

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Descripción de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial relacionada con el tabaco (SRIF) diagnosticados por TCAR torácico en HGU Dr. Balmis.

Autor: Hataulina Derevyanchenko, Yevheniya

Tutor: García Sevilla, Raquel

Departamento y Área Medicina Clínica UMH - HGU Dr. Balmis

Curso académico 2022 - 2023

Convocatoria de Junio

Índice

1. Resumen - Abstract

2. Introducción

2.1 Organización del estudio

3. Hipótesis de trabajo y Objetivos

4. Material y Métodos

5. Resultados

6. Discusión

6.1 Limitaciones y sesgos

7. Conclusiones

8. Referencias Bibliográfica

9. Anexo



1. Resumen - Abstract

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son un grupo muy amplio formado por más de doscientas patologías que afectan al parénquima pulmonar. Presentan una clínica consistente en tos y disnea, imágenes radiológicas características y un patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias. Las causas pueden ser muy variadas: inhalación de productos tóxicos, partículas orgánicas o inorgánicas, fármacos, enfermedades reumáticas autoinmunes y por supuesto, el hábito tabáquico.

En este estudio nos centraremos en una patología en concreto que tiene relación directa con el tabaquismo. La fibrosis intersticial relacionada con el tabaco (SRIF) es una patología relativamente nueva y según los estudios publicados a día de hoy, dentro de las enfermedades del intersticio pulmonar, la SRIF es la patología con el mejor pronóstico. Pero en la práctica, se han observado casos en los cuales la enfermedad progresa. No se ha encontrado en la bibliografía estudios que comparen y evalúen el comportamiento de la SRIF mediante las imágenes obtenidas con la TCAR.

Palabras clave: *SRIF, tabaco, fibrosis pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales difusas.*

Abstract

Diffuse interstitial lung diseases are a very broad group formed by more than two hundred pathologies that affect the lung parenchyma. They present a clinic with dyspnea and cough, characteristic radiological images and a restrictive pattern in respiratory function tests. The causes can be very varied: inhalation of toxic products, organic or inorganic particles, drugs, autoimmune rheumatic diseases and of course, smoking. In this study we will focus on a specific pathology that is directly related to smoking. Tobacco-related interstitial fibrosis (SRIF) is a relatively new pathology and according to studies published today, within the diseases of the pulmonary interstitium, SRIF is the pathology with the best prognosis. But in practice, cases have been observed in which the disease progressed. No studies have been found in the literature that compare and evaluate the behavior of the SRIF using the images obtained with the TCAR.

Key words: *SRIF, tobacco, pulmonary fibrosis, diffuse interstitial lung diseases.*

2. Introducción

La fibrosis intersticial relacionada con el tabaco (SRIF - Smoking-related interstitial fibrosis) fue descrita por primera vez por Katzenstein A-LA (1,2) tras realizar un estudio anatomopatológico en el parénquima pulmonar de pacientes fumadores a los que se les practicó lobectomías por cáncer de pulmón. Las lesiones observadas en las muestras obtenidas indican principalmente fibrosis hialinizada y tabiques con depósito de colágeno denso y eosinofílico. También se identifica enfisema en el parénquima subpleural. La distorsión arquitectural y signos de inflamación no son significativos. Los hallazgos en la anatomía patológica se asociaban con pocos o nulos síntomas respiratorios.

También Kawabata et al (3) observaron alteraciones compatibles con fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco en las lobectomías realizadas a los pacientes fumadores diagnosticados con cáncer. Además, en dichos estudios, se realizó una descripción de las imágenes obtenidas mediante la Tomografía Computerizada de alta resolución (TCAR) torácica. Principalmente se han detectado infiltrados micronodulares bilaterales e imágenes en vidrio deslustrado.

En el artículo publicado por Otani. H et al(4) en la TCAR se describen áreas con fino patrón reticular en vidrio deslustrado, quistes de tamaño y forma irregulares pero con ausencia de panalización. También se han descrito nódulos centrolobulillares difusos pero infrecuentes.

