

# REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Edición española

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Volumen 38. Número 2. Año 2026.

EN ESTE NÚMERO:

## ORIGINALES

Análisis de las características de pacientes con Genotipo MZ y su prevalencia en una consulta monográfica de DAAT (DAAT).

Aspectos referentes al diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales en una consulta monográfica.

## REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

Papel del Calcifediol en el tratamiento de las complicaciones respiratorias de la infección por SARS-CoV-2.

## CARTA CIENTÍFICA

Tabaquismo en el ámbito de Neumosur: de las deficiencias estructurales a la necesidad de un plan de acción.

## NOTAS CLÍNICAS

Anomalía de la vascularización pulmonar como causa de patología parenquimatosa.

## IMAGEN

Detección en laboratorio de urgencias, por Citometría de Flujo con Fluorescencia, de Células Malignas en Derrame Pleural.

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**PATOLOGÍA TORÁCICA**

Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.

#### Director de la Revista

Eduardo Márquez Martín (Sevilla-España)

#### Editor Jefe

Luis Jara Palomares (Sevilla-España)

#### Editor Adjunto

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba-España)

#### Editores Asociados

Bernardino Alcázar Navarrete (Granada-España)  
Antonio Anzueto (San Antonio, Texas -USA)  
Esther Barreiro Portela (Barcelona-España)  
Pierre-Regis Burgel (Paris-Francia)  
Bartolome Celli (Boston, MA-USA)  
Joanna Chorostowska-Wynimko (Varsovia-Polonia)  
Raul Godoy Mayoral (Albacete-España)  
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla-España)  
Antonio Martín Ucar (Coventry-Reino Unido)  
Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres-España)  
Marc Miravittles Fernández (Barcelona-España)  
Alicia Padilla Galo (Marbella-España)  
Felipe Villar Álvarez (Madrid-España)  
Aurelio L. Wangüemert Pérez (Canarias-España)  
Gustavo Zaber (Buenos Aires-Argentina)

#### Comité Editorial

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba-España)  
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz-España)  
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga-España)  
Candelaria Caballero Eraso (Sevilla-España)  
José Calvo Bonachera (Almería-España)  
Dionisio Espinosa Jiménez (Cádiz-España)  
Gerardo Pérez Chica (Jaén-España)

#### Consejo Editorial

María Abad Arranz (Sevilla-España)  
Virginia Almadana Pacheco (Sevilla-España)  
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla-España)  
María Isabel Asensio Cruz (Sevilla-España)  
Ana Isabel Blanco Orozco (Sevilla-España)  
Guadalupe Carrasco Fuentes (Jaén-España)  
Laura Carrasco Hernández (Sevilla-España)  
M.ª del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla-España)  
Daniel del Castillo Otero (Cádiz-España)  
Roberto del Pozo Rivas (Huelva-España)  
Esperanza Doña Díaz (Málaga-España)  
Teresa Elías Hernández (Sevilla-España)  
Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba-España)  
Simona Espejo Pérez (Córdoba-España)  
Marcos García Rueda (Málaga-España)  
Juan José Garrido Romero (Badajoz-España)  
Ana Isabel Gómez-Bastero Fernández (Sevilla-España)  
Arturo Gómez González (México)  
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla-España)  
Jacinto Hernández Borge (Badajoz-España)  
Cecilia López Ramírez (Sevilla-España)  
Vanina Alejandra Martín (Argentina)  
Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla-España)  
Antonio Pereira Vega (Huelva-España)  
Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz-España)  
Francisco Ortega Ruiz (Sevilla-España)  
Remedios Otero Candelera (Sevilla-España)  
Francisco Páez Codeso (Málaga-España)  
Andrés Palomar Lever (México)  
Florencio Quero Valenzuela (Granada-España)  
Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla-España)  
M.ª Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla-España)  
Ana Dolores Romero Ortiz (Granada-España)  
Pedro José Romero Palacios (Granada-España)  
Beatriz Romero Romero (Sevilla-España)  
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba-España)  
M.ª Ángeles Sánchez Armengol (Sevilla-España)  
Julio Sánchez de Cos Escuin (Cáceres-España)  
Sebastián Sevilla López (Jaén-España)  
J. Gregorio Soto Campos (Cádiz-España)  
Ana Isabel Triviño Ramírez (Sevilla-España)  
Eva Vázquez Gandullo (Huelva-España)  
Rosa Vázquez Oliva (Huelva-España)

#### JUNTA DIRECTIVA DE NEUMOSUR

**Presidente:** Eduardo Márquez Martín

**Vicepresidente:** Borja Valencia Azcona

**Relaciones Institucionales:** Aurelio Arnedillo Muñoz

**Secretaria General:** Ana Ampuero López

**Tesorero:** José Domingo García Jiménez

**Vocal por Cirugía de Toráx:** Carlos Fernando Giraldo Ospina

**Vocal por Andalucía Occidental:** Ángela Herrera Chilla

**Vocal por Andalucía Oriental:** Isabel Asschert Agüero

**Vocal por Extremadura:** Jesús Florentino Galán Jiménez

**Vocal por Médicos Jóvenes:** Javier Romero López



#### Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Secretaría Técnica

C/ Virgen de la Cinta, 21

Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011 Sevilla

Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80

e-mail: [neumosur@neumosur.net](mailto:neumosur@neumosur.net)

<https://www.rev-esp-patol-torac.com/>

© Copyright 2026 Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur  
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Asociación Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.

Incluida en el Índice Médico Español.

Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números al año.

Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades médicas y quirúrgicas del tórax.

Revista Española de Patología Torácica se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes de su aceptación para publicación.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no comparte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac

Depósito Legal. S. 872-2009

ISSN: 1889-7347

Volumen 38  
Número 2  
Junio, 2026

## Originales

- 107 Análisis de las características de pacientes con Genotipo MZ y su prevalencia en una consulta monográfica de DAAT (DAAT).

M.G. Hurtado Gañán, R. Ayerbe García, C. Benito Bernáldez, V. Almadana Pacheco.

- 113 Aspectos referentes al diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales en una consulta monográfica.

Y.Y. Portillo Gutiérrez, C. Lacárcel Bautista, C. Cabrero Rodríguez.

## Revisión y Puesta al Día

- 118 Papel del calcifediol en el tratamiento de las complicaciones respiratorias de la infección por SARS-CoV-2.

M. Entrenas Castillo, L.M. Entrenas Costa, B. Jurado Gámez, C. Muñoz Corroto, C. Gómez Rebollo, E. Mira Padilla.

## Carta Científica

- 131 Tabaquismo en el ámbito de Neumosur: de las deficiencias estructurales a la necesidad de un plan de acción.

E. Cabrera César, N. Reyes Núñez.

## Nota clínica

- 134 Anomalía de la vascularización pulmonar como causa de patología parenquimatosa.

A. Arroyo Pérez, M.S. Melgar Herrero.

## Imagen

- 136 Detección en laboratorio de urgencias, por citometría de flujo con fluorescencia, de células malignas en derrame pleural.

A. Redruello Alonso, C. Lin, M.L. Casas Losada.

Volume 38  
Issue 2  
June, 2026

## Originales

- 107 Analysis of the characteristics of patients with the MZ Genotype and their prevalence in a Specialist AATD Clinic (AATD).

M.G. Hurtado Gañán, R. Ayerbe García, C. Benito Bernáldez, V. Almadana Pacheco.

- 113 Aspects related to the diagnosis of interstitial lung diseases in a specialist clinic.

Y.Y. Portillo Gutiérrez, C. Lacárcel Bautista, C. Cabrero Rodríguez.

## Revisión y Puesta al Día

- 118 The role of calcifediol in the treatment of respiratory complications associated with SARS-CoV-2 infection.

M. Entrenas Castillo, L.M. Entrenas Costa, B. Jurado Gámez, C. Muñoz Corroto, C. Gómez Rebollo, E. Mira Padilla.

## Carta Científica

- 131 Smoking in the Neumosur area: from structural deficiencies to the need for an action plan.

E. Cabrera César, N. Reyes Núñez.

## Nota clínica

- 134 Abnormalities in pulmonary vascularisation as a cause of parenchymal disease.

A. Arroyo Pérez, M.S. Melgar Herrero.

## Imagen

- 136 Detection of malignant cells in pleural effusions by fluorescence flow cytometry.

A. Redruello Alonso, C. Lin, M.L. Casas Losada.

## RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON GENOTIPO MZ Y SU PREVALENCIA EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE DAAT (DAAT)**

El riesgo de enfermedad pulmonar en sujetos con genotipo Pi\*MZ es controvertido. En nuestra cohorte, este genotipo presentó elevada prevalencia, siendo la mayoría de los casos detectados mediante cribado familiar. Los pacientes fumadores mostraron mayor frecuencia de EPOC y enfisema, reforzando el posible papel del tabaquismo en la afectación pulmonar.

Rev Esp Patol Torac 2026; 38 (2) 107-112

**ASPECTOS REFERENTES AL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA**

Mediante un estudio observacional descriptivo, se recogieron los datos de pacientes seguidos en la consulta monográfica de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) durante los últimos cinco años, relacionando la frecuencia de técnicas invasivas según diagnóstico, su patrón radiológico inicial, el uso de antifibróticos y según su categoría diagnóstica.

Rev Esp Patol Torac 2026; 38 (2) 113-116



## ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON GENOTIPO MZ Y SU PREVALENCIA EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE DAAT (DAAT)

M.G. Hurtado Gañán<sup>1</sup>, R. Ayerbe García<sup>1</sup>, C. Benito Bernáldez<sup>1</sup>, V. Almadana Pacheco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

### RESUMEN

**Introducción:** el déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT), se trata de una enfermedad genética capaz de producir enfermedad hepática y pulmonar. Existen distintos genotipos, en función de los cuales se produce mayor o menor expresión de la enfermedad. Dentro de ellos existen dudas sobre el riesgo de presentar afectación pulmonar en los individuos con genotipo Pi\*MZ.

**Objetivo:** evaluar la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en una consulta monográfica de DAAT, así como las características clínicas y funcionales de estos pacientes, además de evaluar si la exposición al tabaco influye en estas mediante desarrollo de EPOC.

**Método:** estudio descriptivo prospectivo de pacientes y familiares que acuden a consulta monográfica de DAAT entre 2021 y 2023. Se han revisado características demográficas, pruebas radiológicas y funcionales de los mismos.

**Resultados:** se han evaluado 186 sujetos. La prevalencia de genotipo Pi\*MZ ha sido del 24% (82% del cribado familiar). El grupo con genotipo Pi\*MZ ha presentado una edad media de 49±17 años, fumadores en el 80% de los casos y con diagnóstico de EPOC en el 17,8%, la mayoría en grado moderado (62,5%) y GOLD A (50%).

**Conclusiones:** la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en la consulta DAAT es considerable, siendo la mayoría de los casos diagnosticados en relación al cribado familiar. En nuestra muestra, el diagnóstico de EPOC ha sido mayor que en la población general, remarcando la importancia de realizar una evaluación funcional respiratoria al momento del diagnóstico del déficit de cara a mejorar el cribado de esta enfermedad en pacientes con riesgo potencial.

**Palabras clave:** Déficit de alfa 1 antitripsina, Pi\*MZ, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THE MZ GENOTYPE AND THEIR PREVALENCIA IN A SPECIALIST AATD CLINIC (AATD)

### ABSTRACT

**Introduction:** Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a genetic disorder that can lead to liver and lung disease. There are different genotypes, which determine the severity of the condition. Among these, there is uncertainty regarding the risk of lung involvement in individuals with the pi\*MZ genotype.

**Objective:** to assess the prevalence of the Pi\*MZ genotype in a specialist AATD clinic, as well as the clinical and functional characteristics of these patients, and to determine whether exposure to tobacco influences these characteristics through the development of COPD.

**Method:** a prospective descriptive study of patients and their relatives attending a specialist AATD clinic between 2021 and 2023. Their demographic characteristics, radiological findings and functional test results were reviewed.

**Results:** 186 subjects were assessed. The prevalence of the Pi\*MZ genotype was 24% (82% of those screened through family screening). The group with the Pi\*MZ genotype had a mean age of 49±17 years, with 80% being smokers and 17.8% diagnosed with COPD, the majority of whom had moderate disease (62.5%) and GOLD stage A (50%).

**Conclusions:** The prevalence of the Pi\*MZ genotype in the AATD clinic is considerable, with the majority of cases being diagnosed through family screening. In our sample, the diagnosis of COPD was higher than in the general population, highlighting the importance of carrying out respiratory function testing at the time of diagnosis of the deficiency in order to improve screening for this disease in patients at potential risk.

**Keywords:** Alpha-1 antitrypsin deficiency, Pi\*MZ, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease.

### INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad genética de herencia autosómica codominante que puede condicionar la aparición de enfermedad hepática y pulmonar. A pesar de su potencial mortalidad en adul-

tos, continúa presentando un elevado índice de infra-diagnóstico<sup>1</sup>.

Se han descrito muchas mutaciones del gen SERPINA 1, lo que ha dado lugar a más de 500 variantes alélicas con distinta significación clínica<sup>2</sup>. El alelo normal es el M y los alelos deficitarios graves más frecuentes son el Z, defi-

Recibido: 08.10.2025 Aceptado: 16.02.2026

Dra. María Guadalupe Hurtado Gañán  
[lupehur@gmail.com](mailto:lupehur@gmail.com)

ciencia más grave con niveles de alfa-1 en plasma del 10 - 20% de los normales y el S que cursa con deficiencias leves del 60 - 80% del valor normal.

Según datos actualizados del registro europeo EARCO (European Alpha-1 antitrypsin Deficiency Research Collaboration) la frecuencia de los distintos genotipos en España es 44,7% para el Pi\*ZZ, 40% para el Pi\*SZ, 7,2% para el Pi\*SS y del 7,9% para otros genotipos. Registros previos estimaban una frecuencia de 1 cada 39 individuos para el MZ (1.000.000 sujetos en España), 1 cada 245 el SZ (40.000 sujetos en España) y 1 cada 3.344 el ZZ (14.000 sujetos en España), lo que pone en evidencia el elevado infradiagnóstico en nuestro medio<sup>3-6</sup>.

En cuanto a la afectación pulmonar, aunque el DAAT grave es una causa conocida de enfisema, se reconoce que deben coexistir factores ambientales, concretamente, el tabaquismo activo para que se desarrolle la EPOC. Pero no en todos los genotipos se va a ver aumentado el riesgo de enfermedad, siendo el genotipo Pi\*ZZ y nulo aquellos de mayor riesgo para desarrollo de enfermedad pulmonar.

En este contexto, el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar en el genotipo Pi\*MZ resulta controvertido. Dado que se trata de uno de los genotipos los más prevalentes en la población general, determinar su posible papel en el desarrollo de alteraciones respiratorias tendría un notable impacto en Salud Pública. Los estudios que se han realizado hasta la fecha arrojan resultados discordantes sobre esta asociación y si es necesaria la aparición de otros factores condicionantes. Existen diferentes estudios publicados en los que sí se muestra asociación con la presencia de este genotipo y alteraciones funcionales y radiológicas (presencia de enfisema en las pruebas radiológicas). En este sentido, el tabaquismo parece desempeñar un papel determinante, ya que aquellos individuos Pi\*MZ y fumadores sí presentan más riesgo de desarrollar EPOC frente a aquellos no fumadores. De hecho, en un estudio familiar donde todos los individuos estuvieron expuestos a la misma carga de tabaco, se observó que aquellos con genotipo PiMZ tenían mayor obstrucción al flujo aéreo respecto a los sanos<sup>7-9</sup>.

Por el contrario, en otras series publicadas, no parece existir un incremento del riesgo de desarrollo de alteraciones funcionales respiratorias en los sujetos con genotipo pi\*MZ en comparación con aquellos pi\*MM, aunque en concordancia con los estudios previamente comentados, sí que señalan la relevancia del tabaquismo en el desarrollo de dichas alteraciones<sup>10</sup>.

Asimismo, existen pocos estudios que analicen de

manera específica las características de aquellos pacientes que presentan genotipo pi\*MZ y EPOC, sin esclarecer si presentan un deterioro acelerado de la función pulmonar o a una aparición precoz de las alteraciones y cuál es el papel del tabaquismo en las mismas<sup>10-13</sup>.

Por todo ello, el objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia y describir las características basales y la posible afectación pulmonar (radiológica y pulmonar) de sujetos Pi\*MZ valorados en una consulta monográfica de DAAT, así como determinar la influencia del hábito tabáquico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Población de Estudio:** sujetos evaluados en la consulta monográfica de DAAT, tanto casos índices como casos evaluados en cribado familiar de pacientes con algún alelo Z en su genotipo. Posteriormente, se han seleccionado aquellos con genotipo pi\*MZ para el estudio de sus características basales y aquellas relacionadas con la posible afectación a nivel hepático y pulmonar.

**Metodología:** estudio observacional prospectivo, según recomendaciones STROBE, de sujetos que acuden a consulta monográfica de DAAT entre enero de 2021 y diciembre de 2023.

✓ Criterios de inclusión: mayor de edad y firma de consentimiento informado (CI). Presentar genotipo pi\*MZ.

✓ Criterios de exclusión: negativa a participar en el estudio.

✓ Se realiza extracción sanguínea inicial para medir los niveles de alfa 1 antitripsina y proteína C reactiva (PCR) y establecer la concordancia entre los niveles cuantitativos de la proteína en sangre y el genotipo obtenido. El análisis se realiza por nefelometría, mediante el equipo Atellica Neph 630 Siemens, con una sensibilidad de 0,047 g/L. Se consideraron anormales valores de alfa 1 antitripsina por debajo de 116 mg/DL y para PCR por encima de 5 mg/DL.

✓ Genotipado en muestras de saliva con el A1AT Genotyping Test desarrollado por Progenika Biopharma, de Grifols. Este es un test de diagnóstico in vitro cualitativo, basado en reacción en cadena de polimerasa e hibridación que permite la identificación y genotipado simultáneo de los alelos S, Z y otras 12 variantes de deficiencia del gen SERPINA1 (I, Mprocida, Mmalton, Siyama, Q0granite falls, Q0west, Q0bellingham, F, Plowell, Q0mattawa, Q0clayton, Mheerlen); utiliza la tecnología xMAP de Luminex.

