145-1153.
- [7] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-214.
- [8] Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Calvo-Álvarez U, et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations. *Ann Med*. 2021;53(1):1152-1158.
- [9] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-1680.
- [10] Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) science committee exploratory statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):17-24.
- [11] Toledo-Pons N, van Boven JFM, Muncunill J, Millán A, Román-Rodríguez M, López-Andrade B, Almonacid C, Álvarez DV, Kocks JWH, Cosío BG. Impact of Blood Eosinophil Variability in Asthma: A Real-Life Population Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Mar;19(3):407-414.

está duplicada
con la nota 2

Actualización en Tuberculosis

JOSÉ A. CAMINERO LUNA

LORENA CAMINERO FERNÁNDEZ

RESUMEN

La Tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante, a pesar de que desde hace décadas se sabe cómo diagnosticarla, tratarla y controlarla en la comunidad. Pero importantes condicionantes sociales hacen que el sueño de poder erradicarla esté aún lejos, sobre todo si no se aplican universalmente los buenos conocimientos adquiridos en las últimas dos décadas.

Aunque el diagnóstico sigue basándose en la clínica, radiografía y microbiología, la llegada de las pruebas moleculares rápidas ha cambiado por completo el manejo de los enfermos con síntomas, o signos sugestivos de TB, a los que hay que realizar, prioritariamente, estas pruebas moleculares, tanto por su elevada sensibilidad, como porque en un tiempo inferior a dos horas pueden aportar información de la posible resistencia a los fármacos fundamentales en el tratamiento. El diagnóstico no puede seguir basándose en la baciloscopia.

Por su parte, también en los últimos años se han descubierto fármacos con muy buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, lo que está permitiendo acortar el tratamiento de la TB, tanto la sensible como la resistente a rifampicina. Ya incluso la TB con resistencia a rifampicina + isoniacida + fluoroquinolonas se podrían curar con esquemas de tratamiento de sólo 6 meses de duración.

Por último, resaltar que el manejo de los pacientes afectados de TB no se acaba cuando se consigue la curación de estos, pues hasta un 50% de los enfermos curados se quedan con secuelas importantes que afectan a su calidad y cantidad de vida.

Palabras Clave: tuberculosis pulmonar, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

José A. Caminero Luna¹

Lorena Caminero Fernández²

¹⁻² Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria “Dr. Negrín”. Las Palmas de G.C.

¹ Catedrático de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

jcamlun69@gmail.com

Introducción.

A pesar de ser una de las enfermedades más antiguas que afectan a la especie humana y de ser, muy probablemente, la que mayor daño le ha causado a lo largo de su historia (contabilizado en número de enfermos y muertos)^{1,2}, aún en la actualidad sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante que existe³. De hecho, 2023 ha sido el año en que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que existió el mayor número de casos de TB en el mundo. No ha habido ninguna enfermedad infecciosa con este número de enfermos, ni de muertes, estando muy por encima de otras como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o la malaria.

Las pésimas cifras actuales de infectados, enfermos y fallecidos por esta vieja endemia obligan a una profunda reflexión de qué está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de 60 años y en la que se conocen las medidas para prevenirla desde hace más de cuatro décadas¹⁻⁴. Sin embargo, cuando se analizan dónde están estos enfermos y muertos se sigue observando que esa viejísima relación entre TB y pobreza sigue totalmente vigente.

Afortunadamente una mala noticia ocurrida en los últimos 25 años, la epidemia de la TB con resistencia a fármacos, ha vuelto a concienciar a los países más ricos para invertir más en esta enfermedad en los últimos 15-20 años. Y esta inversión ha empezado a dar sus frutos, con nuevos métodos diagnósticos descubiertos y con la posibilidad de aplicarse incluso en los países más pobres; y con nuevos fármacos que están consiguiendo cambiar el infausto pronóstico que tenían los pacientes con TB multidrogoresistencia (TB-MDR, llamada a la TB con resistencia, al menos, a isoniacida y rifampicina)⁵⁻¹⁰.

En este artículo se va a exponer la situación actual de la TB y los avances que se han conseguido, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, y cómo han cambiado drásticamente el manejo clínico de estos pacientes.

Situación actual de la TB en el mundo. Proyecciones Futuras.

Aún en la actualidad se sigue aceptando que una cuarta parte de la población mundial, alrededor de 1.700-2.000 millones de personas, están infectadas por *M. tuberculosis*¹¹. Además, el último informe de la OMS sigue siendo desalentador, pues ha estimado que en el año 2023 existió el mayor número de casos de TB en el mundo, con una cifra de 10,8 millones de casos, de los que 1.250.000 fallecieron³. Y, aunque aún no se han publicado las cifras para 2024, se estima que van

a estar muy cercanas. Y aún más preocupante es que se estimó que en ese año 2023 había en el mundo alrededor de 400.000 casos de TB con resistencia a la rifampicina (TB-RR), formas de más difícil curación, en las zonas más pobres del planeta, que son las que soportan la mayor carga de enfermedad³.

Es por ello que en mayo de 2014, la OMS lanzó la denominada Estrategia y Objetivos Globales de Tuberculosis Pos2015¹². La visión y el objetivo para el 2050 era el de un mundo libre de TB, con cero muertes, cero enfermos y cero sufrimiento debido a la TB. Y se marcaron los siguientes objetivos para el año 2035¹²: 1.) 95% de reducción de las muertes por TB (comparada con 2015), porcentaje que sólo había llegado al 23% en 2023³; y 2.) 90% de reducción de la tasa de incidencia de TB (menos de 10 casos por 100.000 habitantes), comparada con 2015, porcentaje que sólo había llegado al 8,3% en 2023³. Por tanto, como se puede ver, las cifras actuales están muy cerca de poder conseguir estos objetivos.

La mala evolución de la epidemia de la TB en el mundo llevó a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) a convocar una reunión de alto nivel con todos los países, que se celebró en septiembre de 2023, realizándose una declaración política donde se establecían las siguientes prioridades y metas mundiales para 2027³:

1. Cobertura del tratamiento de la TB. Es el porcentaje del número estimado de personas que desarrollan TB cada año a las que se les proporciona un diagnóstico y tratamiento de calidad garantizada. La meta se estableció en un 90% para 2027, lo que equivaldría a 45 millones de personas, incluidos 4,5 millones de niños y 1,5 millones de personas con TB resistente. Sin embargo, en 2023 sólo se había conseguido un 75%³.
2. Cobertura del tratamiento preventivo de la TB. Se refiere al porcentaje de personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad que reciben tratamiento preventivo para la TB (TPT). La meta se puso en un 90% para 2027, lo que equivaldría a 45 millones de personas, incluidos 30 millones de contactos domiciliarios y 15 millones de personas con el VIH. Sin embargo, para 2023 sólo se había conseguido en un 56% en personas con VIH y en un 21% en los contactos³.
3. Cobertura de las pruebas diagnósticas rápidas. Se refiere al porcentaje de personas diagnosticadas de TB que se sometieron inicialmente a una prueba molecular rápida recomendada por la OMS. La meta que se estableció fue del 100% para 2027, pero en 2023 esta cifra estaba solo en el 48%³.

4. Cobertura del paquete de prestaciones sociales y de salud para las personas con TB. La meta se estableció en el 100% para 2027, pero se está muy lejos de conseguir.
5. Financiación anual de servicios esenciales para TB. La meta se estableció en 22 mil millones de dólares para 2027, cifra que debía ascender a 35 mil millones para 2030. Sin embargo, esta cifra sólo había llegado a 5.700 millones en 2023³.
6. Inversión anual en investigación de la TB. La meta se estableció en 5 mil millones de dólares para el 2027, cifra que solo había llegado a 1.000 millones en 2022³.
7. Facilitar el desarrollo y el acceso a nuevas vacunas contra la TB. Es un objetivo que trataba de comprometerse, en colaboración con el sector privado y el mundo académico, a acelerar la investigación, el desarrollo y el despliegue de vacunas seguras, eficaces, asequibles y accesibles antes y después de la exposición, en los próximos 5 años, para todas las formas de TB y todas las edades. De momento, en agosto de 2024 tan sólo había seis ensayos clínicos en fase III³.

Como se ha podido observar, la situación actual de la TB en el mundo no es nada optimista, estando aún muy lejos de poder conseguir los diferentes objetivos marcados en los últimos 10 años.

Etioptogenia.

La llegada de *M. tuberculosis* al alvéolo pulmonar suscita una reacción de fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares. En el caso de que la virulencia de estos bacilos sea inferior a la capacidad microbicida innata de los macrófagos activados, estos acabarán destruyendo *M. tuberculosis* y la infección estará controlada. Esto puede ocurrir hasta en el 30-50% de los contactos de casos con TB y depende, fundamentalmente, de la denominada inmunidad innata, que se ha ido generando a lo largo de los siglos de lucha contra esta enfermedad. Y, como no ha sido necesaria la intervención de los linfocitos T, no queda memoria inmunitaria y estos contactos tendrán las pruebas de infección de la TB (prueba de la tuberculina, o IGRA) negativas. Por el contrario, si la virulencia de los bacilos es superior a la capacidad microbicida del macrófago, no solo pueden pervivir dentro de este macrófago, sino que pueden multiplicarse en su interior y terminar por destruirlo. En este caso habrá una llamada para que lleguen al lugar los linfocitos T y activen a los macrófagos, produciéndose la infección TB, que sí deja respuesta inmunitaria, con las pruebas de la infección TB positivas. Esta reacción inmunitaria va a ser capaz de controlar la infección hasta en un

90-95% de los casos, y sólo en un 5% acaba ganando la batalla *M. tuberculosis*, produciéndose la enfermedad TB. Pero, del otro 95% en que la infección TB es controlada, un 5% acabará padeciendo la enfermedad a lo largo de los años, por la denominada reactivación endógena. Por tanto, de media sólo un 50% de las personas expuestas a *M. tuberculosis* va a acabar infectándose, y del restante 50% sólo un 10% va a acabar padeciendo la enfermedad, la mitad en los primeros 2 años tras la infección, y la otra mitad a lo largo de la vida. Por tanto, como se puede apreciar, nuestro sistema inmune es muy bueno y evita la enfermedad en la mayoría de los casos, aunque sería necesario que la evitase siempre para soñar con la ansiada erradicación de la TB^{2,4}.

Lo expuesto en el párrafo anterior es para situaciones en que nuestro sistema inmune no esté comprometido, pero hay una serie de factores de riesgo que pueden facilitar que se pueda producir la infección y, sobre todo, la enfermedad. Se exponen en la Tabla I (2,4,11,13,14), destacando cómo la infección por el VIH no tratada puede aumentar el riesgo de TB unas 50-100 veces^{2,4,11}.

Una característica importante de esta enfermedad consiste en que los infectados pueden desarrollar la enfermedad muchos años después por reactivación de bacilos quiescentes. Tal como se ha expuesto, el 10% de los infectados inmunocompetentes desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, un 5% como progresión de la enfermedad inicial (TB primaria) y otro 5%, a lo largo de su vida, por reactivación de los bacilos latentes que lleva alojados en el interior (TB posprimaria). En el paciente con VIH avanzado este porcentaje se eleva notablemente, dependiendo de la sobrevida de los pacientes, de su acceso a los fármacos antiretrovirales y de su estado de inmunodeficiencia^{2,4,11,13,14}.

Diagnóstico de la Tuberculosis. Presente y Futuro.

Diagnóstico de la Infección Tuberculosa

El proceso que va desde la exposición a la infección y enfermedad es dinámico, pasando por formas subclínicas (asintomáticas) de la enfermedad. Pero, a efectos prácticos y con fines diagnósticos y terapéuticos, la diferenciación clásica entre infectados sanos y enfermedad sigue siendo muy práctica.

Hasta hace escasamente 20-25 años tan sólo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la infección TB, la denominada prueba de la tuberculina (PT), también llamada PPD (derivado proteínico purificado, por sus siglas en inglés), o Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene

la PT (falsos positivos, falsos negativos, necesidad de visita de relectura, etc) y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, desde hace 20-25 años se ha empezado a trabajar con otras técnicas “in vitro” (determinación en sangre) basadas en la liberación de INF γ (*Interferon γ release assays*, o IGRA, según la nomenclatura anglosajona), frente a la exposición a antígenos específicos de *M. tuberculosis*^{2, 11, 13, 15}. Y, recientemente, se han aprobado nuevas pruebas cutáneas, similares a la PT, pero utilizando los antígenos específicos de *M. tuberculosis* que se utilizan en las pruebas de IGRA, buscando las ventajas de ambas técnicas^{11,13}.

En cualquier caso, el diagnóstico de la infección tuberculosa, por cualquiera de las técnicas, debe limitarse a los niños e inmunodeficientes con sospecha de enfermedad TB, así como a las personas que pertenecen a los grupos de riesgo elevado de padecer TB (Tabla I)^{11,13,14} en los que un resultado positivo informaría de una infección TB y sería indicativo de la recomendación de administrar un tratamiento preventivo para la TB (TPT), anteriormente denominada quimiopprofilaxis. Aquí se incluyen, sobre todo, pacientes con inmunodepresiones importantes, convivientes íntimos de enfermos con TB y personal sanitario, para intentar detectar a los convertidores recientes. La posibilidad de realizar estas pruebas a las personas de riesgo mode-

rado de padecer TB (Tabla I)^{11,15} debe ser una decisión individualizada, pues no existe la suficiente evidencia para hacer esta recomendación sistemáticamente. Realizar la PT o los IGRA con fines diagnósticos en adultos que presentan síntomas respiratorios carece de fundamento^{2, 4}.

Las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRAs) se basan en el empleo de antígenos específicos frente a *M. tuberculosis*, secretados por los linfocitos T, fundamentalmente el ESAT 6 (*Early Secreted Antigenic Target*, con una proteína de 6 kDa), y el CFP-10 (*Culture Filtrate Protein*, de 10 kDa), y la medición del interferón gamma liberado por los linfocitos sensibilizados de los sujetos infectados^{11,13,15}. La más usada mide, por medio de una prueba de ELISA, la cantidad de interferon gamma que se libera en la sangre del sujeto estudiado al ser expuesta a estos antígenos específicos de *M. tuberculosis*. La única prueba comercializada se denomina QuantiFERON®-TB Plus, que utiliza los antígenos ESAT 6 y CFP10, con dos tubos que pueden medir la actividad de los linfocitos T CD4 y CD8. Permite diferenciar los individuos infectados por *M. tuberculosis* de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG o por la mayoría de las micobacterias ambientales, ya que estos antígenos sólo están presentes en *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. szulgai*

Tabla I.
Pacientes y grupos de riesgo de desarrollar tuberculosis si estuviesen infectados por *M. tuberculosis* (modificada de 13)

Factor de Riesgo	Riesgo relativo respecto a población general no infectada por <i>M. tuberculosis</i>
RIESGO ELEVADO	
VIH	10-100
Trasplante órgano sólido o hematológico	20-70
Contacto estrecho con personas con TB	15
Silicosis	2-3
Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis	7-50
Lesiones radiológicas residuales >2 cm	5-20
Tratamiento con fármacos antiTNF	2-25
RIESGO MODERADO	
Tratamiento largo con glucocorticoides	3-8
Diabetes	2-4
Tratamiento con fármacos biológicos	
inhibidores IL-6R e inhibidores JAK 4	
RIESGO LIGERO	
IMC ≤ 20	2-3
Fumador (20 cigarrillos diarios)	2-3,4

y *M. marinum*, pero no en *M. bovis* BCG (utilizado en la vacuna BCG), ni en el resto de las micobacterias no tuberculosas, incluyendo *M. avium intracellulare*. Por tanto, esta es una de sus grandes ventajas, que no va a dar positivo en los vacunados, por lo que va a ser de gran valor en las personas vacunadas con BCG. Si el resultado es superior a 0,35 se considera positivo, y si es inferior negativo.

Además, en los últimos años se han publicado estudios que han demostrado superioridad de los IGRA respecto a la PT y mayor fiabilidad para predecir el desarrollo de enfermedad^{15, 16-19}. En base a estos resultados y las ventajas de estos IGRA de realización de la técnica (una sola visita), que es más fácil para el paciente, que es más reproducible en el terreno, que no necesita de interpretación (más objetiva) y de la no interferencia con la vacuna BCG (más específica), se debería priorizar la utilización de estos IGRA sobre la PT en el diagnóstico de la infección tuberculosa. En grupos de muy alto riesgo se puede considerar el realizar la PT en el caso de que el IGRA resulte negativo, con el fin de un posible incremento en la sensibilidad. No obstante, en lugares donde los IGRA no estén disponibles, se puede seguir utilizando la PT.

Diagnóstico de la Enfermedad TB

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas, siendo estas últimas las más específicas, por lo que siempre se deben hacer esfuerzos por conseguir la confirmación bacteriológica de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Uno de los principales problemas de la TB es la poca especificidad de sus síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades del aparato respiratorio, incluso a los de algunas enfermedades banales. El comienzo es insidioso y poco alarmante en la mayoría de los casos, reflejo de la lenta división de *M. tuberculosis*^{2, 4}. Además, estudios recientes han estimado que, aproximadamente la mitad de las personas con TB detectada mediante encuestas de prevalencia de TB en la comunidad, tenían enfermedad confirmada bacteriológicamente, pero no habían referido síntomas clásicos de TB al ser consultados (fiebre, tos [de cualquier duración], sudores nocturnos y pérdida de peso). Es por ello que ahora se habla de la importancia que puede tener la TB asintomática, o subclínica, para intentar detectar la enfermedad en fases incipientes y así reducir la transmisión y las posibles secuelas de la enfermedad al ser curada²⁰.

Los síntomas pueden ser locales o generales. Por su mayor probabilidad de padecer la enfermedad, se

debe incrementar la sospecha diagnóstica en todos los enfermos pertenecientes a los grupos con factores de riesgo (Tabla I).

En cualquier caso, al menos en todas aquellas personas que presenten alguno de los 4 síntomas sugestivos de TB (tos de cualquier duración, fiebre/febrícula, sudores nocturnos y pérdida de peso) se debería descartar TB pulmonar^{2, 4, 11, 21}. Estos síntomas deben ser la base de la detección de la TB y a todas las personas que los presenten se les debería hacer una radiografía de tórax y estudios microbiológicos^{2, 4, 11, 21}.

Radiografía de tórax

A todo enfermo que, sin una causa evidente, presente cualquiera de los cuatro síntomas referidos previamente, pero sobre todo si tienen tos y/o expectoración de cualquier duración, se le debe hacer una radiografía de tórax^{2, 4, 11, 21}.

En la TB pulmonar la principal sospecha diagnóstica es una radiología sugestiva mostrando infiltrados y/o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores (Figura 1). Sin embargo, cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afecto. Tan solo en algunas formas de TB primaria y, frecuentemente en infectados por el VIH con inmunodepresión grave, se pueden encontrar radiografías normales^{2, 4, 11, 21}.

Figura 1.
Radiografía de tórax con lesiones altamente sugestivas de tuberculosis pulmonar



La elevada sensibilidad de la radiografía de tórax la ha hecho una herramienta fundamental en el camino a la erradicación de la TB, pues permite detectar lesiones en fases incipientes, incluso en pacientes con TB asintomática²⁰⁻²¹. Es por ello que en los últimos años se han desarrollado programas informáticos (CAD, *computer aid diagnosis*) que tienen la capacidad de hacer lecturas de radiografía masivas en poblaciones vulnerables, con mayor probabilidad de padecer la TB, dando incluso una puntuación que informa de las posibilidades de que el paciente padezca TB y, sobre todo, con la capacidad de poder descartar la enfermedad en estos estudios²⁰⁻²².

Sin embargo, a pesar de ser una técnica muy sensible, no es tan específica y no hay ningún signo radiológico patognomónico de TB. Así que, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB, nunca se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad sólo por el hallazgo radiológico, aunque este puede ayudar mucho en pacientes en que todas las pruebas microbiológicas dan negativas y se descarta, razonablemente, otras enfermedades que hayan podido producir estos síntomas^{2,4}.

Por tanto, por su elevada sensibilidad, la radiología de tórax sigue siendo una técnica muy buena para descartar TB.

Diagnóstico microbiológico

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra clínica del enfermo, bien por cultivo o por una técnica molecular. Por ello, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para poder obtener muestras válidas que sean analizadas para baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares. Estas técnicas son altamente específicas, pero tienen la limitación de su baja-moderada sensibilidad en las formas iniciales de la enfermedad.

En los últimos 10-15 años se ha acumulado la suficiente evidencia para considerar la base del diagnóstico microbiológico de la TB las pruebas moleculares rápidas, mucho más sensibles que la baciloscopia, igual de rápidas y que detectan en el mismo proceso la posible resistencia a los fármacos fundamentales en el tratamiento. Es por ello que se deberían realizar a todo paciente con cualquiera de los cuatro síntomas mencionados anteriormente, o en los que haya una presunción de que pueda padecer una TB.

1. Pruebas moleculares rápidas de detección de *M. tuberculosis* y de resistencia, al menos, a rifampicina.

Es de especial relevancia el aporte que ha tenido en los últimos 10-15 años la prueba denominada GeneXpert®. Es una técnica sencilla y reproduci-

ble que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, que en aproximadamente 1-2 horas puede dar positiva hasta en el 70% de los casos de TB con baciloscopia negativa, pero con cultivo positivo, y en el 90% de los casos globales de TB^{21, 23-25}. Lo hace al detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra y también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, en menos de 2 horas aporta un diagnóstico de certeza de TB (identificada mediante la sonda de ADN) y de resistencia a la rifampicina, el fármaco más esencial en el tratamiento de la TB. La sensibilidad global es de cerca del 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopia positiva, y del 69% para los enfermos con baciloscopia negativa. Por tanto, es mucho más sensible que la baciloscopia, por lo que es la técnica de elección en todos los pacientes con síntomas, o signos, sugestivos de TB. La especificidad global es del 99%. Esto, por supuesto, comparada con el patrón oro del cultivo. Por su parte, la sensibilidad global para la detección de resistencia a la rifampicina es del 95%, con una especificidad del 98%. También confirma el diagnóstico de TB al utilizar sondas específicas de *M. tuberculosis*^{21,24,25}.

Esta técnica de GeneXpert® ha sido una auténtica revolución. Está automatizada y ni siquiera necesita de la infraestructura de un laboratorio para su realización. También se ha mostrado bastante eficaz en el diagnóstico de la TB en niños y en formas extrapulmonares^{21, 23,25}.

En la actualidad, el GeneXpert® dispone de 2 cartuchos, el primero es el denominado Ultra y que es al que se ha hecho referencia en los párrafos anteriores, y el Xpert® MTB/XDR que, aunque no tiene posibilidad de detectar resistencia a rifampicina, sí que la tiene para detectar resistencia a las fluoroquinolonas, isoniacida, aminoglucósidos y etionamida. Por tanto, es un cartucho para ser utilizado en muestras que ya previamente han dado resistencia a rifampicina por algún método²⁵, dando el resultado en menos de dos horas.

Además del GeneXpert®, hay varias otras plataformas moleculares aprobadas por la OMS que son similares en su sensibilidad para detectar TB y la detección de la resistencia a rifampicina, pero algunas de ellas también dan información de la posible resistencia a isoniacida, que sería la gran ventaja. Entre ellas se incluyen las siguientes: 1.) BD MAXTM MDR-TB (Becton Dickinson), 2.) Abbott RealTime MTB y Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott), 3.) FluoroType MTBDR y FluoroType MTB® (Hain Lifescience) y 4.) cobas MTB y cobas MTB-RIF/INH® (Roche). El ligero inconveniente

niente es que, aunque también son pruebas automatizadas, son de una complejidad moderada, algo más que GeneXpert®, por lo que deberían estar en laboratorios de hospitales^{21, 25}.

Por último, hay otra prueba molecular de baja complejidad aprobada por la OMS y que se llama TrueNat TB®, con características similares a GeneXpert® y que al llevar una batería incorporada, se puede llevar al nivel más periférico posible²¹.

Desde el año 2020 la OMS es clara y rotunda con la recomendación de que, en adultos y adolescentes con signos o síntomas de TB, o que fueron captados en una detección activa de TB pulmonar, se DEBEN utilizar pruebas moleculares rápidas, automatizadas de baja complejidad, en muestras respiratorias como pruebas diagnósticas iniciales para la TB en lugar de la baciloscopia, o el cultivo^{21, 25}.

Por último, es importante destacar cómo las pruebas moleculares rápidas son también consideradas patrón oro en el diagnóstico de la TB y de la resistencia a rifampicina.

2. Baciloscopia

Por su baja sensibilidad (comparada con las pruebas moleculares rápidas), por no aportar información sobre la posible resistencia a rifampicina y por no confirmar TB (puede ser positiva en enfermedades producidas por otras MNT), la baciloscopia ha perdido prácticamente toda su indicación en el diagnóstico inicial de la TB²¹⁻²⁵.

La sensibilidad de la baciloscopia apenas llega al 65%, detectando, generalmente, formas de TB avanzada, cuando el paciente lleva tiempo enfermo contagiando y con lesiones significativas que le pueden condicionar importantes secuelas que van a afectar a la calidad y cantidad de la vida cuando el enfermo se cure.

Esta sensibilidad varía ampliamente con las diferentes formas clínicas y radiológicas de la enfermedad. Así, en TB con lesiones cavitadas puede oscilar del 70-90%, pasando al 50-70% en enfermos que sólo presentan infiltrados en la radiografía de tórax. En enfermos con nódulos pulmonares o en las distintas formas de TB extrapulmonar la sensibilidad es siempre inferior al 50%, destacando la baja rentabilidad que se obtiene en las serositis tuberculosas (inferior al 10%). Por su parte, la especificidad oscila entre el 96-99%^{2, 4}.