Aún teniendo claras las diferencias anatomopatológicas y de imágenes observadas en TCAR que distinguen la SRIF de otras patologías intersticiales, no se conoce con certeza cómo evoluciona la enfermedad. En los estudios mencionados anteriormente, se trataba de hallazgos incidentales ya que el análisis de las muestras estaba centrado en

la patología tumoral y no en la fibrosis. De los pacientes intervenidos, solo en un caso se había realizado una TCAR de control y el seguimiento de los pacientes tras la cirugía ha sido de dos a veintisiete meses, sin evidencia de progresión.

3. Hipótesis y Objetivos

La hipótesis de este trabajo es que la fibrosis pulmonar intersticial relacionada con el tabaco es potencialmente progresiva. El principal objetivo es comprobar en los pacientes diagnosticados de SRIF en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Dr Balmis en un período de tiempo que va desde febrero de 2012 hasta la actualidad tienen una enfermedad potencialmente progresiva y fibrosante. Esta hipótesis no está demostrada en ningún trabajo de la literatura científica.

4. Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se realizará un estudio de cohortes en el ámbito hospitalario. La población de estudio serán los casos recogidos en la base de datos de la consulta de Neumología de enfermedades intersticiales desde el año 2012 hasta la actualidad. (Figura 1)

Los criterios de inclusión son los siguientes: pacientes diagnosticados de SRIF con pruebas funcionales, analíticas y TCAR realizadas en el momento del diagnóstico y nuevamente repetido la TCAR al año durante el seguimiento.

Los criterios de exclusión: pacientes que han desarrollado otra patología pulmonar como el cáncer de pulmón y aquellos que han empezado con algún tratamiento potencialmente tóxico para el parénquima pulmonar (inmunoterapia, quimioterapia o tratamiento con amiodarona).

1º Las variables de intervención o exposición serán la clínica (tos, disnea, acropaquias), pruebas funcionales respiratorias (PFR) e imágenes en la TCAR.

2º La variable respuesta es si la imagen de la TCAR del paciente evidencia la progresión de la fibrosis intersticial relacionada con el tabaco.

Según las nuevas guías de *American Thoracic Society* de 2022 (6), para que se pueda considerar que la fibrosis pulmonar ha progresado se deben cumplir dos de los tres siguientes casos: 1) empeoramiento de los síntomas, 2) progresión radiológica y 3) progresión fisiológica. Y para que se pueda confirmar que existe una progresión radiológica, debe haber más de un 10% en el empeoramiento de las alteraciones ya identificadas en la primera prueba de imagen o que estas no existían en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Nosotros nos centraremos en la progresión clínica y radiológica.

En el estudio se valorarán los siguientes hallazgos en la TCAR: reticulaciones, alteraciones de predominio basal y/o subpleural, bronquiectasias por tracción, panal, vidrio deslustrado, consolidaciones y enfisema.

Dentro de las variables cualitativa tendremos: sexo, profesión, analítica de sangre (panel de enfermedades intersticiales: Enzima convertora de la angiotensina (ECA), Autoinmunidad (ANA; ENA; AC Antimiositis, ANCA), Factor reumatoide (FR) y Péptido citrulinado y Precipitinas para plumas y hongos), pruebas respiratorias funcionales (momento del diagnóstico: Capacidad vital forzada (FVC), Volumen espirado en el primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC, y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)) y TCAR (momento del diagnóstico y de control). Y en las variables

cuantitativas: edad, año de diagnóstico, tabaquismo expresado en año/paquete y el año de defunción (Tabla 1).

En las variables cualitativas se ha tenido en cuenta la profesión para considerar los casos en los cuales el paciente ha tenido una exposición a gases, polvos, humos o vapores que son tóxicos para el sistema respiratorio. Dentro del grupo de las profesiones que están relacionadas con enfermedades pulmonares se encuentran todos aquellas que están en contacto con las fibras de asbesto, sílice, polvo de carbón, algodón, lino, cáñamo o cualquier otro elemento u organismo que pueda causar hipersensibilidad (neumonitis por hipersensibilidad).