✓ Las muestras genéticas de saliva obtenidas mediante una torunda (técnica conocida como hisopado salivar), se envían por correo postal en un sobre

preferenciado, proporcionado por REDAAT/Grifols, al laboratorio de Diagnóstico Clínico de Progenika Biopharma.

√ Cuando el genotipo de la muestra no permite explicar la clínica del paciente en relación con el DAAT, se procede a la secuenciación completa del gen SERPINA1 mediante NGS (Next Generation Sequencing) utilizando la tecnología de Illumina®. También se ha llevado a cabo la secuenciación completa del gen SERPINA1 en aquellos casos en los que existían situaciones clínicas que pudiesen influir en los niveles de AAT o produjesen alteraciones en los reactantes de fase aguda (ejemplo: enfermedades proinflamatorias, cáncer, etc).

√ Se seleccionaron aquellos pacientes con genotipo pi\*MZ, posteriormente, se recogieron datos de niveles de alfa1, PCR, tabaquismo, comorbilidades y función pulmonar. Para el diagnóstico de EPOC se han seguido los criterios de la GOLD teniendo en cuenta FEV1/FVC <0,7. En aquellos casos con FEV1/FVC <0,7 o valores de difusión de monóxido de carbono <80% se ha solicitado tomografía axial computerizada para completar la valoración de posible enfisema.

√ Para la realización de la espirometría se ha empleado un espirómetro Jaeger Viasys Mastercope (Alemania) y se han seguido las recomendaciones de la última normativa SEPAR para realización de espirometría y para el diagnóstico de EPOC. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) se ha determinado por la técnica de respiración única ajustando el valor a la hemoglobina del paciente, con equipo Jaeger modelo MS-PFT (Alemania). Los resultados de las pruebas funcionales realizadas se han expresado como valores absolutos y porcentajes de los valores predichos de normalidad.

√ Tamaño muestral: para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado una calculadora del tamaño muestral de Question Pro. Para ello, se tuvo en cuenta la prevalencia del genotipo MZ en España, estimada es 1/30 sujetos (referencia3-5. Siendo la población en nuestra área de referencia de unos 450.000 habitantes, la prevalencia esperada en el área sería de unos 15.000 habitantes. Teniendo en cuenta una desviación estándar de 5%, un nivel de confianza de 95% y un límite de error muestral de un 1%, el tamaño muestral necesario sería de unos 95 pacientes.

√ Análisis estadístico: se realizará con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 29. Para el análisis descriptivo se calculará la frecuencia (n) y porcentaje (%) para las variables categóricas y los valores medios, desviación típica (D.T.) y percentiles para las variables cuantitativas.

√ Comité de Ética y Consentimiento Informado: el estudio se ha diseñado de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015 y con la ley de investigación biomédica de 2017,

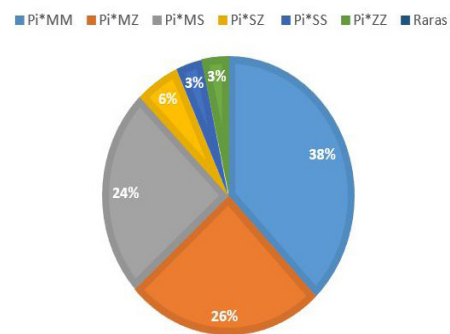
y cumple con la Declaración de Helsinki y la ley orgánica de protección de datos personales y garantía de derechos digitales 3/2018, de 5 de diciembre. Sólo se han incluido pacientes que acepten su participación, previa firma de consentimiento informado el cual es obligado para el estudio genético. El proyecto se ha presentado y ha sido aceptado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de nuestro centro (código SICEIA-2024-000332).

## RESULTADOS

Para analizar aquellos casos con genotipo PiMZ partimos de un total de 186 sujetos valorados en consulta de DAAT, ya fuera como casos índices (52%) o en contexto de un cribado familiar (48%). Ningún paciente rechazó participar en el estudio.

Se ha obtenido la siguiente distribución según genotipo 67 PiMM, 45 PiMZ, 43 PiMS, 10 PiSZ, 6 PiSS, 6 PiZZ y 9 variantes raras, en la **figura 1** se detallan los porcentajes.

### PORCENTAJE Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DAAT



**Figura 1.** Porcentaje y distribución de genotipos valorados en la consulta de déficits Alfa 1 Antitripsina.

Se ha encontrado genotipo PiMZ en 45 sujetos (representando un 24% del total de sujetos valorados en la consulta). Un 80% de estos casos se han reclutado a partir del estudio de cribado familiar (36 casos). Tienen una edad media de 49 años±17 años, siendo fumadores el 80% de ellos, con una carga tabáquica acumulada de 26 paquetes/año y unas cifras medias de alfa1 antitripsina de 82 mg/dl, se muestran las características basales en la **tabla 1**.

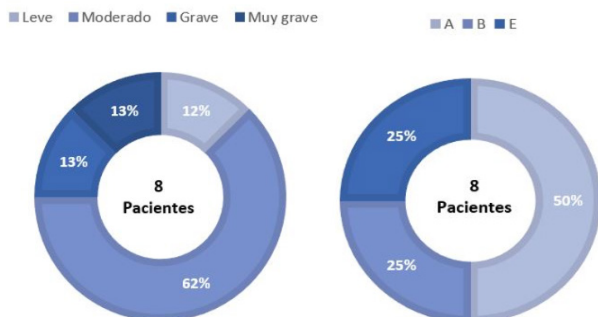
**TABLA 1.** Caracterización de la muestra y comorbilidades.

Muestra	45 pacientes
Edad (años)	49±17
Sexo (mujeres)	31 (68,9)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3±3,91
Fumadores	27 (60)
IPA (paquetes-año)	26±20
AAT (mg/dl)	82±12,9
PCR (mg/dl)	1,8±1,8
Enfermedad hepática	4 (8,9)
Índice Charlson	0,61±1,35
FEV1 (ml)	2.945±1.244 (90)
FVC (ml)	3.925±1.336 (98)
DLCO%	73±23
KCO%	81±19
T6min (metros)	456±128
EPOC	8 (17,8)
Moderado	5 (62,5)
Exacerbadores	2 (25)
Enfisema en TAC	7 (24,1)

Los datos de la tabla se muestran como frecuencia absoluta y porcentaje (entre paréntesis) en aquellas variables cualitativas y como media y desviación estándar en las cuantitativas.

IMC: Índice Masa Corporal, IPA: índice paquetes año, AAT: Alfa-1 Antitripsina, PCR: proteína C reactiva, FEV1: volumen forzado espiratorio en 1 segundo, FVC: capacidad vital forzada, DLCO: capacidad difusión monóxido de carbono, KCO: coeficiente transferencia monóxido de carbono, T6min: test marcha 6 minutos, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TAC: tomografía axial computerizada.

Además, en este grupo PiMZ, se ha encontrado una prevalencia de EPOC del 17,8%, de los cuales 3 sujetos fueron diagnosticados de novo (suponiendo un 37,5% de los diagnósticos de EPOC). En todos los casos los sujetos con EPOC tenían antecedentes de tabaquismo, encontrándose enfisema en las pruebas de imagen hasta en un 24,1% de la muestra (7 casos), aunque hay que destacar que uno de estos sujetos no tenía alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias. La clasificación de gravedad según GOLD se muestra en la **figura 2**.



**Figura 2.** Caracterización de EPOC según guía GOLD 2025.

Cuando nos centramos en las diferencias entre los sujetos fumadores (32 sujetos) y aquellos no fumadores (13 sujetos), destaca que además de la exclusividad de afectación respiratoria en el grupo de los fumadores, como ya se ha comentado anteriormente, estos sujetos tenían un índice de comorbilidades mucho más elevado ( $0,78 \pm 1,57$  vs  $0,23 \pm 0,6$ ). Cabe destacar que la presencia de hepatopatía fue más elevada en el grupo de los fumadores (9,4% vs 7,7%), como se muestra en la **tabla 2**.

**TABLA 2.** Comparación de MZ fumadores vs no fumadores.

	Fumadores (n=32)	Nunca fumadores (n=13)
Fumadores activos	27 (84)	0 (0)
IPA (paquetes-año)	26±20	
Índice Charlson	0,78±1,57	0,23±0,6
Enfermedad hepática	3 (9,4)	1 (7,7)
EPOC	8 (25)	0 (0)
FEV1 (ml)	2.939,61±1.263 (85,5)	2.961,25±1.258,54 (104)
DLCO%	69,19±22	85±20,67
Enfisema TAC	7 (21,8)	0 (0)

Los datos de la tabla se muestran como frecuencia absoluta y porcentaje (entre paréntesis) en aquellas variables cualitativas y como media y desviación estándar en las cuantitativas.

IPA: índice paquetes año, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEV1: volumen forzado espiratorio en 1 segundo, FVC: capacidad vital forzada, DLCO: capacidad difusión monóxido de carbono. TAC: tomografía axial computerizada.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos fundamentales de nuestro estudio demuestran una elevada prevalencia de genotipo Pi\*<sup>MZ</sup> en nuestra consulta, evidenciándose en un porcentaje considerable de estos sujetos afectación pulmonar, todos ellos con historia de consumo tabáquico. Además, gran parte de los diagnósticos de DAAT han procedido del cribado familiar, lo que supone un dato muy relevante a la hora de potenciar este tipo de intervenciones en la práctica clínica habitual.

Se estima que la prevalencia del genotipo Pi\*<sup>MZ</sup> oscila entre el 2% y el 5% de la población general<sup>5</sup>. Además, se estima que en Europa puede haber 11 millones de sujetos con genotipo Pi\*<sup>MZ</sup>, en América 14 millones y en Asia unos 8 millones<sup>14</sup>. Miravilles en 2021<sup>14</sup>, publica un estudio epidemiológico encontrando prevalencias muy elevadas de genotipo Pi\*<sup>MZ</sup>: 35 millones de personas en 74 países, el 75% de origen europeo caucásico y el 20% de zonas como Asia y Oriente Medio y un 5% de África occidental y oriental. Dada la alta tasa de tabaquismo y contaminantes ambientales de exterior e interior en muchos de estos países, se trataría de cifras muy preocupantes por lo que se insiste en la importancia de una búsqueda activa de estos genotipos para poder adoptar medidas preventivas.

En cuanto a los datos de España se estima que la prevalencia de pacientes con genotipo MZ sería de 1/33 individuos<sup>15</sup>. Estos datos reflejan prevalencias inferiores a las de nuestro estudio, aunque hay que tener en cuenta que en nuestro caso la población de estudio ha procedido de una consulta monográfica, con reclutamiento a raíz de cribados familiares y no de la población general. En dicha línea, en nuestro estudio encontramos 45 casos de pacientes con genotipo Pi\*MZ de un total de 186 sujetos estudiados, lo que representa una frecuencia de un 24% de la población de estudio. Estas cifras avalan la importancia de estrategias de búsqueda activa para reducir el infradiagnóstico y posibilitar la instauración de medidas preventivas de manera temprana.

El riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar en este genotipo continúa siendo controvertido. En nuestra serie las cifras de EPOC fueron superiores a la población española, encontrando un 17,8% a diferencia de la reflejada en EPISCAN II de un 11,8%<sup>16</sup>. Cuando se comparan estas cifras con otras series de pacientes con DAAT, se observa que la prevalencia de EPOC en pacientes con genotipo pi\*MZ, son similares a las obtenidas en nuestra serie (21% vs 18%)<sup>10</sup>.

Existe evidencia de que la exposición a factores de riesgo como el tabaquismo y/o contaminantes ambientales incrementan el riesgo de desarrollar EPOC, pero en ausencia de estos factores se describe un riesgo bajo<sup>17-20</sup>. En nuestra cohorte, se constata que todos los sujetos con EPOC han presentado consumo actual o pasado de tabaco, lo que podría haber influenciado al desarrollo de la enfermedad.

Acerca de la relación del genotipo Pi\*MZ y el desarrollo de EPOC, en un estudio reciente de 2022<sup>21</sup> se comparan 2 grupos de pacientes con EPOC, uno con genotipo Pi\*MZ y otro con genotipo Pi\*MM. Los sujetos Pi\*MZ tenían un FEV1 menor y mayor enfisema cuantitativo en TAC de tórax sugiriendo que los sujetos Pi\*MZ podrían representar un endotipo de EPOC. Sin embargo, existen series en las que la presencia del genotipo pi\*MZ no se asocia con un peor rendimiento de FEV1 ni con una menor DLCO, aunque no se evaluaron los hallazgos de enfisema mediante TAC torácico. A pesar de que en nuestro estudio no se han comparado estos datos con los sujetos pi\*MM de la muestra, se constata que la afectación del FEV1 ha sido al menos moderada en más de la mitad de los pacientes (62,5%) y que 1 de cada 4 sujetos a los que se le realizó TAC de tórax han presentado datos de enfisema radiológico, constatándose incluso en un caso enfisema sin alteraciones funcionales en la espirometría. Por ello, son necesarios estudios adicionales que permitan

clarificar la relación entre las alteraciones funcionales y/o radiológicas y dicha condición genética.

En este contexto, cada vez se realizan más estudios de perfil genético de DAAT en pacientes con patologías pulmonares con el objetivo de adelantar y aumentar el diagnóstico<sup>22</sup> así como para realizar medidas de prevención primaria. Es por ello que no podemos dejar de destacar que en nuestro estudio un 80% de los pacientes con genotipo Pi\*MZ se han reclutado a partir del cribado familiar, lo que pone de manifiesto la importancia de este tipo de intervenciones para poder hacer un diagnóstico más precoz y aplicar medidas preventivas como el abandono del tabaco y consejo genético.

Es importante señalar que nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados, como son el tamaño muestral reducido, ausencia de un grupo comparativa (sujetos MM) y el sesgo de selección de los pacientes, al proceder gran parte de ellos del cribado familiar que se realiza en pacientes con al menos un alelo Z, por lo que la frecuencia de genotipo pi\*MZ puede estar sobreestimada.

En conclusión, la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en nuestra cohorte fue considerable, por lo que la búsqueda activa de estos pacientes en nuestro ámbito es una estrategia útil para mejorar el infradiagnóstico, principalmente mediante herramientas como el cribado familiar. El diagnóstico de EPOC ha sido mayor que en la población general incluso con diagnóstico de novo en un porcentaje importante de sujetos, remarcando la importancia de realizar una evaluación funcional respiratoria completa en estos pacientes de cara a mejorar el diagnóstico precoz de esta enfermedad e instaurar medidas preventivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco I, Diego I, Bueno P et al. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; 29(157). Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/29/157/200014>
2. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet*. 2021 Mar 22;14:173-194. doi: 10.2147/TACG.S257511. PMID: 33790624; PMCID: PMC7997584
3. Casas F, Blanco I, Martínez MT et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(4): 185-92.
4. Lara B, Blanco I, Martínez MT et al. Registro español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina: evaluación de la base de datos y análisis de la población incluida. *Arch Bronconeumol*. enero de 2017; 53(1): 13-8.

5. Blanco I, Bueno P, Diego I et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 561-9.
6. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2018; 47(7): 877-85.
7. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. *Am J RespirCritCareMed* 2014; 189(4): 419-27.
8. Silverman EK. Risk of Lung Disease in PiMZ Heterozygotes. Current Status and Future Research Directions. *Ann Am ThoracSoc* 2016; 13(Suppl 4): S341-5.
9. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin Protease Inhibitor MZ Heterozygosity Is Associated With Airflow Obstruction in Two Large Cohorts. *Chest* 2010; 138(5): 1.125-32.
10. Piloni D, Ottaviani S, Saderi L et al. Comparison among populations with severe and intermediate alpha1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Minerva medica* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2026 Feb 9]; 115(1): 23–31. Available from: <https://research-ebsco-com.bvsspa.idm.oclc.org/linkprocessor/plink?id=9e5f602d-ea9c-3c6a-b033-e6c4feef3db0>
11. Haitham S Al Ashry and Charlie Strange. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *EurRespirRev* 2017; 26: 170068.
12. Barjaktarevic I, Hixson R, Zhuang Z et al. Longitudinal Outcomes in Pi\*MZ
13. Alpha-1 Antitrypsin-Deficient Individuals with Tobacco Smoking History from the SPIROMICS Cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2025 Jul; 22(7): 998-1.008. doi: 10.1513/AnnalsATS.202411-1209OC. PMID: 40068143; PMCID: PMC12254153.
14. Cristina Martínez-González, Ignacio Blanco, Isidro Diego et al. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct PulmonDis* 2021 Sep 17; 16: 2.617-2.630.
15. Blanco I, Lara B. (2016) Déficit de Alfa-1 antitripsina: FISIOPATOLOGÍA, enfermedades relacionadas, Diagnóstico y tratamiento coordinadores, Ignacio Blanco, Beatriz Lara. Barcelona: Respira-FundaciónEspañola del Pulmón-SEPAR.
16. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jan; 57(1): 61-69.
17. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin Pi MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 843–849.
18. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest* 2010; 138: 1.125–1.132.
19. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J RespirCrit Care Med.* 2014; 189: 419–427.-
20. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL et al. Alpha-1 antitrypsin PiMZgenotype is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two racial groups. *Ann Am ThoracSoc*2017; 14: 1.280–1.287
21. Auyon JGhosh, Brian D Hobbs, Matthew Moll et al. Alpha-1 Antitrypsin MZ Heterozygosity Is an Endotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J RespirCrit Care Med* 2022; Vol 205, Iss 3, pp 313–323.
22. Tural Onur S, Natoli A, Dreger B et al. An Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Screening Study in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, or Asthma in Turke. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 2.785-94.

## ASPECTOS REFERENTES AL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA

Y.Y. Portillo Gutiérrez<sup>1</sup>, C. Lacárcel Bautista<sup>1</sup>, C. Cabrero Rodríguez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Jaén.

<sup>2</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

### RESUMEN

**Introducción y Objetivos:** la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) es una entidad compleja que requiere protocolos específicos. El objetivo fue analizar el perfil de los pacientes en una consulta monográfica (2016-2022), determinar la demora en la valoración, antecedentes ambientales, relación entre diagnóstico y patrones radiológicos, y la necesidad de técnicas invasivas.

**Material y Métodos:** estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital Universitario de Jaén. Se incluyeron pacientes en seguimiento por EPID, analizando variables demográficas, clínicas, radiológicas y terapéuticas. Se utilizó el test exacto de Fisher y Chi cuadrado para el análisis estadístico.