En la actualidad, la única indicación en que la baciloscopia sigue siendo válida es en el seguimiento de los pacientes con TB que están recibiendo tratamiento. Por ello, si al paciente se le diagnostica de TB por una prueba molecular rápida, se le

debe realizar una baciloscopia, para que sirva de información basal para valorar la respuesta al tratamiento²¹.

3. Cultivo

El aislamiento de *M. tuberculosis* u otras micobacterias patógenas en cultivo puro es considerado el otro patrón oro del diagnóstico de la TB. El cultivo en medio líquido es la técnica bacteriológica más sensible que existe, aunque la sensibilidad de las pruebas moleculares rápidas es muy cercana. Además, al igual que estas pruebas moleculares, si realizan técnicas de identificación de *M. tuberculosis*, confirman al 100% la enfermedad.

El gran inconveniente es la tardanza en dar resultados (2-8 semanas), derivado de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo. Y este es un tiempo inaceptable para la decisión de tratar^{2, 3}. Por ello, su papel en el diagnóstico inicial de la TB es muy limitado, siendo su gran utilidad la de resolver dudas en pacientes en que las haya.

Todos los cultivos que evidencien crecimiento de micobacterias deben identificarse. Esta identificación debe hacerse por pruebas moleculares, que son más sencillas y rápidas, por lo que se han implantado en los últimos años.

4. Pruebas de sensibilidad a fármacos

En todos los casos de TB se debe realizar un estudio molecular de resistencia al menos a rifampicina, para orientar el tratamiento desde el primer día. Adicionalmente, también se debería tratar de realizar una prueba molecular rápida de detección de resistencia a isoniácida. Si se confirma resistencia a rifampicina se deberían hacer pruebas moleculares rápidas que informen sobre la posible resistencia a fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino), que son los fármacos fundamentales, junto con bedaquilina, linezolid y delamanid/preto-manid, en el manejo de los enfermos con TB-RR.

Si se realizan estas pruebas moleculares no es necesaria la realización de pruebas de sensibilidad fenotípicas, pues el resultado de las pruebas moleculares ya se considera patrón, oro y demoran en exceso dar un resultado. Tan sólo habría que hacerlo para los medicamentos esenciales en que aún no hay disponibles pruebas moleculares, o sea, para bedaquilina, linezolid, delamanid/preto-manid y clofazimina, y esto sólo en los casos en que se haya detectado resistencia a rifampicina y fluoroquinolonas.

Por último, es importante destacar que si a una misma muestra se le realizan pruebas moleculares y fenotípicas (cultivo), puede haber un resultado

discrepante hasta en un 5-10% de los casos. En el caso de la rifampicina, siempre hay que creer el resultado resistente, tanto de la prueba molecular, como de la fenotípica, aunque el otro método aporte una información diferente.

5. Otras pruebas de aporte al diagnóstico de la TB

En ocasiones es necesario recurrir a la toma de biopsias, sobre todo en casos en que se sospecha una neoplasia, o una TB extrapulmonar. Es muy importante que estas muestras se envíen tanto al laboratorio de Anatomía Patológica, como de Microbiología, para intentar un diagnóstico de certeza de la enfermedad realizando en estas muestras pruebas moleculares y cultivos. Las lesiones histológicas más sugestivas de TB son los granulomas necrotizantes y/o las células multinucleadas de Langhans, cuya presencia en un paciente con síntomas o signos sugestivos de TB se corresponde en más de un 95% con esta enfermedad^{2,4}.

También la detección del antígeno lipoarabinomano (LAM) en orina puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de la TB en pacientes con VIH con marcada inmunodepresión (menos de 200 linfocitos T CD4). Este antígeno es un componente importante de la pared celular micobacteriana y en los casos en que se produce diseminación hematológica puede excretarse por orina. Es una prueba muy sencilla, que consiste en una tira que se introduce en la orina, por lo que ya la OMS la recomienda como prueba inicial en el diagnóstico de todos los casos con TB presuntiva²¹.

Por último, la determinación de la enzima adenosina desaminasa (ADA) en el líquido de serosas afectas de TB puede ser un gran aporte al diagnóstico de la TB meníngea, TB pleural, TB pericárdica, TB peritoneal, TB articular y de todas las serositis TB^{2,4}. Y hay que tener en cuenta que todas estas presentaciones de la TB son muy paucibacilares, por lo que es muy frecuente que todas las pruebas microbiológicas sean negativas, además de que algunas de estas presentaciones pueden causar una importante mortalidad, sobre todo la TB meníngea. Por ello, en el estudio de todas las serositis se debería incluir la detección de este ADA en la muestra del líquido^{2,4}.

Criterios diagnósticos de la TB

Tal como se ha expuesto, lo ideal es intentar conseguir un diagnóstico de certeza de la TB por pruebas microbiológicas, pero hay que tener en cuenta que la técnica más sensible es el cultivo en medio líquido, que puede llegar a ser positivo sólo con 10 UFC por mililitro de muestra. Esto supone que todas las TB en que

sus muestras tengan menos de estas 10 UFC van a dar todas las pruebas microbiológicas negativas. Y aquí se incluyen bastantes casos de algunas de las formas de TB que mayor mortalidad pueden tener, como la TB miliar, la TB meníngea y la TB pericárdica. Por tanto, aunque es necesario realizar todos los esfuerzos por obtener las mejores muestras posibles, y que se procesen para las pruebas microbiológicas reseñadas, si estas no son positivas no se debe excluir TB.

En base a todo lo expuesto, en TB se podrían destacar tres categorías diagnósticas^{2,4}:

1. Certeza:

- Cultivo con crecimiento de *M. tuberculosis*
- GeneXpert®, u otra prueba molecular que identifica *M. tuberculosis*.

2. Alta Probabilidad (justifica iniciar tratamiento)

- Baciloscopia positiva
- Granulomas caseificantes y/o células multinucleadas de Langhans en biopsia
- Prueba de TB-LAM en orina

3. Exclusión (diagnosticada clínicamente):

Cuando todas las muestras procesadas para Microbiología son negativas, se han descartado otras enfermedades y existe elevada sospecha clínica y radiológica, se justifica empezar tratamiento y si se cura se debe aceptar TB.

Tratamiento de la Tuberculosis. Presente y Futuro.

Las bases que deben regir todo tratamiento de la TB, tanto si esta es sensible o resistente a los medicamentos, son dos, la de asociar fármacos para evitar la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado que no solo asegure la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad²⁶⁻²⁹.

En la Tabla II se pueden apreciar los requerimientos mínimos para diseñar un esquema de tratamiento de la TB, tanto si es sensible, como resistente a los medicamentos^{26,29,30}.

De esta forma, para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una TB, todo tratamiento debería asociar al menos 3-4 fármacos no utilizados previamente, esto con el fin de evitar la selección de resistencias. Al menos dos de ellos deberían ser fármacos “bactericidas”, con capacidad de matar a los bacilos, que por estar en condiciones metabólicas ideales (alta tensión de oxígeno), se están replicando continuamente y pueden ser miles de millones de bacilos. Por su elevado número, estos bacilos son los que

Tabla II.
Requisitos mínimos que debe cumplir cualquier esquema de tratamiento de la tuberculosis^{26-30,37} (modificada de 37)

1. Asociar un mínimo de 3 fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* en los que haya confirmación de sensibilidad, o una elevada sospecha de esta por tratarse de fármacos nuevos o con tasas muy bajas de resistencia en la comunidad.
2. Al menos 2 de estos fármacos deben tener una buena actividad bactericida, para mejorar rápido al paciente y asegurar la curación, a la vez que reducen rápidamente la transmisión.
3. Al menos 2 fármacos también deben tener una buena actividad esterilizante, para disminuir al máximo la posibilidad de recaída y la duración total del tratamiento.
4. Tiempo suficiente de tratamiento para curar sin recaídas, teniendo en cuenta que a mayor número de fármacos esterilizantes en el esquema más se va a poder acortar la duración total del mismo. Como regla general se debe considerar que:
 - a. Con un fármaco con buena actividad esterilizante en un esquema de tratamiento, la duración de este puede reducirse a 9 meses.
 - b. Si se asocian 2 fármacos con buena actividad esterilizante, el tiempo de tratamiento se puede reducir a 6 meses.
 - c. Si se asocian 3 fármacos con buena actividad esterilizante, el tiempo de tratamiento podría reducirse a 4 meses.

producen todos los síntomas a los enfermos, los pueden matar y son los responsables de la transmisión. Por tanto, estos fármacos bactericidas son los que le salvan la vida y curan al paciente²⁶⁻²⁹.

Además, otros dos de los fármacos deberían tener la denominada capacidad “esterilizante”, que es la capacidad para matar a los bacilos que, por estar en condiciones metabólicas adversas, se encuentran en estado latente, o semi-latente. Como apenas se dividen, son un número muy reducido, por lo que no son responsables de los síntomas, ni de la transmisión de la enfermedad, pero si no se les elimina pueden recrecer al terminar el tratamiento, dando lugar a las recaídas. Por tanto, estos fármacos esterilizantes son los responsables de evitar las recaídas y de acortar los tratamientos. Y como están trabajando todo el tiempo, idealmente deberían mantenerse todo el tiempo del tratamiento²⁶⁻²⁹.

Para ayudar en esta selección de los fármacos que deben componer un tratamiento de la TB, en la Tabla III²⁸⁻³⁰ se puede apreciar la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su tolerancia. En esta figura se puede apreciar cómo los diferentes fármacos han sido clasificados en base a su mayor o menor actividad. Esto se ha hecho para poder apreciar en la parte de arriba los mejores fármacos antiTB disponibles. Si no se puede utilizar un fármaco con buena actividad bactericida, o esterilizante, se debe cambiar por otro con la misma actividad, para

que el esquema de tratamiento no se vea afectado.

Tratamiento de la TB con resistencia no detectada a rifampicina

Tal como se ha expuesto a lo largo de este artículo, la rifampicina (R) sigue siendo el fármaco más importante del que se dispone en el tratamiento de la TB, a pesar de que se descubrió hace más de 60 años. Tiene la mejor capacidad esterilizante de todos y, además, tiene una buena actividad bactericida, aunque no tan buena como isoniacida²⁶⁻³⁰. La sola adición de R a los esquemas de tratamiento de hace 30-40 años consiguió acortar el tiempo de tratamiento de 18 a 9 meses. Si, además, a esta R se le añadía la actividad esterilizante adicional de pirazinamida (Z), el tratamiento se podía reducir a 6 meses, que es la duración óptima que tenemos en la actualidad^{29,31}.

Además, isoniacida (H) tiene la mejor actividad bactericida de todos los medicamentos que tenemos en la actualidad, también con una muy buena actividad bactericida precoz, o sea, con una muy buena capacidad de matar a millones de bacilos en los primeros días de tratamiento²⁶⁻³⁰.

Por todo lo expuesto, el esquema ideal de tratamiento de la TB sin resistencia detectada a la R debería ser de 6 meses con H+R, con el refuerzo inicial de Z durante los 2 primeros meses. El etambutol es un fármaco que no tiene buena actividad bactericida, ni esterilizante, pero que se tolera bien y que se aconseja que se añada

Tabla III.
Características deseables que deberían tener los fármacos con actividad frente a
***Mycobacterium tuberculosis** (adaptado de 28-30,37)**

Actividad	Bactericida	Esterilizante	Prevención Resistencias	Tolerancia
Alta	Isoniacida Rifampicina Levofloxacin Moxifloxacin Bedaquilina Delamanid Pretomanid Linezolid	Rifampicina Pirazinamida Moxifloxacin Levofloxacin Bedaquilina Delamanid Pretomanid Clofazimina	Rifampicina Isoniazida Etambutol Moxifloxacin Levofloxacin Linezolid Bedaquilina Delamanid Pretomanid Meropenem / Imipenem	Etambutol Rifampicina Isoniacida Levofloxacin Moxifloxacin Bedaquilina Delamanid Pretomanid Meropenem / Imipenem Clofazimina
Moderada	Meropenem / Imipenem Amikacina	Linezolid** Meropenem/ Imipenem**	Amikacina Clofazimina Etionamida / Protionamida Cicloserina / Terizidona PAS	Linezolid Pirazinamida Cicloserina / Terizidona
Baja	Etambutol Pirazinamida Clofazimina Cicloserina / Terizidona Etionamida/ Protionamida PAS	Isoniacida Etambutol Amikacina Cicloserina / Terizidona Etionamida/ Protionamida PAS	Pirazinamida	Amikacina Etionamida / Protionamida PAS

* Los fármacos ideales son los que están en la fila de arriba "Alta" en las 4 columnas. **Qué significan los **?**

al inicio del tratamiento si no se conoce la sensibilidad/resistencia a H, pues si hubiese resistencia a esta H se quedarían muy solos R+Z (Z es un fármaco débil para proteger ante resistencias), pudiendo comprometerse R. Por tanto, E sólo se recomienda en el esquema inicial de TB para proteger a R en el caso de que pudiese haber una resistencia a H. Pero en los casos en que se sabe que no hay resistencia H+R, etambutol no es necesario y no se debería añadir sistemáticamente, pues sólo aportaría toxicidad^{29,30}.

En los casos en que la baciloscopia siga positiva al final del segundo mes se debe seguir con la fase intensiva de tratamiento (HRZ, o HRZE) hasta que se confirme que no hay resistencia a H+R, siendo preferible que se prolongue también hasta negativizar la baciloscopia^{29,30}.

En los casos en que la negativización de las baciloscopias sea tardía (después de 2 meses), la fase de continuación se debe prolongar hasta un mínimo de 4 meses con baciloscopias negativas^{29,30}.

La pauta referida se mantiene igual en niños, embarazadas, periodos de lactancia, enfermos infectados por VIH y tuberculosis extrapulmonar, aunque en algunas formas de TB extrapulmonar (meníngea, diseminada, osteoarticular) se puede valorar el prolongar el tratamiento hasta 9-12 meses^{7,29,30}. También en niños con lesiones no avanzadas (la mayoría) se puede recomendar un tratamiento con sólo 4 meses con H+R, con el refuerzo de la Z durante los dos primeros meses^{7, 32}.

Esta pauta de tratamiento de 6 meses, aunque bien tolerada y altamente eficaz, sigue siendo una pauta de muy larga duración que, por tanto, exige de una su-

pervisión muy estricta en muchas de las situaciones. El gran sueño del tratamiento inicial de la TB es el de poder acortarlo lo máximo posible y ya hay una pauta aprobada por la OMS de 4 meses de duración con H+rifapentina+moxifloxacino (Mfx), con el refuerzo de la Z durante los dos primeros meses^{7,35}. Lamentablemente, aún no está aprobada la rifapentina en Europa, ni en España, por lo que no es una pauta que se pueda utilizar en la actualidad, aunque hay que tenerla en cuenta para el futuro en el caso de que esta rifapentina llegue a estar disponible.

Por último, en el caso de que no haya resistencia a R, pero sí la haya a H, lo ideal es cambiar esta H por levofloxacino (Lfx), administrando un esquema de 6 meses con R+Z+E+Lfx (7,34). Pero este esquema es muy válido si el resultado de la resistencia a H llega antes del

mes de iniciado el tratamiento (HRZ, o HRZE), pues en caso contrario se estaría añadiendo un solo fármaco (Lfx) a un esquema que puede estar resultando no eficaz, con la posibilidad que ello puede conllevar de comprometer a R. En los casos en que el resultado de la resistencia a H llegue después de un mes de tratamiento, quizás es mejor seguir con RZE³⁵, con la posibilidad de añadir H para facilitar el número de pastillas al dar los tratamientos con dosis fijas combinadas.

Tratamiento de la TB con resistencia a rifampicina

En la Tabla IV se pueden apreciar las definiciones aceptadas por la OMS para la TB con resistencia a fármacos (TB-DR). Pero, como el fármaco mejor es la R,

Tabla IV.
Definiciones de la TB con resistencia a fármacos⁷

NOMBRE	Abreviatura	DEFINICIÓN
Tuberculosis resistente a fármacos	TB-DR	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> que es resistente a cualquier medicamento antituberculoso.
Tuberculosis resistente a la isoniazida y sensible a la rifampicina	TB-Hr	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> resistente a la isoniazida pero susceptible a la rifampicina.
TB resistente a la rifampicina	TB-RR	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> resistente a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniazida, o resistentes a otros medicamentos antituberculosos de primera o segunda línea.
Tuberculosis multidrogorresistente	TB-MDR	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> resistente a la rifampicina y la isoniazida.
Tuberculosis RR/MDR	TB-RR/MDR	Se refiere a la tuberculosis multirresistente o a la tuberculosis resistente a la rifampicina.
TB preextensivamente drogorresistente:	TB preXDR	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> que es resistente a la rifampicina (y también puede ser resistente a la isoniazida), y que también es resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino).
TB extensamente drogorresistente	TB-XDR	Enfermedad tuberculosa causada por una cepa del complejo <i>M. tuberculosis</i> resistente a la rifampicina (y que también puede ser resistente a la isoniazida), y que también es resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) y al menos a otro fármaco del grupo A de la OMS (bedaquilina o linezolid).

lo que realmente preocupa es el tratamiento de la TB con resistencia a R (TB-RR), que en más del 85-90% va unida a la resistencia a H, denominándose a estos casos como TB-MDR. Al final, siempre se hace referencia a TB-RR/MDR, pues es la R la que de verdad marca el pronóstico.

Para la adecuada selección de los fármacos a utilizar en el tratamiento de la TB con resistencia a rifampicina se aconseja seleccionar estos en base a la diferente actividad, expuesta en la Tabla III, buscando siempre el poder cumplir con los requisitos mínimos expuestos en la Tabla II. De esta forma se facilita la selección de los medicamentos bactericidas y esterilizantes que aún no se han utilizado, y/o en los que no se ha demostrado resistencia. También puede resultar de gran ayu-

da la clasificación de los medicamentos expuesta en la Tabla V, donde se clasifican en 4 grupos, enumerados en orden de eficacia y de recomendación de su uso, empezando por el grupo 1 (los mejores) y progresando, si fuese necesario, hasta el 4³⁶.

En la Tabla VI se puede apreciar un resumen de los esquemas de tratamiento de la TB que se recomiendan en la actualidad, dependiendo del patrón de resistencias.

Por su parte, en la Tabla VII se pueden apreciar los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* disponibles en la actualidad, junto con su vía de administración, dosis recomendadas, dispensación y efectos adversos más frecuentes de cada uno de ellos^{7,29,30,36,37}.

Tabla V.

Clasificación racional de los fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, para ser seleccionados en la elaboración de un esquema de tratamiento, adaptado al diferente patrón de resistencias (adaptado de 26-30,36,37)

- **Grupo 1. Fármacos de primera línea, de administración oral.** Para utilizar, preferentemente, en el tratamiento de la TB con sensibilidad, o sin efectos adversos graves, a R y/o H.
 - Esenciales (actividad bactericida y/o esterilizante): rifampicina, isoniacida y pirazinamida.
 - Acompañante: etambutol. Poco eficaz, pero bien tolerado.
- **Grupo 2.** Se incluyen 5 fármacos (o grupos de fármacos similares) orales, para ser utilizados de manera prioritaria en los pacientes con TB-DR y en el siguiente orden. Todos han demostrado su eficacia y tienen una baja proporción de efectos adversos que obliguen a la modificación del tratamiento.
 1. Levofloxacino o moxifloxacino. Idealmente se debería descartar la resistencia a estos fármacos por métodos moleculares rápidos.
 2. Bedaquilina; 3. Delamanid / premanid; 4. Linezolid / tedizolid; 5. Clofazimina.
- **Grupo 3.** Se incluyen 2 fármacos (o grupos de fármacos similares) que, aunque han demostrado su eficacia en el tratamiento de la TB, tienen que administrarse por vía parenteral y, en el caso de la amikacina, con una elevada proporción de efectos adversos que obligan a la modificación del tratamiento. Utilizar preferiblemente en el orden propuesto.
 1. Imipenem / meropenem (+ ácido clavulánico); 2. Amikacina.
- **Grupo 4.** Se incluyen los fármacos que, aunque se pueden administrar por vía oral, tienen eficacia escasa y con elevada proporción de efectos adversos que obligan a la modificación del tratamiento. Sólo se deberían utilizar en casos en que no quede otra posibilidad de componer un esquema de tratamiento con los fármacos expuestos previamente. Utilizar preferiblemente en este orden.
 1. Cicloserina / terizidona; 2. Etionamida / protionamida; 3. PAS (ácido para-amino salicílico).

Tabla VI.
Esquema de tratamiento de la TB a recomendar, según patrón de resistencias (adaptado de 30, 37)

PATRÓN RESISTENCIAS	ESQUEMA TRATAMIENTO RECOMENDADO	OBSERVACIONES
1. Resistencia no detectada a R en una prueba de sensibilidad, o con sensibilidad sospechada a este fármaco.	2 H-R-Z / 4 H-R ^{a,b}	^a Añadir E durante los dos primeros meses en aquellos casos en los que no se pueda realizar una prueba que descarte la resistencia a H en un plazo inferior a 3-4 semanas. En este caso, mejor 2 HRZE / 4 HR. ^b Si las baciloscopias persisten positivas al segundo mes de tratamiento, se debe continuar con la fase intensiva con HRZ(E) hasta negativizar las baciloscopias y confirmar que no existe resistencia a H+R, manteniendo siempre después cuatro meses más de HR.
2. Tratamiento de la TB con resistencia no detectada a R en una prueba de sensibilidad, pero con resistencia detectada a H.	6 Lfx-R-Z-E ^c 6-9 H ^d -R-E-Z ^e	^c Sólo se debe recomendar si el resultado de resistencia a la H se recibe antes de 3-4 semanas de tratamiento. En caso contrario, mejor recomendar el otro esquema. ^d Altas dosis de H (10-15 mg/kg), a no ser que haya una prueba molecular que detecte mutaciones en los genes katG e inhA, en cuyo caso se puede suprimir H. ^e Duración total de 6 meses si la baciloscopia es negativa al final del segundo mes, y de 9 meses si esta baciloscopia sigue positiva al final del segundo mes.
3. Tratamiento de la TB-RR/MDR, pero con resistencia no detectada a las FQs, o con sensibilidad sospechada ^f .	6 ^{g,h} Bdq-Lzd-Mfx 6 ^g Bdq-Dlm-Lzd-Lfx 6 ^g Bdq-Pm-Lzd-Mfx	^f La TB-RR y la TB-MDR se deben tratar de una manera muy similar, al ser R la que condiciona, definitivamente, el pronóstico de la TB. ^g Duración total de 6 meses si la baciloscopia y el cultivo son negativos al segundo mes de tratamiento. Si estas baciloscopia / cultivos siguen positivos al segundo mes, la duración total se prolongará a 9 meses. Si las baciloscopias / cultivos siguen positivos al 4-6 mes, considerar un posible fracaso del esquema de tratamiento.
4. Tratamiento de la TB-RR/MDR, con resistencia detectada a las FQs (Mfx/Lfx).	6 ^g Bdq-Pm-Lzd 6 ^g Bdq-Dlm-Lzd-Cfz	^h Previo a empezar este esquema de tratamiento se debe descartar resistencia a Mfx, preferible por una prueba molecular rápida. Idealmente deben ser tratados en Unidades de referencia, o bien recibir asesoramiento por alguna de estas Unidades.
5. TB-XDR, o con un patrón de resistencias más amplio que la TB-XDR.	Esquemas Individualizados, siguiendo las recomendaciones expuestas en este artículo	Idealmente deben ser tratados en Unidades de referencia, o bien recibir asesoramiento por alguna de estas Unidades.

H: isoniácida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Lfx: levofloxacino; Mfx: moxifloxacino; Lzd: linezolid; Bdq: bedaquilina; Dlm: delamanid; PM: pretomanid; Cfz: clofazimina.

Tabla VII.

Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* disponibles en la actualidad.
Vía de administración, dosis recomendadas, dispensación y efectos adversos más frecuentes de cada uno de ellos (Modificada de 37)

FÁRMACO	VÍA	DOSIS	Dispensación	Efectos Adversos más frecuentes
Rifampicina	Oral, IV	10 mg/kg. Máx. 600 mg	Ambulatoria	Hepatitis, reacciones de hipersensibilidad
Isoniacida	Oral, IV, IM	- 5 mg/kg a dosis normales (máx. 300 mg) - 15 mg/kg a dosis elevadas	Ambulatoria	Hepatitis. Neuritis periférica
Pirazinamida	Oral	25-30 mg/kg	Ambulatoria	Hepatitis. Hiperuricemia
Etambutol	Oral	20 mg/kg. 15 mg/kg en fase de continuación.	Ambulatoria	Neuritis óptica
Estreptomicina	IM, IV	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o / 48 h	Ambulatoria	Nefrotoxicidad, alteraciones VIII par craneal
Etionamida / Protionamida	Oral	15 mg/Kg. 750-1000 mg	Hospitalaria Medicación extranjera	Naúseas, vómitos, diarreas, hepatitis
Cicloserina	Oral	15 mg/kg. Máx. 750-1000 mg	Hospitalaria Medicación extranjera	Psicosis, alteraciones personalidad, depresión
Amikacina	IM, IV	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o / 48 h	Ambulatoria	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Levofloxacino	Oral, IV	15 mg/kg. 750 mg-1 g	Ambulatoria	Tenosinovitis
Moxifloxacino	Oral	400-800 mg	Ambulatoria	Tenosinovitis
PAS	Oral	10-15 g/kg	Hospitalaria Medicación extranjera	Naúseas, vómitos, diarreas, hepatitis
Clofazimina	Oral	100-200 mg	Hospitalaria Medicación extranjera	Pigmentación cutánea, enteritis eosinófila
Linezolid	Oral, IV	600 mg / 24 h	Hospitalaria	Pancitopenia, alteraciones gastrointestinales, neuritis óptica, polineuritis
Meropenem/ Imipenem	IV	1 g / 8 o 12 horas	Hospitalaria	Alteraciones hematológicas
Bedaquilina	Oral	400 mg/día durante 15 días y después 200 mg/ tres veces por semana	Hospitalaria	Intolerancia gástrica, pancreatitis, hepatitis, alteraciones QTc en ECG
Delamanid	Oral	100 mg/12 h	Hospitalaria	Anemia, náuseas, alteraciones QTc en ECG
Pretomanid	Oral	200 mg/24 h	Hospitalaria Medicación extranjera	Anemia, náuseas, atrofia testicular (en ratas), alteraciones QTc en ECG

Tratamiento de la TB-RR/MDR

En este campo si que se han producido importantes avances en los últimos años, sobre todo por el descubrimiento de nuevos fármacos con buena actividad frente a *M. tuberculosis*^{28,36,27} y porque se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado la eficacia de esquemas de 6 meses⁶⁻¹⁰.