En el Servicio de Neumología del HGU Dr. Balmis, en la consulta de las Enfermedades Intersticial, se solicita a los pacientes una analítica con panel de enfermedades intersticiales debido a que se ha demostrado (7) que los valores de autoinmunidad pueden ser positivos en las enfermedades del intersticio pulmonar, sobre todo el ANA. Se considera resultado positivo en aquellos pacientes con ANA titulados por encima de 1/300.

El péptido citrulinado y las precipitinas forman parte del panel de las enfermedades intersticiales y se piden en ocasiones si además de la tabaco la clínica del paciente orienta a exposición de antígenos orgánicos.

Una vez recogidos todos los datos de la base se introducen en el programa SPSS v.25. Se realiza un primer análisis estadístico exploratorio, con el objetivo de detectar errores y datos perdidos. La asociación entre variables cualitativas se analiza utilizando la prueba chi-cuadrado. Para la comparación de variables

cuantitativas se utiliza la prueba de la t de Student. Se ha estimado que el tamaño muestral será 43 casos (n=43) pero finalmente serán 33 casos incluidos en el estudio. (Figura 1).

4.1 Organización del estudio

Han participado los especialistas de neumología del Hospital General Universitario Dr. Balmis que han recogido los datos en la base.

Las variables clínicas y funcionales han sido extraídas de la base de datos tomando como referencia las pruebas más cercanas al diagnóstico de SRIF por los neumólogos especialistas en patología intersticial.

Las exploraciones de tomografía computarizada (TC) han sido valoradas por los radiólogos de tórax de nuestro centro experimentados en la lectura de patología intersticial en TC. Para los hallazgos radiológicos se utilizaron como definición de cada una de las variables radiológicas las proporcionadas por el glosario de términos de la Sociedad Fleischner (*Radiology 2008;246:697-722*) (8), en cuanto a cada uno de los hallazgos radiológicos más frecuentes (reticulación, bronquiectasias por tracción, panalización, vidrio deslustrado, atenuación en mosaico, atrapamiento aéreo y enfisema).

Para calcular la extensión global de las alteraciones se realizará un cálculo visual con diferencias de hasta un 5%, para ello se propone dividir visualmente cada pulmón en cuatro partes y aproximar visualmente el grado de afectación de cada una de ellas para aproximar la afectación global.

5. Resultados

El total de los pacientes incluidos en el estudio han sido 33 personas (31 hombres y 2 mujeres). La media de edad de los pacientes es de 71,10 \pm 6,97 años con un rango edad que oscila entre 53 y 83 años. Todos los pacientes han sido fumadores. De los 33

pacientes, 21 son fumadores activos (63,63%) y 12 pacientes son exfumadores (36,36%). La media de tabaquismo es de 51 años/paquete \pm 17,91. En los fumadores activos, la media de años/paquete es de 52,52 \pm 15,44 y en los exfumadores la media es de 50,16 años/paquete \pm 22,26 . Un 21% de los casos tienen o han tenido una profesión con riesgo a desarrollar una enfermedad pulmonar. En el momento del diagnóstico, 26 de los 33 pacientes (78,8%) presentaban algún grado de disnea según escala mMRC (tabla 2), 17 de 33 (52%) referían tos y 5 de 33 (15%) presentaban acropaquias.

A todos los pacientes se les ha realizado unas pruebas funcionales respiratorias en las cuales se evidenció que 17 de los 33 pacientes (51,5%) presentan un patrón obstructivo (FEV1/FVC <70%) y 16 de los 33 pacientes (48,5%), un patrón restrictivo. La media de FVC% es de 98,81% \pm 21,5 y una media del FEV1% de 85,28% \pm 22,35 . Como último valor a destacar de las pruebas funcionales respiratorias, 26 de 33 pacientes (78,8%) han obtenido un resultado de la DLCO por debajo del 80% con una media de 58,41% \pm 16,79.