**Resultados:** se estudiaron 89 pacientes (58,4% mujeres, edad media 64,55 años). La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) fue significativamente más frecuente en hombres y la NINE en mujeres ( $p < 0,05$ ). Existió una correlación significativa entre el patrón radiológico NIU y el diagnóstico de FPI ( $p < 0,001$ ). El tiempo medio hasta la primera visita fue de 6,17 meses. El uso de antifibróticos fue significativamente mayor en pacientes con FPI ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** las características de la muestra coinciden con la literatura: predominio de FPI en hombres de edad avanzada y EPID autoinmunes en mujeres. La demora de valoración es adecuada (<6 meses). El tratamiento antifibrótico es predominante en FPI, aumentando su uso como segunda línea en EPID autoinmunes.

**Palabras clave:** EPID, Antifibróticos, panal, patrones radiológicos, lavado broncoalveolar.

### ASPECTS RELATED TO THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN A SPECIALIST CLINIC

#### ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** diffuse Interstitial Lung Disease (DILD) is a complex condition that requires specific protocols. The objective was to analyze the profile of patients in a monographic consultation (2016-2022), determine the delay in assessment, environmental history, relationship between diagnosis and radiological patterns, and the need for invasive techniques.

**Materials and Methods:** descriptive observational study conducted at the University Hospital of Jaén. Patients under going follow-up for DILD were included, analyzing demographic, clinical, radiological, and therapeutic variables. Fisher's exact test and chi-square test were used for statistical analysis.

**Results:** eighty-nine patients (58.4% women, mean age 64.55 years) were studied. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was significantly more frequent in men and NINE in women ( $p < 0.05$ ). There was a significant correlation between the NIU radiological pattern and the diagnosis of IPF ( $p < 0.001$ ). The mean time to the first visit was 6.17 months. The use of antifibrotics was significantly higher in patients with IPF ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** The characteristics of the sample are consistent with the literature: a predominance of IPF in older men and autoimmune IPE in women. The delay in assessment is adequate (<6 months). Antifibrotic treatment is predominant in IPF, with its use increasing as a second-line treatment in autoimmune IPE.

**Keywords:** EPID, antifibrotic agents, honeycomb pattern, radiological patterns, bronchoalveolar lavage.

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) es una entidad compleja que engloba una gran cantidad de patologías entre estas la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) que sigue siendo hoy en día una de las más frecuentes. Existen otras muchas patologías intersticiales idiopáticas, así como otras asociadas a un agente causal conocido como polvos orgánicos, inorgánicos o enfermedades autoinmunes. Dada su alta complejidad en los últimos años se ha comenzado a establecer clasificaciones más específicas y protocolos más concretos para su diagnóstico y control<sup>1</sup>.

La Neumonitis por Hipersensibilidad (NH) es una causa conocida muy frecuente y en nuestro medio está asociada en la mayoría de los casos al contacto con plumas, excremento y suero de aves.

Entre las enfermedades del tejido conectivo la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica son de las que más frecuentemente cursan con EPID y son así mismo las que más pueden evolucionar hacia fibrosis<sup>2</sup>.

Existen múltiples patrones radiológicos en las EPID, siendo el patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) de los más graves por su evolución en ausencia de tratamiento. Otros patrones frecuentes son el de Neumonía Intersticial

Recibido: 03.05.2025 Aceptado: 11.03.2026

Dra. Yosainis Yanine Portillo Gutiérrez  
[yosa.portillo@gmail.com](mailto:yosa.portillo@gmail.com)

No Específica (NINE) o el de Neumonía Organizada (NO). Estos patrones no son patognomónicos de una sola enfermedad y así para el caso del patrón NIU que es el que presenta la FPI está también presente en la EPID de la Artritis Reumatoide entre otras causas<sup>3</sup>.

No cabe duda de que la biopsia quirúrgica es el Gold standard del diagnóstico definitivo de la EPID, pero afortunadamente, gracias al avance de las técnicas radiológicas aunadas a la historia clínica del paciente en numerosas ocasiones no es necesario llegar a ella en el proceso diagnóstico. Así, hoy en día y según las últimas guías, por ejemplo, ante un patrón NIU típico o probable no es necesaria la confirmación histológica<sup>4</sup>.

También hay una serie de procedimientos broncoscópicas que en ocasiones habrá que realizar para obtener un diagnóstico, entre los cuales están el lavado broncoalveolar (LBA), la biopsia transbronquial convencional y la criobiopsia transbronquial. Estos nos dan información del perfil celular e histológico de la patología. El LBA se realiza instilando suero en un bronquio subsegmentario y es una técnica segura y que nos puede dar mucha información sobre todo en algunas patologías como la Neumonía Eosinofílica (NE), Sarcoidosis, NH, proteinosis alveolar o Histiocitosis de células de Langerhans<sup>5</sup>.

La biopsia transbronquial en EPID es útil cuando existen dudas acerca del diagnóstico definitivo y para evitar procedimientos más invasivos. Pero lo cierto es que la prueba no permite en ocasiones muestras suficientes para el diagnóstico y su rendimiento es mayor para aquellas patologías en las que la afectación predominante es la centrolobulillar<sup>6</sup>.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial, surgió la toma de biopsias broncoscópicas a través de sondas de crioterapia, mediante la congelación del tejido sobre el que se va a obtener la muestra<sup>7</sup>.

No obstante, a la hora de determinar el diagnóstico de estas patologías y el tratamiento oportuno en cada caso, se hace necesario que estas decisiones se hagan en el marco de un comité multidisciplinar<sup>8,9</sup>.

A la hora de tratar estas enfermedades siempre está presente el paradigma inflamación-fibrosis que nos va a determinar el tratamiento a seguir en cada caso. El panal de abeja implica la destrucción y fibrosis del tejido pulmonar. Este hallazgo está presente en fases avanzadas de muchas de estas enfermedades e implicará un tratamiento basado en un antifibrótico<sup>10</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó a todos los pacientes en seguimiento por la consulta monográfica de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) del Hospital Universitario de Jaén, durante el periodo comprendido entre 2016 y 2022.

Se analizó la demora hasta la primera valoración en la consulta y hasta el inicio del primer tratamiento, así como la proporción de pacientes que requirieron un segundo tratamiento según su patología. Asimismo, se recogieron los antecedentes de exposición ambiental, el diagnóstico en la primera valoración, los patrones radiológicos en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la necesidad de realizar procedimientos invasivos, como la biopsia transbronquial (BTB) o el lavado broncoalveolar (BAL), para establecer el diagnóstico final. También se cuantificó el número anual de pacientes presentados al comité multidisciplinar de EPID.

El análisis estadístico descriptivo se realizó expresando las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes, y las variables continuas como medias. Para el análisis bivalente, la asociación entre las variables categóricas (como las exposiciones ambientales, el tipo de diagnóstico inicial, los hallazgos en la TCAR y la necesidad de BTB o BAL) se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Para la comparación de variables continuas entre múltiples grupos independientes, como la edad en función del diagnóstico de EPID, se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Por último, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para analizar la tendencia temporal del volumen de casos presentados al comité multidisciplinar a lo largo del periodo de estudio. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La cohorte de estudio incluyó un total de 89 pacientes, con una ligera predominancia femenina (58,4%;  $n = 52$ ) y una edad media de 64,55 años. En cuanto a las exposiciones y comorbilidades previas, un 37% de los pacientes eran fumadores, el 33,7% refería síntomas de reflujo gastroesofágico y el 20,2% presentaba antecedentes de contacto con aves. Las características clínicas y radiológicas basales se detallan en la **Tabla 1**.

Los patrones radiológicos más frecuentes en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) fueron la neumonía intersticial no específica (NINE) en el 33,7% de los casos ( $n = 30$ ) y la neumonía intersticial usual (NIU) en el 31,3% ( $n = 28$ ) (**Figura 1**). Se observó una fuerte asociación entre el patrón radiológico y el diagnóstico

final ( $p < 0,001$ ); concretamente, el 64,3% de los patrones NIU correspondieron a Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y el 60% de los patrones NINE a NINE idiopática. El hallazgo de panalización se asoció significativamente a los diagnósticos de FPI y neumonía intersticial con características de autoinmunidad (IPAF) frente a otras etiologías ( $p < 0,001$ ) (**Figura 2**).

Tabla 1. Variables.

Variable	Frecuencia (n) / Media	Porcentaje (%) / RIC*
Edad (años)	64,55	-
Sexo		
Mujeres	52	58,4%
Hombres	37	41,6%
Hábitos y exposiciones		
Fumadores	33	37,0%
Síntomas de reflujo (ERGE)	30	33,7%
Contacto con aves	18	20,3%

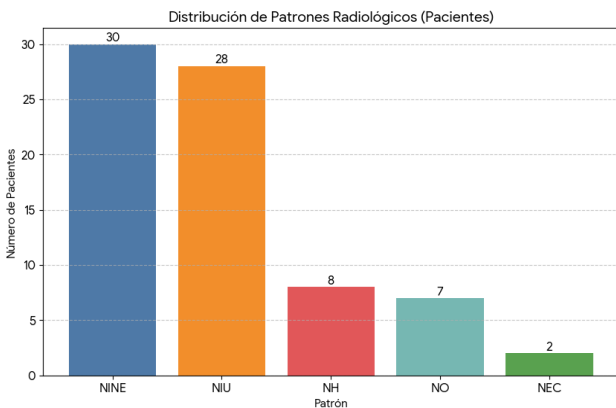


Figura 1. Distribución de Patrones Radiológicos (Pacientes).

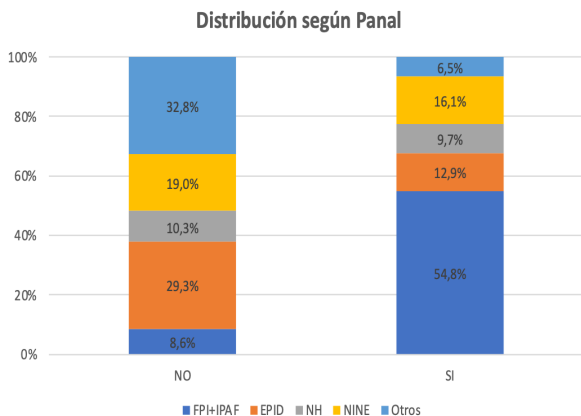


Figura 2. Distribución según Panal.

El análisis bivariante mostró diferencias significativas en la distribución por sexos según la patología. La FPI y la neumonitis por hipersensibilidad (NH) fueron más frecuentes en varones ( $p = 0,023$  y  $p = 0,005$ , respectivamente), mientras que la NINE predominó en el sexo femenino ( $p = 0,005$ ) (**Figura 3**). Asimismo,

los pacientes con FPI presentaron una edad media significativamente mayor que aquellos con EPID de causa autoinmune (70,16 vs. 61,29 años;  $p = 0,041$ ).

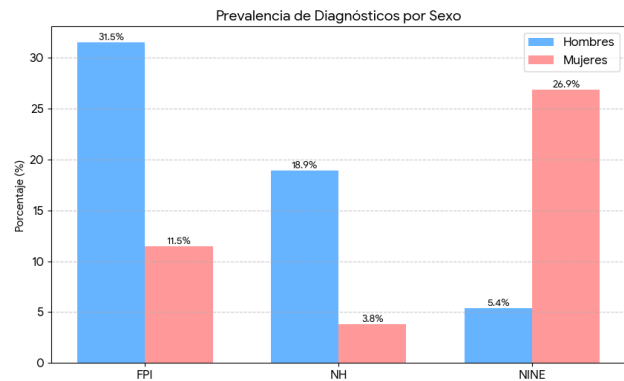


Figura 3. Prevalencia de Diagnósticos por Sexo.

Para alcanzar el diagnóstico, se requirió la realización de biopsia transbronquial (BTB) en 26 pacientes y lavado broncoalveolar (BAL) en otros 26, realizándose la mayoría de estos procedimientos (73,1%) en el grupo de "otras EPID". Aunque no se encontró relación global entre el diagnóstico final y la necesidad de BTB o BAL ( $p = 0,105$ ), en el subgrupo de pacientes con NH la realización de BAL fue significativamente más frecuente ( $p = 0,007$ ), fuertemente ligado a la exposición previa a aves ( $p < 0,001$ ) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Parámetros clínicos y evolutivos valorados durante el estudio.

Parámetro clínico / Evolutivo	Valor
<b>Tiempos de demora (medias)</b>	
Diagnóstico inicial hasta 1ª visita	6,17 meses
1ª visita hasta primer tratamiento	17,17 días
1º tratamiento hasta 2º tratamiento	100,78 días
<b>Procedimientos invasivos requeridos</b>	
Biopsia Transbronquial (BTB)	26 (29,2%)
Lavado Broncoalveolar (BAL)	26 (29,2%)
<b>Evolución y morbimortalidad</b>	
Derivación a trasplante pulmonar	7 (7,9%)
Mortalidad global	12 (13,6%)
Tiempo medio diagnóstico-fallecimiento	2,33 años
<b>Presentación en Comité Multidisciplinar</b>	35 (40,7%)

El tiempo medio desde el diagnóstico inicial hasta la primera valoración en la consulta monográfica fue de 6,17 meses, con un inicio de tratamiento temprano establecido en una media de 17,17 días tras dicha primera visita. En los casos que requirieron intensificación terapéutica, el tiempo medio hasta la instauración de una segunda línea fue de 100,78 días. En cuanto al enfoque farmacológico, el uso de terapia antifibrótica varió significativamente según la etiología; su prescripción fue mayor en los pacientes con FPI en comparación con aquellos con EPID

de causa autoinmune ( $p < 0,01$ ). Durante el periodo de estudio, la mortalidad global de la serie se situó en un 13,6%, con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el éxitus de 2,33 años. Un 7,9% de los pacientes requirió derivación para valoración de trasplante pulmonar. Finalmente, 35 pacientes (40,7%) fueron presentados al comité multidisciplinar de EPID, observándose una tendencia de evaluación variable a lo largo de los años (**Tabla 2**).

## DISCUSIÓN

El presente estudio refleja la realidad asistencial y el manejo clínico en una consulta monográfica de EPID. Nuestros resultados principales evidencian una alta prevalencia de patrones radiológicos NINE y NIU, una clara diferenciación demográfica según la etiología subyacente y, de manera destacable, apoyada por una consolidación progresiva del comité multidisciplinar.

Las características basales de nuestra cohorte concuerdan con los registros nacionales e internacionales previos<sup>11</sup>. Hemos constatado un predominio estadísticamente significativo de la FPI en varones de mayor edad, mientras que la NINE fue más frecuente en mujeres, reflejando el comportamiento clásico de las EPID asociadas a patología autoinmune<sup>11</sup>. Asimismo, la fuerte asociación observada entre la neumonitis por hipersensibilidad (NH), la exposición avícola y la mayor indicación de lavado broncoalveolar (BAL) en este subgrupo, subraya la importancia de una anamnesis exhaustiva y respalda las recomendaciones de las guías clínicas actuales para el diagnóstico de la NH<sup>12</sup>.

El valor predictivo de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) queda patente en nuestra cohorte. La asociación altamente significativa entre el hallazgo de panalización y los diagnósticos de FPI e IPAF reafirma a la TCAR como el pilar diagnóstico no invasivo fundamental<sup>7</sup>. El hecho de que las técnicas invasivas (BTB y BAL) se reservaran mayoritariamente para el grupo de "otras EPID" demuestra una optimización de los recursos y una adecuación a los algoritmos diagnósticos, evitando pruebas de riesgo en pacientes con patrones radiológicos definitivos de NIU.

El análisis de la gestión asistencial fue uno de los puntos fuertes de nuestro estudio. El tiempo de demora hasta el primer tratamiento (media de 17 días tras la primera visita) refleja una alta eficiencia de la consulta monográfica. Respecto al abordaje farmacológico, la prescripción significativamente mayor de terapia antifibrótica en pacientes con FPI respecto a las EPID de causa autoinmune es coherente con las indicaciones terapéuticas aprobadas y financiadas de forma

mayoritaria durante el periodo de estudio (2016-2022)<sup>13</sup>. Además, la tendencia creciente en la presentación de casos al comité multidisciplinar refleja la adopción del gold standard en el manejo de estos pacientes, un factor que la literatura asocia a mayor precisión diagnóstica y mejor pronóstico<sup>14</sup>.

## CONCLUSIÓN

Este estudio presenta las limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y unicéntrico, así como un tamaño muestral que, aunque representativo para una consulta monográfica de nuestra área, impide generalizar algunos hallazgos. No obstante, su principal fortaleza radica en mostrar datos de práctica clínica real, aportando información valiosa sobre la supervivencia y la gestión de tiempos. La centralización del manejo de las EPID a través de consultas monográficas y la evaluación sistemática mediante comités multidisciplinarios resultan fundamentales en la práctica clínica diaria. Los datos de nuestra cohorte demuestran que este enfoque protocolizado permite optimizar la indicación de técnicas diagnósticas invasivas y garantiza una alta eficiencia en los tiempos de demora, facilitando un inicio terapéutico precoz y adecuado al perfil del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marlies Wijnenbeek, Atsushi Suzuki, Toby M Maher. Interstitial lung diseases. *Lancet*, The, 2022; 400(3): 769-786.
2. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019; 8(12).
3. Atefano Palmucci, Federica Roccasalva, Silvia Puglisi et al. Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review. *Insights into imaging* 5; 347-364 (2014). DOI 10.1007/s13244-014-0335-3.
4. Staats P, Kligerman S, Todd N et al. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2015; 211:55-61.
5. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *American journal of respiratory and clinical care medicine*. 2012; 185(9): 1.004-14.
6. Fraire AE, Cooper SP, Greenberg SD et al, Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest*. 1992; 102(3): 748-52.
7. Raghu G, Remy-Jardin M. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/ JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(9): e18-e47.
8. Larsen BT SM, Elicker BM, Fernandez JM et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141: 901-15. 2.
9. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21(8): 1.438-1.444.

10. Kerri A Johansson, Nazia Chaudhuri, Ayadeji Adegunsoye et al. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions. *Lancet*, The, 2021; 398(10.309): 1.450-1.460.
11. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Manual de consulta en las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. 1ª ed. Barcelona: SEPAR; 2024.
12. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025; 66(6): 2500158.
13. Romero Ortiz AD et al. Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain. *BMJ Open Respir Res*. 2024; 11(1): e001687.
14. Hambly N. Interstitial Lung Disease in 2025: Updated Classification, Precision Diagnostics, and Expanding Therapeutic Frontiers. *Can Respir Today*. 2025; 1(3).