En base a la buena evidencia desarrollada en los últimos 6 años, estos serían los esquemas ideales para recomendar en los pacientes con TB-RR/MDR, todos ellos con una duración de 6 meses y con nuevos fármacos:

1. 6 meses con bedaquilina (Bdq) + linezolid (Lzd) + moxifloxacino (Mfx) (30,37). Para aplicar este esquema es importante saber que no existe resistencia a las fluoroquinolonas antes de empezar el tratamiento, pues en caso contrario el esquema se podría quedar un poco débil.
2. 6 meses con Bdq + pretomanid (Pm) + Lzd + Mfx^{7,10,36,37}.
3. 6 meses con Bdq + delamanid (Dlm) + Lzd + levofloxacino (Lfx)^{7, 36}.

Tan sólo en los pacientes en que no se pueda utilizar Bdq y/o Pm/Dlm sería necesario diseñar esquemas individualizados, de mayor duración. Estos esquemas deben ser asesorados por centros que tengan experiencia en tratar a estos enfermos^{7,30,36,37}.

Tratamiento de la TB pre-XDR (TB-RR/MDR, más resistencia a las fluoroquinolonas)

También buenos ensayos clínicos aleatorizados realizados en los últimos 6 años han mostrado evidencia suficiente para que en estos pacientes se recomiende, de manera preferencial, uno de estos dos esquemas de 6 meses de duración:

1. 6 meses con Bdq + pretomanid (Pm) + Lzd^{6-9, 30, 36,37}.
2. 6 meses con Bdq + delamanid (Dlm) + Lzd + clofazimina (Cfz)^{7, 36}.

Al igual que en los casos con TB-RR/MDR, tan sólo en los pacientes en que no se pueda utilizar Bdq y/o Pm/Dlm sería necesario diseñar esquemas individualizados, de mayor duración. También estos esquemas deben ser asesorados por centros que tengan experiencia en tratar a estos enfermos^{7,30,36,37}.

Tratamiento de la TB-XDR (TB pre-XDR, más resistencia a Bdq, Lzd, o ambos)

Estos casos son los más complejos, sobre todo porque los patrones de resistencia pueden ser muy variados y porque muchos de estos pacientes ya han tenido un fracaso a algún esquema de tratamiento previo, incluyen algunos con los nuevos fármacos. Es por ello que en

estos enfermos sí que sólo queda la opción de diseñar esquemas individualizados, de mayor duración. Estos esquemas deben cumplir todos los requisitos expuestos en la Tabla II, siendo muy importante que en la selección de fármacos se siga la clasificación racional expuesta en la Tabla V. Y aquí es doblemente importante que estos esquemas sean asesorados por centros que tengan experiencia en tratar a estos enfermos^{7,30,36,37}.

Tratamiento Preventivo de la Tuberculosis (TPT).

El TPT, antes llamado quimioprofilaxis antituberculosa, es la quimioterapia específica empleada con finalidad preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad en un sujeto sano infectado con riesgo de padecer TB. Su beneficio se ha comprobado que persiste hasta 20 años en pacientes inmuno-competentes, aunque presumiblemente dure toda la vida^{2,4 38}. Esta situación cambia radicalmente en pacientes infectados por VIH gravemente inmunodeprimidos, donde la duración del tratamiento preventivo y la posibilidad de tener que repetirlo es un tema controvertido.

Tal como se ha expuesto con anterioridad, tan sólo se debería contemplar el administrar este TPT, de manera sistemática, a las personas infectadas por *M. tuberculosis* incluidas en los grupos de riesgo elevado de padecer TB expuestos en la Tabla I, quedando a la interpretación individualizada los que están en el riesgo intermedio. Sólo en casos excepcionales se debería valorar en los grupos de riesgo ligero^{11,13,14}.

Y también muy importante resaltar que antes de indicar un TPT se debe descartar que exista enfermedad por TB activa, para lo que es necesario descartar que exista ninguno de los 4 síntomas base del diagnóstico referidos previamente (tos de cualquier duración, febrícula/fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y realizar una radiografía de tórax. Además, las pruebas moleculares rápidas para los casos en que presenten síntomas y/o signos radiológicos sugestivos de TB, contribuyen a confirmar o descartar la enfermedad^{11,13}.

Como en el TPT se trata de eliminar a los bacilos latentes, o semi-latentes, los medicamentos ideales para el TPT son aquellos que tienen actividad esterilizante que, además, por esta actividad posibilitan acortar la duración del tratamiento^{27,29}. Y en los últimos años se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado la buena eficacia de las rifamicinas, sobre todo la rifapentina (P) y la rifampicina (R)^{11,13,39-46}. Estos estudios han demostrado que la eficacia de esquemas de 3 meses con H + R (3HR) diaria, 4 meses con R diaria, 3 meses con HP semanal (12 dosis) y 1 mes con HP diaria es similar a la pauta de 6-9 meses con H, con la ventaja importante de la menor duración del tratamiento, lo que facilita la adherencia^{11,13,39-46}.

Las pautas preferibles serían la de un mes diario con HP, o tres meses con H+P, con administración semanal, pero, como se ha expuesto con anterioridad, de momento la P no está disponible en España, ni en la mayoría de la Europa occidental. Hasta que P esté disponible, la pauta ideal para recomendar en España es la de tres meses con H+R¹⁵.

En personas que han estado en contacto con enfermos con TB con mono-poliresistencia a H o intolerancia a la misma, la pauta de elección para TPT es 4R (11,13). En contactos de enfermos con TB-RR/MDR se recomienda 6 meses con levofloxacino^{11,13}. Y no existe evidencia de la eficacia de algún TPT para contactos de enfermos con TB pre-XDR. Por último, es necesario destacar que la eficacia de este TPT está en relación directa con la adherencia, por lo que hay que adoptar medidas para asegurarla.

Manejo de los pacientes después de curar la TB

(desarrollar siglas)

Históricamente, los PNT han enfatizado la necesidad de garantizar un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz de las personas con TB para curar a los pacientes, reducir la transmisión y la tendencia epidemiológica de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos 20 años, el número de personas tratadas con éxito contra la TB ha aumentado sustancialmente y ya en el año 2020 se estimó que podía haber 155 millones de supervivientes de la TB con vida⁴⁷. En un metaanálisis publicado recientemente⁴⁸, que incluyó a 6.225 pacientes curados de TB, la prevalencia agrupada de función pulmonar anormal fue del 46,7%, los síntomas respiratorios persistentes del 41% y las anomalías radiológicas del 64,6%. Por tanto, se podría estimar que, al menos, un 50% de los pacientes curados de TB se van a quedar con alteraciones que afectan su calidad de vida y aumentan su riesgo de muerte⁴⁷.

Ante la magnitud de este problema, en el año 2020 hubo un primer simposio internacional (49) para abordarlo, al que se llamó PTLT (*Post-TB Lung Disease*) y que se definió como: “Evidencia de anomalía respiratoria crónica, con o sin síntomas atribuibles al menos en parte a tuberculosis (pulmonar) previa”.

(desarrollar siglas)

Por tanto, el interés clínico y científico del PTLT ha aumentado en los últimos años y se estima que la PTLT representa aproximadamente la mitad de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) causados por TB. Y es que la TB pulmonar puede producir daño pulmonar irreversible de mucha variedad, como: estenosis traqueobronquiales, con obstrucción de la vía aérea; limitación crónica al flujo aéreo (EPOC), restricción pulmonar por cicatrices extensas, fibrosis pulmonar, patrones ventilatorios mixtos obstructivos/restrictivos, bronquiectasias, etc⁴⁷.

La clínica más frecuente en los pacientes después de curar la TB puede ser:

1. Tos persistente / crónica (+20-30%)
2. Disnea de diferentes grados (+20-60%)
3. Insuficiencia respiratoria crónica (+10%)
4. Infecciones de repetición (+20-30%)
5. Otros: debilidad, etc.

La gravedad de las secuelas pulmonares suele estar relacionada con un retraso en el diagnóstico o el tratamiento y/o un tratamiento inadecuado/inapropiado, lo que conduce a un daño pulmonar extenso y una mayor duración del tratamiento, que es más frecuente en pacientes con TB-DR o recaídas de la TB⁴⁷.

Aunque la evaluación clínica y radiológica adecuada de los pacientes al inicio del tratamiento anti-TB y durante el seguimiento del tratamiento pueden identificar secuelas iniciales, el final del tratamiento brinda la oportunidad de estudiar adecuadamente al paciente, sin riesgo de contagio para familiares, personal sanitario u otros contactos. Estas secuelas a largo plazo de la TB curada se pueden identificar mediante una serie de pruebas, que incluyen:

- Diferentes estudios de imágenes del tórax que van a poder identificar fibrosis, cavernas, engrosamiento pleural, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, infecciones bacterianas y fúngicas secundarias)...
- Pruebas de función pulmonar, incluidas espirometría, pletismografía y capacidad de difusión alveolar con monóxido de carbono (DLCO), para detectar patrones obstructivos, restrictivos y mixtos.
- Prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) para evaluar el estado de los sistemas cardiovascular, respiratorio y musculoesquelético.

Por todo este motivo, en el año 2021 se publicaron una serie de estándares clínicos para la evaluación, manejo y rehabilitación de los pacientes que han quedado con PTLT⁴⁷. Estos estándares clínicos deberían ser los siguientes:

Evaluación clínica mínima al terminar el tratamiento de la TB

Todo paciente que complete el tratamiento contra la TB debe ser evaluado clínicamente para detectar PTLT. La evaluación debe realizarse lo antes posible al final del tratamiento y debería incluir un conjunto de exámenes básicos: 1.) Examen físico e historia clínica (asma, EPOC, FP, BQ, BC, etc.), 2.) Radiografía de tórax, 3.) Pruebas de función pulmonar, al menos espirometría forzada. Después, también se pueden valorar otros exámenes adicionales, como difusión, gasometría arterial, test de la marcha de 6 minutos, TACAR, etc.).

Identificar pacientes PTLD para rehabilitación pulmonar (RP)

Se debe evaluar a los pacientes curados de la TB que tienen signos/síntomas clínicos y Rx compatibles con secuelas posteriores al tratamiento de la TB, o bien con evidencia de obstrucción y/o restricción, de saturaciones y/o niveles bajos de oxígeno, tolerancia reducida al ejercicio y deterioro relacionado en la calidad de vida.

La RP es un componente central en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas y se describe como un “programa de atención multidisciplinario, diseñado y adaptado individualmente” para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Existe evidencia sólida de que la RP mejora el estado de salud, la capacidad de ejercicio y la disnea.

Se debe realizar una evaluación integral para detectar y cuantificar el posible deterioro debido al PTLD. La evaluación debe centrarse en las secuelas de la TB y su impacto funcional, así como sobre las intervenciones pulmonares necesarias (p. ej., oxigenoterapia a largo plazo, ventilación) e incluyen aspectos radiológicos, espirométricos y respuesta broncodilatadora, evaluación de volúmenes pulmonares, DLCO, gases en sangre arterial, desaturaciones nocturnas e inducidas por el ejercicio y TM6M.

La RP es un paquete integral de intervenciones, que puede incluir ejercicio, educación, nutrición, actividades de autocuidado y apoyo psicosocial.

Organizar la rehabilitación pulmonar de acuerdo con recursos

El programa de RP debe organizarse según criterios de viabilidad, eficacia y rentabilidad, basándose en la organización local de los servicios de salud y adaptado a las necesidades de cada paciente. Para calificar como RP, los programas deben incluir, como mínimo, mediciones integrales de resultados iniciales y posteriores a la RP, un programa de entrenamiento físico estructurado y supervisado, un programa educativo/conductual destinado a fomentar conductas que mejoren la salud a largo plazo, y provisión de recomendaciones para ejercicios en el hogar y programas de actividad física supervisada o por cuenta propia.

Evaluar la eficacia de la rehabilitación pulmonar

Se debe evaluar la efectividad de la RP comparando las variables centrales antes y después de la rehabilitación, así como organizar el seguimiento del paciente. Se ha demostrado que la RP en pacientes con PTLD mejora significativamente la distancia recorrida durante el TM6M (aproximadamente 35 a 45 m), similar a la de los sujetos con EPOC.

Educación de los pacientes para ayudar a controlar la PTLD

Cada paciente que complete la RP debe recibir asesoramiento/educación sanitaria, incluido un plan de seguimiento para mantener/mejorar los resultados obtenidos, organizado según criterios de viabilidad y rentabilidad, basado en la organización local de los servicios de salud y adaptado al individuo y las necesidades del paciente.

Apoyo a pacientes con secuelas importantes y discapacidad

Cada cambio en el resultado de un paciente que ocurra durante o después de la RP debe notificarse de inmediato a los servicios de salud que se encargan del paciente. Si la base de datos de registro/vigilancia de la TB lo permite, para fines de investigación, los resultados del programa de RP deben registrarse y actualizarse con el tiempo.

Además, los pacientes con secuelas permanentes y discapacidad deben contar con el apoyo de planes de protección social siempre que sea posible.

Manejo de las infecciones de las secuelas (BQs) y otros

Las bronquiectasias (BQs) postTB son bastante frecuentes y tienden a infectarse repetidamente, produciendo clínica de tos, expectoración purulenta, hemoptisis, febrícula, etc. A los pacientes con estos síntomas hay que realizarles cultivos de esputo periódicos, con el objetivo de tratar lo más precozmente posible las infecciones, entre ellas las producidas por micobacterias no tuberculosas. La radiografía y el TACAR de tórax también ayudan en la decisión de tratar. Y las PFR pueden ayudar en la evaluación de la pérdida de capacidad pulmonar. Con frecuencia necesitan ciclos antibióticos periódicos, tratamientos muy prolongados y nebulizaciones antibióticas.

(desarrollar siglas)

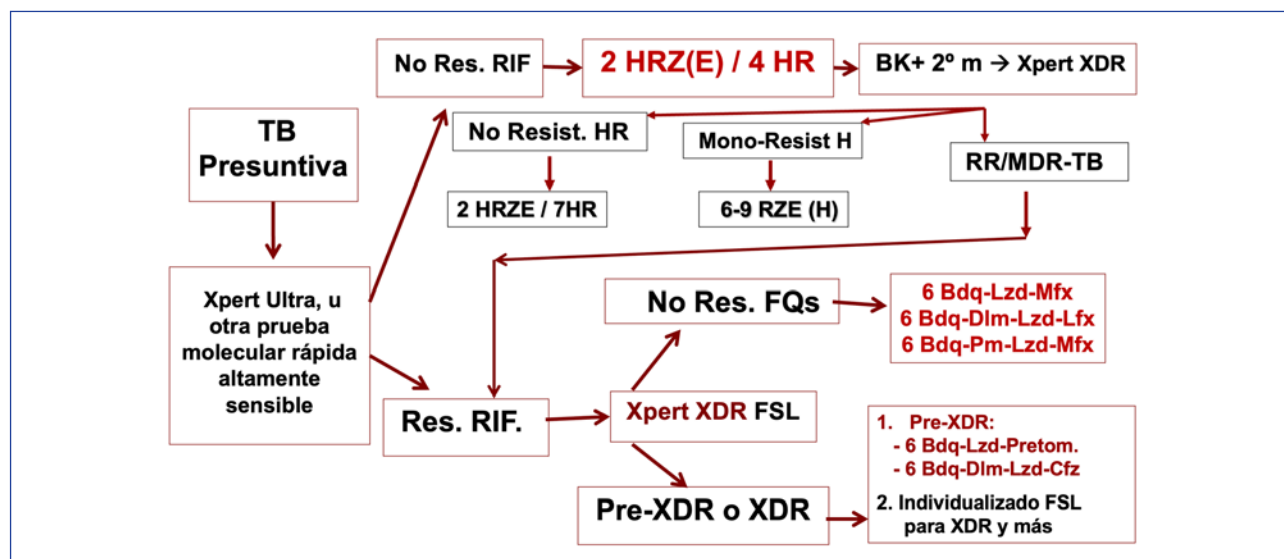
Por último, otras medidas a valorar pueden ser: 1.) Oxigenoterapia domiciliaria, 2.) Ventilación mecánica no invasiva, 3.) Cirugía en caso de lesiones localizadas que se complican (hemoptisis de repetición, micetoma, *M. abscessus*, empiema *necessitatis*, etc.).

Aproximación a un manejo ideal de los pacientes con TB presuntiva

A modo de resumen, en la Figura 2 se puede apreciar el que sería el manejo ideal de los pacientes con TB presuntiva, o sea, que tengan síntomas, o signos, sugestivos de TB⁵⁰. Como se puede apreciar, sólo con una prueba molecular rápida (con dos cartuchos, uno que detecte resistencia a R, o R+H, y otro que detecte resistencia a las fluoroquinolonas +/- H) y dos esquemas de tratamiento de seis meses de duración (uno para TB sin resistencia detectada a R, y otro cuando esta resis-

Figura 2.

Manejo ideal de los pacientes con TB presuntiva (síntomas o signos sugestivos de TB) (Adaptado de 50)



tencia es detectada -con o sin resistencia detectada a las fluoroquinolonas-), se podría ofertar a más del 90% de pacientes el mejor de los manejos. De esta forma, sólo el 10% del global de los pacientes, aquellos que tendrían estas pruebas moleculares negativas, necesitarían un abordaje diagnóstico más amplificado, sobre todo basado en la clínica, la radiología y otras posibles pruebas accesorias (ADA, etc.), aunque los esquemas

de tratamiento serían los mismos. Y sólo menos del 1% del global de enfermos, aquellos que tendrían una TB-XDR, o patrones más extensos de resistencia, necesitarían esquemas de tratamiento individualizado.

También en la Tabla VIII se puede apreciar un resumen de lo que podría denominarse un manejo ideal de los pacientes con TB presuntiva³⁷. Es una tabla que resume todo lo expuesto en este artículo.

Tabla VIII.

Tabla resumen con las recomendaciones básicas para el buen manejo clínico de los casos de tuberculosis y de tuberculosis con resistencia a fármacos (modificado de 37)

PASOS	CONSIDERACIONES
1. Diagnóstico	- A todo paciente con TB presuntiva se le debe realizar una prueba molecular rápida y muy sensible que detecte, al menos, resistencia a rifampicina (GeneXpert® Ultra, u otra). - Si TB-RR/MDR → realizar una prueba molecular rápida que detecte resistencia a las fluoroquinolonas (FQs), para apoyar en la decisión del régimen ideal de TB-RR/MDR. - Tener en cuenta. • Historia de fármacos: un mes de monoterapia, o el añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que no está siendo eficaz, es un indicador de posible resistencia a este fármaco, o de su posible menor eficacia. A cualquier fármaco incluido en un régimen que fracasa hay que sospecharle resistencia, aunque no se detecte resistencia en el resultado de la Prueba de Sensibilidad a Fármacos (PSF). • PSF convencionales y moleculares: muy fiable para R, H, FQs, Bdq, Lzd, Dlm/Pm, Cfz y amikacina. Menos fiable para S, E y Z; muy poco fiable para Eto/Pto, Cs/Tz y PAS. • Realizar test de VIH. Si es positivo iniciar cotrimoxazol y terapia antiretroviral.

2. Número de medicamentos

- **Al menos 3-4 medicamentos efectivos:** nunca usados en el pasado o sin resistencia demostrada por PSF, teniendo en cuenta fiabilidad de PSF comentada en Punto 1 y posibles resistencias cruzadas.
- **Al menos 2 fármacos con alta capacidad bactericida** (evitan la muerte y curan al paciente) y **al menos 2 con capacidad esterilizante** (evitan las recaídas y acortan el tratamiento). Ver Tabla 3 para seleccionar fármacos bactericidas y esterilizantes. Lo ideal es utilizar fármacos que tengan a la vez actividad bactericida y esterilizante.

3. Selección de regímenes de tratamiento

- **TB sin resistencia a R, o no sospechada:**
 - 2 HRZ(E) / 4 HR. Añadir E en los dos primeros meses si no se puede descartar resistencia a H en el primer mes de tratamiento.
 - 2 HRZ / 2 HR en niños con TB no avanzada.
 - 2 HPZM / 2 HPM (P: rifapentina; M: moxifloxacino).
- **TB con Mono-Poli Resistencia a H, pero no a R:**
 - 6 Lfx-RZE(H) si la resistencia a H se detecta antes del primer mes de tratamiento.
 - 6-9 RZE(H) si la resistencia a H se detecta después del primer mes de tratamiento.
- **TB-RR/MDR, con sensibilidad FQs:**
 - 6 Bdq-Lzd-Mfx. Antes de empezar descartar resistencia a FQs.
 - 6 Bdq-Pm-Lzd-Mfx (BPALM).
 - 6 Bdq-Dla-Lzd-Lfx.
- **TB pre-XDR (TB RR/MDR con resistencia adicional a FQs):**
 - 6 Bdq-Pm-Lzd (BPAL).
 - 6 Bdq-Dlm-Lzd-Cfz.
- **TB-XDR y más que TB-XDR:** tratamientos Individualizados siguiendo clasificación racional de fármacos (Tabla 5).

Todos los pacientes con TB-RR/MDR/XDR deberían ser manejados en unidades de referencia por personal experto, o aconsejados en la distancia por estos profesionales.

4. Cirugía

- Valorar siempre en las complicaciones de la TB. Preferible lobectomía o segmentectomía. Para la TB-RR/MDR/XDR, considerar sólo si se cumplen estas 3 condiciones:
- 1. Menos de 3-4 fármacos efectivos; 2. Lesiones localizadas; 3. Reserva respiratoria suficiente tras la resección → valorar sobre todo en TB-XDR y más que TB-XDR.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. (Editorial). *Eur Respir J*. 2004;24:895.
- [2] Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda; 2011. 484 p.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [4] Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. In: Disease IUAaL, editor. Paris: Imprimerie Chirat; 2003. p. 1-390.
- [5] Caminero JA, Matteelli A, Lodenkemper R. Tuberculosis: are we making it incurable? (Editorial). *Eur Respir J*. 2013;42:5-8.
- [6] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902.
- [7] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [8] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902.
- [9] Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-23.
- [10] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2331-43.
- [11] World Health Organization. consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [12] World Health Organization, Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millenium Development goals. World Health Organization Document. 2006;WHO/HTM/2006.37:1-20.
- [13] Caminero JA, Anibarro L, Tabernero E, Alcaide F, Pérez-Mendoza G, Millet JP, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of tuberculosis infection. SEPAR/SEIMC/Spanish Ministry of Health consensus statement. *Arch Bronconeumol* (in press).
- [14] Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Feb 3;5(2): e10.
- [15] Lalvani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. (Reflection and reaction). *Lancet Infect Dis*. 2005;5:322-3.
- [16] Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Positive rates of interferon-γ release assay and tuberculin skin test in detection of latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests. *Clin Immunol*. Dec 2022;245:109132. doi:10.1016/j.clim.2022.109132.
- [17] Zhang Y, Zhou G, Shi W, et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. Jan 20 2023;23(1):40. doi:10.1186/s12879-023-08008-2.
- [18] Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon-γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Dec 2020;20(12):1457-1469. doi:10.1016/S1473-3099(20)30276-0.
- [19] Woodfield G, Passey-Heaton B, Chakrabarti A, Pozniak A, Loebinger MR. An evaluation of the use of a negative interferon-γ release assay for tuberculosis screening before TNF antagonist therapy. *Eur Respir J*. Nov 2014;44(5):1369-72. doi:10.1183/09031936.00125714.
- [20] World Health Organization. Report of the WHO consultation on asymptomatic tuberculosis, Geneva, Switzerland, 14-15 October 2024. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [21] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [22] Innes AL, Martinez A, Gao X, Dinh N, Hoang GL, Nguyen TBP, et al. Computer-Aided Detection for Chest Radiography to Improve the Quality of Tuberculosis Diagnosis in Vietnam's District Health Facilities: An Implementation Study.. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Oct 29;8(11):488. doi: 10.3390/tropicalmed8110488.
- [23] Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). 2013 2013. Report No. --> Antes 13.
- [24] World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update.