En un 66,6%, 25 de 33 de los casos se había solicitado una analítica de autoinmunidad (factor reumatoide, ANA, ANCA y ENA). ANA ha sido positivo en 9 casos (81,8%) pero solo en tres de los pacientes, se ha obtenido un valor superior a 1/300 en los ANA titulados. Los pacientes fueron remitidos a la consulta de reumatología donde se ha podido descartar patología reumática. En los dos casos restantes, el ANCA(IFI) ha sido positivo con MPO y PR3 negativos. Dichos resultados positivos en las analíticas de autoinmunidad no tienen significación clínica.

Cuando se comparan las imágenes realizadas por TCAR en el momento del diagnóstico con las de seguimiento, se detecta que en 8 de los 33 casos estudiados (24,2%) la enfermedad progresa, es decir, hay más de un 10% de empeoramiento en la imagen en comparación con las alteraciones halladas en la primera TCAR. En el resto de los casos (75,8%) la enfermedad permanece estable.

6. Discusión

El tabaco es uno de los factores de riesgo mejor conocidos como responsable de múltiples enfermedades, principalmente aquellas que afectan tanto a las vías respiratorias como al pulmón. La SRIF es una de las patologías que aparecen en los pacientes fumadores pero se desconoce si existen otros factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la enfermedad. Al analizar la base de datos de los pacientes, se tienen en cuenta los factores que podrían afectar a la evolución del paciente y así, en un futuro, se podrá realizar un estudio más amplio para comprobar si al modificar los factores de riesgo hay una repercusión en el progreso de la fibrosis intersticial.

Mi trabajo consiste en ser un punto de inicio que lleve a investigar más sobre la patología y su tratamiento. Además, es importante saber diferenciarla bien de otras entidades ya que, según el estudio de Chae et al (5), es relevante la distinción entre SRIF y fibrosis pulmonar idiopática (FPI) desde el punto de vista del pronóstico, ya que la tasa de supervivencia a 5 años varía significativamente (SRIF 85,7 % frente a IPF 40,7%).

Los pacientes de nuestro estudio son de edad avanzada y fumadores severos, tal como está descrito en la literatura (2). También presentan un patrón restrictivo leve en un

48,5% y un patrón obstructivo severo 51,5%. Con estos resultados, podemos confirmar que la EPOC puede ser un factor de confusión en la progresión de la clínica. Es posible llegar a una conclusión errónea concluyendo que el paciente empeora por la EPOC y no por la fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco. También es importante destacar que la disminución de DLCO está condicionada tanto por la enfermedad en sí como en el hábito tabáquico ya que el tabaco también produce enfisema.

En los resultados de nuestro estudio, el porcentaje de progresión no es desdeñable y que nuestro trabajo debe poner en alerta a los neumólogos para que se vigile más estrechamente a este tipo de EPID.

Se necesitarán más estudios prospectivos bien diseñados para comprobar estos resultados.

6.1 Limitaciones del estudio y sesgos

Entre las limitaciones que me he encontrado a la hora de realizar el trabajo destaca el tipo de diseño, ya que se trata de un estudio retrospectivo, el pequeño número de muestra que podría no ser representativa y no aleatorizada. Otras limitaciones han sido: falta datos relevantes en la base, por lo que se han tenido que excluir pacientes, y que los pacientes tengan solo una prueba del TCAR por pérdida de seguimiento o por haber sido diagnosticados recientemente.

Los sesgos de confusión se controlarán con la multivariante y serían: la profesión de los pacientes que estén expuestos a tóxicos, los años/paquete por la susceptibilidad individual a desarrollar la enfermedad propia del paciente y las patologías que estén relacionadas con el tabaquismo y que pueden empeorar la clínica del paciente, como el EPOC, por ejemplo. Los sesgos de selección que se han detectado son aquellos casos

en los cuales se ha perdido el seguimiento y en los que no se ha realizado un TCAR de control debido a un tiempo insuficiente de seguimiento o al ser un diagnóstico reciente. Ambos casos son excluidos del estudio. En los sesos de medición existe la posibilidad de que en los casos de progresión, los pacientes hayan desarrollado otra patología pulmonar que ha podido influir en el progreso de la SRIF. Como fortaleza, destacar que el especialista que realiza la mayoría de interpretación de los resultados del TCAR es el mismo, por tanto, no hay variabilidad de interpretación.