## AGRADECIMIENTOS

Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental de Jaén (FIBAO).

Servicio de Neumología del Hospital universitario de Jaén.

## PAPEL DEL CALCIFEDIOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

M. Entrenas Castillo<sup>1,2,3</sup>, L.M. Entrenas Costa<sup>4</sup>, B. Jurado Gámez<sup>1,2,3</sup>, C. Muñoz Corroto<sup>1</sup>, C. Gómez Rebollo<sup>1</sup>, E. Mira Padilla<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Gestión clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba.

<sup>4</sup>Hospital Quirón Salud, Córdoba.

Premio a la mejor Tesis Doctoral leída en el año 2026, entregado en el 52º Congreso Neumotur

**Palabras clave:** COVID-19, Calcifediol, Glucocorticoides, SARS-CoV-2, Tratamiento del COVID-19, Vitamina D.

THE ROLE OF CALCIFEDIOL IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

**Keywords:** COVID-19, Calcifediol, Glucocorticoids, SARS-CoV-2, Treatment of COVID-19, Vitamin D.

### INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 es el mayor desafío al que se ha enfrentado la medicina moderna y los sistemas de salud pública del mundo<sup>1</sup>. A pesar de la implementación de medidas higiénicas y programas de vacunación a gran escala, la morbilidad y mortalidad por COVID-19 se han mantenido elevadas<sup>2</sup>.

La aparición de nuevas variantes con mayor poder infeccioso es motivo de preocupación<sup>3</sup>. Además, la eficacia de las vacunas disponibles, con cobertura poblacional insuficiente<sup>4</sup>, puede ser menor, especialmente frente a las nuevas variantes<sup>5</sup>.

Por lo tanto, sería deseable profundizar en el conocimiento de la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2, para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis de la COVID-19. Es necesario desarrollar nuevas opciones terapéuticas, o bien optimizar el reposicionamiento de medicamentos ya aprobados para su uso en humanos para otras indicaciones<sup>6</sup>, como el uso de calcifediol, una prohormona del sistema endocrino de la vitamina D (VDES), que tiene potenciales acciones útiles para el tratamiento de COVID-19<sup>7-9</sup> que revisamos a continuación.

### METODOLOGÍA

Para esta revisión, se realizó una búsqueda en PubMed con las palabras clave "calcifediol & COVID-19". Tras revisar los artículos, se incluyeron exclusivamente los que evaluaban calcifediol y no otros compuestos y publicados desde 2020.

### COVID-19

El responsable de la enfermedad COVID-19 es el virus SARS-CoV-2, un virus envuelto en ARN monocatenario de sentido positivo de gran tamaño (26 a 32 Kb)<sup>10</sup>. Su espectro clínico es muy variable<sup>11</sup>. Los estudios epidemiológicos demuestran que la mayoría de los pacientes infectados (hasta el 80%) son asintomáticos, o solo muestran síntomas muy leves durante la fase aguda de la infección. El 20% evoluciona a una sintomatología grave, desarrollando el 5% un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por la aparición de una reacción inflamatoria que explica el fallo multiorgánico sin que se haya podido demostrar que la causa sea la acción directa del virus<sup>12,13</sup>.

La gravedad de la enfermedad se relaciona con la disregulación de la respuesta innata<sup>14</sup> y se caracteriza por un retraso, disminución o, incluso, ausencia de la respuesta del interferón I (IFN  $\alpha/\beta$ ) y III (IFN  $\lambda$ ) inducida por el SARSCov-2. Estos fenómenos son seguidos por una potente respuesta inflamatoria con gran producción de citoquinas inflamatorias, reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y macrófagos) y daño tisular, predominantemente en el pulmón<sup>15,16</sup>, pero no circunscritos a este órgano.

La respuesta fisiopatológica a la infección comienza en la célula tras la replicación viral<sup>17</sup>. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), característicos de los genomas virales, son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones endosomales / lisosomales intracelulares (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 8<sup>17</sup>. Los virus también pueden ser reconocidos por sensores de ARN citosólico. Por otra parte, la respuesta primaria de diferenciación mielóide 88 (MyD88)<sup>18</sup> pone en marcha varias cascadas de señalización intracelular, que

Recibido: 21.01.2026 Aceptado: 20.02.2026

Dra. Marta Entrenas Castillo  
marenca@gmail.com

implican la activación de un número limitado de factores de transcripción, incluidos los factores reguladores de interferón (IRF), la proteína activadora del complejo del factor de transcripción dimérico 1 (AP-1) y el factor nuclear-kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) originando la activación de dos programas antivirales celulares<sup>19</sup>. El primero activa las defensas antivirales celulares y está mediado por la inducción transcripcional de IFN I y III. El segundo implica el reclutamiento y la coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos regulados principalmente por la secreción de citoquinas y quimiocinas, que involucran a células residentes en los tejidos afectados<sup>19</sup>.

Los coronavirus han desarrollado mecanismos para evadir la detección y la orientación de la respuesta del huésped<sup>20</sup> que facilitan una replicación más activa y eficiente en el pulmón. En ellos se basa la capacidad de obstaculizar la vía del IFN potenciando la gravedad de la COVID-19<sup>14,21</sup>.

Las células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por SARS-CoV-2 secretan una serie de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias que desregulan aún más la respuesta inmune innata y atraen células inflamatorias, incluidos neutrófilos, monocitos y macrófagos, al tiempo que sensibilizan a las células T para la apoptosis. En consecuencia, se produce una apoptosis del epitelio pulmonar y el endotelio, lo que conlleva una rotura significativa de la barrera epitelial micro vascular y alveolar, originando extravasación vascular y edema alveolar<sup>22</sup>. Este proceso inmunopatológico es común para las infecciones de los coronavirus, originando el desarrollo del SDRA y la disfunción multiorgánica extrapulmonar en pacientes con COVID-19<sup>23,24</sup>, siendo el mecanismo similar a otros procesos que afectan directa o indirectamente al pulmón y que también desencadenan el SDRA, como la sepsis de cualquier etiología<sup>25</sup>. Además, cabe destacar que la expresión de citoquinas inflamatorias no difiere entre estos procesos<sup>26</sup>.

#### SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D. CALCIFEDIOL

En la literatura científica, en los medios de comunicación e incluso en la práctica clínica convencional, se incluyen bajo el término ambiguo de "vitamina D" a una serie de compuestos químicos diferentes: colecalciferol (vitamina D3), ergocalciferol (vitamina D2), calcifediol (25-hidroxivitamina D3), calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D3) y, a veces, incluso análogos de estos<sup>27</sup>. Esta designación conduce no solo a errores importantes de nomenclatura, sino aún peor, a la idea errónea de que los diversos compuestos pueden ser intercambiables para fines de suplementación o tratamiento<sup>28</sup>. Ahora sabemos que no es una vitamina, pero seguimos llamándola así por costumbre y consenso tácito. En realidad, es un nutriente

umbral, parte de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D, similar a otras hormonas esteroideas<sup>29</sup>.

El colecalciferol, o vitamina D3, se produce en la piel por transformación fotoquímica del 7-dehidrocolesterol (7DHC), pero es totalmente inactivo. Para llegar a convertirse en la hormona activa del sistema (calcitriol), requiere dos hidroxilaciones secuenciales en la posición 25 y 1 $\alpha$ . La primera tiene lugar en el hígado, principalmente por la enzima microsomal CYP2R1, para formar 25-hidroxivitamina D (25OHD3) o calcifediol. La segunda, gracias a la enzima CYP27B1 tiene lugar en el túbulo proximal del riñón, pero también en muchos otros tipos de células (piel, células inmunes, pulmón, células óseas, placenta, etc.)<sup>30</sup>.

Clásicamente, se creía que la CYP2R1 se expresaba constitutivamente. Por lo tanto, se pensó que la producción de 25OHD3 dependía principalmente del sustrato, de modo que el 25OHD3 sérico reflejaría el suministro general de vitamina D. Sin embargo, la 25-hidroxilasa hepática principal (CYP2R1) y la actividad global están sujetas a un control estricto de señales metabólicas inducidas por el ayuno, la diabetes o la exposición a altas dosis de glucocorticoides y mecanismos adicionales<sup>31</sup>.

El calcifediol (25OHD3) constituye la prohormona y piedra angular del VDES. Tiene una vida media larga (2 - 3 semanas) y una mayor concentración. Existe un consenso universal de que la medición de la concentración total circulante de 25OHD3 constituye un biomarcador robusto y fiable del estado nutricional del VDES<sup>32</sup>, utilizado por las autoridades sanitarias y las sociedades científicas para establecer el estado de normalidad, la definición de deficiencia de "vitamina" D y los grados de insuficiencia sobre los que establecer valores dietéticos de ingesta de referencia, así como el monitoreo poblacional de la deficiencia, insuficiencia o exceso<sup>33</sup>.

El calcifediol es el sustrato esencial para la síntesis del calcitriol por la 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) en las células tubulares renales, pero también en células de múltiples tejidos, órganos y sistemas, como piel, glándula paratiroides, mama, colon, próstata, pulmón, así como en las células del sistema inmune y hueso, para obtener sus acciones auto/paracrinas.

El VDES utiliza la enzima ubicua 24-hidroxilasa (CYP24A1), tanto en el riñón (a través del control endocrino) como en otras células y tejidos, para formar, a partir de la 25-hidroxivitamina D3, 1,25-dihidroxivitamina D3.

El calcitriol se une con alta afinidad al receptor de vitamina D (VDR), un factor de transcripción nuclear presente en células de múltiples órganos y sistemas, que determina la acción endocrina sistémica y auto/paracrina del VDES<sup>34</sup>.

La acción principal del VDES es la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo y la adecuada salud y mineralización del esqueleto<sup>34</sup>. Sin embargo, estudios experimentales sugieren que la señalización del VDES tiene muchas acciones extraesqueléticas. Estas incluyen la regulación de la proliferación celular, la función inmune y muscular, la diferenciación y reproducción de la piel, así como las propiedades vasculares y metabólicas. A partir de estudios observacionales en humanos, el estado deficiente de 25OHD3 se asocia con casi todas las enfermedades predichas por estas acciones extraesqueléticas<sup>30</sup>.

Las células del sistema inmune son un objetivo del VDES y el calcitriol regula las vías de señalización metabólica y múltiples citoquinas cruciales del sistema inmune tanto innatas como adaptativas<sup>34</sup>. La síntesis local de calcitriol, a partir de calcifediol, en macrófagos alveolares, células dendríticas, linfocitos<sup>35</sup>, así como en el epitelio de células broncoalveolares y células endoteliales pulmonares, puede ser responsable, de manera autocrina o paracrina, de muchos de los efectos inmunológicos y extraóseos del VDES<sup>34</sup>. El VDES también está involucrado en la regulación funcional del sistema cardiovascular<sup>36</sup> y, a través de varias vías, en los mecanismos de coagulación<sup>37</sup>.

Desde el comienzo de la pandemia, se ha propuesto un posible vínculo entre un estado deficiente de 25OHD3, la infección por COVID-19 y la gravedad de la misma<sup>7</sup>, lo que ha generado multitud de publicaciones.

### **MECANISMOS QUE ENLAZAN EL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D CON EL COVID-19**

Previa a la irrupción de la COVID-19, se disponía de bibliografía vinculando el estado sérico de 25OHD3 con las infecciones del tracto respiratorio superior<sup>9</sup>, indicando un mayor riesgo de infección en los pacientes que tenían los niveles séricos bajos<sup>38</sup>.

La regulación de la función inmune innata y adaptativa por parte del VDES también ha sido ampliamente revisada<sup>38</sup>, mientras que la señalización del VDES puede proporcionar efectos beneficiosos sobre la COVID-19 por varios mecanismos<sup>7</sup>:

#### **SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE**

**Inmunidad innata:** la mayoría de las células del aparato respiratorio implicadas en la respuesta innata expresan constitutivamente el gen que codifica el VDR, con alta expresión basal de 1  $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1)<sup>39</sup>.

Las respuestas a la activación intracrina del VDES incluyen la inducción de la catelicidina AMP (cAMP) y la  $\beta$ -defensina (DEFB4), así como la modulación de la autofagia. Esto tiene como consecuencia una mejor defensa contra las infecciones virales<sup>40</sup>. La catelicidina no solo tiene un potente potencial profiláctico y terapéutico en COVID-19 como inhibidor de la unión viral a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ECA2, sino que también modula la inflamación local y la migración e infiltración de leucocitos, reduciendo la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en la lesión pulmonar aguda. Además, activa la expresión de interferón I, que es crítico en la infección por SARS-CoV-2, todo lo cual es beneficioso para mitigar la tormenta de citoquinas que sigue a la infección por SARS-CoV-2.

El calcitriol generado a partir del calcifediol también estimula la autofagia viral, actuando sobre varias dianas<sup>41</sup>, por lo tanto, los mecanismos de autofagia pueden ser sensibles a los cambios en los niveles séricos de 25OHD3.

La barrera epitelial es la primera línea de defensa para proteger físicamente al huésped contra patógenos. La estimulación del VDR juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y la integridad de la barrera epitelial en múltiples órganos, al preservar la integridad de los complejos de unión<sup>42</sup>. Lo mismo se ha observado en el epitelio pulmonar, donde la delección del VDR conduce a la destrucción de proteínas de unión oclusivas y adherentes, lo que origina una reducción de las mismas y compromete la integridad de la barrera pulmonar<sup>43</sup>. Estos datos indican que el VDES tiene potencial terapéutico para contribuir a la prevención o resolución del SDRA, que se asocia con un daño significativo a la barrera epitelial alveolar.

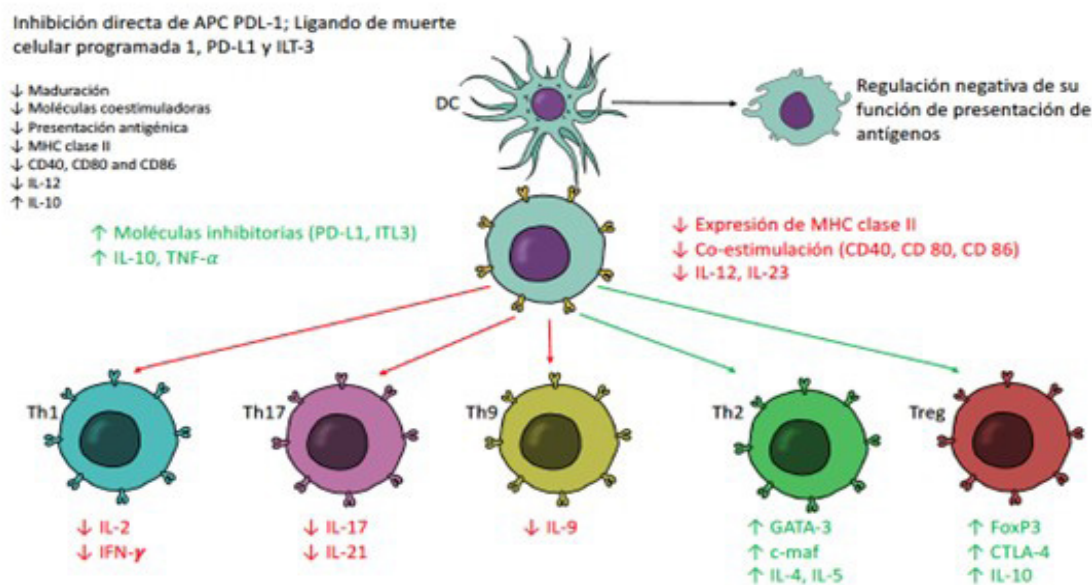
El elemento limitante de este mecanismo de defensa es la necesidad de una disponibilidad adecuada de calcifediol en el momento de la infección. Los niveles séricos de 25OHD3 varían con un ritmo estacional, con menor disponibilidad en los meses de invierno y primavera, estando sujetos a muchos otros factores que limitan de manera importante su disponibilidad<sup>44</sup>. Los niveles séricos superiores a 40 ng/ml se han propuesto como apropiados para objetivos de salud distintos de la salud ósea y la homeostasis del calcio<sup>45</sup>.

**Inmunidad adaptativa:** la tormenta de citoquinas y quimiocinas es uno de los aspectos fisiopatológicos más

devastadores de la infección por SARS-CoV-2. Consiste en la activación exagerada de la vía inmune adaptativa, con una secreción exuberante de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, debido a la desregulación del sistema inmune innato<sup>46</sup>. Aunque no se ha demostrado específicamente para el SARS-CoV-2, el VDES desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta proinflamatoria.