- World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89. --> Antes 14.
- [25] World Health Organization. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [26] Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
- [27] Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
- [28] Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00432-2015>.
- [29] Caminero JA, Singla R, Scardigli A, Amitesh A, Pérez-Mendoza G, Mendoza-Ticona A. The basis of tuberculosis treatment: fundamental concepts before treating a patient. In: García-Basteiro AL, Öner Eyüboğlu F, Rangaka MX, eds. *The Challenge of Tuberculosis in the 21st Century (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2023; pp. 104-116 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522>]. Mio ERM 2023.
- [30] Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Arch Bronconeumol*. 2020 Aug;56(8):514-21.
- [31] Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(suppl 2):S231-S79.
- [32] Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*. 2022;386:911-22 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104535>).
- [33] Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooly KE et al. Four-month rifampin regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384:1705-18 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>).
- [34] Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-75 ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X)).
- [35] Gegia M, Winzster N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:223-34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30407-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8).
- [36] Sanchez-Montalva A, Caminero JA, Guna MR, Rodrigo Sanz T, Rabun R, Millet JP, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines on the Management of Resistant Tuberculosis of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Archivos de Bronconeumología* 60 (2024) 759-767.
- [37] Caminero Luna JA, Pérez-Mendoza G, Rodríguez de Castro F. Tuberculosis multirresistente, diez años después. *Med Clin (Barc)*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.018>.
- [38] Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)*. 2001;116:223-9.
- [39] Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. Mar 14 2019;380(11):1001-1011. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
- [39] Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. Mar 14 2019;380(11):1001-1011. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
- [40] Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. Jun 19 2016;30(10):1607-15. doi:10.1097/QAD.0000000000001098.
- [41] Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2007;45(6):715-22. doi:10.1086/520983.
- [42] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. Dec 08 2011;365(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
- [43] Aspler A, Long R, Trajman A, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9

- months isoniazid for latent TB. *Thorax*. Jul 2010;65(7):582-7. doi:10.1136/thx.2009.125054.
- [44] Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. Aug 02 2018;379(5):440-453. doi:10.1056/NEJMoa1714283.
- [45] Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. Mar 2015;169(3):247-55. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
- [46] Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. Aug 2018;55(2):244-252. doi:10.1016/j.amepre.2018.04.030.
- [47] Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021, 25(10):797–813. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>.
- [48] Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, Mburu M, Jaoko W, Were F, Graham SM. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2022 Dec 20;2(12):e0000805. doi: 10.1371/journal.pgph.0000805. eCollection 2022.
- [49] Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 820–828. doi: 10.5588/ijtld.20.0067.
- [50] Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017 Jul 5;50(1):1700648. doi: 10.1183/13993003.00648-2017.

Neumococo y Enfermedad Respiratoria

ROSARIO MENÉNDEZ VILLANUEVA.

RESUMEN

Streptococcus pneumoniae -neumococo- es una bacteria diplococo grampositiva que ocasiona neumonías y enfermedad invasiva. Hay hasta 100 distintos serotipos, según su polisacárido capsular, que le proporciona diferente virulencia. La circulación de serotipos del neumococo varía con el tiempo y se ha modificado con la aparición de las vacunas conjugadas antineumocócicas. En adultos, las formas clínicas más frecuentes de enfermedad neumocócica son la neumonía, bacteriemia y sepsis. Además, esta bacteria puede causar daños en otros órganos distales al pulmón, en concreto al sistema cardiovascular. Las vacunas antineumocócicas conjugadas han reducido la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva. Sin embargo, persisten desafíos debido al reemplazo de serotipos -que obliga a ir aumentando los serotipos cubiertos por las vacunas-, la diversidad epidemiológica y las desigualdades globales en el acceso a las vacunas. El futuro de estas vacunas se dirige a tres áreas de innovación: la ampliación de la cobertura antigénica, el desarrollo de formulaciones independientes del serotipo y la introducción de plataformas tecnológicas avanzadas como el Sistema de Presentación de Antígenos Múltiples.

Conflicto de interés:

Participación en simposios, actividades educacionales y Advisory Board de GSK, Pfizer, MSD.

Palabras Clave: neumonía, vacunas conjugadas, serotipo.

Rosario Menéndez Villanueva

Instituto de Investigación Hospital La Fe.
Valencia.

rosmenend@gmail.com

Introducción

Streptococcus pneumoniae -neumococo- es una bacteria diplococo grampositiva que ocasiona la enfermedad neumocócica. Esta bacteria posee una cápsula de polisacáridos que es su principal determinante de virulencia al inhibir la ingestión y destrucción por leucocitos e interferir con la activación del complemento. Cada polisacárido capsular es antigénicamente único y representa un serotipo diferente. Existen más de 100 serotipos de *S. pneumoniae*,¹ con diversos grados de virulencia entre ellos que les hace diferir en su capacidad de invadir y causar enfermedad. La transmisión entre humanos se produce por contacto íntimo o por exposición a aerosoles. La infección por *S. pneumoniae* puede provocar desde una portación nasofaríngea asintomática hasta enfermedad respiratoria localizada (sinusitis, neumonía, otitis media) y enfermedad sistémica grave. La enfermedad neumocócica sigue siendo una de las principales causas de enfermedad grave tanto en niños como en adultos, especialmente cuando se presenta enfermedad neumocócica invasiva (aislamiento de *S. pneumoniae* de un sitio normalmente estéril, y asociado con neumonía bacteriémica, meningitis, endocarditis o artritis) o neumonía no bacteriémica grave. Estas infecciones neumocócicas graves causan, a nivel mundial, una morbilidad y mortalidad sustanciales², con una mortalidad por neumonía neumocócica que oscila entre el 5% y el 7% siendo su mayor incidencia en <2 años y >de 65. Además, *S. pneumoniae* es la principal causa bacteriana de neumonía a nivel mundial. La enfermedad neumocócica grave puede prevenirse mediante vacunas antineumocócicas. El conocimiento de la epidemiología local así como la relación entre los serotipos neumocócicos y las complicaciones graves específicas de la neumonía son un factor determinante en el diseño de vacunas neumocócicas.

Serotipos circulantes. Incidencia, reemplazo y gravedad.

La circulación de serotipos que causan enfermedad respiratoria ha ido variando por diversos motivos, especialmente, tras la introducción de vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) primero en la población infantil y luego en adultos (Figura 1). A pesar de que inicialmente se produjo una reducción de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) drástica en los niños y, en cierto grado, en adultos, lo que se conoce como protección de rebaño, aparece un fenómeno denominado reemplazamiento de serotipos. Esto significa un aumento de serotipos no vacunales y, curiosamente, se ha constatado la persistencia de algunos serotipos.³ De hecho, tras la introducción de la VNC13 en niños, algunos serotipos disminuyeron (7F y 19A), el serotipo 3 persistió y se observó una prevalencia creciente de serotipos no vacunales (8, 12F y 22F) o (15BC, 23B y 35).^{4,5} En el reciente análisis de vigilancia global (proyecto PSERENADE)⁶ se informó que el aumento de los serotipos no vacunales tras la VNC13 aumentó entre 2-3 veces en niños y que la ENI residual remanente por serotipo 3 fue $\approx$ 9% en niños y del 14% en adultos.

El reemplazo de serotipos, subraya la necesidad de actualizar y ampliar las formulaciones de vacunas conjugadas, como las que se utilizan actualmente, la VNC15 y la VNC20. Además, la protección indirecta en adultos que ocasiona la vacunación infantil parece haberse estancado.⁶

En España, los serotipos que con mayor frecuencia causan neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que requieren hospitalización son el 3 (7,8%) y el 8 (7,9%).⁷ De forma global, la neumonía causada por serotipos contenidos en la VNC20 ocurrió en el 23,9% de todas las neumonías y en el 68,4% de las causadas por neumococo. Este porcentaje alcanzó el 82,2% en las ENI. Un estudio en USA muestra que la neumonía está causada en el 9,3%

Figura 1.

Composición de serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas. VNC13v: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNC15v: vacuna neumocócica conjugada 15-valente. VNC20v: vacuna neumocócica conjugada 20-valente. VNC21v: vacuna neumocócica conjugada 20-valente. VNP23v: vacuna neumocócica polisacárida 23-valente

	SEROTIPOS																																
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B	2	9N	17F	20	
VNC13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																				
VNC15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																		
VNC20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●													
VNC21		●			●		●				●			●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
VNP23	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●										●	●	●	●

de todas las NAC por serotipos incluidos en la VCN21 frente a 6,7% de los incluidos en la VCN20.⁸

La circulación de serotipos es dinámica por lo que hay necesidad de vigilancia epidemiológica ya que mientras unos serotipos pueden reducirse, otros están aumentando como lo serotipos 4, 9V y 20.⁹

Los serotipos asociados a mayor mortalidad descritos en una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyen principalmente estudios europeos, fueron: 3, 6A, 11A, 15A, 19F y 31.¹ Específicamente, el serotipo 31 mostró una tasa de mortalidad del 31,4%, seguido de cerca por el 11A con un 30,1%. Los serotipos 3, 19A y 19F se han identificado como factores de riesgo significativos para el desarrollo de insuficiencia respiratoria en la neumonía neumocócica. Además, los serotipos 3 y 19A se asocian frecuentemente con complicaciones sistémicas graves, incluido el *shock séptico*, mientras que los serotipos 1, 5, 7F y 19A están implicados en manifestaciones invasivas como derrame pleural, empiema y neumonía necrosante, lo que refleja su mayor potencial patogénico y capacidad destructora de tejidos.^{10,11} En España, la mortalidad por ENI y por serotipos referida por el Boletín RENAVE (<https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1381> DOI: <https://doi.org/10.4321/s2173-92772024000200003>) para 2023 está reflejada en las Figuras 2 y 3.

El aumento de la virulencia de serotipos específicos no se debe a un solo factor, sino a una combinación sinérgica de mecanismos. Como principales determinantes se encuentra la expresión del polisacárido, que altera la opsonofagocitosis por parte de las células inmunitarias. Además, las adhesinas de superficie facilitan la colonización eficaz de la mucosa nasofaríngea y la posterior invasión. Se especula que la alta mortalidad asociada con ciertos serotipos puede atribuirse a factores de virulencia adicionales, como la formación de biopelículas que evita el ataque inmunológico y la penetración de antibióticos, mecanismos de evasión inmunológica que incluyen variación antigénica y la presencia de genes de resistencia a los antibióticos que complican el tratamiento y promueven la persistencia de la infección.

Neumonía neumocócica

La infección pulmonar más frecuente causada por *S. pneumoniae* es la neumonía. Esta infección se transmite por gotitas o aerosoles, siendo la colonización nasofaríngea un prerrequisito para la infección del parénquima pulmonar. La portación de *S. pneumoniae* es mayor en la población de 2 a 3 años y disminuye a partir de esa edad, siendo $\approx 10\%$ en adultos. Además, la presencia de comorbilidades e incompetencia inmunológica aumenta la incidencia y la morbilidad asociadas con la neumonía

Figura 2.

Porcentaje de serotipos circulantes que causan enfermedad neumocócica invasiva en España (2023) que están incluidos en las vacunas antineumocócicas disponibles. Boletín RENAVE 2024.
<https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1381>

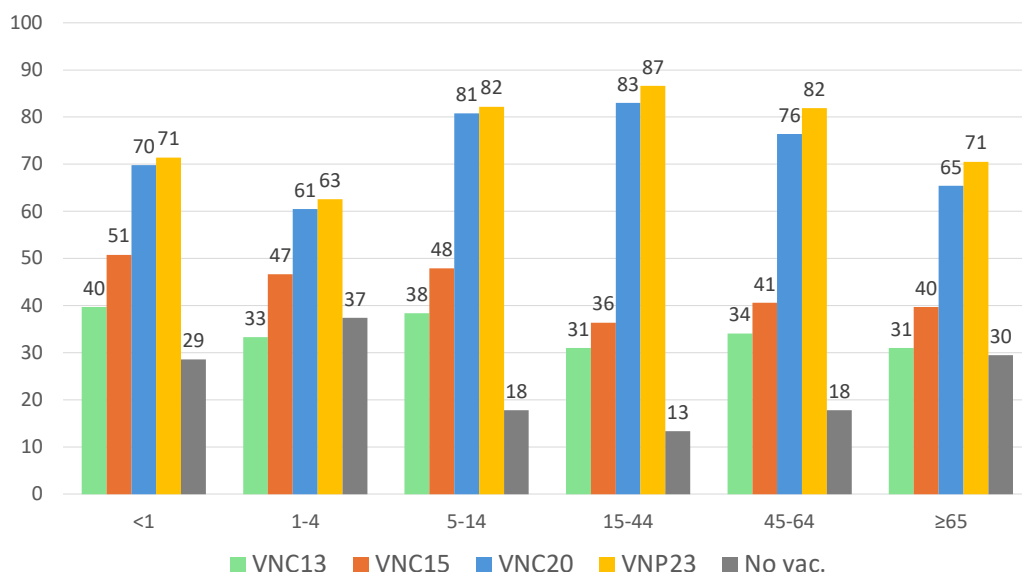
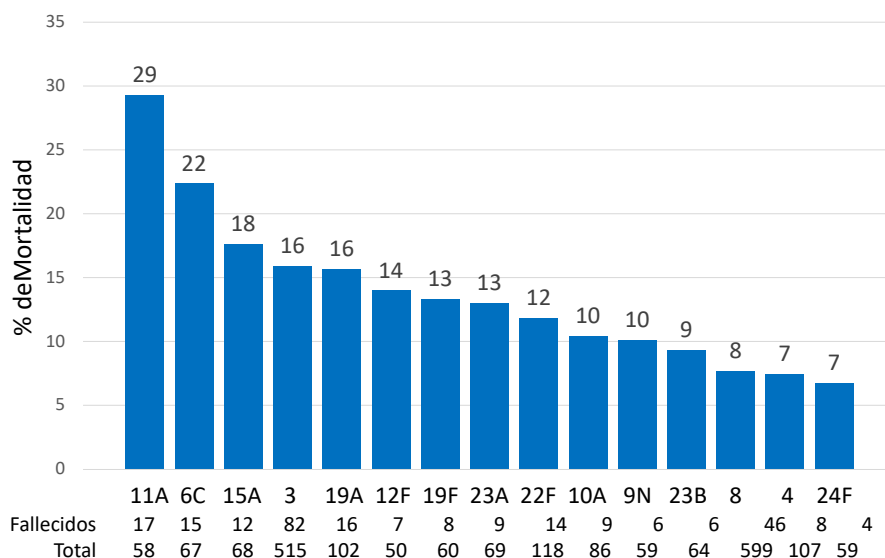


Figura 3.

Mortalidad según el serotipo que ocasiona enfermedad neumocócica invasiva en España (2023).
Boletín RENAVE 2024 <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1381>



neumocócica.¹² Las patologías respiratorias crónicas, enfermedades cardíacas, renales, metabólicas y la edad son factores de riesgo.

Las formas graves de neumonía neumocócica pueden provocar síndrome de distrés respiratorio del adulto y otras complicaciones pulmonares, como abscesos, derrame pleural o empiema. Estas complicaciones se asocian con una mayor morbilidad y el desarrollo de *shock* séptico sobre todo si hay bacteriemia. La bacteriemia asociada a *S. pneumoniae* sucede en el 20-25% de los casos y hasta el 50% -si cursa con sepsis-, con un mayor riesgo y un pronóstico más desfavorable en los grupos de alto riesgo como ancianos frágiles e inmunodeprimidos.

En la neumonía neumocócica pueden aparecer complicaciones sistémicas. De esta forma, el desarrollo de complicaciones cardiovasculares debidas a las neumonías se ha reconocido de forma reciente y ocasionan alta morbi-mortalidad. Entre ellas destacan, angina, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias e ictus. Estas complicaciones fueron más frecuentes en edad avanzada, asociadas a la gravedad inicial, y con sepsis.

Mecanismos y patogénesis.

Existen varios mecanismos patogénicos durante la fase aguda que se extienden desde el pulmón de forma sistémica a órganos distales como el sistema cardiovascular.²⁸⁻³⁰ La infección e inflamación local pulmonar provocan una

alteración del intercambio gaseoso con hipoxemia y vasoconstricción, reduciendo el suministro de oxígeno al resto de órganos vitales, lo que puede aumentar la vulnerabilidad a episodios isquémicos. La inflamación en el parénquima pulmonar produce un aumento de citocinas proinflamatorias, con trasvase sistémico, desencadenando alteraciones celulares y provocando inestabilidad en las placas ateroscleróticas, haciéndolas propensas a la ruptura.^{13,14} La activación plaquetaria también contribuye al estado protrombótico debido a diversas vías: inflamación, NETosis y los propios patógenos.¹⁵ Los principales contribuyentes a la activación plaquetaria incluyen varios tipos diferentes de adhesina neumocócica, la toxina formadora de poros, la neumolisina y posiblemente el peróxido de hidrógeno derivado del patógeno.

En modelos animales experimentales de neumonía se ha revelado que la enfermedad neumocócica invasiva provoca la translocación del neumococo -desde el pulmón al miocardio, lo que resulta en necroptosis y apoptosis. Además, se observó la formación de cicatrices, lo que explica las consecuencias cardiovasculares no solo en fase aguda, también a largo plazo.^{16,17} Alhamdi et al.¹⁸ han informado que la neumolisina circulante induce directamente la lesión cardíaca.

Tratamiento.

El tratamiento antibiótico de la neumonía está contemplado en las normativas SEPAR.¹⁹ Dado que el neumoco-

co es la bacteria más frecuente que ocasiona neumonía, las diferentes guías publicadas contemplan coberturas antibióticas teniendo en consideración esta bacteria. El tratamiento se estratifica según la gravedad y ámbito de atención. En ocasiones, la causa de la neumonía puede ser polimicrobiana, sobre todo en las hospitalarias y durante la estación gripal. **De hecho, se ha publicado que hasta en un 14% de los pacientes con NAC, las infecciones polimicrobianas más frecuentes fueron: *S. pneumoniae* + virus respiratorio (32%), *S. pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* (7%) y *S. pneumoniae* + *S. aureus* (7%).²⁰**

Comentar
si es
correcto
así con
autor.

Los pacientes ambulatorios con comorbilidades podrían recibir tratamiento con terapia combinada (p. ej., amoxicilina o una cefalosporina como cefditoreno con azitromicina). Los pacientes hospitalizados y sin factores de riesgo de bacterias resistentes pueden recibir tratamiento con terapia combinada de β -lactámicos/macrólidos, como ceftriaxona combinada con azitromicina, durante un mínimo de 3 días. Aunque los datos son contradictorios sobre si los macrólidos mejoran los resultados cuando se añaden al tratamiento con β -lactámicos para la NAC no grave, la evidencia de ensayos clínicos y observacionales de la más alta calidad sugiere que los macrólidos pueden mejorar los resultados, incluida potencialmente la mortalidad, para la NAC grave.²¹

Una nueva vía terapéutica en el ámbito de ensayos clínicos es dirigirse contra la neumolisina – la toxina del neumococo – como diana terapéutica.²² Entre ellos se encuentran anticuerpos monoclonales murinos, dirigidos contra varios epítomos de la toxina que bloquean la unión a las células eucariotas, así como la actividad citolítica. Hay también otras moléculas en estudio como β -sitosterol, un imitador del colesterol derivado de plantas.

Prevención de enfermedades neumocócicas. Vacunas antineumocócicas y perspectivas futuras.

El desarrollo de vacunas conjugadas antineumocócicas ha sido crucial para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, persisten desafíos debido al reemplazo de serotipos, la diversidad epidemiológica y las desigualdades globales en el acceso a las vacunas. El futuro de las VNC se estructura en torno a tres grandes áreas de innovación: la ampliación de la cobertura antigénica, el desarrollo de formulaciones independientes del serotipo y la introducción de plataformas tecnológicas avanzadas como el Sistema de Presentación Múltiple de Antígenos (MAPS).²³

Vacunas conjugadas neumocócicas.

Las vacunas conjugadas tienen mayor capacidad inmunógena que las polisacáridas al tener un efecto T-dependiente y proporcionar memoria. Las actuales disponibles en España han ampliado la cobertura de la VNC13v y la VNC15v, al ser la VNC20v la de mayor cobertura actual y la empleada en distintas comunidades autónomas (Figura 1). Aprobada por la FDA y la EMA, no disponible aún en España, la VNC21 (V116) es actualmente la vacuna de mayor valencia disponible en el mercado. Las compañías farmacéuticas están desarrollando vacunas con valencias más altas, como la VNC24, y formulaciones con más de 25 serotipos.

Cobertura de serotipos ampliada.

Actualmente hay dos vacunas candidatas en ensayos clínicos: la VNC24 (VAX24: serotipos adicionales 9B, 18C, 19F, 33F) y la VNC31 (serotipos adicionales 2, 9N, 17F, 20B, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 31, 35B), que emplean un novedoso método de conjugación que involucra la proteína transportadora CRM197.²⁴

Vacunas independientes de serotipo.

El paradigma de la inmunización antineumocócica está evolucionando hacia la creación de vacunas independientes de serotipo para superar las limitaciones de las vacunas actuales.²⁵ Estas formulaciones, actualmente en fase preclínica y de investigación inicial, buscan no depender de serotipos específicos y estimular el sistema inmunitario contra proteínas conservadas presentes en todas las cepas de *S. pneumoniae*, ofreciendo una inmunidad más amplia y potencialmente universal.

Vacunas recombinantes.

Mediante ingeniería artificial, se han obtenido vacunas antineumocócicas con proteínas de fusión recombinantes y con construcciones híbridas de proteína/péptido.^{25,26} Esta estrategia también persigue una inmunogenicidad frente a factores de virulencia altamente conservados e independientes del serotipo, en particular las adhesinas de superficie. Estas vacunas tienen como ventaja potencial adicional conferir protección frente a neumococos de cualquier tipo capsular o incluso contra cepas no encapsuladas. Se han formulado diversos tipos de vacunas experimentales basadas en proteínas neumocócicas, incluyendo aquellas que se componen de: a) Proteínas recombinantes *per se*, ya sea individualmente o en combinación; b) Proteínas neumocócicas de fusión/

híbridas; c) VNC potenciadas con proteínas recombinantes; y d) VNC experimentales en las que los polisacáridos capsulares están ligados a proteínas transportadoras neumocócicas, a diferencia de los toxoides diftérico o tetánico.²⁵

Las proteínas en evaluación incluyen: 1. PspA (Proteína de superficie neumocócica A): presente en casi todas las cepas y con capacidad de generar respuestas inmunitarias robustas. 2. Neumolisina (Ply): la inhibición directa de esta toxina. 3. CbpA (proteína A de unión a Colina): al actuar en la adhesión neumocócica a las células epiteliales, su neutralización podría limitar su capacidad de colonizar e invadir al huésped. 4. Proteína recombinante autolisina (lytA).

Estas vacunas representan un enfoque inmunológico innovador y diferente, pero hay desafíos relacionados con su desarrollo, producción y regulación. Existen varios ensayos clínicos en marcha pero se requerirá evidencia sólida de seguridad y eficacia para respaldar su aprobación y adopción global.

Una opción alternativa es utilizar una nueva formulación con proteínas transportadoras neumocócicas recombinantes, una vacuna híbrida de proteína/polisacárido ASP3772. Esta política se centraría en otros factores de virulencia, como las adhesinas de superficie. Existen varios estudios de fase I/II en adultos para una vacuna 24-valente.⁴⁷ El uso de proteínas neumocócicas recombinantes mediante plataformas de vacunas de ADN y vacunas de ARNm también constituyen un enfoque diferente.

Vacuna antineumocócica completa.

Una candidata prometedora es la vacuna antineumocócica de células enteras. Esta nueva generación de vacunas de células enteras se basa en un serotipo no encapsulado que permite la expresión de numerosos antígenos bacterianos a un coste menor que el de una vacuna recombinante. Estas vacunas se han estudiado en modelos animales de ratones;²⁷ actualmente se encuentran en la fase I/II de ensayos en humanos y parecen ser una buena opción especialmente en países en desarrollo.

Tecnología MAPS.

El Sistema de Presentación de Antígenos Múltiples (MAPS) es una plataforma emergente que está lista para revolucionar el diseño de vacunas neumocócicas²⁸. Las ventajas son: 1. Integrar múltiples antígenos; permite la combinación de polisacáridos y proteínas específicas,

adaptándose con flexibilidad a las necesidades epidemiológicas. 2. Inmunidad ampliada: a través de respuestas inmunes humorales y celulares, MAPS proporciona protección frente a serotipos específicos y frente a características comunes de *S. pneumoniae*. 3. Eficiencia de producción: su diseño modular simplifica la producción industrial, reduciendo costos y mejorando la accesibilidad global.

Recomendaciones actuales

Las recomendaciones internacionales se han ido actualizando con agilidad al aparecer vacunas con mayor cobertura de serotipos en los últimos años. En 2023, la FDA aprobó el uso de la VNC20, tras estudios que demostraron su seguridad y eficacia en comparación con la VNC13⁵⁵. En 2024, la ACIP recomendó una dosis única de VNC para todos los adultos ≥ 50 años sin tratamiento previo con VNC y para los adultos de 19 a 49 años con afecciones de riesgo. En enero de 2025, las recomendaciones de la ACIP²⁹ postularon el uso de la vacuna antineumocócica conjugada en adultos ≥ 18 años en riesgo, junto con una dosis de VNC20 o VNC21 en el caso de la VNC15, en combinación con la posterior PPV23 (Figura 4). En España el Grupo de Inmunización recomienda la vacunación antineumocócica para los pacientes con patología respiratoria crónica (Documento SEPAR).

La importancia de la vacunación frente a neumococo es que, además de proteger frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía, ofrece ventajas adicionales como contribuir a reducir las resistencias antibacterianas y evitar las complicaciones sistémicas y cardiovasculares.³⁰ El reto actual es conseguir una alta implicación en la vacunación entre todos los profesionales para alcanzar tasas de vacunación elevadas, especialmente entre personas de avanzada edad, con patologías crónicas e inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Darkwah S, Somda NS, Mahazu S, Donkor ES. Pneumococcal serotypes and their association with death risk in invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 8];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40438380/>
- [2] Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the

¿nota
55?

desarrollar
siglas

¿nota
47?

Figura 4.