7. Conclusiones

- Nuestros pacientes con SRIF tienen un tabaquismo acumulado importante y presentan alteraciones funcionales tanto restrictivas, que traducen a afectación del parénquima, obstructivas que traducen a una afectación de las vías aéreas, como mixtas.
- En nuestra serie, en un 24,2 % de nuestros pacientes la enfermedad ha progresado por lo tanto, la SRIF no es una enfermedad tan benigna como está descrita en la literatura. Es por ello que se habría que plantear la posibilidad de instaurar un tratamiento antifibrótico y un protocolo de seguimiento estandarizado.

8. Referencias Bibliográfica

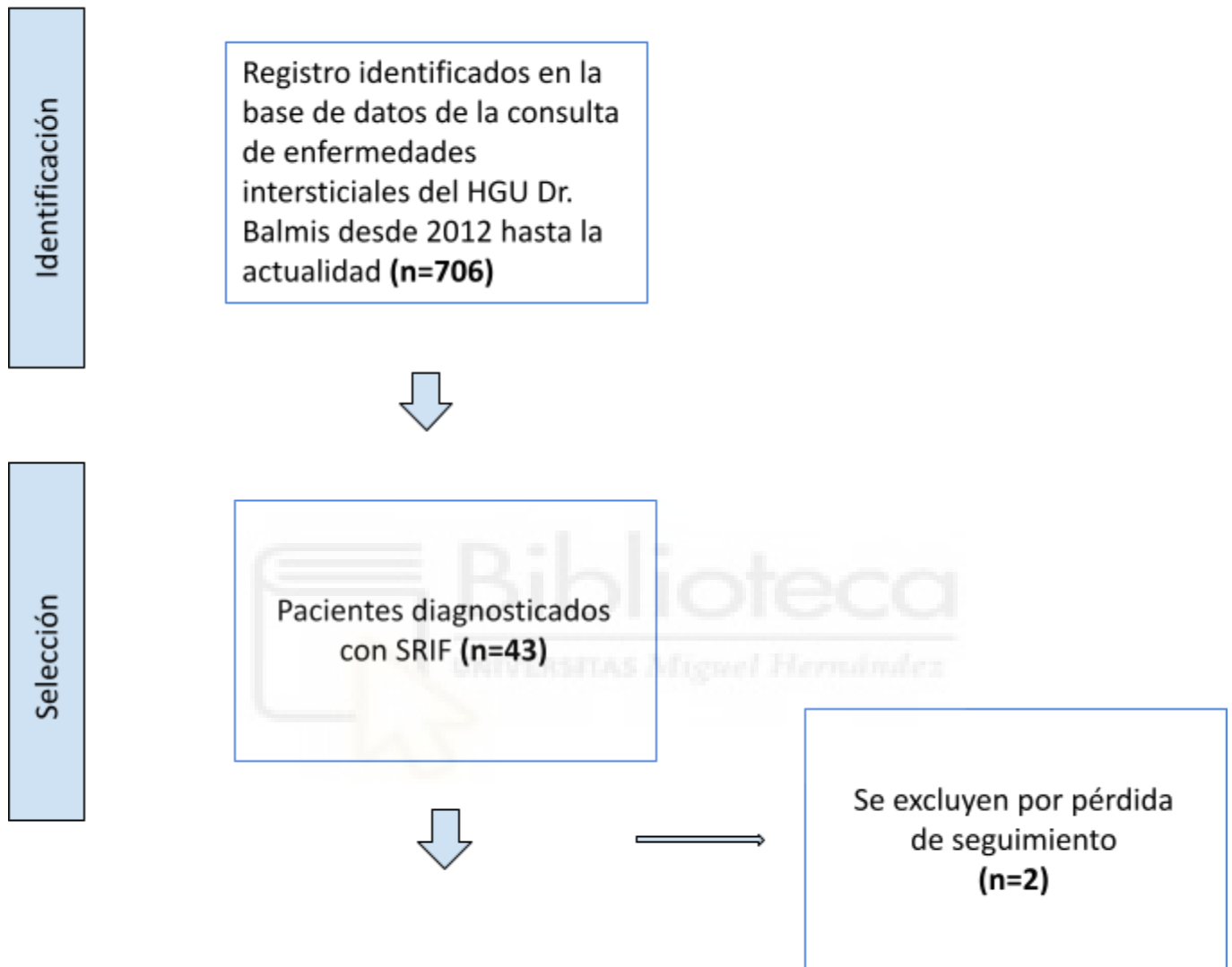
- 1) Katzenstein A-LA. Fibrosis intersticial relacionada con el tabaquismo (SRIF): hallazgos patológicos y distinción de otras enfermedades pulmonares fibrosantes crónicas. *J. Clin Pathol.* 2013; 66 (10):882-887. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201338.
- 2) Katzenstein A-LA, Muckhopadhyay S, Zanardi C et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Human Pathol* 2010; 41: 316-325.
- 3) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K et al. Smoking-related changes in the background lung of the specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53:707-714.
- 4) Otani H, Tanaka T, Murata K, Fukuoka J, Nitta N, Nagatani Y, Sonoda A, Takahashi M. Smoking-related interstitial fibrosis combined with pulmonary emphysema: computed tomography-pathologic correlative study using lobectomy specimens. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jul 4;11:1521-32.
- 5) Chae KJ, Jin GY, Jung HN, Kwon KS, Choi H, Lee YC, Chung MJ, Park HS. Differentiating Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) from Usual Interstitial Pneumonia (UIP) with Emphysema Using CT Features Based on Pathologically Proven Cases. *PLoS One.* 2016 Sep 9;11(9):e0162231. doi: 10.1371/journal.pone.0162231. PMID: 27611866; PMCID: PMC5017577.
- 6) Raghu G , Remy-Jardin M , Richeldi L , Thomson CC , Inoue Y , Johkoh T , et al. Fibrosis pulmonar idiopática (una actualización) y fibrosis pulmonar progresiva en adultos: una guía de práctica clínica oficial de ATS/ERS/JRS/ALAT . *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ;205: e18 – e47.