El calcitriol producido localmente puede cambiar drásticamente el estado inmune de un estado proinflamatorio a uno tolerogénico, suprimir la proliferación de linfocitos T y modular la producción y diferenciación de citoquinas con diversos efectos en diferentes subconjuntos de linfocitos T<sup>47</sup> y puede contribuir a minimizar la crisis de citoquinas y quimiocinas en la COVID-19. El calcitriol disminuye la expresión y secreción de varias citoquinas (IL-6, IL-12 e IL-23) junto con un aumento de IL-10, una citoquina tolerogénica, y estimula la inducción de células T reguladoras (Tregs) mediada por la inducción del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y el TNF $\alpha$ <sup>48, 49</sup>. El efecto directo del calcitriol variará en intensidad, dependiendo del grado de activación de las células, ya que la intensidad de activación modula la concentración del VDR. El efecto global se resume en la

**Figura 1.**



**Figura 1:** Actividad inmunomoduladora del VDES.

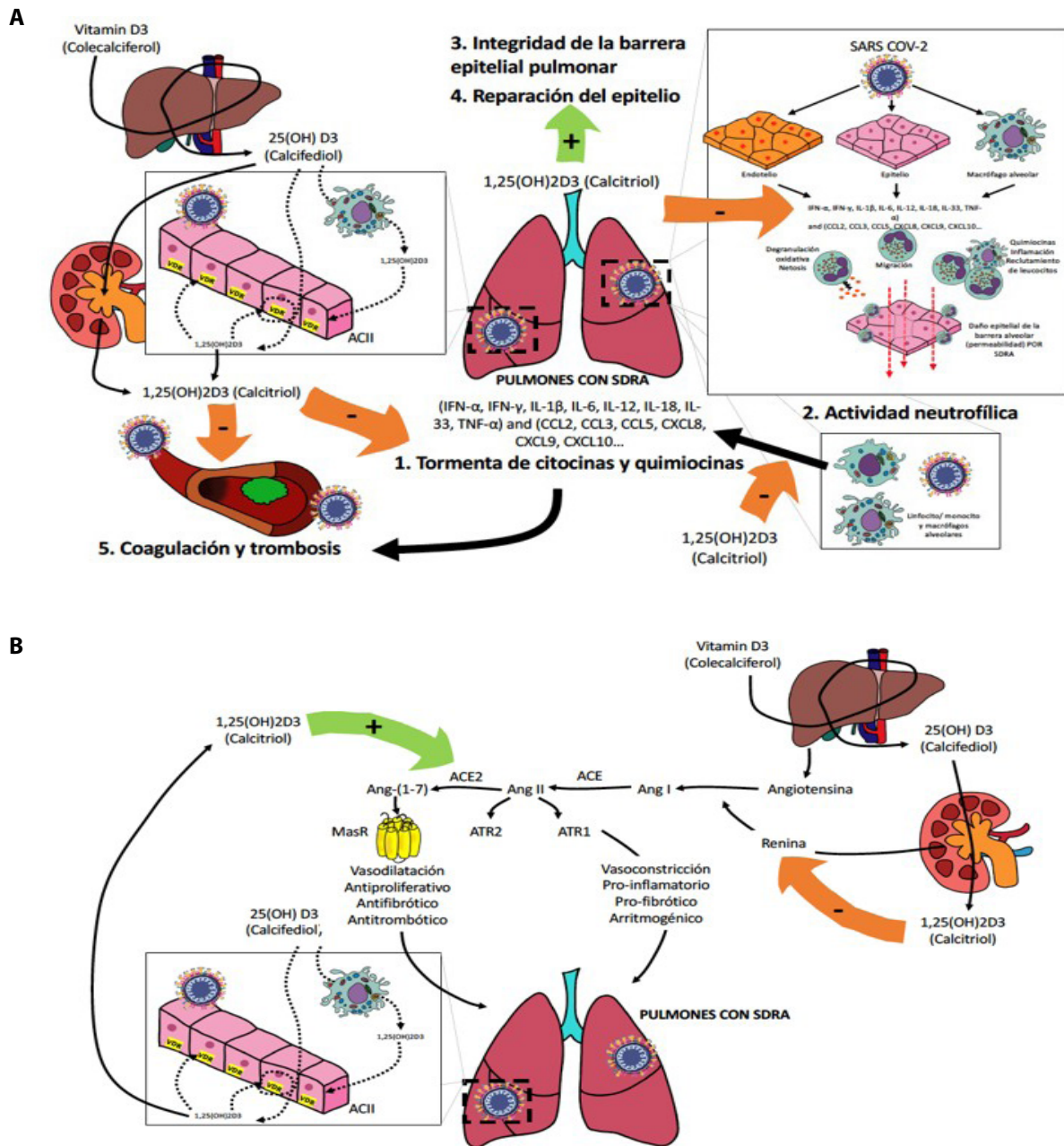
La célula dendrítica (DC) activada y los linfocitos tienen la capacidad de formar calcitriol a partir del calcifediol circulante. El calcitriol formado ejerce sus efectos a través del VDR sobre células presentadoras de antígeno (APC) / células dendríticas (DC) y linfocitos T. El efecto es una regulación al alza de la inhibición directa de la DC y una regulación a la baja de la presentación del antígeno. En los linfocitos T, el efecto directo consiste en una inducción de linfocitos Thelper-2 (Th2) y linfocitos T reguladores (Tregs) (flechas verdes), junto con una regulación descendente de los linfocitos Thelper-1 (Th1), Thelper-17 (Th17) y Thelper-9 (Th9)-linfocitos (flechas rojas).

Abreviaturas: APC = célula presentadora de antígeno; DC = célula dendrítica; células T ingenuas MHC = complejo de histocompatibilidad de membrana; grupo de diferenciación (CD) 80 = CD86 (moléculas coestimuladoras) y CD54 (molécula de adhesión); PD-L1 = ligando de muerte programada 1; ILT-3 = transcripción similar a la inmunoglobulina, linfocitos T; TH1 = T ayudante 1; TH2 = T ayudante 2; TH17 = T ayudante 17; Treg = célula T reguladora; IL = interleucina; TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; FoxP3 = Forkhead box P3 (gen maestro que controla el desarrollo y la función de las células reguladoras); CTLA-4 = Ag-4 asociado a linfocitos T citotóxicos).

En la misma línea, la activación del VDR en las células B mejora su apoptosis<sup>50</sup> y dificulta la generación de células plasmáticas, modulando la producción de anticuerpos por las células plasmáticas y aumenta la producción de IL-10 también por las células B<sup>51</sup>, proporcionando un efecto inmunorregulador mejorado. Además, reduce la activación de las células T por las células B (al regular negativamente la expresión de CD86 y al aumentar la regulación de CD74)<sup>52</sup>.

#### SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAAS)

El VDES es un potente regulador negativo de RAAS, que es de suma importancia en el desarrollo de la COVID-19 grave al contribuir significativamente al SDRA y su mantenimiento. La activación del VDR regula negativamente la ECA1 (y sus consecuencias proinflamatorias), pero también regula positivamente la ECA2 al disminuir la actividad del RAAS, tanto sistémicamente como en el riñón (**Figuras 2A y 2B**).



**Figura 2 A y 2 B:** Contribución del VDES a la reducción del SDRA.

El sistema endocrino de vitamina D contribuye a la reducción del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y clínicas relacionadas en la COVID-19. El receptor de vitamina D (VDR) y las enzimas del sistema endocrino de la vitamina D se expresan en monocitos, macrófagos, granulocitos y linfocitos activados y en células epiteliales bronco alveolares. La disponibilidad de 25OHD3 (calcifediol) es esencial para sintetizar 1,25(OH)2D3 (calcitriol), a través de su acción endocrina, auto/paracrina sobre el VDR.

A:(1) disminuye la intensidad de la tormenta de citoquinas y quimiocinas; (2) modula la actividad de los neutrófilos; (3) mantiene la integridad de la barrera epitelial pulmonar; (4) estimula la reparación epitelial y (5) disminuye directa e indirectamente el riesgo de hipercoagulabilidad y trombosis pulmonar o sistémica.

B:Es un potente regulador negativo del RAAS, inhibiendo la renina y la cascada ACE/angiotensina II/AT1R e induciendo la actividad del eje ACE2/angiotensina-(1-7), contribuyendo a disminuir la intensidad del SDRA en todos sus aspectos, tras la infección por SARS-CoV-2.

Abreviaturas: A) SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; IFN-α, IFN-γ = interferón gamma α y γ; IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33 = interleucina-1β, 6, 12, 18, 33; TNF-α = factor de necrosis tumoral α; TGFβ = factor de crecimiento transformante α y β; CCL2, CCL3, CCL5 Quimiocina = Ligando 2, 3, 5 del motivo C-C; CXCL8, CXCL9, CXCL10 = C-X-C (ligando 8, 9, 10 del motivo quimiocina). B) ACII = células cuboidales alveolares tipo II; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; Ang I = angiotensina I; Ang II = angiotensina II; Ang-(1-7) = angiotensina 1-7; MasR = receptor acoplado a proteína G Mas; AT1R y AT2R = receptores 1 y 2 de angiotensina II. Modificado de Quesada-Gómez y cols.<sup>92</sup>.

El calcitriol inhibe la expresión de renina, ECA y angiotensina II, induciendo los niveles de ECA2 en el distrés respiratorio<sup>53</sup>. La estimulación del VDR puede atenuar la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacárido, al menos parcialmente, al inducir la actividad del eje ECA2/angiotensina - (1-7) e inhibir la renina y la cascada ECA/angiotensina II/receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R)<sup>53</sup>.

#### SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y COAGULACIÓN

La inflamación intensa y la activación del RAAS alteran la cascada de coagulación. En combinación con la infección de células endoteliales, da como resultado un estado protrombótico como el encontrado en las infecciones por SARS-CoV-2, la formación de coágulos de fibrina intraalveolares o sistémicos y las complicaciones trombóticas, hallazgos destacados en pacientes con COVID-19<sup>13</sup>.

El VDES juega un papel importante como agente antiinflamatorio y antitrombótico: el calcitriol (i) inhibe la respuesta inflamatoria de las células T efectoras al inhibir la maduración y la actividad de las células dendríticas de una manera dependiente de VDR; (ii) activa la producción antiinflamatoria de IL-10 en células T/B; (iii) regula a la baja TNF, IL-6, NF- $\kappa$ B y MCP-1, activando el péptido antimicrobiano catelicidina en macrófagos; (iv) regula a la baja el IFN $\gamma$ , IL-17 e IL-21 en las células T; (v) regula al alza los anticoagulantes naturales trombomodulina (TM) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), desactivando el factor tisular (TF) y reduciendo así la hipercoagulabilidad; y (vi) regula a la baja los anticoagulantes naturales trombomodulina (TM) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), desactivando el factor tisular (TF) y, por lo tanto, reduciendo la hipercoagulabilidad<sup>54</sup>.

Varios estudios clínicos confirman los efectos antitrombóticos del VDES. Los estudios observacionales en humanos revelaron una asociación entre los niveles bajos de 25OHD3 y el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos profundos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico<sup>55</sup>. Por otro lado, se encontró una asociación positiva significativa entre los niveles séricos de 25OHD3 (> 20 ng/ml) y el inhibidor de la vía TF (TFPI), un inhibidor dual de la coagulación al unirse tanto al complejo TF/Factor VIIa como al Factor Xa.

#### SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y FIBROSIS

La activación del sistema RAAS induce fibrosis pulmonar en modelos animales, siendo comúnmente aceptado como un factor patogénico importante en la fibrosis pulmonar<sup>56</sup>. Tanto la deficiencia crónica de calcifediol como los ratones VDR-KO, que activan el RAAS<sup>57</sup>, conducen a más angiotensinógeno convertido en

angiotensina I. Es importante destacar que la angiotensina II puede, a través de varias vías, exacerbar las afecciones fibroproliferativas, como la fibrosis pulmonar<sup>58</sup>.

El calcitriol atenúa la activación de las vías de señalización de TGF- $\beta$  en las células epiteliales pulmonares humanas y regula a la baja la expresión de fibronectina y colágeno, inhibiendo así la transdiferenciación de las células epiteliales pulmonares estimuladas en miofibroblastos<sup>59</sup>. El calcitriol y el calcifediol suprimen la fibrosis pulmonar inducida al actuar sobre el sistema renina-angiotensina local en los pulmones<sup>60</sup>.

Por lo tanto, desde una perspectiva mecanicista, hay buenas razones para postular que los metabolitos del VDES pueden tener un papel modulador crítico en la fase hiperinflamatoria posterior de la COVID-19. La activación de la vía de señalización del VDR puede generar efectos beneficiosos al disminuir la tormenta de citoquinas/quimiocinas, produciendo un cambio de un fenotipo Th1 y Th17 hacia respuestas inmunes adaptativas con un fenotipo Th2 amplificado; regulando el sistema renina-angiotensina-bradiquinina; modulando la actividad de los neutrófilos y manteniendo la integridad de la barrera epitelial pulmonar; estimulando la reparación epitelial y disminuyendo directa e indirectamente el aumento de la coagulabilidad y la tendencia protrombótica asociada con COVID-19 grave y sus complicaciones.

#### NIVELES CIRCULANTES DE 25-OH-VITAMINA-D E INCIDENCIA Y GRAVEDAD DEL COVID-19

Desde los primeros meses de la pandemia, se han publicado muchos estudios epidemiológicos y de asociación que investigan la relación entre los niveles circulantes de 25OHD3 y los resultados de la infección por SARS-CoV-2. La mayoría relacionan la incidencia, gravedad y mortalidad de la COVID-19. La mayoría de las publicaciones, pero no todas, encuentran una asociación del mal pronóstico con niveles disminuidos de 25OHD3. No hay razones claras para tal discrepancia, pero esto podría estar relacionado con la heterogeneidad de los pacientes, la gravedad de la enfermedad o la interpretación de la gravedad utilizada por cada autor en el momento del estudio, así como el objetivo del estudio (ingreso, supervivencia, muerte, necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos, etc.). Además, la mayoría de los estudios son observacionales y no corrigen diversas comorbilidades, midiendo los niveles circulantes de 25OHD3 en el momento de la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, dado el gran componente inflamatorio de la enfermedad, no se puede descartar por completo la posibilidad de causalidad inversa en la reducción de los niveles totales de 25OHD3.

Varios metaanálisis<sup>61-63</sup> de tamaño muestral pequeño, con restricciones variables según la calidad del estudio, han examinado los datos publicados que relacionan el estado de 25OHD3 con el riesgo o la gravedad (ingreso en la UCI y mortalidad) de las infecciones por COVID-19, y muestran consistentemente que los niveles más bajos de 25OHD3 se asocian con una mayor susceptibilidad del paciente a la infección, tasas más altas de ingresos hospitalarios, estancias hospitalarias más largas, mayor necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos, junto con una mayor mortalidad por COVID-19. Los análisis de subgrupos basados en diferentes puntos de corte para definir la deficiencia de vitamina D, las ubicaciones geográficas de los estudios y la latitud también mostraron tendencias similares<sup>64</sup>.

El mayor de estos estudios se publicó en diciembre de 2021 e incluyó 54 estudios clínicos, con un total de 1.403.715 pacientes, en los que se analizó la relación entre el estado de 25OHD3, la infección y los resultados de la COVID-19<sup>64</sup>. Este análisis proporciona evidencia consistente de que los niveles bajos de 25OHD3 se asocian con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, gravedad (necesidad de hospitalización o UCI) y mortalidad, independientemente del punto de corte elegido en la evaluación [deficiencia grave (<10 ng / ml), deficiencia (<20 ng/ml) e insuficiencia (<30 ng/ml)]. Los conjuntos de datos descritos proporcionan pruebas sólidas de que un nivel bajo de 25OHD3 es un predictor del resultado clínico y no solo un efecto secundario de la infección. Los autores afirman que sus datos sugieren que los niveles séricos de 25OHD3 superiores a 30 ng/ml son necesarios para minimizar la carga clínica de la infección por coronavirus SARS-CoV-2<sup>64</sup>.

Finalmente, un metaanálisis reciente de Borsche y cols.<sup>65</sup>, identifica la tasa de mortalidad por Covid-19 con niveles séricos de 25OHD3, antes del ingreso o el día del ingreso hospitalario, a partir de estudios observacionales con análisis de regresión que sugieren, especulativamente, que el punto teórico de mortalidad cero está en niveles séricos de 25OHD3 de aproximadamente 50 ng/ml.

#### TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL PARA EL COVID-19

En los últimos años, existe un interés creciente sobre los estudios que confirman el papel del sistema endocrino de la vitamina D en una serie de efectos extraesqueléticos. Posiblemente, esta información ha llevado a una creencia muy extendida entre los especialistas, los medios de comunicación, los pacientes y la población en general de que la suplementación de manera indiscriminada de la mayoría de la población con vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) es una opción terapéutica adecuada y

deseable debido a sus beneficios para la salud, generando así múltiples hipótesis y ensayos clínicos aleatorizados<sup>66</sup>.

La evidencia disponible revisada sugiere que la estimulación del VDR, mientras se mantiene un estado sérico óptimo de 25OHD3, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 puede reducir significativamente el riesgo de SDRA y la clínica de COVID-19, con posibles efectos beneficiosos sobre la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos, así como las muertes en el curso de la enfermedad. En este sentido, un estudio sobre la reutilización sistemática de medicamentos aprobados para otras indicaciones, distintas de la COVID-19, basado en el aprendizaje automático (*machine learning*), muestra que la estimulación del VDR podría tener un efecto protector<sup>6</sup>, proporcionando así evidencia mecanicista de la necesidad de la suplementación con colecalfiferol o el tratamiento con calcifediol.

La corrección de la deficiencia de 25OHD3 en pacientes críticamente enfermos, mediante la suplementación con colecalfiferol, requiere dosis mucho más altas de lo habitual<sup>153</sup>. Por ello, como estrategia alternativa, se ha sugerido la suplementación oral con calcifediol<sup>67</sup>.

El calcifediol puede tener algunas ventajas sobre la vitamina D nativa (colecalfiferol, o vitamina D3; y ergocalciferol, o vitamina D2), lo que aporta ventajas para su uso en COVID-19: (i) el calcifediol induce un aumento más rápido de la 25OHD3 circulante que el colecalfiferol oral; (ii) es más potente que el colecalfiferol; (iii) tiene una mayor tasa de absorción intestinal, lo que confiere ventajas en casos de malabsorción; (iv) tiene una curva lineal dosis-respuesta, independiente del 25OHD3 sérico inicial; y (v) su administración intermitente produce un 25OHD3 sérico bastante estable, en comparación con las fluctuaciones posteriores al colecalfiferol oral intermitente<sup>68</sup>.

Podría especularse que el tratamiento con calcifediol prescrito para cualquier otro objetivo de salud, como la osteoporosis, tendría el potencial de mejorar el estado de 25OHD3<sup>67</sup> y, por lo tanto, reducir el riesgo y el impacto de COVID-19<sup>69</sup>. Así, en un estudio de cohorte retrospectivo en el área de Barcelona, sobre una población de 4,6 millones de habitantes recogidos en los registros del Sistema Público de Salud, de abril de 2019 a febrero de 2020, se evaluó el riesgo de infección por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en pacientes a los que se les prescribió colecalfiferol (n = 108.343) o calcifediol (n = 134.703) durante los 4 meses anteriores y se compararon mediante *propensity score* con controles no tratados<sup>69</sup>. El cociente de riesgos instantáneos para la infección fue leve pero significativamente menor en los sujetos

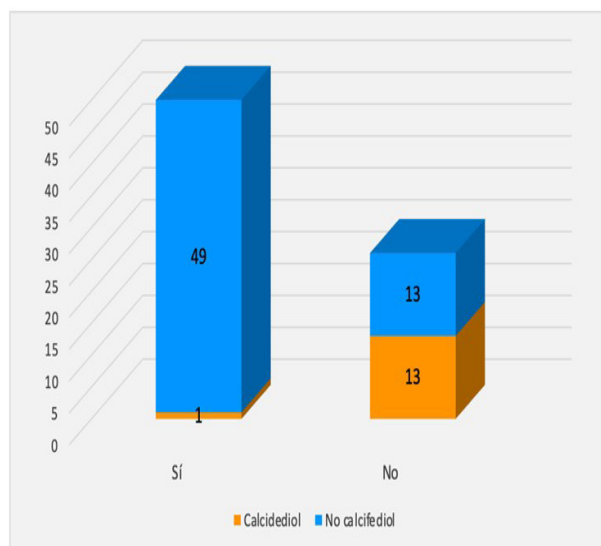
que tomaron colecalciferol (HR = 0,95, IC del 95%: 0,91 – 0,98). En un subgrupo de pacientes se obtuvieron niveles séricos de 25OHD3. Entre los pacientes que alcanzaron niveles séricos de 25OHD3 superiores a 30 ng/ml, y fueron suplementados con calcifediol, se encontró una tasa menor de infección por SARS-CoV-2 (HR = 0,69; IC 95% 0,61 – 0,79), riesgo de COVID-19 grave (HR = 0,61; IC 95% 0,46 – 0,81) y mortalidad por COVID-19 (HR = 0,56; IC 95% 0,42 – 0,76). Estos parámetros fueron más bajos de manera significativa, en comparación con 25 pacientes deficientes en 25OHD3 (<20 ng/ml) que no habían recibido suplementos.

