

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES INTERSTICIALES PULMONARES EN TOMOGRAFÍA
COMPUTERIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN PULMONAR EN PACIENTES FUMADORES Y
SU RELACION CON LA PROGRESIÓN**

AUTOR: LEAL PÉREZ, ALBA

TUTORES: ARENAS JIMENEZ, JUAN JOSÉ; GARCÍA GARRIGÓS, ELENA

Departamento y Área. Patología y cirugía. Radiología y medicina física

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

<u>RESUMEN</u>	3
1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	7
2. <u>HIPOTESIS</u>	11
3. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	11
a. Diseño	
b. Variables	
c. Criterios de lectura	
d. Análisis estadístico	
e. Consideraciones éticas	
4. <u>RESULTADOS</u>	16
5. <u>DISCUSIÓN</u>	19
6. <u>CONCLUSIONES</u>	22
7. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	23
8. <u>ANEXOS</u>	26

RESUMEN

Introducción: La existencia de una amplia variedad de alteraciones intersticiales en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), y en concreto de lesiones quísticas aéreas en pacientes fumadores con enfermedades pulmonares intersticiales difusas, hacen que la interpretación de estos hallazgos sea compleja y que su relación con la progresión esté poco estudiada.

El objetivo de nuestro estudio es analizar, en una serie retrospectiva de pacientes fumadores o exfumadores con alteraciones intersticiales en TCAR, la relación de los diferentes hallazgos visibles en un estudio basal con la progresión en una TC de seguimiento separada al menos 1 año.

Hipótesis de trabajo: En pacientes fumadores o exfumadores con enfermedades pulmonares intersticiales difusas en TC de alta resolución pulmonar, las diversas alteraciones intersticiales pulmonares y en concreto las lesiones quísticas aéreas permiten diferenciar los pacientes que van a mostrar progresión radiológica.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen pacientes fumadores o exfumadores valorados en comité de enfermedades intersticiales del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante los últimos 3 años, con enfermedad intersticial documentada en TCAR y un control de TC al menos 1 año después. Se analiza la presencia de diferentes alteraciones intersticiales en la TC basal y su relación con la progresión radiológica en la TC de control.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, de ellos 51 presentaron progresión fibrótica. Los quistes confluentes subpleurales, el enfisema por tracción, las bronquiectasias por tracción y la panalización se asociaron a progresión con un VPP de >90%. Las

bronquiectasias por tracción fueron el mejor predictor de progresión. Los quistes finos no se asociaron a progresión.

Conclusión: En nuestra serie los quistes confluentes subpleurales, el enfisema por tracción, las bronquiectasias por tracción y la panalización se asociaron a progresión radiológica. Son necesarios más estudios que pongan de manifiesto el papel de los hallazgos radiológicos en el pronóstico de la enfermedad que faciliten el manejo de las enfermedades intersticiales en fumadores.

Palabras clave: Enfermedad intersticial pulmonar; Fibrosis pulmonar; Tomografía computarizada, RX; Tabaquismo.



ABSTRACT

Introduction: CT scans of smokers with diffuse interstitial lung diseases frequently exhibit a varied spectrum of aerated lung lesions that make the interpretation of these findings intricate and their relationship with progression poorly understood. The aim of our study is to analyze, in a retrospective series of smokers or former smokers with interstitial abnormalities in CT scan, the relationship of different findings visible in a baseline study with progression in a separate follow-up CT scan at least 1 year apart.

Hypothesis: In smokers or former smokers with diffuse interstitial lung diseases on CT scan, the different interstitial abnormalities and particularly aerated lung lesions allow differentiation of patients who will demonstrate radiological progression

Material and methods: Retrospective observational study including smokers or former smokers assessed in the interstitial diseases multidisciplinary committee at Dr. Balmis University General Hospital of Alicante over the past 3 years who had documented interstitial disease on high resolution CT and a follow-up CT scan at least 1 year later. The presence of different interstitial abnormalities at baseline CT scan and their relationship with radiological progression on follow-up CT scan were analyzed.

Results: Fifty-one out of 80 patients included were judged to show fibrotic progression. Confluent cystic lesions, traction emphysema, traction bronchiectasis, and honeycombing were associated with progression with a positive predictive value of >90%. Traction bronchiectasis was the best predictor of progression. Thin-walled cysts were not associated with progression.

Conclusions: In our series, confluent cystic lesions, traction emphysema, traction bronchiectasis, and honeycombing were associated with radiological progression.