Resumen de las recomendaciones de la ACIP 2025 de vacunación antineumocócica (referencia 29).

Estado vacunal previo	≥50 años	19-49 años con factores de riesgo
Ninguna / desconocido	1 dosis de VNC20 o VNC21. Si se usa VNC15 considerar añadir VNP23 ≥8 semanas después	1 dosis de VNC20 o VNC21. Si se usa VNC15 considerar añadir VNP23 ≥8 semanas después
VNP23	1 dosis de VNC20 o VNC21	1 dosis de VNC20 o VNC21 o VNC15 >año después de la VNP23
VNC13	1 dosis de VNC20 o VNC21 >1 año después de la VNC13	1 dosis de VNC20 o VNC21 >1 año después de la VNC13
VNP13 + VNP23	1 dosis de VNC20 o VNC21 >5 años después. Revisar la vacunación a los 50 años	Revisar la vacunación a los 50 años

Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2022 Dec 17;400(10369):2221–48.

- [3] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. The Journal of infectious diseases [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Feb 4];201(1):32–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947881/>
- [4] Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Munoz-Almagro C, Hernandez S, Ardanuy C, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. Vaccine. 2018 Nov;36(50):7744–52.
- [5] Garcia Quesada M, Peterson ME, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Yang Y, et al. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2025 Apr 1;25(4):445–56.
- [6] van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. PloS one [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jan 22];14(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369597/>
- [7] Menéndez R, Torres A, España PP, Fernández-Villar JA, Marimón JM, Méndez R, et al. Pneumococcal Serotypes Associated with Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations in Adults in Spain, 2016-2020: The CAPA Study. Microorganisms [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Apr 30];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38004792/>
- [8] Self WH, Johnson KD, Resser JJ, Whitney CG, Baughman A, Kio M, et al. Prevalence, Clinical Severity, and Serotype Distribution of Pneumococcal Pneumonia Among Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia in Tennessee and Georgia, 2018-2022. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2024 Oct;79(4):838–47.
- [9] Griffith A, Golden AR, Lefebvre B, McGeer A, Tyrrell GJ, Zhanel GG, et al. Invasive pneumococcal disease surveillance in Canada, 2021-2022. Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada [Internet]. 2024 May 24 [cited 2025 Jan 19];50(5):121–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38835503/>
- [10] Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. Thorax [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Dec 3];65(1):77–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996337>.
- [11] Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. Thorax [Internet]. 2012;67(6):540–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22374921.
- [12] Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Mar 30];70(10):984–9. Available from: <http://>

- www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4602259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
- [13] Aliberti S, Ramirez JA. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Jun 15];27(3):295–301. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201406000-00013>.
 - [14] Feldman C, Normark S, Henriques-Normark B, Anderson R. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine*. 2019;285(6):635–52.
 - [15] Anderson R, Feldman C. Review manuscript: Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*. 2017 Dec 1;75(6):473–85.
 - [16] Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzue-to A, Babu BL, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Jun 8];196(5):609–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614669>.
 - [17] Brown AO, Mann B, Gao G, Hankins JS, Humann J, Giardina J, et al. *Streptococcus pneumoniae* Translocates into the Myocardium and Forms Unique Microlesions That Disrupt Cardiac Function. Wessels MR, editor. *PLoS Pathogens*. 2014 Sep;10(9):e1004383.
 - [18] Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, Malak HA, Yahya R, Barrett-Jolley R, et al. Circulating Pneumolysin Is a Potent Inducer of Cardiac Injury during Pneumococcal Infection. *PLoS pathogens* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Jan 14];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973949/>
 - [19] Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 2020;56:1–10. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-neumonia-adquirida-comunidad-normativa-sociedad-articulo-S0300289620300405>.
 - [20] Cillóniz C, Calabretta D, Palomeque A, Gabarrus A, Ferrer M, Marcos MÁ, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Polymicrobial Infection in Community-Acquired Pneumonia. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Oct 5];61(7):408–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39809696/>
 - [21] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Oct 8];49(6):615–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37012484>.
 - [22] Anderson R, Feldman C. Pneumolysin as a potential therapeutic target in severe pneumococcal disease. *Journal of Infection* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Oct 5];74(6):527–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445317300828>.
 - [23] Menéndez R, Garces-Sanchez M. Next-Generation Pneumococcal Vaccines for Children and Adults. *Seminars in respiratory and critical care medicine* [Internet]. 2025 Jun 6 [cited 2025 Jul 19];46(1):20–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40239956/>
 - [24] King LM, Lewnard JA. Health-economic burden attributable to novel serotypes in candidate 24- and 31-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2024 Dec 2 [cited 2025 Jan 19];42(26). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39260055/>
 - [25] Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan Qld)* [Internet]. 2022 Sep 25 [cited 2024 Apr 30];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153636/>
 - [26] Oliveira GS, Oliveira MLS, Miyaji EN, Rodrigues TC. Pneumococcal Vaccines: Past Findings, Present Work, and Future Strategies. *Vaccines* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Feb 4];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34835269/>
 - [27] Mohammadzadeh M, Pourakbari B, Mahmoudi S, Keshtkar A, Habibi-Anbouhi M, Mamishi S. Efficacy of whole-cell pneumococcal vaccine in mice: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2018 Sep 1;122:122–9.
 - [28] Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2013 Aug 13 [cited 2025 Jan 21];110(33):13564–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898212/>
 - [29] Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Xing W, Accorsi E, Moro P, et al. Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged ≥50 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2025 Jan 9 [cited 2025 Jan 22];74(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39773952/>
 - [30] Ren S, Newby D, Li SC, Walkom E, Miller P, Hure A, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open heart* [Internet]. 2015 Jun [cited 2025 Oct 8];2(1):e000247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196020/>

Actualización en bronquiectasias

MARTA MARÍA GARCÍA CLEMENTE

RESUMEN

Las bronquiectasias (BQ) constituyen una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la dilatación irreversible de los bronquios, resultado final común de múltiples procesos inflamatorios e infecciosos, lo que condiciona su complejidad y heterogeneidad. Considerada durante años una patología huérfana, en la actualidad se reconoce una prevalencia creciente gracias al uso extendido de la tomografía computarizada de alta resolución y a una mayor supervivencia poblacional. Su etiología es muy heterogénea, por lo que la identificación de la causa resulta fundamental para un manejo individualizado. El diagnóstico combina la sospecha clínica con los hallazgos radiológicos y la valoración funcional. En los últimos años se han desarrollado índices pronósticos multidimensionales (FACED, E-FACED y BSI) que permiten estratificar la gravedad y orientar las decisiones terapéuticas. El tratamiento de las bronquiectasias requiere un abordaje integral que incluya fisioterapia respiratoria, control de la infección bronquial crónica, uso racional de antibióticos, broncodilatadores y mucolíticos, además del entrenamiento físico y la prevención de exacerbaciones. Finalmente, los avances en la comprensión del microbioma, la inflamación y los nuevos fármacos en investigación abren la puerta a terapias más personalizadas y efectivas en el futuro.

No existen fuentes de financiación.

Marta María García Clemente

Directora del Área de Gestión del Pulmón
del Hospital Universitario Central de
Asturias

mgclemen@gmail.com

Introducción

Las bronquiectasias han sido consideradas durante mucho tiempo como una enfermedad huérfana, sin embargo, en los últimos años han cobrado importancia debido en parte al aumento de su prevalencia. Este incremento se ha debido en parte al envejecimiento de la población, la cronicidad de enfermedades respiratorias asociadas y la generalización de la tomografía computarizada de alta resolución. Esta mayor visibilidad epidemiológica ha ido acompañada de avances significativos en la comprensión de su fisiopatología, la identificación de distintos fenotipos clínicos y endotipos y el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces e individualizadas. Gracias a estos progresos, es posible abordar la enfermedad de manera más individualizada, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, avanzando en esta patología hacia una medicina de precisión¹.

Definición

En la definición de bronquiectasias no se pueden separar los hallazgos radiológicos (anatómicos) de los datos clínicos, tratándose por tanto de una enfermedad bronquial inflamatoria crónica, caracterizada por una dilatación anómala y permanente bronquial asociada a síntomas clínicos. Los síntomas principales son tos y broncorrea, siendo característica la presencia de infecciones respiratorias de repetición^{1,2}.

Su etiología es diversa, existiendo diferentes causas locales y sistémicas causantes de la enfermedad, lo que condiciona la heterogeneidad y complejidad de su manejo^{3,4}.

Los hallazgos radiológicos incluyen una relación bronco-arterial mayor de 1, siendo más específica una relación > 1.5 , ausencia de estrechamiento progresivo de los bronquios hacia la periferia pulmonar y visualización de bronquios en la periferia pulmonar a menos de 1 cm de la pleura costal o en contacto con la pleura mediastínica. Los criterios de Naidich (Tabla I) siguen estando vigentes en el diagnóstico radiológico de la enfermedad⁵.

En los últimos años se han destacado varios aspectos fisiopatológicos relevantes: el diámetro vascular pulmonar puede alterarse en presencia de hipertensión pulmonar o vasoconstricción hipóxica, generando falsos positivos o negativos⁶. Además debe de tenerse en cuenta que las mediciones varían con el volumen pulmonar y el diámetro bronquial aumenta con la edad, pudiendo observarse dilataciones no patológicas en ancianos o en residentes a gran altitud. En la edad pediátrica, una relación bronco-arterial $> 0,80$ se considera patológica⁷.

Aunque tradicionalmente el concepto de bronquiectasias se ha asociado a irreversibilidad, estudios recientes en pacientes pediátricos y en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística tratados con moduladores de CFTR ponen en duda dicha irreversibilidad

Tabla I.

Criterios diagnósticos de bronquiectasias radiológicas según Naidich⁵.

SIGNOS DIRECTOS	SIGNOS INDIRECTOS
Dilatación bronquial: índice broncoarterial > 1	Engrosamiento peribronquial
Anormalidades del contorno bronquial	Impactos mucoides: Estructuras tubulares o en forma de Y
Signo del anillo de sello (corte transversal)	Opacidades redondeadas o ramificadas (corte transversal).
Raíl de tranvía (corte horizontal)	Niveles hidroaéreos
Ristra de perlas (corte horizontal)	Patrón en mosaico
Quistes arracimados	Nódulos centrolobulillares, nódulos en árbol en brote
Falta de afilamiento bronquial	Áreas focales de atrapamiento aéreo
Visualización de bronquios periféricos: A menos de 1 cm de la pleural costal o en contacto con la pleura mediastínica	Atelectasias/consolidación

habiéndose observado que una edad más temprana al diagnóstico, dilataciones bronquiales leves, menor número de exacerbaciones y ausencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se asociaron con resolución de las bronquiectasias en pacientes pediátricos^{8,9}.

Epidemiología

La prevalencia de las bronquiectasias ha aumentado en los últimos años debido a la mayor longevidad, la cronicidad de enfermedades asociadas, su relación con otras entidades muy prevalentes como asma y EPOC, y el uso generalizado de la tomografía computarizada de alta resolución. Estudios recientes documentan un incremento del 40% en la prevalencia de bronquiectasias en la última década, con cifras en el Reino Unido que varían entre 42 y 566 casos por 100.000 habitantes en estudios poblacionales, siendo éstas por tanto muy superiores a las de una enfermedad rara¹⁰⁻¹². Estas cifras son similares en otros países de Europa y en Estados Unidos lo que ha dado lugar a un mayor interés clínico, especialmente entre neumólogos¹³.

Fisiopatología

El modelo fisiopatológico más aceptado ha sido la hipótesis del “círculo vicioso” propuesta por Cole según el cual, una agresión inicial a las vías aéreas (infección, disfunción ciliar o alteración del moco) compromete el aclaramiento mucociliar, favoreciendo la colonización bacteriana crónica. Esto induce una respuesta inflamatoria persistente, fundamentalmente neutrofílica, con liberación de proteasas (destacando la elastasa

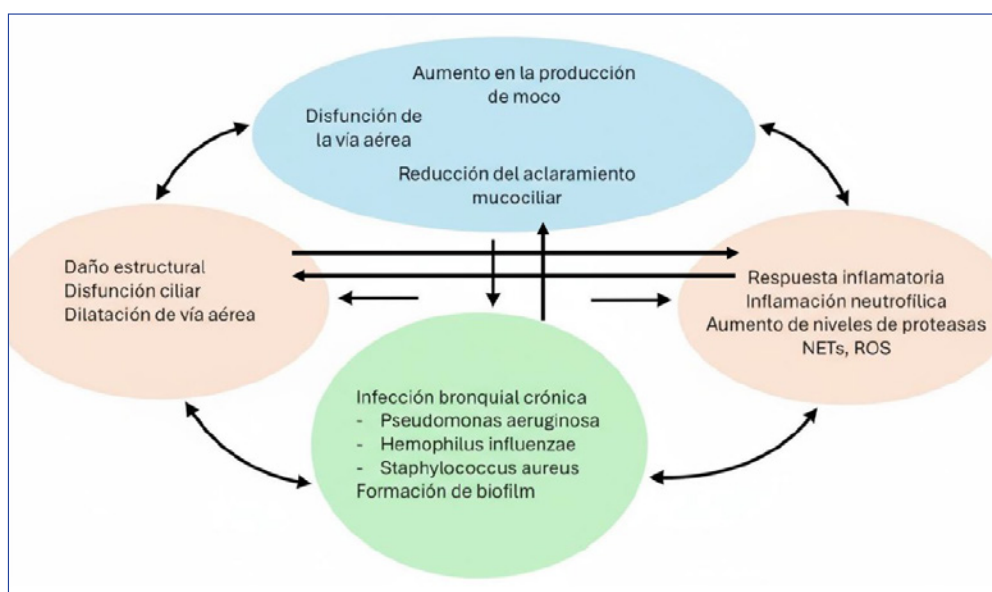
neutrofílica) y mediadores que alteran la elastina, el cartilago y el músculo bronquial, dando lugar a un daño estructural que perpetúa la alteración del aclaramiento mucociliar y la inflamación, cerrando el ciclo patogénico¹⁴.

En los últimos años se hace referencia al “vórtice vicioso” (Fig.1), cuya importancia radica en que cada uno de estos componentes puede iniciar el ciclo patogénico y conducir a los otros factores, participando de forma activa todos ellos en la perpetuación de la enfermedad¹⁴.

Etiología

La etiología de las bronquiectasias es muy heterogénea, reflejando el resultado final de múltiples procesos patológicos tanto pulmonares como sistémicos capaces de inducir inflamación crónica y destrucción irreversible de la vía aérea. Las causas más frecuentes incluyen infecciones respiratorias graves o recurrentes (etiología post-infecciosa), que representan hasta el 30% de los casos en diferentes series. Otras etiologías incluyen la fibrosis quística, inmunodeficiencias primarias o secundarias, enfermedades autoinmunes (como artritis reumatoide o síndrome de Sjögren), discinesia ciliar primaria, obstrucciones bronquiales locales (por tumores, cuerpos extraños o adenopatías), EPOC, asma y aspergilosis broncopulmonar alérgica. En una proporción variable no se consigue llegar al diagnóstico etiológico siendo en este caso denominadas bronquiectasias idiopáticas que llegan a ser en algunas series el 45%¹⁵, siendo en España según el registro RIBRON el 20%¹⁶.

Figura 1.
Vórtex vicioso en bronquiectasias



Determinar la causa de las bronquiectasias es clave para su manejo, especialmente para identificar etiologías potencialmente tratables como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias primarias, infecciones por micobacterias no tuberculosas, causas locales, reflujo gastroesofágico, aspergilosis broncopulmonar alérgica o déficit de alfa-1 antitripsina. En España, EPOC y asma explican el 11,9% y 8,8% de los casos respectivamente (16), aunque en formas graves de estas enfermedades las bronquiectasias pueden aparecer en el 35–50% de EPOC grave y en el 20–25% de asmáticos graves¹⁷.

Clínica

La heterogeneidad de la enfermedad y sus diversas etiologías dan lugar a distintos síntomas. Los más frecuentes son tos (41–100%) y expectoración crónica (46–76%) o intermitente (20–38%), siendo una característica importante de la enfermedad la presencia de infecciones respiratorias de repetición^{14,18}. Con la progresión de la enfermedad pueden aparecer disnea, dolor torácico, astenia, pérdida de peso, hiperreactividad bronquial y hemoptisis, que en ocasiones puede ser amenazante.

Con la progresión de la enfermedad, es habitual la colonización e infección bronquial crónica, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos multirresistentes, los cuales se asocian a mayor gravedad clínica, incremento de exacerbaciones y aumento de los ingresos hospitalarios^{14,19,20}. En las fases más avanzadas, los pacientes pueden presentar mayor disnea, caquexia, acropaquias e insuficiencia respiratoria crónica^{14,18}. La purulencia del esputo, valorada mediante la escala de Murray (Fig.2) (21), se considera un biomarcador clave, ya que se correlaciona de forma estrecha con la carga bacteriana, el grado de inflamación bronquial y la gravedad de los síntomas y exacerbaciones, siendo además un parámetro sencillo de medir e interpretar²¹.

Figura 2.
Escala de Murray²¹



Diagnóstico

El diagnóstico de bronquiectasias requiere hallazgos radiológicos junto con síntomas clínicos. La TCAR de tórax es la técnica de elección, con sensibilidad y especificidad superior al 90%⁵, evaluando localización, extensión y morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas). Se recomiendan cortes de 1 mm cada 10 mm en inspiración máxima, siguiendo los criterios de Naidich (Tabla I)⁵, considerando la posibilidad de falsos positivos o negativos en relación con los cambios propios de la edad o la existencia de vasoconstricción hipóxica. Tras el diagnóstico, es necesario realizar algunas pruebas complementarias básicas en todos los pacientes y algunas más dirigidas o específicas según la sospecha diagnóstica (fig. 3 y 4)¹⁴.

En todos los pacientes se deben realizar pruebas funcionales respiratorias que incluyan espirometría, volúmenes pulmonares y difusión de monóxido de carbono. Es habitual el engrosamiento bronquial por inflamación, originando un patrón obstructivo no reversible. En el caso de bronquiectasias post-tuberculosas que presentan importantes lesiones fibróticas, pueden observarse patrones mixtos, siendo raro el patrón restrictivo puro. También puede existir ligera reducción de la difusión de CO, habiéndose descrito hiperreactividad bronquial en un 30 69% de los casos¹⁴.

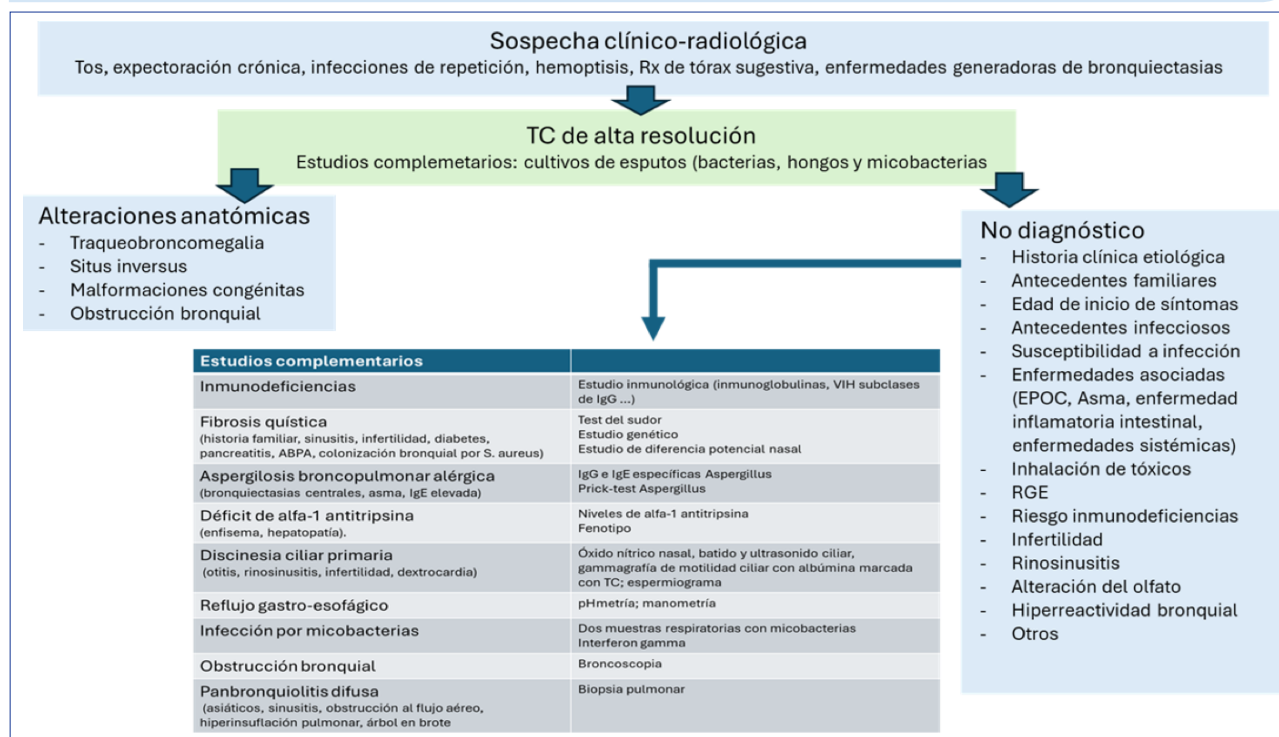
Microbiología

La infección de la vía aérea es un componente clave del “vórtex vicioso” en bronquiectasias, pudiendo iniciarse por bacterias, hongos o micobacterias no tuberculosas (MNT). La persistencia de estos patógenos en las secreciones y la dificultad del sistema inmune para eliminarlos generan una situación de infección bronquial crónica, característica de la enfermedad²². Esto da lugar a la inflamación neutrofílica que perpetúa el círculo vicioso y contribuye a la progresión de la enfermedad²³. Existen diversas definiciones de

Figura 3.
Imagen radiológica de bronquiectasias
(fotografía original).



Figura 4.
Actitud a seguir ante la sospecha diagnóstica (Modificada de Girón *et al*)¹⁴



infección bronquial, ligeramente variables según las diferentes normativas (Tabla II).

Existen diferencias en la definición de infección bronquial crónica (IBC) entre la normativa española y la europea. La normativa española la define como ≥ 3 aislamientos consecutivos del mismo microorganismo potencialmente patógeno (MPP) durante un periodo de 6 meses, separados al menos por un mes¹⁸, mientras que en la normativa europea se define como 2 o más aislamientos del mismo MPP en un año, separados al menos 3 meses²⁴. La detección precoz es crucial para evitar progresión de la enfermedad, por lo que se recomienda monitorización microbiológica periódica mediante cultivos de esputo en fases de estabilidad y agudización para guiar el tratamiento antibiótico.

Aunque se aíslan distintos MPP en los pacientes con bronquiectasias, *Pseudomonas aeruginosa* tiene el mayor impacto negativo, asociándose a mayor deterioro de la función pulmonar, aumento de exacerbaciones, hospitalizaciones y costes sanitarios. Otros MPP frecuentes incluyen *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, así como enterobacterias emergentes, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Nocardia*^{14,16}.

En los últimos años han adquirido importancia las infecciones por MNT (que pueden ser a su vez causa

de la enfermedad y ocasionar la progresión de la misma) y hongos por su gravedad y la morbimortalidad que condicionan. *Mycobacterium avium complex* es la MNT aislada con mayor frecuencia, no ocasionando grandes problemas para su erradicación. Por el contrario *Mycobacterium abscessus*, patógeno emergente, es difícil de tratar (tasas de éxito del tratamiento 47%) y requiere regímenes prolongados y tóxicos^{14,25}. En el caso de los hongos, *Aspergillus fumigatus* es el aislado con mayor frecuencia, siendo capaz de desencadenar otras entidades como la aspergilosis broncopulmonar alérgica²⁶, muy dependientes del estado inmunológico del paciente.

Valoración de la gravedad

Las bronquiectasias son el resultado de diferentes enfermedades, lo que las convierte en una patología heterogénea y compleja en la que ningún parámetro aislado refleja adecuadamente la gravedad. Es por ello que en los últimos años se han desarrollado scores multidimensionales que permiten predecir la mortalidad y clasificar a los pacientes en formas leves, moderadas y graves.

Los tres scores validados son:

- FAGED: Es el acrónimo en inglés que engloba 5 variables: FEV₁, Age (edad), Chronic bronchial infection by *P. aeruginosa* (IBC por *P. aeruginosa*),

Tabla II.
Definición de diferentes tipos de infección bronquial

TIPO DE INFECCIÓN	DEFINICIÓN	COMENTARIO
Primoinfección	Primer cultivo por MPP no aislado previamente en cultivos periódicos.	En general no existen manifestaciones clínicas pero puede haber una respuesta inflamatoria.
Infección bronquial intermitente	Cultivos positivos y negativos para el mismo MPP en muestras consecutivas tomadas como mínimo un mes después de la primoinfección	Indica generalmente una infección crónica con baja carga bacteriana, que no se detecta siempre en el cultivo de esputo. Ocurre generalmente en pacientes que no están recibiendo antibióticos específicos frente al MPP.
Infección bronquial crónica	Tres o mas cultivos positivos consecutivos para el mismo MPP en un periodo de al menos 6 meses en muestras tomadas con al menos un mes de diferencia	Induce una respuesta inflamatoria que habitualmente aparece como expectoración purulenta persistente. Se puede acompañar de infección sistémica, fiebre de bajo grado, astenia y/o pérdida de peso.

Extensión radiológica (número de lóbulos pulmonares afectados) y *dyspnea* (disnea) medida mediante la escala MRC. El rango de puntuación es entre 0-7 puntos²⁷ y ha demostrado un valor pronóstico excelente de mortalidad y exacerbaciones a corto y largo plazo. Dada la importancia de las exacerbaciones, este score fue modificado incluyendo un nuevo parámetro (las exacerbaciones) con mejor perfil pronóstico.