Datos de otra cohorte retrospectiva de 15.968 pacientes, incluidos todos los pacientes hospitalizados con un diagnóstico confirmado de COVID-19, desde el inicio de la pandemia hasta noviembre de 2020, en Andalucía, basado en el registro central de historias clínicas electrónicas (Base de Datos de Salud de la Población de Andalucía; BPS), en los que se estudió el efecto de la prescripción de vitamina D, o sus metabolitos, dentro de los 15 - 30 días anteriores a la hospitalización con respecto a la supervivencia del paciente, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los cocientes de riesgos instantáneos apoyan una asociación entre la prescripción de estos metabolitos y la supervivencia del paciente. Tal asociación fue más fuerte para el calcifediol (HR = 0,67; 0,50 – 0,91) que para el colecalciferol (HR = 0,75; 0,61 – 0,91)<sup>70</sup>.

Estos resultados sugieren que aumentar la concentración sérica de 25OHD3 puede mejorar el pronóstico de COVID-19. Por lo tanto, el tratamiento con calcifediol en pacientes con COVID-19 podría ser de beneficio terapéutico potencial al mejorar el estado de 25OHD3 más rápidamente y estar disponible de inmediato en las células diana para combatir los efectos del SARS-CoV-2 en la COVID-19<sup>7</sup>.

Con el fin de investigarlo, diseñamos una estrategia de intervención usando dosis altas de calcifediol<sup>71</sup> que nos permitió realizar un ensayo clínico aleatorizado paralelo con doble enmascaramiento parcial que realizamos en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba durante la primera ola de la pandemia. Así, en 76 pacientes consecutivos hospitalizados con COVID-19 fueron asignados a calcifediol oral/no calcifediol en una proporción de 2:1, por aleatorización electrónica. El régimen de tratamiento consistió en calcifediol oral (0,532 mg el día del ingreso), seguido de dosis de 0,266 mg los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los resultados de la efectividad fueron convincentes: de 50 pacientes tratados con calcifediol, solo uno requirió ingreso en la

UCI (2%), mientras que, de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso (50%) (p = 0,00000077). El número de muertes (0 en el grupo de calcifediol y 2 en el grupo que no recibió tratamiento) fue demasiado pequeño para alcanzar significación estadística frente a una hipótesis nula de ningún efecto, pero el resultado es consistente con la hipótesis plausible de que la disminución de la mortalidad sería similar a la disminución de los ingresos en la UCI (**Figura 3**).



**Figura 3:** Tratamiento con calcifediol y necesidad de ingreso en UCI.

Efecto del tratamiento con calcifediol (0,532 mg el día 1 y 0,266 mg los días 3, 7, 14, 21 y 28) sobre la necesidad de ingreso en UCI. Ensayo clínico piloto aleatorizado paralelo doble enmascarado, doble ciego. Sí: necesidad de ingreso en UCI; No: no necesidad de ingreso en UCI.

Modificado de Entrenas Castillo y cols.<sup>71</sup>.

Inmediatamente después, un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados por infección por COVID-19 confirmada por PCR (excluyendo a los pacientes involucrados en el estudio piloto mencionado anteriormente) aborda la reducción de la mortalidad en pacientes tratados con calcifediol<sup>72</sup>. Los pacientes de cinco hospitales de Andalucía (n = 537) hospitalizados por COVID-19 recibieron atención estándar para comorbilidades preexistentes y calcifediol o no, según el esquema de tratamiento del estudio piloto citado anteriormente. Los pacientes en un hospital tuvieron la opción de recibir calcifediol, mientras que esta opción no estaba disponible en los otros centros. La mortalidad hospitalaria durante los primeros 30 días fue del 17,5%. El OR de la muerte para los pacientes que recibieron calcifediol (tasa de mortalidad del 5%) fue de 0,22 (IC del 95%: 0,08 – 0,61), en comparación con los pacientes que no recibieron calcifediol (tasa de mortalidad del 20%; p = 0,0005). En el modelo de regresión logística multivariable,

hubo una diferencia significativa en la mortalidad en los pacientes que recibieron calcifediol, en comparación con los pacientes que no lo hicieron (OR = 0,16; IC 95% 0,03 – 0,80).

Secuencialmente, un estudio observacional de cohorte más amplio incluyó pacientes ingresados en salas de COVID-19 en el Hospital del Mar de Barcelona<sup>73</sup>. El tratamiento con calcifediol redujo significativamente tanto la necesidad de ingreso en la UCI como la mortalidad. De 838 pacientes, 447 recibieron calcifediol, mientras que 391 no fueron tratados. Entre los tratados al ingreso con calcifediol, el 4,5% requirió ingreso en la UCI, en comparación con el 21% en el grupo no tratado. La regresión logística del tratamiento con calcifediol al ingreso en la UCI, ajustada por edad, sexo, niveles lineales basales de 25OHD3 y comorbilidades, mostró que los pacientes tratados tenían un riesgo reducido de requerir UCI (OR 0,13; IC del 95%: 0,07 – 0,23). Además, el 7% de los tratados con calcifediol murieron en comparación con el 15,9% de los no tratados. Los resultados ajustados mostraron un riesgo de mortalidad reducido con un OR 0,21 (IC 95% 0,10 – 0,43).

Por último, se ha publicado una revisión sistemática Cochrane sobre suplementación con vitamina D en COVI no mostró reducción significativa en mortalidad ni en otros resultados clínicos relevantes, lo que contribuyó a la inconsistencia global de los resultados. La revisión concluye que la evidencia disponible es de certeza muy baja para mortalidad y de certeza baja para la reducción de la necesidad de ventilación mecánica, siendo este último efecto impulsado fundamentalmente por el estudio con calcifediol.

Estos resultados se encuentran en consonancia con lo expuesto anteriormente. El término "vitamina D" es ambiguo y engloba a una serie de compuestos químicos muy diferentes entre sí<sup>(27)</sup>, manteniendo la idea errónea de que los diversos compuestos pueden ser intercambiables para fines de suplementación o tratamiento<sup>(28)</sup>. El calcifediol presenta frente al colecalciferol la ventaja de la rapidez de acción y que para pasar a calcitriol (la hormona activa del sistema) no precisa hidroxilación hepática (por la enzima microsomal CYP2R1) que se ve dificultada en el contexto de inflamación sistémica, como ocurre en la COVID-19, lo que puede explicar los diferentes resultados de los dos estudios que analizan pacientes graves, lastrando en cierto modo los resultados del calcifediol.

## COVID-19 Y GLUCOCORTICOIDES, IMPACTO EN LOS TRATAMIENTOS CON CALCIFEDIOL

Al comienzo de la pandemia, el tratamiento con

glucocorticoides estaba formalmente contraindicado, o no se recomendaba<sup>76</sup>. Por esta razón, los estudios descritos para el tratamiento de COVID con dosis altas de calcifediol y la mejor terapia disponible no utilizaron glucocorticoides, excepto muy raramente y después de una decisión clínica consensuada de los médicos responsables. Así, los resultados obtenidos no tuvieron el factor de confusión que producen los glucocorticoides al modular la inmunidad innata y adquirida.

En marzo de 2020, comenzó el ensayo RECOVERY, uno de los mayores para tratamientos COVID-19, que incluyó aproximadamente al 15% de todos los pacientes hospitalizados en el Reino Unido<sup>77</sup>. El brazo de dexametasona incluyó a 2.104 pacientes que recibieron atención estándar y una dosis de dexametasona de 6 mg por día (equivalente a 150 mg de hidrocortisona), durante 10 días, y el brazo de control incluyó a 4.321 pacientes con atención estándar. El tratamiento con dexametasona en comparación con el grupo control redujo en un tercio la mortalidad a los 28 días en pacientes con necesidad de ventilación mecánica, y en una quinta parte en pacientes con oxígeno solo, pero no en pacientes que no requerían soporte ventilatorio. Los datos de este estudio también sugieren que la dexametasona puede aumentar la mortalidad en pacientes hospitalizados que no requirieron oxigenoterapia. En un análisis de subgrupos, los pacientes que recibieron glucocorticoides más de siete días después del inicio de los síntomas habían reducido la mortalidad a los 28 días (RR 0,69; IC 95%: 0,59 – 0,80), pero no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad para el subgrupo de pacientes que recibieron glucocorticoides antes de siete días después del inicio del primer síntoma (RR 1,01; IC 95%: 0,87 – 1,17)<sup>77</sup>. Curiosamente, en el ensayo RECOVERY, la mediana del número de días desde el inicio de los síntomas fue de nueve en el grupo de "oxígeno solamente" y de 13 días en el grupo de "ventilación mecánica invasiva".

Este ensayo modificó las pautas de práctica clínica en todo el mundo porque autorizó el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requirieran oxígeno<sup>78</sup>, convirtiéndose en parte del mejor tratamiento disponible. Sin embargo, el intervalo de tiempo apropiado para la administración de glucocorticoides es un tema de debate, y es probable que la respuesta al tratamiento también esté relacionada con la historia natural de la evolución clínica y biológica en cada paciente. Además, no está claro cuánto tiempo debe durar el tratamiento (que en el ensayo fue como máximo de hasta 10 días), dado que el tratamiento prolongado con glucocorticoides puede no ser seguro en términos de interferencia con la coagulación, las vías metabólicas, los síntomas de la enfermedad y la

persistencia del virus a largo plazo<sup>79</sup>.

La diferencia, aparentemente sorprendente, en la respuesta durante el curso de la COVID-19 al tratamiento con glucocorticoides se justifica por sus acciones pleiotrópicas sobre la respuesta inmune<sup>81,82</sup>. De hecho, los glucocorticoides pueden ser utilizados en etapas graves de la enfermedad para inducir una regulación a la baja de la respuesta inmune adquirida y proinflamatoria, claves para la aparición de SDRA y la necesidad de ventilación invasiva<sup>7</sup>.

Los glucocorticoides, sin embargo, también inhiben la producción de citoquinas antivirales (IFN I)<sup>82,83</sup> y su vía de señalización, disminuyendo la expresión de genes estimulados por IFN. Por lo tanto, si los glucocorticoides se administran temprano en el curso de una infección viral (por ejemplo, dentro de la primera semana del inicio de los síntomas, cuando la respuesta innata está aumentando), es probable que interfirieran y reduzcan tanto la eficacia de la producción de IFN como la reducción de los genes estimulados por IFN<sup>81,82</sup>, permitiendo la replicación y propagación viral, al potenciar la acción innata del virus. Es importante tener en cuenta que el mal uso de los glucocorticoides puede conducir a una enfermedad más grave, incluso en ausencia de factores de riesgo establecidos, como la obesidad<sup>78,79</sup>. Los glucocorticoides, al menos *in vitro*, también regulan a la baja la expresión del ARNm basal de los genes peptídicos antimicrobianos CAMP (péptido antimicrobiano de catelicidina), DEFBI ( $\beta$ -defensina humana 1), LZ1 (lisozima) y SLPI (inhibidor secretor de la proteinasa leucocitaria 1) (143), mostrando una respuesta similar en modelos *in vivo*<sup>83,84</sup> y, lo que es más importante, redujeron la expresión génica de la catelicidina humana mejorada con calcitriol. Esto es de particular importancia en situaciones de deficiencia grave de 25OHD3, porque se asocia con un curso más grave de la COVID-19<sup>84,85</sup>. Además, regulan al alza múltiples componentes del sistema renina-angiotensina, regulando a la baja la ECA<sup>286</sup>.

En este sentido, nuestro grupo publicó un estudio para evaluar en la práctica clínica cómo el tratamiento con calcifediol, combinado o no con glucocorticoides, podía influir en la necesidad de ingreso en UCI, la mortalidad hospitalaria y el pronóstico global resume de forma gráfica estos resultados.

Cuando se combinan calcifediol y glucocorticoides, el orden de administración de ambos fármacos también es importante. De los 510 pacientes que recibieron calcifediol y glucocorticoides, la peor opción fue dar calcifediol antes [OR de ingreso en UCI 7,49; IC 95%: 2,63 – 27,7; ( $p < 0,001$ )]. Comenzar ambos tratamientos de manera

simultánea también aumentó el riesgo respecto a solo calcifediol [OR de ingreso en UCI 2,74; IC 95%: 1,07 – 9,51; ( $p < 0,05$ )]. La opción menos perjudicial fue dar calcifediol después de iniciar los glucocorticoides [OR de ingreso en UCI 1,77; IC 95%: 0,56 – 6,93]. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de muertes según el tratamiento (probablemente debido al número reducido de fallecimientos: 25 en total). Con las limitaciones propias de un estudio observacional, el calcifediol se asoció con: menor necesidad de ingreso en UCI, mejor pronóstico clínico y tendencia a menor mortalidad (no significativa por baja N). Los corticosteroides no mostraron beneficios en pacientes moderados o leves, y su uso temprano podría ser contraproducente.

A fin de profundizar en el conocimiento de cómo se comportan ambos tratamientos en la vida real, se planteó un nuevo estudio mediante el análisis de clases latentes<sup>88</sup>, que identifica perfiles fenotípicos homogéneos, pero sin asumir grupos *a priori*.

Al igual que en el anterior<sup>86</sup>, el grupo de pacientes tratados exclusivamente con calcifediol tuvo los mejores resultados terapéuticos globales: OR de mal pronóstico frente a glucocorticoides, 15,2 [IC: 3,73–142, ( $p = 0,001$ )]; OR de mal pronóstico frente a no tratamiento, 7,38 [IC: 2,63–30,2, ( $p < 0,001$ )]. Estos efectos fueron muy superiores a los del tratamiento basado únicamente en glucocorticoides. En concreto, para la clase que tenía mayor proporción de pacientes tratados exclusivamente con calcifediol, solo un 6,56% tuvieron mal pronóstico. El tratamiento con glucocorticoides solos no ofreció el mismo beneficio. Estos pacientes mostraron peor pronóstico y mayor probabilidad de ingreso en UCI. Además, pueden atenuar el beneficio del calcifediol, especialmente cuando se inician previos al calcifediol.

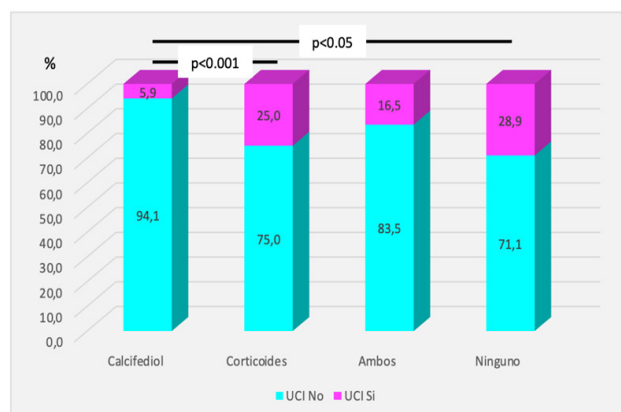


Figura 4: Necesidad de ingreso o no en UCI para cada grupo de tratamiento. Resultados expresados en porcentaje. Modificado Entrenas Castillo y cols.<sup>87</sup>.

## CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV2 presenta particularidades que complican especialmente el tratamiento de la COVID-19. La enfermedad grave se caracteriza por una respuesta desequilibrada del huésped al SARS-CoV-2, que, tras la replicación viral intracelular, induce una reducción en las defensas antivirales innatas, lo que conduce a la producción exuberante de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, con un reclutamiento inadecuado de poblaciones celulares inflamatorias, principalmente monocitos y macrófagos, y disminución de la expresión superficial de ACE2, perdiendo así un mecanismo protector pulmonar, lo que provoca un aumento de la inflamación, edema y SDRA más grave, así como un aumento de la afectación cardiovascular y multiorgánica, aumentando el riesgo de tromboembolismo. La intensidad de estas respuestas determinará los resultados clínicos en la COVID-19.

Desde una perspectiva mecanicista, existen buenas razones para postular que la estimulación de la vía de señalización VDR puede tener múltiples acciones funcionales en la COVID-19: (1) en la fase viral temprana, mediante mecanismos efectores antivirales innatos, incluyendo la inducción de péptidos antimicrobianos como la catelicida, la defensina y la autofagia; (2) en la fase hiperinflamatoria avanzada de la COVID-19, puede generar efectos beneficiosos al disminuir la tormenta de citocinas/quimiocinas, produciendo un cambio de un fenotipo Th1 y Th17 hacia respuestas inmunitarias adaptativas con un fenotipo Th2 amplificado; la regulación del sistema renina-angiotensina-bradicinina (RAAS); modulando la actividad de los neutrófilos y manteniendo la integridad de la barrera epitelial pulmonar; estimulando la reparación epitelial y disminuyendo directa e indirectamente la mayor coagulabilidad y tendencia protrombótica asociadas con la COVID-19 grave y sus complicaciones, incluida la fibrosis multiorgánica, y, probablemente, minimizando el síndrome post-COVID-19.