Further studies are needed to elucidate the role of radiological findings in the prognosis of the disease, which would facilitate the management of interstitial lung diseases in smokers.

Key words: Interstitial lung disease; pulmonary fibrosis; Computed tomography, X ray; Smoking.



1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en fumadores o exfumadores presentan una diversidad de manifestaciones patológicas y radiológicas cuya evolución y pronóstico es variable¹. Estas EPID asociadas al tabaquismo realmente representan un espectro de alteraciones patológicas, que muchas veces se combinan entre sí, y cuya definición patológica es compleja, sin que exista un consenso claro para alguna de estas entidades, lo que hace que su definición en la literatura sea vaga y a veces confusa, con diferentes denominaciones para entidades que se parecen mucho unas a otras. Desde el punto de vista fisiopatológico estas enfermedades incluyen diversos fenómenos que se traducen patológicamente como un espectro de alteraciones, las cuales son etiquetadas con diversas denominaciones cuando siguen un patrón patológico acorde a la definición de una determinada entidad. Así, de manera casi universal, los pacientes fumadores muestran una activación macrofágica inducida por el humo del tabaco, que puede estar limitada o no al bronquiolo terminal. Además, existe un grado variable de destrucción alveolar que se manifiesta como enfisema pulmonar de diferentes tipos y cuya extensión es variable¹. Por último, en los pacientes fumadores, y asociados al resto de hallazgos patológicos descritos, es frecuente que exista diferentes grados y tipos de fibrosis. La traducción clínica y radiológica de todas estas alteraciones intersticiales es variable, pero se tratan de diferentes puntos de vistas de la afectación que están interrelacionados entre sí. En el ámbito de la clínica, los aspectos más relevantes de estas EPID en fumadores son el grado de deterioro funcional que provocan y su naturaleza progresiva. En la práctica diaria, es frecuente que no exista un diagnóstico histológico de estas EPID, sin embargo

tenemos conocimiento de estas enfermedades en fumadores gracias al estudio de las piezas de resección del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. Así, se sabe que existen dos tipos principales de enfermedades fibróticas con características pronósticas diferentes: por un lado, está la fibrosis intersticial asociada al tabaquismo (FIAT) y por otro el patrón de neumonía intersticial usual (NIU), que tiene un carácter progresivo y un pronóstico sombrío².

Aparte de la FIAT, descrita con las siglas en inglés de SRIF, que corresponde al término “smoking-related interstitial fibrosis”², existen otras variantes patológicas similares como el “agrandamiento del espacio aéreo con fibrosis” (AEF) y la “bronquiolitis respiratoria con fibrosis”³, que sabemos que se relacionan con un buen pronóstico^{4,5}.

Todas estas variantes de fibrosis asociadas a patología bronquiolar y enfisema, que a partir de ahora englobaremos bajo el término de FIAT, por ser el que más se ha popularizado, se describen como no progresivas. Frente a esta, nos encontramos que los pacientes fumadores tienen con mayor frecuencia que la población no fumadora fibrosis tipo NIU. Un dato importante a tener en cuenta es que en muchos pacientes estas enfermedades (NIU y FIAT) se pueden combinar, no existiendo limitaciones claras entre unas y otras sino más bien un espectro de alteraciones fibróticas⁶.

La fibrosis asociada al tabaquismo es una entidad más frecuente, pero de mejor pronóstico que la neumonía intersticial usual. La correlación radiológica en el caso de la NIU está extensamente documentada y perfectamente establecida por las guías y documentos publicados recientemente^{7,8}. Sin embargo, la presentación radiológica de la FIAT no está tan claramente definida. Radiológicamente, la FIAT puede no tener traducción en pruebas de imagen hasta en dos tercios de los pacientes, siendo la TC

completamente normal⁹. En los casos en los que sí se observan alteraciones intersticiales, el hallazgo más frecuente y característico son el vidrio deslustrado y la reticulación que pueden estar o no asociados a enfisema^{10,11}. La distribución es otro hallazgo importante, la fibrosis asociada al tabaquismo tiene predilección por los lóbulos superiores y zonas medias pulmonares, siendo típica la afectación de los segmentos seis, así como la región anterior de los lóbulos superiores, en cambio la región basal y en concreto la zona yuxtadiafragmática habitualmente se encuentra respetada¹⁰. En contraposición, los hallazgos observados asociados a la NIU, entre los que son definitorios la panalización y las bronquiectasias por tracción, muestran un predominio basal y yuxtadiafragmático.