E-FACED es una versión del score FACED que incorpora la variable E de exacerbaciones, dada la relevancia de éstas en el pronóstico de los pacientes. Su rango de puntuación es de 0 a 9 puntos (Tabla III)²⁸. Este score ha demostrado un excelente valor pronóstico, especialmente para predecir agudizaciones futuras, tanto a corto como a largo plazo.

Tabla III.
Score E-FACED²⁸

Variable	Valores	Puntos
Exacerbaciones con ingreso hospitalario	No	0
	Al menos 1	2
FEV1 (%)	≥50%	0
	<50%	2
Edad	<70 años	0
	≥70 años	2
Infección bronquial crónica por <i>Ps. aeruginosa</i>	No	0
	Si	1
Extensión radiológica (número de lóbulos)	1-2 lóbulos	0
	> 2 lóbulos	1
Disnea (escala mMRC)	0-II	0
	III-IV	1

- Leve: 0-3 puntos; Moderada: 4-6 puntos; Grave: 7-9 puntos.

BSI (*Bronchiectasis Severity Index*): esta escala incluye un mayor número de variables, lo que la hace más compleja y, por ello, se utiliza principalmente en estudios de investigación. Su rango de puntuación es de 0 a 26 puntos (Tabla IV)²⁹. Además de predecir mortalidad y exacerbaciones, también se relaciona con otros parámetros, como la calidad de vida del paciente, y mostrar correlación con ciertos biomarcadores.

- Leve: 0-4 puntos; Moderada: 5-8 puntos; Grave > 9 puntos.

Tratamiento en fase estable

En la Figura 5 se resumen los principales aspectos a considerar en el tratamiento del paciente con bronquiectasias.

Es importante conocer la etiología de la enfermedad, especialmente en aquellas entidades con terapias específicas como el déficit de alfa-1 antitripsina, la fibrosis quística, las inmunodeficiencias primarias, el reflujo gastro-esofágico o la aspergilosis broncopulmonar alérgica con el objetivo de preservar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida del paciente^{14,24,30}.

Tratamiento de la infección bronquial

Infección bronquial inicial o primoinfección

La infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con BQ se asocia a mayor

Tabla IV.

Score BSI (Bronchiectasis Severity Index)²⁹

Variable	Puntos
Edad:	
< 50 años	0
50-69	2
70-79	4
> 80	6
IMC	
< 18.5	2
≥ 18.5	0
FEV1%:	
< 80%	0
50-80%	1
30-49%	2
< 30%	3
Exacerbaciones hospitalarias en el año previo	
No	0
Si	5
Exacerbaciones último año	
0-2	0
≥ 3	2
Disnea (MRC)	
1-3	0
4	2
5	3
IBC por PA	
No	0
Si	3
Colonización por otros patógenos	
No	0
Si	1
Extensión radiológica (> 3 lóbulos)	
No	0
Si	1

gravidad, peor función pulmonar, menor calidad de vida y mayor mortalidad^{24,30}. Por ello, se recomienda intentar su erradicación desde el primer aislamiento para prevenir o retrasar la infección bronquial crónica. Las tasas de erradicación a los 12 meses se sitúan alrededor del 40%, siendo más eficaces las combinaciones de antibióticos inhalados y sistémicos (48%) que los antibióticos sistémicos en monoterapia (27%)¹⁸. Ante un primer aislamiento de *Ps. Aeruginosa* se recomienda combinar tratamiento con ciprofloxacino en un periodo de 2 a 3 semanas y asociar un antibiótico inhalado durante 3 meses. En caso de fracaso de la pauta anterior se puede cambiar el antibiótico inhalado y/o bien repetir un ciclo de ciprofloxacino o valorar inicio de un ciclo de tratamiento antibiótico intravenoso, según los datos del antibiograma. En el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), puede considerarse la erradicación por analogía con la fibrosis quística, aunque no se ha demostrado beneficio clínico claro ni superioridad de un protocolo específico^{30,31}. En el resto de MPP no hay datos que apoyen la necesidad de realizar un tratamiento erradicador (Tabla V).

Tratamiento de la infección bronquial crónica

Dado el efecto deletéreo de la presencia de infección bronquial crónica fundamentalmente por *Pseudomonas* en el paciente con bronquiectasias, aunque muchos ensayos clínicos no han demostrado un beneficio concluyente, en la mayor parte de las guías y normativas se recomienda el inicio de tratamiento con antibió-

Figura 5.

Esquema global del tratamiento de las bronquiectasias

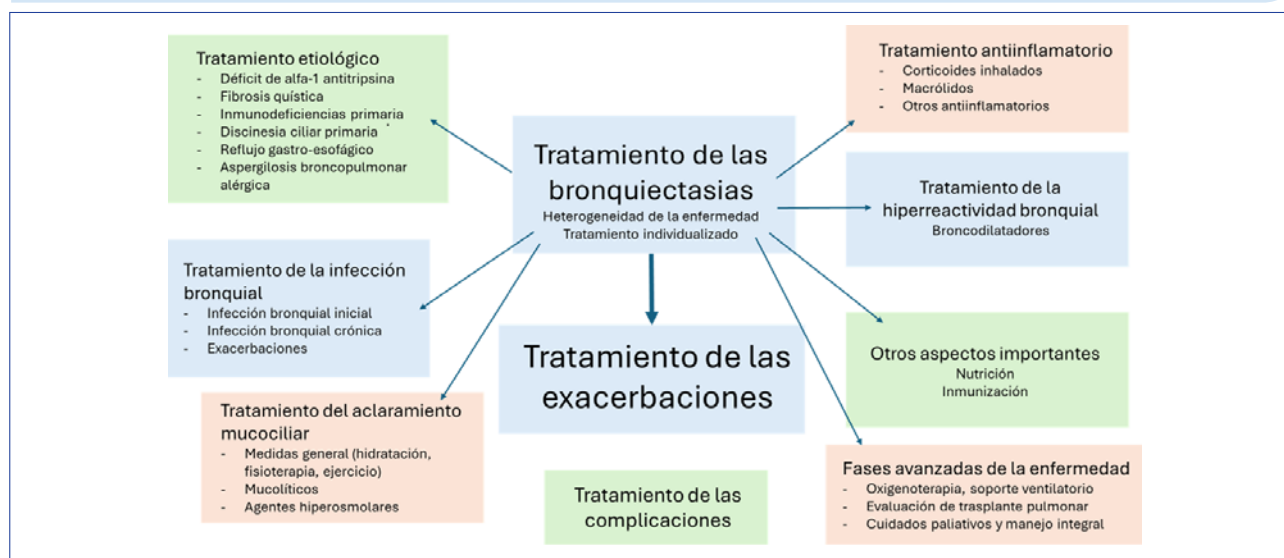


Tabla V.
Tratamiento de la infección bronquial inicial³⁰

Tratamiento de la Primoinfección (Primer aislamiento)	Normativa Separ	Normativa ERS	Normativa BTS
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Pautar siempre tratamiento erradicador con quinolona oral, antibióticos intravenosos o quinolona oral + antibiótico inhalado.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Pautar tratamiento erradicador con quinolona oral, antibióticos intravenosos o quinolona oral + antibiótico inhalado	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Primer aislamiento + deterioro clínico: Tratamiento erradicador con quinolona oral (1ª línea) o antibióticos e.v. (2ª línea) seguido de 3 meses de antibióticos inhalados. Si el paciente está estable: Valorar de forma individual cada paciente con los riesgos/beneficios del tratamiento erradicador vs observación.
	Otros MPP La decisión de un tratamiento erradicador debe de individualizarse en función de la clínica del paciente y del MPP en cuestión.	Nuevo aislamiento de otros MPP: No pautar tratamiento erradicador	Nuevo aislamiento de SARM + deterioro clínico: Tratamiento erradicador.

ticos inhalados, habiéndose demostrado en diversos estudios y meta-análisis beneficio en relación con la reducción de la carga bacteriana. Esto genera como consecuencia una disminución de las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. En el caso de otros MPP se recomienda individualizar el tratamiento, debiendo recomendarse su utilización en caso de agudizaciones de repetición. En la figura 6 observamos los beneficios de reducir la carga bacteriana.

En la tabla VI observamos las recomendaciones de las diferentes guías y normativas en relación con el tratamiento de la infección bronquial crónica^{24,30, 32}.

Macrólidos

Los macrólidos además de su acción antimicrobiana, ejercen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios en el paciente con bronquiectasias, disminuyendo la producción de esputo y las exacerbaciones, atenuando el deterioro de la función pulmonar y mejorando su calidad de vida. Su uso de mantenimiento se ha asociado también con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, sin evidencia de incremento de arritmias graves³³.

En términos generales, se recomienda valorar el tratamiento con macrólidos en pacientes con bronquiectasias estables que presenten dos o más exacerbaciones al año pese a un manejo de base optimizado.

Figura 6.
Resultados de la reducción de la carga bacteriana

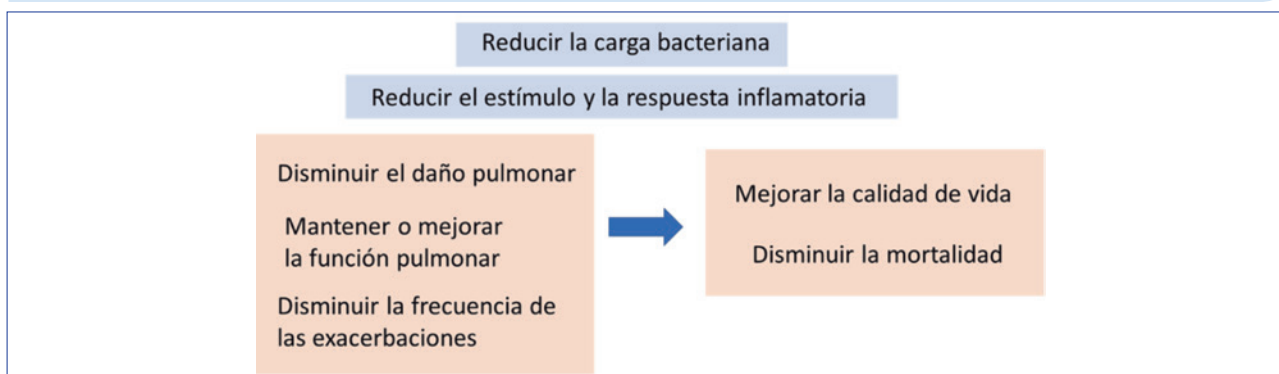


Tabla VI.
Tratamiento de la infección bronquial crónica.

Tratamiento de la infección bronquial crónica	Fármacos	Normativa SEPAR	Normativa ERS	Normativa BTS
	Antibióticos inhalados	- En caso de IBC por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - En caso de otros MPP que presenten además ≥ 2 agudizaciones o ≥ 1 hospitalización por agudización durante el año previo, deterioro marcado de la función pulmonar o un deterioro de la calidad de vida. - Mejor la utilización de antibióticos inhalados por su elevada efectividad y seguridad.	Considerar antibióticos a largo plazo en pacientes con BQ y ≥ 2 exacerbaciones/año o > 1 grave o 1 exacerbación + síntomas diarios graves: Pacientes con IBC por <i>P. aeruginosa</i>: 1.- Antibióticos inhalados 2.- Macrólidos como alternativa si el AI está contraindicado, no es tolerado o no es factible 3.- Macrólidos + AI si persisten exacerbaciones frecuentes a pesar de AI. Pacientes con IBC por otros MPP 1.- AI si alto riesgo de exacerbaciones 2.- Macrólidos 3.- Otro antibiótico oral (elección basada en la susceptibilidad a los antibióticos y la tolerancia del paciente).	Considerar antibióticos a largo plazo en pacientes con BQ y ≥ 3 exacerbaciones/ Pacientes con IBC por <i>P. aeruginosa</i> 1.- Colistina inhalada 2.- Gentamicina inhalada como alternativa a la colistina. 3.- Valorar macrólidos como alternativa al AI 4.- Valorar macrólidos como tratamiento aditivo a un AI para pacientes exacerbadores 1.- Pacientes con IBC por otros MPP 1.- Macrólidos 2.- Gentamicina inhalada como alternativa a los macrólidos 3.- Valorar doxiciclina como alternativa en pacientes intolerantes a los macrólidos o en los que son ineficaces
	Macrólidos	No valorado	Considerar antibióticos a largo plazo en pacientes con BQ y alto riesgo de exacerbaciones	Considerar antibióticos a largo plazo en pacientes con BQ y ≥ 3 exacerbaciones/año

Como recomendación general el tratamiento con macrólidos en pacientes con bronquiectasias debe considerarse en pacientes con infección bronquial crónica por MPP —especialmente *Pseudomonas aeruginosa*—, expectoración abundante o control clínico difícil, que presenten al menos dos exacerbaciones anuales o una grave pese a tratamiento óptimo. La pauta más utilizada por su eficacia y comodidad es azitromicina 500 mg tres veces por semana en días alternos. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda realizar un ECG (para descartar prolongación del QT), analítica con función hepática y cultivo de micobacterias, evitando su uso si existe infección por MNT por riesgo de resistencia. La indicación debe individualizarse según el perfil clínico del paciente, reevaluando la respuesta y la reducción de exacerbaciones a los seis meses^{14, 24, 30}.

Broncodilatadores

Aunque la evidencia es limitada, el uso de broncodilatadores en BQ puede ser beneficioso, incluso sin res-

puesta demostrada en la prueba broncodilatadora. El tiotropio ha mostrado cierta mejoría funcional, aunque sin impacto claro en exacerbaciones o síntomas¹⁴. No existen datos sólidos sobre los beta-agonistas ni sobre la superioridad de la doble broncodilatación frente a los anticolinérgicos solos³⁴. Las guías recomiendan su uso en pacientes con obstrucción al flujo aéreo, asma asociada o disnea significativa, siendo necesario definir mejor qué perfiles de pacientes se benefician y con qué tipo de broncodilatador o combinación^{24,30,32}.

Antiinflamatorios

La inflamación es uno de los puntos del “vórtex vicioso” en BQ y por tanto debe de ser abordado en el tratamiento. El efecto de los macrólidos tanto en su papel como antiinflamatorios como inmunomoduladores ha sido mencionado previamente. Abordaremos el tema de los corticoides inhalados y otros antiinflamatorios.

Corticoides inhalados

En los pacientes con bronquiectasias no deben de prescribirse corticoides inhalados exceptuando aquellos casos en los que coexiste otra enfermedad bronquial crónica como asma, EPOC exacerbador con eosinofilia periférica o se asocie la enfermedad con hiperreactividad bronquial, debiendo de utilizarse la mínima dosis posible¹⁴.

Otros antiinflamatorios

En el momento actual se están realizando ensayos clínicos con diversos agentes antiinflamatorios como los inhibidores de la fosfodiesterasa IV, inhibidores de elastasas y proteasas neutrofilicas, terapias biológicas y antibióticos con acción antiinflamatoria. Destaca entre ellos el brensocatib, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-1 (iDDP-1) que ha demostrado en estudios en fase 3 un descenso del 20% de las exacerbaciones, retrasando también el tiempo hasta la aparición de exacerbación, sin efectos adversos significativos. No está comercializado todavía para su uso en la práctica clínica. También se encuentran en estudio los inhibidores de la catepsina C^{35,36}.

Tratamiento no farmacológico

Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria constituye un pilar esencial en el tratamiento de las BQ con el objetivo principal de mejorar el drenaje de las secreciones y optimizar la función pulmonar, debiendo individualizar la elección de la técnica según las características del paciente, la cantidad y viscosidad del esputo y su capacidad para realizarla de forma efectiva. Las técnicas pueden ser manuales —como la espiración lenta con glotis abierta (ELGOLT), el drenaje autógeno o el ciclo activo de respiración—, o instrumentales, mediante dispositivos de presión positiva oscilante como Flutter®, Acapella® o Aerobika®. La combinación de fisioterapia respiratoria con el uso previo de broncodilatadores o agentes mucolíticos puede potenciar sus beneficios. En algunos casos, el drenaje postural complementa la terapia para dirigir el aclaramiento a zonas específicas del pulmón. Aunque los estudios disponibles son limitados y heterogéneos, la evidencia sugiere que las técnicas de drenaje de secreciones reducen la tos, disminuyen el riesgo de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida, sin que exista una técnica claramente superior. La educación del paciente y la adherencia a estas técnicas son esenciales para lograr un control sintomático y óptimo y una mejor calidad de vida^{14,37,38}.

Mucolíticos y agentes hiperosmolares

Mucolíticos

En pacientes con bronquiectasias que presentan dos o más exacerbaciones al año y/o una expectoración

crónica significativa de al menos 10 ml diarios, existen evidencias que respaldan el uso de mucolíticos para disminuir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. La N-acetilcisteína (NAC) es el agente con mayor respaldo clínico, demostrando reducción en la frecuencia de exacerbaciones, hospitalizaciones y volumen de esputo, especialmente a dosis de 1.200 mg al día; además, a dosis más elevadas (2.400 mg diarios) ejerce un efecto antiinflamatorio al disminuir los niveles de elastasa neutrofilica³⁹. La utilización de DNasa inhalada carece de eficacia y puede resultar perjudicial en estos pacientes.

Agentes hiperosmolares

Las sustancias hipertónicas se utilizan en pacientes con BQ con el objetivo de mejorar el aclaramiento mucociliar mediante la hidratación del moco y la reducción de su viscosidad, facilitando así la expectoración y el drenaje bronquial. Entre ellas, destacan la solución salina hipertónica (3–7%) y el manitol inhalado, que han mostrado beneficios en la eliminación de secreciones y, en algunos estudios, una disminución de las exacerbaciones y una mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, la respuesta puede variar entre pacientes y su uso se asocia ocasionalmente con broncoespasmo o tos irritativa, por lo que se recomienda realizar una prueba de tolerancia antes de iniciar el tratamiento y, en caso necesario, administrarlas junto con un broncodilatador. Las sustancias hipertónicas están indicadas en pacientes con expectoración superior a 10 ml/día o ≥ 2 exacerbaciones anuales pese a un tratamiento adecuado.

Ejercicio físico y entrenamiento muscular

El ejercicio físico y el entrenamiento muscular desempeñan un papel esencial en el manejo integral de los pacientes con bronquiectasias. Diversos estudios han demostrado que los programas de rehabilitación respiratoria, que combinan ejercicio aeróbico y fortalecimiento muscular, mejoran la tolerancia al esfuerzo, la disnea, la capacidad funcional y la calidad de vida. Además, contribuyen a reducir la frecuencia de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones. El entrenamiento físico favorece la eliminación de secreciones, mejora la eficiencia ventilatoria y contrarresta los efectos de la pérdida de masa muscular asociados a la enfermedad crónica. Por ello, se recomienda incorporar el ejercicio físico regular y adaptado a las capacidades individuales como parte fundamental del tratamiento no farmacológico de las bronquiectasias^{14,30}.

Nutrición

La nutrición juega un papel crucial en el manejo de los pacientes, ya que un adecuado estado nutricional contribuye a mejorar la función pulmonar, la masa muscular y la capacidad para realizar esfuerzos. Por ello, es esencial realizar una valoración nutricional in-

tegral e implementar estrategias que incluyan una dieta equilibrada y suplementos nutricionales en casos de desnutrición, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, disminuir exacerbaciones, disminuir morbi-mortalidad y optimizar la respuesta a tratamientos³⁰.

Inmunización

Se recomienda la vacunación antigripal anual de forma sistemática en todos los pacientes con bronquiectasias, independientemente de su edad. Además, es aconsejable administrar la vacuna neumocócica conjugada 20-valente (PCV20). Como alternativa, puede considerarse un esquema secuencial con PCV13 seguido de PPSV23, según disponibilidad y normativa local. La vacunación frente al virus respiratorio sincitial (VRS) está indicada en pacientes mayores de 60 años y finalmente, se recomienda la vacunación anual frente al SARS-CoV-2, priorizando a estos pacientes debido a su elevado riesgo de complicaciones³⁰.

Otros aspectos

Es fundamental identificar y manejar las comorbilidades, especialmente las vinculadas a enfermedades cardiovasculares, para lograr un enfoque integral del paciente. En etapas avanzadas, puede ser necesario el uso de oxigenoterapia domiciliaria y soporte ventilatorio mediante ventilación no invasiva. La cirugía está indicada principalmente en casos de bronquiectasias localizadas complicadas. En fases muy avanzadas de la enfermedad, el trasplante pulmonar puede representar una opción terapéutica para mejorar la supervivencia y la calidad de vida³⁰.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones en pacientes con BQ juegan un papel clave en el manejo de la enfermedad, ya que se asocian con un deterioro clínico y funcional, favorecen la progresión de la enfermedad con pérdida de función pulmonar y aumentan la morbi-mortalidad.

Se definen como un empeoramiento durante al menos 48 horas de tres o más de los siguientes síntomas: tos, aumento del volumen de esputo, aumento de su purulencia o cambios en la consistencia del mismo, disnea en relación con el ejercicio, malestar general y hemoptisis. Estos cambios clínicos deben acompañarse de la decisión del médico responsable de modificar el tratamiento, habitualmente mediante el inicio de antibioticoterapia sistémica⁴¹.

En función de la gravedad se clasifican como leves, moderadas o graves. Se considera que una exacerbación es leve/moderada cuando puede controlarse de forma ambulatoria mediante un tratamiento antibiótico por vía oral, mientras que se considera una agudización grave aquella en la que es necesario iniciar tratamiento antibiótico intravenoso (incluye el tratamiento intravenoso domiciliario), hospitalización o alguna de las siguientes características: insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada, fiebre elevada u otros criterios de sepsis, deterioro significativo de la saturación de oxígeno, hemoptisis franca o deterioro significativo de la función pulmonar. Se consideran agudizaciones muy graves aquellas en las que la enfermedad cursa con inestabilidad hemodinámica, alteración del nivel de conciencia o necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos o intermedio⁴¹ (Figura 7).

Figura 7.

Clasificación de las agudizaciones según gravedad.

Exacerbaciones leves-moderadas

- Pueden controlarse con un antibiótico oral
- Se tratan de forma ambulatoria

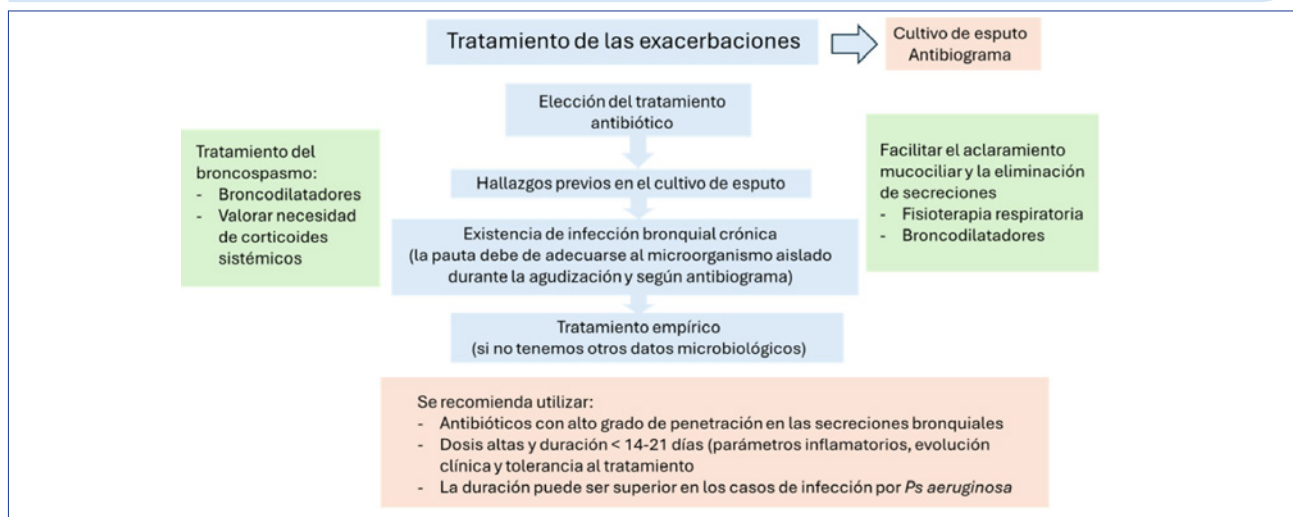
Exacerbaciones graves

- Precisan tratamiento antibiótico intravenoso u hospitalización
- Cursan con al menos una de las siguientes características:
 - Insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada
 - Deterioro significativo de la saturación de oxígeno
 - Fiebre elevada u otros criterios de sepsis
 - Hemoptisis franca
 - Deterioro significativo de la función pulmonar

Exacerbaciones muy graves

- Cursan con alguna de las siguientes características:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Alteración del nivel de conciencia
 - Necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos o intermedios

Figura 8.
Manejo de las agudizaciones en el paciente con bronquiectasias



En la figura 8 observamos el manejo general de las exacerbaciones de BQ.