El calcifediol aporta ventajas farmacocinéticas que le otorgan cierta superioridad para su uso en la COVID-19. Es muy hidrofílico y, por tanto, tras la ingestión, se absorbe a través del sistema portal venoso y no requiere hidroxilación en la posición 25, aumentando inmediatamente las concentraciones circulantes de 25(OH)D<sub>3</sub>; está disponible en cuestión de horas, y de manera estable, para servir de sustrato para la síntesis de calcitriol en células pulmonares broncoalveolares, células inmunitarias u otros posibles tejidos objetivo en la COVID-19.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract.* 2021;75:1-7. DOI: 10.1111/ijcp.13868
- Barfar E, Raei B, Daneshi S et al. The burden of COVID-19 based on disability-adjusted life years: a systematic review of available evidence. *Front Public Heal.* 2025;13. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1401726
- Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl AK et al. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. *Nature.* 2022;602:487-95. DOI: 10.1038/s41586-021-04352-y
- Wagner CE, Saad-Roy CM, Morris SE et al. Vaccine nationalism and the dynamics and control of SARS-CoV-2. *Science.* 2021;373. DOI: 10.1126/science.abj7364
- Cele S, Jackson L, Khoury DS et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2022;602:654-6. DOI: 10.1038/s41586-021-04387-1
- Loucera C, Esteban-Medina M, Rian K et al. Drug repurposing for COVID-19 using machine learning and mechanistic models of signal transduction circuits related to SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5. DOI: 10.1038/s41392-020-00417-y
- Quesada-Gomez JM, Entrenas Castillo M, Bouillon R. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;105719. DOI: 10.1016/j.jsmb.2020.105719
- Bouillon R, Quesada-Gomez JM. Vitamin D Endocrine System and COVID-19. *JBM Plus.* 2021;5:1-13. DOI: 10.1002/jbm4.10576
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12. DOI: 10.3390/nu12040988
- To KKW, Sridhar S, Chiu KHY et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10:507-35. DOI: 10.1080/22221751.2021.1898291
- Mehta OP, Bhandari P, Raut A et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front public Heal.* 2021;8. DOI: 10.3389/fpubh.2020.582932
- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766-73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
- Lowery SA, Sariol A, Perlman S. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2021;29:1052-62. DOI: 10.1016/j.chom.2021.05.004
- Murgolo N, Therien AG, Howell B et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog.* 2021;17. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009225
- tenOever BR. The Evolution of Antiviral Defense Systems. *Cell Host Microbe.* 2016;19:142-9. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.006
- Onofrio L, Caraglia M, Facchini G et al. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Futur Sci OA.* 2020;6. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0091
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124:783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015
- García-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017;22:176-84. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012
- Chu H, Chan JFW, Wang Y et al. Comparative Replication and

- Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1400-9. DOI: 10.1093/cid/ciaa410
22. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)*. 2021;398:622-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
  23. Wang J, Yang X, Li Y, Huang J et al. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction. *Virology*. 2021;18. DOI: 10.1186/s12985-021-01588-y
  24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
  25. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI insight*. 2019;4. DOI: 10.1172/jci.insight.124061
  26. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira AM et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI insight*. 2020;5. DOI: 10.1172/jci.insight.140289
  27. Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and its synthetic analogs. *J Med Chem*. 2019;62:6854-75. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00208
  28. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1493-7. DOI: 10.1038/s41430-020-0697-1
  29. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.491S
  30. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55:1193-205. DOI: 10.1080/10408398.2012.688897
  31. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1985-92. DOI: 10.1002/jbmr.3884
  32. Jones G, Kaufmann M. Diagnostic Aspects of Vitamin D: Clinical Utility of Vitamin D Metabolite Profiling. *JBMR plus*. 2021;5. DOI: 10.1002/jbm4.10581
  33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
  34. Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. vol. 40. 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00126
  35. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S et al. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR plus*. 2020;5. DOI: 10.1002/jbm4.10405
  36. Bouillon R. Vitamin D and cardiovascular disorders. *Osteoporos Int*. 2019;30:2167-81. DOI: 10.1007/s00198-019-05098-0
  37. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem*. 2021;476:2421-7. DOI: 10.1007/s11010-021-04093-6
  38. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. DOI: 10.3390/nu7064240
  39. Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. vol. 40. 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00126
  40. Solanki SS, Singh P, Kashyap P et al. Promising role of defensin peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microb Pathog*. 2021;155. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104930
  41. Yuk JM, Shin DM, Lee HM et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*. 2009;6:231-43. DOI: 10.1016/j.chom.2009.08.004
  42. Hartmann B, Riedel R, Jör K et al. Vitamin D receptor activation improves allergen-triggered eczema in mice. *J Invest Dermatol*. 2012;132:330-6. DOI: 10.1038/jid.2011.296
  43. Chen H, Lu R, Zhang Y guo et al. Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6:1-13. DOI: 10.1080/21688370.2018.1540904
  44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
  45. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.18
  46. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
  47. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD et al. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011-21. DOI: 10.3390/nu7043011
  48. Kleijwegt FS, Laban S, Duinkerken G et al. Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells. *J Immunol*. 2010;185:1412-8. DOI: 10.4049/jimmunol.1000560
  49. Unger WWJ, Laban S, Kleijwegt FS et al. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol*. 2009;39:3147-59. DOI: 10.1002/eji.200839103
  50. Lemire JM, Adams JS, Sakai R et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984;74:657-61. DOI: 10.1172/JCI111465
  51. Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF- $\kappa$ B activation in human naïve B cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407:699-702. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.078
  52. Heine G, Niesner U, Chang HD et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol*. 2008;38:2210-8. DOI: 10.1002/eji.200838216
  53. Martucci G, McNally D, Parekh D et al. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: A post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early deaths. *Crit Care*. 2019;23:200. DOI: 10.1186/s13054-019-2472-z
  54. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9. DOI: 10.3390/biom9110649
  55. Wu WX, He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:695-755. DOI: 10.1177/1076029618786574
  56. Wang J, Chen L, Chen B et al. Chronic Activation of the renin-angiotensin system induces lung fibrosis. *Sci Rep*. 2015;5. DOI: 10.1038/srep15561
  57. Shi Y, Liu T, Yao L et al. Chronic Vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7. DOI: 10.1038/s41598-017-03474-6
  58. Mirković K, De Borst MH. Beyond the RAAS: dissecting the antifibrotic effects of vitamin D analogues. *Lab Invest*. 2012;92:1666-9. DOI: 10.1038/labinvest.2012.150
  59. Jiang F, Yang Y, Xue L et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 Attenuates TGF- $\beta$ -Induced Pro-Fibrotic Effects in Human Lung Epithelial Cells through Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition.

- Nutrients. 2017;9:1-13. DOI: 10.3390/nu9090980
60. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;55:17-24. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.003
  61. Liu N, Sun J, Wang X et al. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:58-64. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.077
  62. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62:1308-16. DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090
  63. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;119. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154753
  64. Chiodini I, Gatti D, Soranna D et al. Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. *Front public Heal.* 2021;9. DOI: 10.3389/fpubh.2021.736665
  65. Borsche L, Glauner B, Mendel J von. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13. DOI: 10.3390/nu13103596
  66. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Calcifediol Cornerstone of the Vitamin D Endocrine System. *Nutrients.* 2023;15:4-7. DOI: 10.3390/nu15102290
  67. Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36:1967-78. DOI: 10.1002/jbmr.4387
  68. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29:1697-711. DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y
  69. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines.* 2021;9. DOI: 10.3390/biomedicines9050509
  70. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M et al. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. *Sci Rep.* 2021;11. DOI: 10.1038/s41598-021-02701-5
  71. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751
  72. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to covid-19: A cohort study. *Nutrients.* 2021;13:1-13. DOI: 10.3390/nu13061760
  73. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M et al. Calcifediol treatment and COVID-19-Related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:E4017-27. DOI: 10.1210/clinem/dgab405
  74. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021. DOI: 10.1002/14651858.CD015043
  75. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:1053-60. DOI: 10.1001/jama.2020.26848
  76. Dagens A, Sigfrid L, Cai E et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ.* 2020;369. DOI: 10.1136/bmj.m1936
  77. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
  78. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2021;374:n1703. DOI: 10.1136/bmj.n1703
  79. Sarzani R, Spannella F, Giuletta F et al. Possible harm from glucocorticoid drugs misuse in the early phase of SARS-CoV-2 infection: a narrative review of the evidence. *Intern Emerg Med.* 2022;17:329-38. DOI: 10.1007/s11739-021-02860-3
  80. Bahl A, Johnson S, Chen NW. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Intern Emerg Med.* 2021;16:1593-603. DOI: 10.1007/s11739-021-02655-6
  81. Sahu AK, Mathew R, Bhat R et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2021;114:455-63. DOI: 10.1093/qjmed/hcab212
  82. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2020;42:669-80. DOI: 10.1007/s00281-020-00827-8
  83. Marcellini A, Swieboda D, Guedán A et al. Glucocorticoids impair type I IFN signalling and enhance rhinovirus replication. *Eur J Pharmacol.* 2021;893. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173839
  84. Singanayagam A, Glanville N, Cuthbertson L et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Transl Med.* 2019;11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3879
  85. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15:e0239799. DOI: 10.1371/journal.pone.0239799
  86. Young MJ, Clyne CD, Chapman KE. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J Endocrinol.* 2020;247:R45-62. DOI: 10.1530/JOE-20-0260
  87. Entrenas-Castillo M, Entrenas-Costa LM, Pata MP et al. Calcifediol or Corticosteroids in the Treatment of COVID-19: An Observational Study. *Nutrients.* 2024;16:1-13. DOI: 10.3390/nu16121910
  88. Entrenas-Castillo M, Entrenas-Costa LM, Pata MP et al. Latent Class Analysis Reveals, in patient profiles, COVID-19-related better prognosis by calcifediol treatment than glucocorticoids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2024;245:106609. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2024.106609
  89. Visser MPJ, Dofferhoff ASM, van den Ouweland JMW et al. Effects of Vitamin D and K on Interleukin-6 in COVID-19. *Front Nutr.* 2022;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.761191
  90. Wen W, Chen C, Tang J et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54:516-23. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936
  91. Vitiello A, Ferrara F, Auti AM et al. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med.* 2022;292:81-90. DOI: 10.1111/joim.13478
  92. Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M et al. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* 2022;14. DOI: 10.3390/nu14132716

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no haber recibido por el presente trabajo ninguna subvención ni apoyo económico.

## TABAQUISMO EN EL ÁMBITO DE NEUMOSUR: DE LAS DEFICIENCIAS ESTRUCTURALES A LA NECESIDAD DE UN PLAN DE ACCIÓN

E. Cabrera César<sup>1,2</sup>, N. Reyes Núñez<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>2</sup>Coordinadora del Área de Tabaquismo de Neumosur.

<sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

### INTRODUCCIÓN

Al Director:

El tabaquismo continúa siendo la principal causa aislada de morbimortalidad evitable en los países desarrollados<sup>1</sup>. El abordaje sistemático mediante la intervención médica combinada (consejo conductual intensivo y tratamiento farmacológico) es una prioridad clínica indiscutible de la Neumología y la Cirugía Torácica<sup>2</sup>. Sin embargo, la traslación de las guías de práctica clínica a la vida asistencial real se enfrenta a barreras estructurales, agravadas recientemente por la irrupción de nuevos dispositivos de liberación de nicotina (cigarrillos electrónicos y tabaco calentado)<sup>3</sup>.

Con el objetivo de evaluar la situación actual del abordaje del tabaquismo en Neumosur, el Grupo de Trabajo de Tabaquismo, con motivo del día mundial sin tabaco, realizó una encuesta dirigida a sus socios. Se diseñó un estudio observacional, transversal y descriptivo mediante una encuesta telemática y anónima dirigida a los socios de NEUMOSUR. Dadas las características del estudio, consistente en una encuesta anónima dirigida a profesionales sanitarios, no se requirió evaluación ni aprobación por parte de un Comité de Ética de la Investigación.

La recogida de datos se realizó durante los meses de abril y mayo de 2026. La encuesta fue distribuida por correo electrónico a todos los socios de Neumosur con recepción activa de comunicaciones institucionales (n = 831), obteniéndose 110 respuestas válidas, correspondientes a una tasa de respuesta del 13,2%. El cuestionario, diseñado específicamente para este estudio y sin realización de prueba piloto previa, constaba de 23 preguntas divididas en siete apartados: datos del participante y situación profesional, organización asistencial, práctica clínica, nuevos dispositivos, formación, barreras y puntos de mejora. Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en la encuesta, expresándose los resultados como frecuencias absolutas y porcentajes.

Se obtuvo un total de 110 respuestas válidas. El perfil profesional mayoritario fue el de neumólogo adjunto (73,3%), seguido de neumólogos residentes (13,9%), cirujanos torácicos adjuntos (11,9%) y residentes torácicos (1,0%). El 48,2% de los participantes desarrollaba su actividad en hospitales de tercer nivel, el 31,8% en segundo nivel, el 10,9% en comarcales y el 1,8% en centros privados.

Los resultados organizativos evidenciaron áreas de mejora (**Tabla 1**). Aunque el 73,5% de los profesionales refiere disponer de una consulta estructurada de tabaquismo en su centro (frecuencia mayoritariamente semanal y formato mixto presencial-telefónico), un preocupante 20,6% afirma carecer por completo de este recurso especializado. En cuanto al equipamiento técnico específico disponible en las consultas de tabaquismo (cooximetría, disponibilidad de espirometría y material educativo), únicamente el 45,4% de los encuestados refirió disponer de todos estos recursos de forma conjunta. Se evidenció que el 28,0% no dispone de un protocolo general de tratamiento y que el 45,0% carece de un protocolo específico para el paciente ingresado (con un 18,0% adicional que desconoce su existencia).

En el plano de la práctica clínica habitual, el 57,8% afirma interrogar siempre sobre el tabaquismo y el 31,4% lo hace frecuentemente. No obstante, existe una marcada brecha de seguridad profesional: el 40,2% de los especialistas reconoce no sentirse seguro a la hora de prescribir los fármacos disponibles, y el 32,4% no se siente plenamente capacitado para tratar esta enfermedad en el espectro global de su práctica diaria.

Respecto a las nuevas formas de consumo, aunque el 66,3% realiza la anamnesis del vapeo de forma sistemática, el 53,5% valora sus conocimientos teóricos sobre estos dispositivos como "medios", el 27,7% los califica de "bajos" y el 72,3% desconoce la existencia de escalas validadas para evaluar la dependencia al cigarrillo electrónico<sup>4</sup>. Este hallazgo resulta especialmente relevante en el contexto del incremento sostenido del uso de cigarrillos electrónicos y pone de manifiesto una

Recibido: 02.06.2026 Aceptado: 09.06.2026

Dra. Eva Cabrera César  
[evacabreresar@gmail.com](mailto:evacabreresar@gmail.com)

una necesidad formativa emergente entre los especialistas respiratorios, particularmente en relación con las herramientas de evaluación de la dependencia y el abordaje clínico del vapeo.

**Tabla 1.** Indicadores organizativos, clínicos y formativos sobre tabaquismo en el ámbito de NEUMOSUR (n = 110).

Dimensión Analizada	Variable Evaluada	Porcentaje (%)
Estructura y Recursos	Dispone de consulta monográfica estructurada	73,5%
	Carece de consulta especializada en su centro	20,6%
	Dispone de equipamiento básico completo	45,4%
Protocolización	Ausencia de protocolo general de tratamiento	28,0%
	Ausencia de protocolo para pacientes ingresados	45,0%
Capacitación y Praxis	No se siente seguro prescribiendo fármacos	40,2%
	Desconoce escalas de dependencia al vapeo	72,3%
Formación y Docencia	Sin formación continuada en tabaquismo (últimos 5 años)	52,0%
	Ausencia de rotación MIR reglada por tabaquismo	51,0%
Demanda Colectiva	Considera necesario reforzar institucionalmente las unidades	95,0%

Finalmente, en el ámbito formativo se detectaron indicadores críticos: el 52,0% de los especialistas afirma no haber recibido formación continuada específica en tabaquismo en los últimos 5 años. Esta carencia se perpetúa en el relevo generacional, ya que en el 51,0% de los centros los Médicos Internos Residentes (MIR) no realizan rotaciones estructuradas por la consulta monográfica de tabaquismo. Ante este escenario, el 95,0% de los encuestados considera estrictamente necesario reforzar las unidades de tabaquismo en el ámbito de Neumosur.

El elevado grado de sensibilización de los profesionales contrasta con las limitaciones estructurales identificadas en los centros participantes. La ausencia de consultas especializadas limita de forma drástica la equidad en el acceso a tratamientos eficaces<sup>5</sup>. Asimismo, la falta de protocolización del paciente fumador ingresado supone perder sistemáticamente una ventana de oportunidad terapéutica idónea (el denominado *teachable moment*), donde la motivación para el abandono es máxima debido a la percepción inminente de vulnerabilidad<sup>6,7</sup>.

La brecha de inseguridad terapéutica reportada (40,2%) está íntimamente ligada al preocupante vacío formativo de los últimos años, un periodo de constante cambio en la disponibilidad de tratamientos y los criterios de financiación pública de fármacos en el Sistema Nacional de Salud<sup>8</sup>. Resulta prioritario también corregir la ausencia de rotación MIR en la mitad de los centros, pues la falta de competencias metodológicas durante la residencia perpetuará la falta de capacitación en las próximas décadas<sup>9</sup>.

Nuestros hallazgos son concordantes con publicaciones previas nacionales e internacionales, que describen importantes diferencias en la disponibilidad de recursos asistenciales y en la formación específica en tabaquismo entre centros sanitarios y programas de residencia<sup>5, 8, 9</sup>. Por último, el auge del vapeo exige actualizar las herramientas de anamnesis incorporando escalas específicas que aborden adecuadamente los nuevos patrones de consumo<sup>4, 10</sup>.

Como limitación metodológica destaca el sesgo de selección inherente a las encuestas online, que suelen atraer a profesionales previamente sensibilizados. Aunque la participación obtenida permite una aproximación relevante a la situación actual del abordaje del tabaquismo en el ámbito de Neumosur, los resultados deben interpretarse considerando el posible sesgo de selección inherente a las encuestas voluntarias.

En conclusión, nuestros resultados muestran una adecuada sensibilización clínica frente al tabaquismo, pero evidencian importantes deficiencias estructurales y formativas. Resulta especialmente preocupante la ausencia de protocolos hospitalarios específicos y la elevada percepción de inseguridad terapéutica entre especialistas respiratorios. Asimismo, la irrupción de nuevos dispositivos de liberación de nicotina plantea necesidades emergentes de formación y actualización científica. La falta de rotaciones regladas durante la residencia y el déficit de formación continuada podrían perpetuar estas carencias en el futuro. Por ello, resulta prioritario desarrollar estrategias institucionales orientadas al fortalecimiento de las unidades de tabaquismo, la implantación de protocolos asistenciales homogéneos y la mejora de la capacitación específica de los profesionales sanitarios, especialmente en relación con los nuevos dispositivos de liberación de nicotina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2025. Geneva: WHO; 2025.
2. Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, Solano-Reina S et al. Guía de procedimientos para el diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Arch Bronconeumol. 2020; 56(Supl 1): 2-13.