- 7) Biblowitz K, Lee C , Zhu D , Noth I , Vi Rj , Strek M-E , Bellam s , Ayodeji A. Asociación de seropositividad de anticuerpos antinucleares con exposiciones ambientales inhaladas en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Investigación abierta ERJ 2021 7: 00254-2021; DOI:10.1183/23120541.00254-2021
- 8) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008 Mar;246(3):697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18195376.



9. Anexo

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes en el estudio.



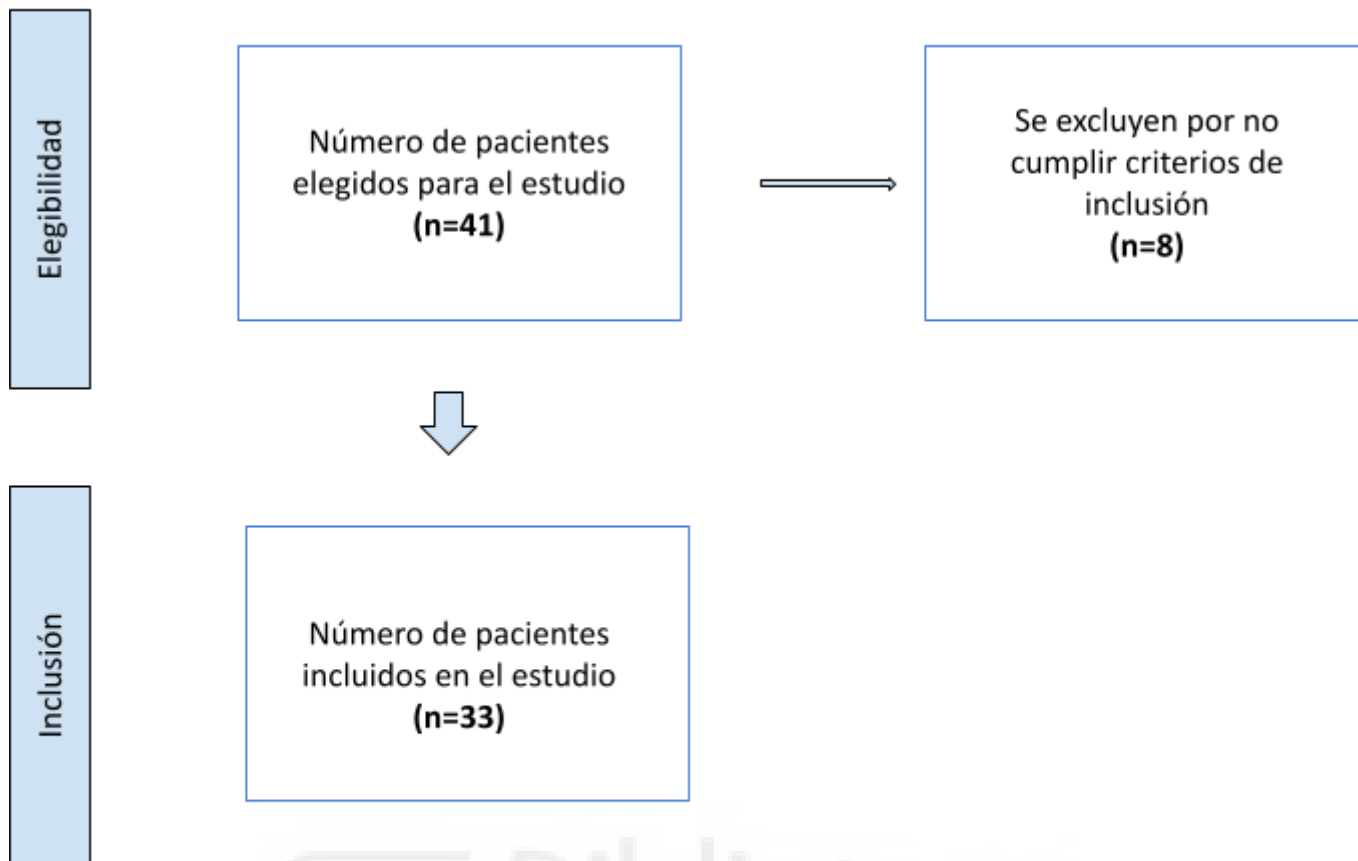


Tabla 1. Variables

Edad	Años	Se calculará la media
Sexo	Hombre/Mujer	Se comprobará si la frecuencia varía entre ambos sexos
Tabaquismo	Años/paquete	Se calculará la media de a/p de los pacientes.
Profesión		Respuesta -Si: puesto de trabajo que se ha demostrado con un factor de riesgo respiratorio. -No: paciente que no ha trabajado en un puesto

		expuesto a un factor de riesgo.
Analítica de sangre	Panel de enfermedades intersticiales (autoinmunidad): -Factor reumatoide (FR) -Anticuerpos antinucleares (ANA) -Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Respuesta - Si: valor positivo en algún parámetro. -No: valores dentro del rango de la normalidad
Saturación basal de oxígeno	Saturación normal > 95% Hipoxia < 90%	Respuesta -Si: hipoxia -No: normal
Exitus	Año	Respuesta -Si: fecha y causa -No

Tabla 2. Escala mMRC de valoración de la disnea.

0 - No hay disnea
1 - Disnea al correr en llano o subir una cuesta ligera
2 - Disnea que obliga a andar más despacio que las personas de igual edad o que hace parar para respirar al andar a su paso llano
3 - Disnea que obliga a parar para respirar tras andar 100 metros o después de andar varios minutos por terreno llano
4 - Disnea que impide salir de casa o se presenta en tareas como vestirse