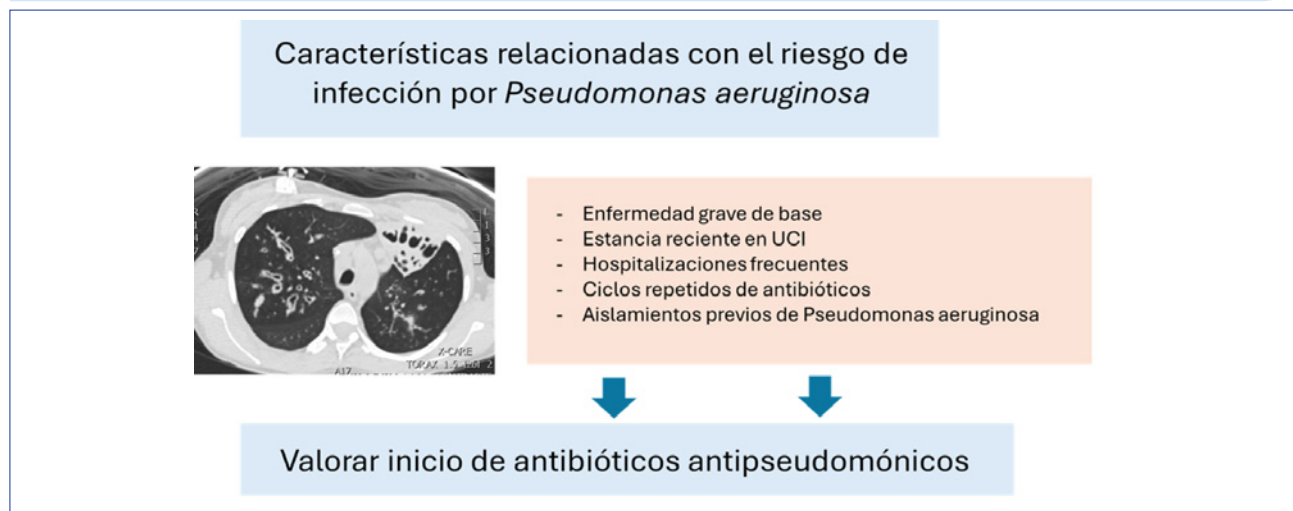
Si es posible, antes de iniciar el tratamiento antibiótico se recogerá una muestra de esputo con el fin de mejorar el rendimiento del cultivo y con el objetivo de poder guiar el tratamiento posteriormente en caso de mala evolución o con vistas a desescalar antibióticos. El tratamiento antibiótico, debe de iniciarse de forma empírica o en base al último cultivo de esputo disponible y en relación con la duración, aunque clásicamente se recomendaban pautas más largas de tratamiento entre 14 y 21 días, en la actualidad se puede considerar una duración más corta en función de los parámetros inflamatorios, la evolución clínica y la tolerancia al

tratamiento (Figura 5)⁴². En las agudizaciones puede valorarse añadir tratamiento con antibióticos inhalados a la pauta de tratamiento antibiótico sistémico ya que se obtienen mayores tasas de erradicación en relación con la utilización únicamente de la vía sistémica⁴³.

Es importante tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 9). En estos casos se deberá de iniciar de forma empírica tratamiento con antibióticos anti-Pseudomonas.

En relación con la pauta antibiótica, se valorará la gravedad de la agudización y el patógeno responsable de la misma. En las figuras 10 y 11 se observa el tratamien-

Figura 9.
Factores asociados al riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*



to antibiótico en función de la gravedad de la agudización y del patógeno aislado^{24,30,42,43}.

En aquellos pacientes con exacerbaciones de repetición, en el siguiente algoritmo se muestra la actitud a seguir, Figura 12, siendo importante identificar rasgos tratables en estos pacientes con el fin de orientar el tratamiento de forma personalizada. Se destacan tres ejes principales: el daño en el aclaramiento mucociliar, la infección bronquial crónica y la inflamación de la

vía aérea. En presencia de infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* u otras bacterias, se recomienda el uso de macrólidos a largo plazo o antibióticos inhalados. En caso de otras bacterias se valorará macrólidos a largo plazo, antibióticos inhalados u otros antibióticos orales. Finalmente en el manejo de la inflamación de la vía aérea, el tratamiento se dirige según el endotipo: neutrofílico (macrólidos a largo plazo) o eosinofílico (corticoides inhalados, anti IL-5, anti receptor de IL-5 o anticuerpos monoclonales)⁴⁴.

Figura 10.

Tratamiento antibiótico en la agudización leve/moderada.

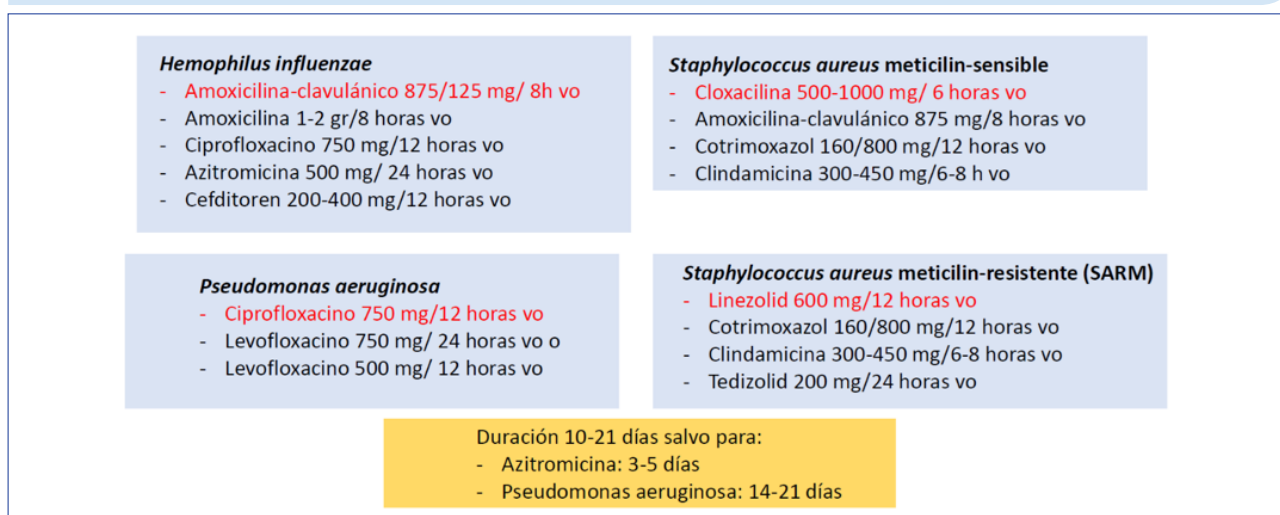


Figura 11.

Tratamiento antibiótico en la agudización grave.

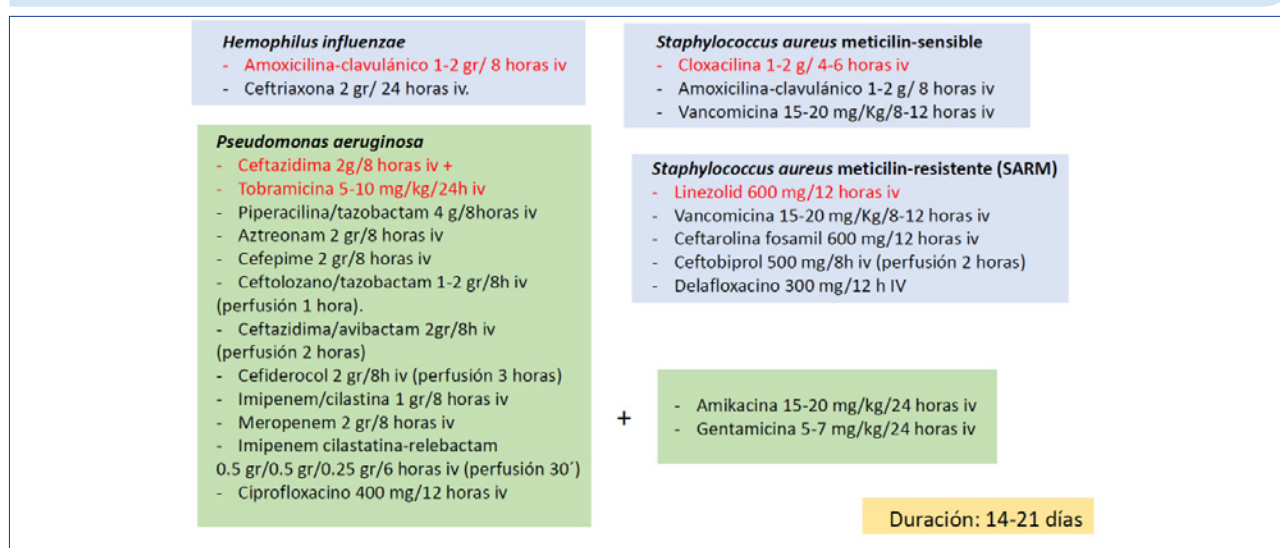
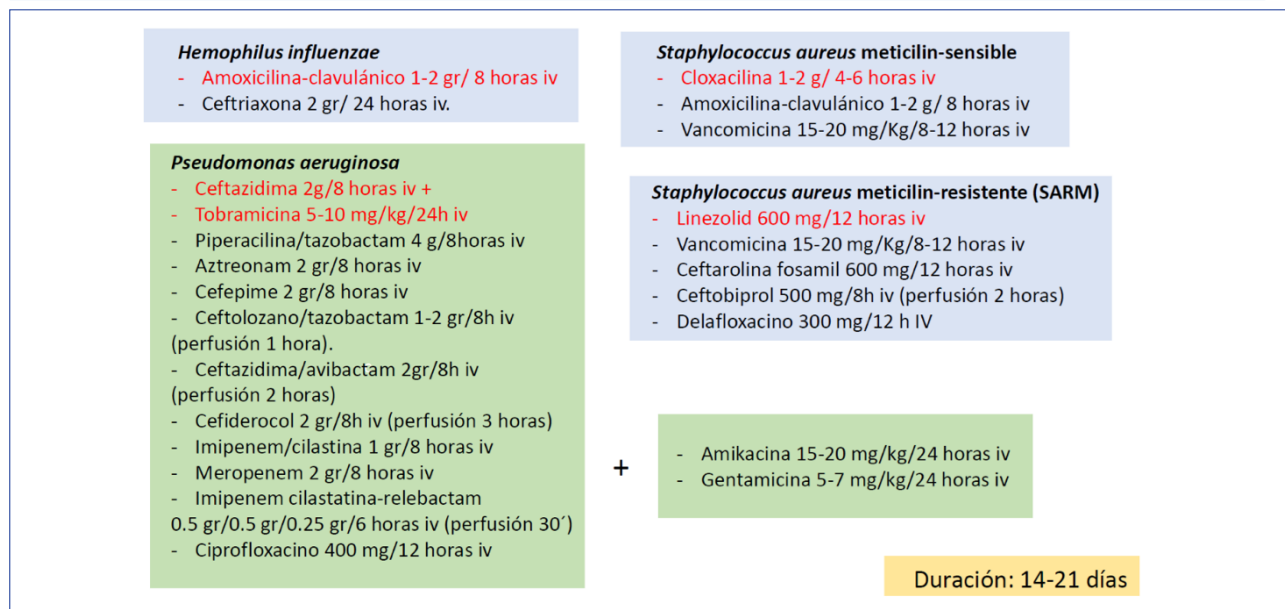


Figura 11.

Actitud a seguir en el paciente exacerbador frecuente (modificada de Choi *et al*)⁴⁴.



Retos futuros

Los retos futuros en BQ incluyen el desarrollo de terapias personalizadas que aborden tanto la inflamación como la infección crónica, la aparición de nuevos antibióticos inhalados y formas innovadoras de administración, y la incorporación de biomarcadores para una mejor estratificación del riesgo. Asimismo, la investigación se centra en mejorar la calidad de vida, reducir las exacerbaciones y encontrar tratamientos dirigidos para subgrupos específicos, ya que la heterogeneidad de la enfermedad dificulta un enfoque terapéutico universal. Se espera que los avances en terapia biológica y la integración de la medicina de precisión transformen el manejo de las bronquiectasias en los próximos años.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Barker AF, Karamooz E. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults: A Review. JAMA. 2025; 334(3): 253-264.
- [2] Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. Lancet Respir Med. 2022; 10: 298-306.
- [3] Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. EMBARC Registry Investigators. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). Lancet Respir Med. 2023;11: 637-649.
- [4] 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.
- [5] Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. J Comput Assist Tomogr. 1982; 6: 437-44.
- [6] Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. Eur Respir J. 2018; 52(3):1800328. doi: 10.1183/13993003.00328-2018.
- [7] Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. Chest. 2011; 139:1445-1450.
- [8] Mills DR, Masters IB, Yerkovich ST, McEniery J, Kapur N, Chang AB, et al. Radiographic Outcomes in Pediatric Bronchiectasis and Factors Associated with Reversibility. Am J Respir Crit Care Med. 2024; 210: 97-107.

- [9] Gaillard EA, Carty H, Heaf D, Smyth RL. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol.* 2003; 47: 215-20.
- [10] Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. EMBARC Registry Investigators. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med.* 2023; 11: 637-649.
- [11] Chalmers JD. Bronchiectasis from 2012 to 2022. *Clin Chest Med.* 2022 43: 1-6.
- [12] Quint JK, Millett ERC, Joshi M, 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: 186-93.
- [13] Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis* 2017; 14: 377-84.
- [14] Girón R, Golpe R, Martínez-García MÁ. Bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2024; 163: 81-90.
- [15] Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health.* 2019; 7:e1269-79.
- [16] Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maíz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: The Spanish Online Bronchiectasis Registry Characterization of the first 1912 patients. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57: 28-35.
- [17] Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin Med.* 2023, 12: 5782. doi: 10.3390/jcm12185782.
- [18] Martínez-García MÁ, Maíz 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.
- [19] Martínez-García MÁ, Athanazio R, Gramblicka G, Corso M, Cavalcanti Lundgren F, Fernandes de Figueiredo M, et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. *Arch Bronconeumol.* 2019; 55: 81-7.
- [20] Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Maíz 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.
- [21] Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a use-ful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2009; 34: 361-4.
- [22] Solarat B, Perea L, Faner R, de la Rosa D, Martínez-García MA, Sibila O. Pathophysiology of chronic bronchial infection in bronchiectasis. *Arch Bronconeumol.* 2023; 59:101-8.
- [23] Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1384-93.
- [24] Chalmers JD, Haworth CS, Flume P, Long MB, Burgel PR, Dimakou K, et al. European Respiratory Society Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2025; 28: 2501126. doi: 10.1183/13993003.01126-2025.
- [25] Maíz L, Girón R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A multicenter observational study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 1-7.
- [26] De Soyza A, Aliberti S. Bronchiectasis and Aspergillus: how are they linked? *Med Mycol.* 2017; 55: 69-81.
- [27] Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Maíz 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.
- [28] Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Maíz-Carro 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.
- [29] Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, David-son J, et al. The bronchiectasis severity index An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 576-85.
- [30] Martínez-García MÁ, Maíz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 88-98.
- [31] Fernández-Barat L, López-Aladid R, Alcaraz-Serrano V, Vázquez N, Bueno-Freire L, Pastor-Ibañez R, et al. Clinical and lung microbiome impact of chronic versus intermittent *Pseudomonas aeruginosa* infection

- in bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2025 Mar 18;S0300-2896(25)00082-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2025.03.003.
- [32] Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019; 74 Suppl1: 1–69.
- [33] Guo R, Wat D, Lam SHM, Bucci T, Tze-Wei Tsang C, Cai AP, et al. Cardiovascular benefits and safety profile of macrolide maintenance therapy in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2025; 65: 2401574. [DOI: 10.1183/13993003.01574-2024.
- [34] Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Rationale and clinical use of bronchodilators in adults with bronchiectasis. *Drugs*. 2022; 82: 1–13.
- [35] Long MB, Chotirmall SH, Shteinberg M, Chalmers JD. Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease. *Lancet Respir Med*. 2024; 12: 901-914.
- [36] Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, et al. ASPEN Investigators. Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2025 ;392: 1569-1581.
- [37] Lee AL, Baenziger S, Louey A, Jennings S, Solin P, Hoy R. A review of physiotherapy practice for people with bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2021; 7: 00569–2020.
- [38] Herrero-Cortina B, Lee AL, Oliveira A, O'Neill B, Jácome C, Dal Corso S, et al. European Respiratory Society statement on airway clearance techniques in adults with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2023; 62(1):2202053. doi: 10.1183/13993003.02053-2022.
- [39] Oscullo G, Méndez R, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, Máiz L, Sibila O, Golpe R, Rodríguez-Hermosa J, Barreiro E, Prados C, Rodríguez-López JL, de la Rosa-Carrillo D, Martínez-García MÁ. Effect of N-Acetylcysteine on Bronchiectasis in a Real-life Study. Data From the Spanish RIBRON Registry. *Arch Bronconeumol*. 2025; 1: 196-202.
- [40] Máiz L, Girón RM, Prats E, Clemente MG, Polverino E, Caño S, et al. Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients. *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753466618787385. doi: 10.1177/1753466618787385.
- [41] 36.- Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. EMBARC/BRR definitions working group. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1700051. doi: 10.1183/13993003.000051-2017.
- [42] Bedi P, Cartlidge MK, Zhang Y, Turnbull K, Donaldson S, Clarke A, et al. Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy for bronchiectasis based on bacterial load: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2021; 58: 2004388. doi: 10.1183/13993003.04388-2020.
- [43] Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P, Altenburg J, Chalmers JD. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2024; 33: 230178. doi: 10.1183/16000617.0178-2023.
- [44] Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med*. 2023; 11: 25. doi: 10.21037/atm-22-3437.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y riesgo cardiovascular: evaluación, estratificación y abordaje clínico

MIGUEL JIMÉNEZ GÓMEZ

RESUMEN

La EPOC y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y una elevada morbimortalidad. Las exacerbaciones de EPOC incrementan de forma significativa el riesgo de episodios cardiovasculares, incluso a largo plazo. Sin embargo, esta interacción sigue siendo subestimada en la práctica clínica. Las herramientas clásicas de estratificación del riesgo cardiovascular como SCORE2, Framingham o QRISK3, no reflejan adecuadamente esta realidad. En contraste, modelos recientes como QR4 o la puntuación de calcio coronario han demostrado mayor precisión en esta población. A pesar de la evidencia disponible, el cribado y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes sigue siendo insuficiente. Más allá del control de la EPOC y de la identificación y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, la triple terapia inhalada y la rehabilitación respiratoria podrían reducir la mortalidad cardiovascular. Se requiere un enfoque multidisciplinar y personalizado. Son necesarios ensayos pragmáticos con variables clínicas relevantes para mejorar el manejo cardiovascular en la EPOC.

Palabras Clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, riesgo cardiovascular, episodio cardiovascular.

Miguel Jiménez Gómez

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avenida de Córdoba s/n.
28041 Madrid, España.

migueljimenezgomez@gmail.com

Una asociación clara, subestimada en la práctica clínica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular (ECV) representan dos de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial¹. La ECV se relaciona con aproximadamente un tercio de las muertes en pacientes con EPOC², y es la causa más frecuente de fallecimiento en aquellos con obstrucción leve o moderada al flujo aéreo³.

Las ECV constituyen una de las comorbilidades más relevantes en la EPOC. La EPOC y las ECV comparten factores de riesgo clásicos como el tabaquismo, el envejecimiento y el sedentarismo. No obstante, su relación va más allá de estas coincidencias: se ha propuesto un modelo conceptual denominado “continuo cardiopulmonar”⁴, que identifica la interacción bidireccional y progresiva de los procesos patológicos respiratorios y cardiovasculares⁵. Los mecanismos fisiopatológicos comunes incluyen^{6,7}:

- Inflamación sistémica: desencadenada por el tabaco o contaminantes ambientales, potencia tanto la progresión de la EPOC como el desarrollo de ECV. Los pacientes con ECV y EPOC presentan mayor elevación de marcadores inflamatorios.
- Hiperinsuflación pulmonar: implica un aumento de la presión intratorácica, reduciendo el retorno venoso y afectando a la función del ventrículo izquierdo.
- Hipoxemia crónica: favorece la vasoconstricción pulmonar y el remodelado vascular, generando disfunción del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar. Además, la hipoxia potencia el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, acelerando la arterioesclerosis.
- Predisposición genética: algunos *loci* como 15q25.1, se han asociado simultáneamente con rasgos relacionados con la EPOC y con ECV⁸.

Una revisión sistemática cuantificó de forma robusta la asociación entre EPOC y ECV⁹: los pacientes con EPOC presentan una probabilidad significativamente mayor de desarrollar ECV en comparación con la población general (*odds ratio* (OR) 2,46; IC 95%: 2,02–3,00; $p < 0,0001$) [5]. En particular, el riesgo de cardiopatía isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedades de la circulación pulmonar y arteriales se multiplica entre dos y cinco veces. También se observa una mayor prevalencia de hipertensión arterial (OR 1,33; IC 95%: 1,13–1,56; $p = 0,0007$), diabetes mellitus (OR 1,36; IC 95%: 1,21–1,53; $p < 0,0001$) y antecedente de tabaquismo (OR 4,25; IC 95%: 3,23–5,60; $p < 0,0001$). Por el contrario, los ictus, la obesidad y

dislipidemia no mostraron diferencias significativas en esta cohorte⁹.

El riesgo de ECV se incrementa de forma notable tras una exacerbación de EPOC, probablemente debido al aumento agudo de la inflamación sistémica, hiperinsuflación dinámica y la hipoxemia³. Según el meta-análisis EXACOS-CV, el riesgo de ECV graves (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, ictus, arritmias o muerte) se multiplica por 10,22 (IC 95%: 5,34–19,57) durante la primera semana tras la exacerbación y permanece elevado por 1,48 (IC 95%: 1,11–1,96) hasta un año después¹⁰. Este riesgo persistente también se ha observado en pacientes con diagnóstico reciente de EPOC³. La relación es, además, bidireccional: la presencia de ECV se asocia con un mayor riesgo futuro de agudizaciones de la EPOC³.

A pesar de la elevada carga de riesgo cardiovascular en la EPOC, su abordaje en la práctica clínica en pacientes con EPOC continúa siendo subóptimo. La superposición de síntomas en pacientes con EPOC y ECV es una de las causas que dificultan su adecuado diagnóstico. Un estudio realizado en Atención Primaria en Canadá² evidenció una monitorización deficiente de los principales factores de riesgo cardiovascular, con evaluaciones anuales en solo el 50-70% de los pacientes. A esto se suma un importante problema de infradiagnóstico cruzado: en pacientes con ECV la EPOC no era reconocida en el 60%, cifra que alcanzaba el 87% en aquellos con cardiopatía isquémica. De forma análoga, numerosos pacientes con EPOC hospitalizados presentaban ECV no diagnosticada¹¹.

Incluso en aquellos pacientes monitorizados, los niveles de control de los factores de riesgo fueron bajos: 61% para hipertensión arterial, 57% para diabetes, 47% para dislipidemia, 11% para obesidad y solo un 12% logró el abandono del tabaquismo². De forma preocupante, esta falta de control se acompaña de una infratilización de terapias cardiovasculares efectivas. Por ejemplo, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se encontraban infratilizadas en aproximadamente el 69% de los pacientes, y solo un 27% de los casos recibía tratamiento para la cesación tabáquica². Resultados similares se observaron en el estudio de Cho *et al.* que también describió una menor tasa de derivación a especialistas en esta población¹².

Pese a la magnitud del problema, no existen actualmente guías clínicas internacionales que ofrezcan una estrategia específica para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC¹³. Estudios observacionales han mostrado que la presencia de EPOC empeora significativamente el pronóstico en pacientes con ECV. Este impacto adverso parece depender del grado de obstrucción al flujo aéreo, la frecuencia

de exacerbaciones y el uso repetido de corticoides sistémicos durante las mismas. De hecho, se ha estimado que por cada reducción del 10% en el FEV₁, aumenta un 14% la mortalidad por cualquier causa, un 28% la mortalidad cardiovascular y un 20% la incidencia de eventos coronarios no fatales⁵.

Escalas clásicas de riesgo cardiovascular: ¿mala opción en EPOC? ¿Qué alternativas tenemos?

La prevención primaria de la ECV se basa fundamentalmente en la estimación del riesgo cardiovascular global, lo que permite seleccionar a pacientes candidatos a intervenciones de prevención primaria, como la prescripción de estatinas. La mayoría de guías clínicas recomiendan iniciar estas terapias en individuos con un riesgo estimado a 10 años igual o superior al 7,5%–10%¹³.

Para este fin, se han desarrollado diversos modelos de predicción de riesgo cardiovascular, entre ellos: Framingham, SCORE, SCORE2, REGICOR, QRISK3 o QR4. Sin embargo, las herramientas tradicionales de estratificación, desarrolladas en población general, no incluyen la EPOC como factor de riesgo independiente. Su validez se limita a contextos donde todos los determinantes del riesgo están incluidos explícitamente en el modelo. Esto provoca una subestimación sistemática del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Un ejemplo relevante es la herramienta QRISK3, ampliamente utilizada en Reino Unido y otros países. Estudios recientes han demostrado que QRISK3 infraestima de forma significativa el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC. En una cohorte británica, el riesgo estimado a 10 años en el momento del diagnóstico fue de 22,1%, mientras que el riesgo observado alcanzó del 33,5%, es decir, más de un 50% superior. Esta discrepancia fue más marcada en menores de 65 años, donde el riesgo real superó en un 80% al riesgo predicho¹³.

La versión más reciente, QR4, publicada en abril de 2024, incorpora por primera vez la EPOC como variable predictiva^{3,14}. En este modelo, el *hazard ratio* ajustado para EPOC fue de 1,85 para mujeres (1,50–2,29) y 1,37 en hombres (1,32–1,41). Este hallazgo es relevante, dado que el infradiagnóstico y el infratratamiento cardiovascular tienden a ser mayores en mujeres, en quienes el diagnóstico de EPOC suele realizarse de forma más tardía¹⁴. A pesar de esta mejora metodológica, el QR4 sigue sin identificar con precisión qué subgrupos de pacientes con EPOC tienen mayor probabilidad de desarrollar ECV⁵.