3. Plan Integral de Prevención y Control del Tabaquismo 2024-2027. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2024.
4. Foulds J, Veldheer S, Yingst J et al. Development of a questionnaire for assessing dependence on electronic cigarettes among a large sample of ex-smokers and current vapers. *Nicotine Tob Res.* 2015; 17(2): 186-192.
5. de Granda-Orive JI, Pascual-Lledó JF, Asensio-Sánchez S et al. Diagnóstico de la situación del tabaquismo en los profesionales sanitarios de una comunidad autónoma. *Prev Tab.* 2022; 24(2): 45-53.
6. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of memorable clinical encounters to stimulate smoking cessation: the "teachable moment". *Br J Health Psychol.* 2003; 8(2): 159-170.
7. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR et al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6): CD001837.
8. Córdoba García R, Nerín de la Puerta I. La formación en tabaquismo en las facultades de Medicina y de Enfermería en España: una asignatura pendiente. *Med Clin (Barc).* 2023; 160(4): 171-175.
9. Chatkin J, de Guia T, Blanco M et al. Tobacco cessation training in respiratory medicine residency programs: an international survey. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021; 91(3).
10. European Respiratory Society. ERS Statement on Smoking Cessation and New Tobacco/Nicotine Products. *EurRespir J.* 2019; 53(2).

## ANOMALÍA DE LA VASCULARIZACIÓN PULMONAR COMO CAUSA DE PATOLOGÍA PARENQUIMATOSA

A. Arroyo Pérez<sup>1</sup>, M.S. Melgar Herrero<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.

<sup>2</sup>Hospital de Montilla, Córdoba.

### RESUMEN

Las alteraciones vasculares pulmonares congénitas pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta debido a su escasa sintomatología, lo que supone un reto diagnóstico. Presentamos el caso de una paciente de 65 años con esclerodermia y sospecha inicial de enfermedad pulmonar intersticial difusa. Durante el estudio por patología cardíaca, la realización de una angiotomografía computarizada (AngioTAC) permitió identificar una agenesia de la arteria pulmonar principal derecha, responsable de los cambios observados en el parénquima pulmonar derecho. Este caso pone de manifiesto la importancia de considerar alteraciones vasculares pulmonares dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades intersticiales, especialmente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, para evitar diagnósticos erróneos.

**Palabras clave:** malformaciones vasculares, agenesia de la arteria pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.

### ABNORMALITIES IN PULMONARY VASCULARISATION AS A CAUSE OF PARENCHYMAL DISEASE

#### ABSTRACT

Congenital pulmonary vascular abnormalities may remain undiagnosed until adulthood due to minimal or nonspecific symptoms, representing a diagnostic challenge. We report the case of a 65-year-old patient with systemic sclerosis and an initial suspicion of diffuse interstitial lung disease. During evaluation for cardiac disease, a computed tomography angiography identified agenesis of the right main pulmonary artery, which explained the parenchymal abnormalities observed in the right lung. This case highlights the importance of including pulmonary vascular abnormalities in the differential diagnosis of interstitial lung disease, particularly in patients with connective tissue disorders, in order to avoid misdiagnosis.

**Keywords:** vascular malformations, pulmonary artery agenesis, interstitial lung disease.

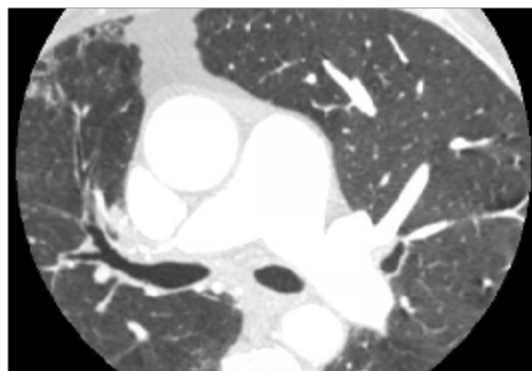
### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades congénitas pulmonares<sup>1</sup> suelen diagnosticarse en la edad pediátrica, aunque ocasionalmente pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta. Estas entidades forman un espectro continuo, existiendo habitualmente un solapamiento de varios tipos de anomalías, ya sean pulmonares, cardíacas u otras. La clínica es muy variable, siendo las infecciones pulmonares de repetición la manifestación más frecuente. También puede existir disnea, dolor torácico o hemoptisis. Sin embargo, no debemos de olvidar que con mucha frecuencia se trata de un hallazgo incidental<sup>2,3</sup> en pacientes asintomáticos. El estudio de imagen inicial suele ser la radiografía simple de tórax, pero la técnica de elección es la tomografía computarizada (TAC) de tórax, precisando la administración de contraste yodado intravenoso para valorar las anomalías vasculares.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 65 años, asintomática desde el punto de vista respiratorio, con antecedente de esclerodermia. Es valorada por el Servicio de Cardiología tras el diagnóstico de flutter auricular, con indicación de ablación de venas pulmonares. Se solicitó un angio-TAC torácico previo a la ablación, en el que se evidenció un patrón reticular

subpleural en el pulmón derecho con bronquiectasias por tracción asociadas. Asimismo, se observó hipertrofia de arterias bronquiales de morfología aberrante en el mediastino medio, asociada a engrosamiento de partes blandas a nivel hiliar (**Figura 1**). Al revisar radiografías de tórax previas se objetivaban hallazgos que habían pasado desapercibidos en estudios anteriores, como pérdida de volumen del pulmón derecho, elevación del hemidiafragma derecho y un patrón reticular ipsilateral, lo que motivó la ampliación del estudio.



**Figura 1:** corte transversal de angioTAC con alteraciones vasculares e intersticiales.

Desde Neumología se completó el estudio con tomografía computarizada de alta resolución de

Recibido: 15.01.2026 Aceptado: 15.02.2026

Dra. Ana Arroyo Pérez  
[ana.arroyo.perez@gmail.com](mailto:ana.arroyo.perez@gmail.com)

tórax (TACAR), que mostró cambios compatibles con neumatía intersticial y bronquiectasias en el pulmón derecho, sugestivos de una alteración vascular crónica. Posteriormente, la gammagrafía de ventilación-perfusión evidenció una perfusión prácticamente ausente del pulmón derecho (**Figura 2**). Por último, se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) que mostró un patrón reticular subpleural de predominio periférico en el hemitórax derecho, sin alteraciones metabólicas significativas.



**Figura 2:** imagen radiológica de gammagrafía pulmonar ventilación-perfusión con perfusión pulmonar derecha ausente.

Con el conjunto de los hallazgos radiológicos y funcionales, se estableció el diagnóstico definitivo de agenesia de la arteria pulmonar principal derecha, condicionando ausencia completa de perfusión pulmonar derecha y, de forma secundaria, un patrón fibrótico con pérdida de volumen pulmonar y desarrollo de circulación colateral a expensas de las arterias bronquiales. Inicialmente, el principal diagnóstico diferencial fue una afectación pulmonar intersticial asociada a la esclerodermia, hipótesis que fue descartada tras el estudio etiológico completo.

## DISCUSIÓN

Las anomalías de la vasculatura pulmonar, como la agenesia o hipoplasia de la arteria pulmonar<sup>6-8</sup>, se originan precozmente durante el desarrollo embrionario. En la agenesia de la arteria pulmonar, el pulmón afectado recibe vascularización sistémica compensatoria principalmente a través de arterias bronquiales, y secundariamente de intercostales o mamarias internas. Aunque puede existir hipoplasia pulmonar por crecimiento insuficiente, la anatomía bronquial suele ser normal, incluyendo lóbulos y segmentos. Una vez diagnosticado, el manejo debe individualizarse<sup>7</sup>; en pacientes estables clínicamente y sin progresión radiológica, el seguimiento periódico clínico y radiológico es suficiente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Direk N, Sert A, Koplay M et al. A rare cause of exertional dyspnea and cyanosis in an adolescent patient: pulmonary arteriovenous malformation and successful treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019; 47(2): 154. doi:10.5543/tkda.2018.18552. [Internet]

[Consultado 10/0/2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874507/>

2. Contreras-Arias C, Duarte D, Ramírez LF et al. Agenesia de la arteria pulmonar derecha con hipoplasia pulmonar ipsilateral como hallazgo incidental en un paciente con asma. *Rev Alerg Mex.* 2014; 61(1): 38-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913001/>
3. Cabrera César E, Fernández Aguirre MC, Piñel Jiménez L. Incidental finding of right pulmonary artery agenesis in an adult. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(12): 693-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501345/>
4. Bueno J, Flors L, Mejía M. Congenital anomalies of the pulmonary arteries: spectrum of findings on computed tomography. *Radiología.* 2017; 59(3): 209-17. doi:10.1016/j.rx.2016.09.008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28024878/>
5. Cobos Huerga C, López Pérez E, de Castro ABG et al. Lo que el radiólogo general debe conocer sobre las enfermedades congénitas pulmonares diagnosticadas en el adulto. *Radiología.* 2012; 54(Supl 1): S1181.
6. Silva Couto CA, Soares JH, Ribeiro V. Pulmonary agenesis. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(12):813. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249106/>
7. Soto-Ramos M, Hernández-Saldaña R, Hinojos-Gallardo LC et al. Agenesia de rama derecha de la arteria pulmonar. *Neumol Cir Torax.* 2020; 79(3): 180-4.
8. Tanrivermis Sayit A, Elmali M. An adult patient presenting with right unilateral pulmonary agenesis: a case report and literature review. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(11):1299-301. doi:10.1007/s00276-020-02467-x.

## DETECCIÓN EN LABORATORIO DE URGENCIAS, POR CITOMETRÍA DE FLUJO CON FLUORESCENCIA, DE CÉLULAS MALIGNAS EN DERRAME PLEURAL

A. Redruello Alonso<sup>1</sup>, C. Lin<sup>1</sup>, M.L. Casas Losada<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Patología Clínica/Análisis Clínicos. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

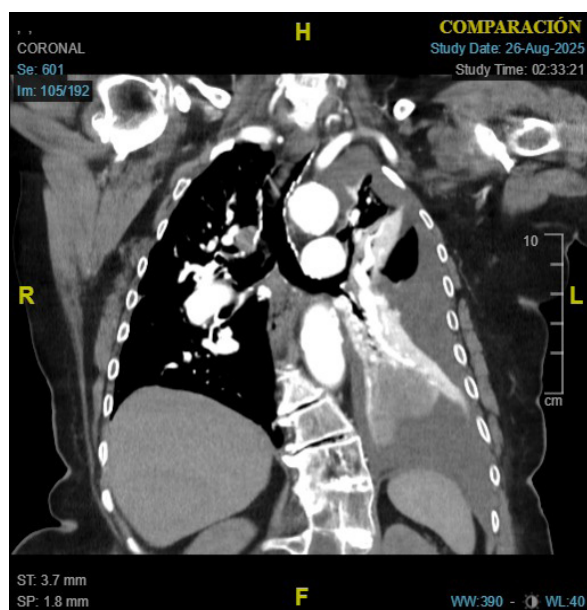
### INTRODUCCIÓN

Mujer de 93 años derivada a urgencias por disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos de 1 semana de evolución. No otros síntomas. No hábitos tóxicos.

Exploración física: SatO<sub>2</sub> 93% con gafas nasales a 3 L/min. Auscultación respiratoria con murmullo vesicular disminuido en base y campo medio izquierdo.

Exploraciones complementarias: Radiografía de tórax PA-lateral: derrame pleural izquierdo. No focos de consolidación.

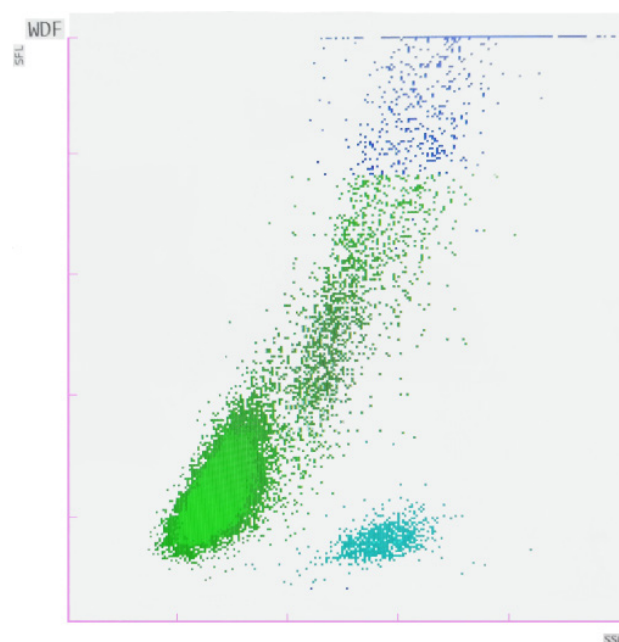
Presenta dímero D elevado, solicitándose Angio-TAC. No se objetiva TEP y sí masa pulmonar hipodensa en LII de 6,6 x 5,4 x 6,5 cm (**figura 1**) con vascularización en su interior sugerente de neoplasia pulmonar T3N0Mx (estadificación tras realizarse TAC toracoabdominal).



**Figura 1.** Reconstrucción coronal de Angio-TAC de arterias pulmonares. Masa pulmonar hipodensa en LII con vascularización en su interior de aspecto algo afilado. No se observan defectos de repleción en arterias pulmonares principales, lóbares ni segmentarias que sugieran TEP.

Estudio de líquido pleural. Recuento total leucocitos 2287 cel/mm<sup>3</sup> (polimorfonucleares 4 % y linfomononucleares 96%). pH 7,47, albúmina 2,6 g/dl, proteínas 3,6 g/dl, LDH 507 U/L, adenosina deaminasa 26 U/L (< 30). CA-125 884,3 U/L, CA-15.3 27,0 U/L, CA-19, 92,2 U/L, CEA 2,00 ng/ml.

Procesada la muestra por analizador Sysmex serie XN en modo body fluid (BF), se detectan 107 células/uL de alta fluorescencia, un 4,7 % de las células totales (**figura 2**). Estos analizadores utilizan la técnica de citometría de flujo. Al aspirar el líquido pleural, dentro de una cámara de flujo, las células se tiñen con un marcador fluorescente, se excitan con un láser semiconductor y así se clasifican mediante tres señales: forward scatter o volumen celular (FSC), sidescatter o complejidad celular (SSC) y sidefluorescence (SFL) que representa la cantidad de ADN y ARN en las células. Las células de gran tamaño y alto contenido nucleico, indicativo de una intensa actividad de síntesis o de una división celular rápida, se visualizan en azul añil en la región superior del gráfico.



**Figura 2.** Escarterograma donde se visualiza en la parte alta (color azul añil) las células de alta fluorescencia.

A continuación, se realiza frotis de la muestra por citocentrifugación y tinción con Wright-Giemsa. Por microscopía óptica se observan células de mayor

Recibido: 29.10.2025 Aceptado: 05.11.2025

Dr. Alberto Redruello Alonso  
[Alberto.redruello@salud.madrid.org](mailto:Alberto.redruello@salud.madrid.org)

tamaño con citoplasma muy basófilo, vacuolización polar del citoplasma y núcleos polarizados (**figuras 3 y 4**). Se recomienda estudio por anatomía patológica (AP). Al realizarlo, este concluye que no se evidencian células malignas en la citología de la muestra.



**Figuras 3 y 4.** Imágenes de microscopio óptico con lente objetivo de 63x (tinción Wright-Giemsa) donde se objetivan células de mayor tamaño con citoplasma muy basófilo, vacuolización polar del citoplasma y núcleos polarizados.

Marcadores tumorales en suero: C.E.A 2,2 ng/ml (<5,0), SCC 2,1 ng/ml (<1,5), Cyfra 21.1 5,2 ng/mL (<2,5), enolasa específica neuronal 12,56 ng/ml (<11,10).

Ante una masa pulmonar en LII, células atípicas en líquido pleural y elevación de algunos marcadores

tumorales, se diagnostica de neoplasia pulmonar T3N0Mx. La paciente de 93 años decide no realizarse más procedimientos diagnósticos.

La citología por AP del líquido pleural es el *gold standard* en el diagnóstico de los derrames pleurales malignos, pero su sensibilidad varía entre el 40% y el 90% con una especificidad del 90%. En ocasiones se requiere de más muestras para el diagnóstico y su tiempo de respuesta es largo.

La citometría de flujo, técnica rápida realizada en algunos analizadores hematológicos, puede detectar células de alta fluorescencia en líquidos pleurales. Estas células pueden ser neoplásicas. Ante la sospecha de derrame maligno, en muestras que presentan células de alta fluorescencia, la visualización por microscopía óptica de células atípicas podría ayudar en el diagnóstico de patología neoplásica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FazliKhalaf F, AsadiGharabaghi M, Balibegloo M et al. Pleural CEA, CA-15-3, CYFRA 21-1, CA-19-9, CA-125 discriminating malignant from benign pleural effusions: Diagnostic cancer biomarkers. *Int J BiolMarkers*. 2023 Jun; 38(2): 81-88. doi: 10.1177/03936155231158661. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36942429.
2. Mishra S, Parikh BP, Singh J. Diagnostic Utility of High Fluorescence Cells in Detecting Malignant Effusions. *J Cytol*. 2024 Jul-Sep; 41(3): 176-180. doi: 10.4103/joc.joc\_122\_23. Epub 2024 Jul 18. PMID: 39239314; PMCID: PMC11373710.
3. Pairman L, Beckert LEL, Dagger M et al. Evaluation of pleural fluid cytology for the diagnosis of malignant pleural effusion: a retrospective cohort study. *Intern Med J*. 2022 Jul; 52(7): 1.154-1.159. doi: 10.1111/imj.15725. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35191191; PMCID: PMC9542185.
4. Trapé J, Bérnago S, González-García L et al. Lung cancer tumor markers in serous effusions and other body fluids. *Tumour Biol*. 2024; 46(s1): S99-S110. doi: 10.3233/TUB-220024. PMID: 36502355.