Las guías europeas de Cardiología, recomiendan la utilización de los modelos SCORE2 (*Systematic co-*

ronary risk estimation 2) y su versión adaptada para mayores de 70 años SCORE2 OP (*older persons*), para la estimación del riesgo cardiovascular. Estas herramientas permiten una estratificación más precisa en función de la edad y del contexto geográfico (considerando España como una región de bajo riesgo). Estas guías reconocen a la EPOC como una comorbilidad clínicamente relevante que debe integrarse en la evaluación del riesgo global, y la identifican también como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular¹⁵.

Otro ejemplo de escala utilizada es la puntuación de Framingham, que tampoco contempla la EPOC como variable de riesgo. En un estudio canadiense, los pacientes con EPOC presentaron una puntuación media del 20,6%, y más de la mitad (53,8%) fueron clasificados como alto riesgo cardiovascular (>20%)². Esto sugiere que incluso sin tener en cuenta la EPOC, una proporción considerable ya supera los umbrales de intervención, lo que refuerza la idea de que estas herramientas podrían estar infravalorando aún más el riesgo real.

En consecuencia, existe una necesidad urgente de disponer de modelos de predicción validados y específicos para esta población, que consideren no solo el riesgo cardiovascular clásico, sino también el impacto de las exacerbaciones y la función pulmonar⁵. De hecho, se ha demostrado que el riesgo cardiovascular es mayor en pacientes con EPOC que presentan un número elevado de agudizaciones o una menor distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos¹⁶.

Una herramienta específica desarrollada para esta población es el modelo COPDCoRi (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Risk*). Este algoritmo fue diseñado para estimar el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con EPOC a partir de variables clínicas simples como el sexo masculino, el tabaquismo activo y la dislipidemia¹⁷. Desarrollado mediante un análisis de regresión logística paso a paso en una cohorte de pacientes con EPOC sometidos a coronariografía, y validado mediante curva ROC, alcanzó una precisión diagnóstica del 81,5% y un área bajo la curva de 0,81. Con todo ello, es una herramienta accesible y no invasiva para la estratificación del riesgo en esta población¹⁷.

Dadas las limitaciones de las escalas tradicionales, se ha propuesto el uso de métodos alternativos más sensibles, como la puntuación de calcio coronario (CACS). Ésta se obtiene a partir de las tomografías computarizadas (TC). Diversos estudios han demostrado que el CACS supera a los *scores* clínicos tradicionales en la predicción de episodios cardíacos en esta población¹⁸. Según las guías europeas de Cardiología, la cuantificación del CACS puede reclasificar el riesgo cardio-

vascular tanto al alza como a la baja, en comparación con los factores de riesgo convencionales, por lo que puede considerarse especialmente cuando el riesgo calculado se sitúa cerca de los umbrales de decisión clínica¹⁵. Las guías europeas de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, publicadas en 2025, señalan que los pacientes con una puntuación de CACS elevada (con un punto de corte propuesto de 300) presentan un riesgo cardiovascular comparable, e incluso superior, al de aquellos con enfermedad aterosclerótica clínica establecida. Por este motivo, recomiendan que sean manejados como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular¹⁹.

En una cohorte prospectiva, se identificó enfermedad coronaria en el 88% de los pacientes con EPOC estable, a pesar de que solo el 14% tenía un diagnóstico previo conocido¹⁸. Además, el 42% presentaba enfermedad coronaria obstructiva (>50% de estenosis) y el 28% enfermedad gravemente obstructiva (>70%), con una elevada proporción de casos silentes: el 75% de pacientes no refería angina ni antecedentes cardiovasculares¹⁸. El rendimiento diagnóstico del CACS fue excelente, con un área bajo la curva de 0,98 para cualquier enfermedad coronaria y de 0,89 para enfermedad obstructiva¹⁸. Estos hallazgos respaldan su utilidad como herramienta de cribado oportunista en pacientes con EPOC que se someten a TC torácica por otros motivos clínicos. En definitiva, se trata de una técnica accesible, altamente sensible y con gran potencial para detectar el riesgo cardiovascular subyacente más allá de lo que permiten las escalas convencionales.

Propuestas internacionales

A pesar de la elevada prevalencia y el impacto pronóstico de la ECV en pacientes con EPOC, las principales guías internacionales como GOLD, no han desarrollado hasta el momento un algoritmo específico para su manejo conjunto²⁰. Sin embargo, recientes iniciativas, como la propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología⁵, han comenzado a sentar las bases para un abordaje estructurado del riesgo cardiovascular en esta población.

Dado que la EPOC en sí misma implica un riesgo cardiovascular incrementado, este enfoque propone identificar factores adicionales que aumentan significativamente dicho riesgo como⁵:

- Tabaquismo activo. Puntuación CAT (COPD Assessment Tool). Frecuencia y gravedad de las agudizaciones previas. Presencia de ECV conocida. Y en pacientes sin ECV diagnosticada, estimación del riesgo cardiovascular global mediante herramientas como QR4. Para su cálculo, se tendrá en cuenta el antecedente de hipertensión arterial, diabetes me-

llitus, dislipidemia, obesidad, enfermedad renal crónica y la presencia de calcio coronario.

La evaluación inicial debe incluir una historia clínica detallada (que incluya síntomas como disnea atípica, dolor torácico, palpitaciones o síncope), analítica general (que incluya hemograma, perfil hepático y renal, hemoglobina glicada, perfil lipídico completo, perfil tiroideo, péptido natriurético auricular) y electrocardiograma de 12 derivaciones.

Si la historia clínica sugiere la presencia de una ECV específica, deben considerarse pruebas de imagen complementarias, pruebas funcionales, monitorización ambulatoria del ritmo, ergoespirometría o resonancia magnética cardíaca. Asimismo, se debe valorar de forma individualizada la solicitud de pruebas como el ecocardiograma transtorácico en pacientes con elevación del péptido natriurético auricular, con el fin de descartar disfunción ventricular o hipertensión pulmonar subyacente. Aunque la elevación de troponina se ha relacionado con peor pronóstico en EPOC estable, no se recomienda su uso sistemático salvo sospecha clínica de síndrome coronario agudo.

El tratamiento de la EPOC tiene un impacto en la salud cardiovascular, y viceversa⁷. Por tanto, la optimización del control de la patología respiratoria mejora la calidad de vida y previene las complicaciones cardiovasculares, especialmente mediante la reducción de exacerbaciones. Las guías GOLD²⁰ insisten en la necesidad tanto de reducir los síntomas respiratorios como reducir el riesgo futuro, siendo este último particularmente relevante desde el punto de vista cardiovascular²¹.

En este contexto, la ECV debe considerarse un “rasgo tratable” extrapulmonar. Las intervenciones recomendadas incluyen estrategias farmacológicas (como el control de la hipertensión, la dislipidemia, la insuficiencia cardíaca o el uso de anticoagulantes en la fibrilación auricular) y no farmacológicas (cesación tabáquica, actividad física, dieta saludable, vacunación y rehabilitación respiratoria) siguiendo las guías específicas para cada entidad^{4,5}.

No existen contraindicaciones para el uso de tratamientos cardiovasculares estándar en pacientes con EPOC⁵: el uso de betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, tratamientos hipolipemiantes (como las estatinas), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II en el contexto de enfermedad aterosclerótica, así como fármacos antiarrítmicos en casos de arritmia y tratamiento cuádruple para la insuficiencia cardíaca (sacubitrilo-valsartán, betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2). En particular, el uso de betabloqueantes cardiosselectivos ha demos-

trado ser eficaz y seguro incluso en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad pulmonar. Es fundamental desterrar la idea errónea de que los pacientes con EPOC y ECV establecida obtienen menos beneficio de estas terapias: al presentar un mayor riesgo basal, su beneficio absoluto puede ser incluso superior⁵.

Por último, se recomienda realizar al menos una revisión anual⁴ multidisciplinar en todos los pacientes con EPOC para monitorizar tanto su estado respiratorio

como su salud cardiovascular, optimizando el uso de terapias y fomentando medidas preventivas de forma coordinada entre Atención Primaria, Neumología y Cardiología⁵.

En base a la evidencia disponible y las recomendaciones recientes de las guías europeas y GOLD, se propone un algoritmo clínico práctico y estructurado para la evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC (Figura 1).

Figura 1.

Algoritmo práctico para la evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC.



Nuevas opciones terapéuticas: ¿corticoides inhalados como protección cardiovascular?

Papel de los corticoides inhalados.

En los últimos años, se ha planteado que la triple terapia inhalada (LAMA/LABA/CI), podría tener efectos más allá del control sintomático de la EPOC, contribuyendo potencialmente a modular el riesgo cardiovascular. Esta hipótesis se basa en su capacidad para reducir la inflamación sistémica, mejorar la oxigenación, y disminuir la frecuencia de exacerbaciones. Sin embargo, su uso también se ha vinculado con un mayor riesgo de inmunosupresión y neumonía, lo que podría incrementar en paralelo el riesgo cardiovascular.

La evidencia científica actual sigue siendo heterogénea. Los resultados dispares pueden atribuirse a múltiples factores como la variabilidad en las características de las poblaciones estudiadas, las dosis de corticoides inhalados utilizadas, la duración del tratamiento y la presencia de factores de confusión por indicación (los pacientes con mayor número o gravedad de exacerbaciones suelen tener peor pronóstico y son los que más frecuentemente reciben corticoides inhalados). Además, la presencia de ECV previa, podría modificar la relación entre el uso de corticoides inhalados y ECV, ya que ciertos subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento²².

Una revisión sistemática y meta-análisis reciente²³ que incluía más de 25.000 pacientes con EPOC, evidenció que la triple terapia inhalada se asocia con una reducción de la mortalidad por todas las causas (*hazard ratio* 0,727, IC 95% 0,574-0,921, $P < 0,001$) y de la mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* 0,455, IC 95% 0,292-0,710, $P < 0,001$) en comparación con LABA/LAMA. No obstante, no se objetivaron diferencias significativas en la incidencia de ECV mayores. Este beneficio podría ser secundario a la reducción de las exacerbaciones, reducción de la inflamación pulmonar y sistémica, mejoría de la hiperinsuflación y de la hipoxemia.

Estudios observacionales, como el estudio de cohortes realizado en Reino Unido¹⁹, no han encontrado asociación entre la prescripción de corticoides inhalados y el riesgo de ECV mayor (definidas como síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico o muerte cardiovascular), con un *hazard ratio* de 0,98 (IC 95% 0,95-1,02, $p = 0,41$). Tampoco se observaron diferencias relevantes en función del tipo de corticoide inhalado, la duración del tratamiento o el antecedente de ECV. Estos resultados se confirman en el meta-análisis de Hammadi *et al.*²³. La explicación de una reducción de la mortalidad cardiovascular sin

un impacto en la reducción de las ECV podría ser debido a las diferentes definiciones o a la incidencia de dichos episodios en las diferentes poblaciones.

Sin embargo, sí se observó una reducción en la incidencia de insuficiencia cardíaca, especialmente en los primeros 6 años de tratamiento, con un *hazard ratio* de 0,91 (IC 95% 0,86-0,96, $p < 0,001$). Esta reducción fue más evidente en los pacientes tratados con fueroato de mometasona, beclometasona, budesonida o ciclosonida. Esta protección podría estar mediada por la mejora funcional pulmonar y la menor carga de exacerbaciones²². No obstante, no puede descartarse un sesgo diagnóstico, ya que una menor tasa de exacerbaciones puede traducirse en una menor probabilidad de diagnóstico codificado de insuficiencia cardíaca. La interacción entre EPOC e insuficiencia cardíaca está bien documentada, y ambas patologías se asocian con un peor pronóstico mutuo²². El adecuado tratamiento de una patología puede reducir la frecuencia de la recíproca.

En cuanto a la comparación entre distintos regímenes terapéuticos, en la misma cohorte inglesa²² no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de las ECV mayores entre los pacientes con triple terapia inhalada (LABA/LAMA/CI) y el de aquellos que recibieron únicamente LABA/LAMA. Sin embargo, en un subanálisis del estudio ETHOS, se mostró una reducción en la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con triple terapia, así como una reducción en la incidencia de una serie de ECV [21]. Es importante interpretar este hallazgo con cautela, ya que se trata de un estudio *post hoc* y con un bajo número absoluto de ECV.

Aunque las guías GOLD²⁰ recomiendan actualmente la triple terapia inhalada en pacientes con EPOC en riesgo o con mal control sintomático pese a tratamiento con LABA/LAMA, los datos disponibles sugieren que también podría ser beneficiosa en determinados perfiles de pacientes sin exacerbaciones frecuentes. En este contexto, se hace imprescindible una adecuada selección individualizada de los pacientes, así como el diseño de estudios específicos que analicen el impacto de la triple terapia en la mortalidad por todas las causas en esta población no exacerbadora.

Papel de la rehabilitación respiratoria

En paralelo, la rehabilitación respiratoria se posiciona como una intervención no farmacológica de probada eficacia en la EPOC, y con potencial impacto positivo en el riesgo cardiovascular⁵. Las guías GOLD recomiendan que la rehabilitación respiratoria forme parte integral del abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC, siendo especialmente indicada en aquellos con

mayor complejidad clínica²⁰. En un estudio prospectivo realizado en España por Muñoz Montiel *et al.*¹⁶, se evaluó el impacto de un programa de rehabilitación respiratoria de ocho semanas sobre parámetros de riesgo cardiovascular, estrés oxidativo e inflamación sistémica. Tras la intervención, los pacientes exacerbadores mostraron una disminución estadísticamente significativa del riesgo cardiovascular medido mediante el modelo COPDCoRi ($p < 0,001$). Además, aquellos que lograron un incremento ≥ 30 metros en el test de la marcha de seis minutos presentaron reducciones significativas en los niveles de glucosa ($p = 0,004$), hemoglobina glicosilada ($p = 0,004$), así como en el índice BODE ($p = 0,026$). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la rehabilitación respiratoria no solo mejora la capacidad funcional, sino que también puede modular positivamente factores metabólicos y cardiovasculares, especialmente en pacientes con mayor carga inflamatoria y riesgo de exacerbaciones.

Manejo a futuro

El manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC requiere un cambio de paradigma: pasar de una visión centrada exclusivamente en la función pulmonar a un modelo más integrador, que contemple las variables cardiovasculares como objetivos clínicos prioritarios. Esto implica abordar no solo los factores de riesgo clásicos, sino también las exacerbaciones, la comorbilidad cardiovascular y las limitaciones funcionales.

Ante las limitaciones predictivas de los modelos actuales en población con EPOC, es prioritario desarrollar herramientas específicas que integren variables clínicas, biomarcadores, imagen (como el calcio coronario) y función pulmonar. En este contexto, la inteligencia artificial puede desempeñar un papel clave mediante algoritmos que integren múltiples fuentes de datos para identificar subgrupos de alto riesgo. La automatización del análisis de TC torácica (detección incidental de CACS) es un ejemplo práctico con potencial de aplicación inmediata.

Además, se requiere un enfoque multidisciplinar y coordinado entre Neumología, Cardiología, Atención Primaria y Enfermería especializada. Este modelo no solo optimiza el control de comorbilidades, sino que también mejora la adherencia, reduce hospitalizaciones y permite una atención más centrada en el paciente.

Dado que la evidencia actual proviene mayoritariamente de estudios observacionales o análisis *post hoc*, se requiere con urgencia de la realización de ensayos clínicos pragmáticos, diseñados para evaluar el impacto de intervenciones (como la triple terapia, rehabilitación o programas integrados) sobre variables

cardiovasculares relevantes. Estos estudios deben incorporar una perspectiva centrada en el paciente y contemplar aspectos como calidad de vida, funcionalidad y equidad en el acceso al tratamiento. Además, es fundamental que la equidad sanitaria sea un principio transversal que guíe el proceso de investigación.²⁴

Conclusiones

El riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC continúa siendo subestimado e insuficientemente abordado en la práctica clínica, a pesar de su relevancia pronóstica. Esta infravaloración se debe, en parte, a la falta de herramientas de estratificación específica.

Es necesario replantear el uso de escalas de riesgo y aprovechar las herramientas disponibles como el QR4 o la determinación del calcio coronario.

Las estrategias terapéuticas deben ir más allá del control respiratorio. La triple terapia inhalada y la rehabilitación respiratoria han demostrado un potencial efecto beneficioso sobre la mortalidad y algunos marcadores cardiovasculares, lo que justifica su consideración dentro de un abordaje integral.

Un abordaje clínico eficaz debe ser personalizado, multidisciplinar y proactivo. La incorporación de tecnologías como la inteligencia artificial podría facilitar la detección precoz y la toma de decisiones clínicas más precisas.

Finalmente, es urgente promover ensayos clínicos pragmáticos que evalúen el impacto de intervenciones respiratorias sobre variables cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pavasini R, Campo G. Complex coexistence of COPD and cardiovascular disease. *Thorax*. 2025;thorax-2025-223054. doi: 10.1136/thorax-2025-223054.
- [2] Hawkins NM, Peterson S, Ezzat AM, et al. Control of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1102–11. doi: 10.1513/AnnalsATS.202104-463OC.
- [3] Shrikrishna D, Steer J, Bostock B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Management of Cardio-pulmonary Risk in the UK: A Systematic Literature Review and Modified Delphi Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:2073–90. doi: 10.2147/COPD.S523865.
- [4] Bhutani M, Bourbeau J, Goodman SG, et al. A Multi-Specialty Delphi Consensus on Assessing and Managing

- Cardiopulmonary Risk in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:2051–62. doi: 10.2147/COPD.S471952.
- [5] Gale CP, Hurst JR, Hawkins NM, et al. Identification and management of cardiopulmonary risk in patients with COPD: a multidisciplinary consensus and modified Delphi study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;zwaf119. doi: 10.1093/eur-jpc/zwaf119.
 - [6] Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13:5173. doi: 10.3390/jcm13175173.
 - [7] Campos-Rodríguez F, Chiner E, de la Rosa-Carrillo D, et al. Respiratory Pathology and Cardiovascular Diseases: A Scoping Review. *Open Respir Arch.* 2025;7:100392. doi: 10.1016/j.opresp.2024.100392.
 - [8] Zhu Z, Wang X, Li X, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;20:64. doi: 10.1186/s12931-019-1036-8.
 - [9] Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631–9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
 - [10] Nordon C, Simons SO, Marshall J, et al. The sustained increase of cardiovascular risk following COPD exacerbations: meta-analyses of the EXACOS-CV studies. *ERJ Open Res.* 2025;11:01091–2024. doi: 10.1183/23120541.01091-2024.
 - [11] de Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, et al. Multidisciplinary Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease. *Archivos de Bronconeumología.* doi: 10.1016/j.arbres.2024.01.013.
 - [12] Cho EE, MacLagan LC, Chu A, et al. Impact of COPD on cardiovascular risk factors and outcomes in people with established cardiovascular disease. *Thorax.* 2025;80:291–9. doi: 10.1136/thorax-2023-220991.
 - [13] Amegadzie JE, Gao Z, Quint JK, et al. QRISK3 underestimates the risk of cardiovascular events in patients with COPD. *Thorax.* 2024;79:718–24. doi: 10.1136/thorax-2023-220615.
 - [14] Hippisley-Cox J, Coupland CAC, Bafadhel M, et al. Development and validation of a new algorithm for improved cardiovascular risk prediction. *Nat Med.* 2024;30:1440–7. doi: 10.1038/s41591-024-02905-y.
 - [15] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:5–115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
 - [16] Muñoz Montiel A, Ruiz-Esteban P, Doménech Del Río A, et al. The effect of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk, oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD. *Respir Med.* 2024;232:107740. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107740.
 - [17] Cazzola M, Calzetta L, Matera MG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary disease: COPDCoRi, a simple and effective algorithm for predicting the risk of coronary artery disease in COPD patients. *Respir Med.* 2015;109:1019–25. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.021.
 - [18] MacLeod MA, Knott KD, Allinson JP, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Radiologically Detected Coronary Artery Disease in COPD: A Cross-Sectional Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* Published Online First: 16 December 2024. doi: 10.1164/rccm.202404-0838OC.
 - [19] Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
 - [20] 2025 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (accessed 1 December 2024).
 - [21] Singh D, Martinez FJ, Hurst JR, et al. Effect of Triple Therapy on Cardiovascular and Severe Cardiopulmonary Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial (ETHOS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211:205–14. doi: 10.1164/rccm.202312-2311OC.
 - [22] Ioannides AE, Kallis C, Whittaker HR, et al. Inhaled corticosteroids and major cardiovascular events in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2025;80:67–75. doi: 10.1136/thorax-2024-222113.
 - [23] Hammadi A, Hoyas-Sánchez C, Romero-Linares A, et al. All-Cause and Cardiovascular Mortality With Single Inhaler Triple Therapy Versus Double Therapies for COPD: A Systematic Review and Metanalysis. *Arch Bronconeumol.* doi: 10.1016/j.arbres.2025.02.004.
 - [24] Myers LC, Quint JK, Hawkins NM, et al. A Research Agenda to Improve Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210:715–29. doi: 10.1164/rccm.202407-1320ST.

INSTRUCCIONES para los AUTORES

Medicina Respiratoria es una publicación periódica, independiente y especializada, escrita en castellano, dirigida principalmente a neumólogos y otros especialistas con interés prioritario en el ámbito de la Neumología. Tiene como objetivos la formación continuada y la difusión de conocimientos científicos de interés clínico y profesional relacionados con la Neumología. La revista publica artículos cuyo estilo y alcance deben ser los de una revisión selectiva, que refleje el estado conceptual y las opiniones actuales sobre los aspectos más relevantes del tema escogido. El texto debe apoyarse en y referirse a bibliografía seleccionada, no exhaustiva.

Normas de publicación

Las Instrucciones para los Autores están en consonancia con los requisitos uniformados propuestos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991;324:424-8) y *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Las revisiones a publicar en Medicina Respiratoria serán encargadas por los directores u otros miembros del Comité Editorial. No obstante, la participación espontánea que satisfaga los requisitos y estilo de la revista será considerada con especial atención por su Comité Editorial. Los interesados en contribuir con un manuscrito deberán antes enviar su propuesta a la editorial de la revista. La propuesta debe incluir una descripción breve del objetivo y el método de la revisión que se pretende. Los manuscritos se presentarán en la forma más atractiva e inteligible, con intención de llegar a todos los lectores. En ocasiones resultará inevitable tratar temas de interés restringido, pero es deseable que los temas sean de interés general.

Los manuscritos enviados a Medicina Respiratoria deberán ser originales y no encontrarse bajo consideración simultánea por otra revista. En caso de que exista, los autores deberán señalar su dependencia comercial, financiera o institucional en relación con el tema objeto de revisión. La opinión expresada por los autores no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de Medicina Respiratoria. Todo material publicado, incluidas figuras y tablas, debe estar libre de *copyright* o acompañado de las autorizaciones correspondientes, y no es responsabilidad editorial la verificación de este punto.

Características del Manuscrito

Los manuscritos se publicarán en castellano. Especificarán el título y título resumido. Se acompañarán de resumen y de 3 o 4 palabras clave. Preferen-

temente, irán firmados por un solo autor y, en cualquier caso, las personas listadas como autores serán aquellas que de forma sustancial y directa hayan contribuido a la concepción, diseño y desarrollo del trabajo, por lo que su número deberá restringirse al mínimo posible. La dirección para correspondencia será la del autor principal.

Todos los manuscritos deberán enviarse en papel y soporte electrónico (Word, sobre disquete o CD) con las páginas numeradas e identificadas con título abreviado. Se revisarán por el Comité Editorial y, si fuera necesario, sufrirán modificaciones menores de forma, en consonancia con el estilo de la revista. Si existen fuentes de financiación, éstas deben especificarse.

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras (1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto. Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

La longitud máxima del texto será en torno a 15-16 hojas Din A4 (sin contar las dos primeras páginas, las figuras, tablas, leyendas y bibliografía), escritas en Arial, cuerpo 12 (aprox. 20.000 espacios), a doble espacio (interlineado 2), y con un margen de 25 mm en ambos lados. Las abreviaturas y nombres inusuales deben describirse en su primera aparición en el texto. En beneficio de los lectores se deberá reducir su número al mínimo indispensable.

Las referencias bibliográficas, con un máximo aconsejable de 50, se citarán y numerarán según el orden consecutivo de aparición en el texto e incluirán el nombre de los primeros tres autores seguidos de *et al.*, o de todos ellos si no fueran más de seis. Las citas deben incluir el título completo y la fuente de información. El nombre de las revistas, libros y publicaciones electrónicas se abreviará como en el *Index Medicus*. El material no publicado o las experiencias personales no publicadas no deben citarse. Los artículos aceptados para su publicación, pero aún no publicados, deben aparecer con el nombre de la revista receptora seguido de la expresión (en prensa). La exactitud de las citas es responsabilidad de los autores.

Las figuras y tablas deberán ser originales y se citarán en el texto según orden de aparición. Es deseable que su número no pase de seis. Se les asignará un número (arábigo si se trata de una figura o romano si se trata de una tabla). Las figuras deben ser de calidad y estar adecuadamente dibujadas o fotografiadas. También se aceptarán figuras en formato electrónico. Una sola copia de cada imagen es suficiente. Podrán ser agrupadas, reducidas o incluso suprimidas, según consideración editorial. Para cada figura o tabla se enviará una breve leyenda conjuntamente en una hoja para tal fin.

Envío del manuscrito

Los manuscritos se deben enviar en formato electrónico a:
jlviejo4@gmail.com Secretario de la publicación.

El envío y subsiguiente publicación de un artículo en Medicina Respiratoria implican la cesión de su *copyright* a la propiedad de la revista, con el derecho exclusivo a su reproducción en cualquier forma.