Entre las manifestaciones de estas enfermedades nos encontramos también algunos tipos de quistes pulmonares que se han relacionado con las diferentes formas de fibrosis descritas. Las tomografías computarizadas de los pacientes fumadores muestran una amplia gama de lesiones pulmonares aireadas denominadas en la literatura con diferentes nombres como enfisema, bullas, quistes de paredes gruesa, quistes de paredes fina, panal y enfisema de tracción^{6,7,12,13,14}. Todas estas lesiones representan algún tipo de daño en el espacio aéreo pulmonar, pero la interpretación, clasificación, distribución, correlación patológica e implicaciones pronósticas de cada uno de estos tipos de lesiones no está definida radiológica ni patológicamente de forma exhaustiva, existiendo incluso una importante confusión terminológica¹⁵. Cabe destacar principalmente dos tipos de lesiones quísticas: los quistes de paredes finas y los de paredes gruesas, que se han relacionado con la FIAT y la NIU, respectivamente^{6,12}, aunque no hay estudios amplios que confirmen esta relación.

En este sentido, conocer las alteraciones intersticiales y relacionarlas con una de las variantes de la enfermedad es importante ya que está descrito que la FIAT es una entidad que no progresa y que se mantiene estable a lo largo del tiempo sin tratamiento mientras que la NIU es progresiva y se verá beneficiada del uso de fármacos antifibróticos. Además, aunque hay definida una relación entre alguna de estas lesiones pulmonares quísticas y determinados patrones patológicos, no hay descripciones de la relación entre estas lesiones y un patrón de EPID progresiva, lo que en la actualidad tiene un papel clínico relevante¹⁶.

Por lo tanto, uno de los aspectos más interesantes en el conocimiento de estas alteraciones intersticiales en la TCAR en pacientes fumadores y en concreto, de estas lesiones quísticas, es conocer su capacidad de predecir el carácter progresivo de esta enfermedad pudiendo así tener un manejo más adecuado y si es necesario indicar el uso de tratamiento antifibrótico.

En este contexto, el objetivo de nuestro estudio es analizar la relación de la presencia de determinados hallazgos en la TCAR en una cohorte de pacientes fumadores con enfermedades pulmonares intersticiales difusas con la progresión radiológica de la afectación intersticial.

El interés de este estudio y la relevancia respecto a otros consiste en que sería el primero que tiene en cuenta la valoración conjunta de todos los tipos de lesiones quísticas definidas hasta el momento y que se han puesto en relación con diferentes formas de fibrosis intersticial en pacientes fumadores.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: En pacientes fumadores o exfumadores con EPID en TCAR las diversas alteraciones intersticiales pulmonares y en concreto las lesiones quísticas aéreas presentan diferencias en relación con la progresión radiológica de la enfermedad.

Objetivo principal: Analizar la relación de las alteraciones intersticiales pulmonares y en concreto de las lesiones quísticas aéreas con la progresión o estabilidad de las alteraciones radiológicas en pacientes fumadores o exfumadores.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional retrospectivo que incluye a pacientes valorados en el comité de enfermedades intersticiales del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante los últimos 3 años (enero 2021-diciembre 2023).

Sujetos: Se incluyeron los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión

- Pacientes fumadores o exfumadores, con consumo acumulado de más de 10 años/paquete
- Contaban con una TCAR inicial mostrando enfermedad pulmonar intersticial difusa con afectación de más de un 5% en 3 o más zonas pulmonares

Consideraremos 6 zonas pulmonares, 3 en cada pulmón, limitadas por las líneas horizontales que pasan por la vena pulmonar inferior y el borde inferior del cayado aórtico

- Existencia de una TCAR torácica de control al menos 1 año después de la anterior

Criterios de exclusión

- Estudio TCAR de mala calidad que impide su valoración
- Cuando alguna de las TCAR muestre lesiones sugestivas de proceso agudo intercurrente que impida la adecuada valoración de las alteraciones intersticiales

Recogida de las variables: Los datos sobre las exploraciones de TC existentes en los pacientes y su hábito tabáquico se extrajeron de la historia clínica. Inicialmente se realizó una lectura ciega de la exploración de TCAR basal en el PACS hospitalario. En una segunda sesión se valoró la presencia de progresión comparando ambas exploraciones. Todos estos datos se recogieron en la hoja de recogida de datos y se recopilaron en formato Excel anonimizado.

La TC basal fue analizada por parte de un radiólogo experimentado en patología torácica que determinó la existencia de las variables explicativas. En la segunda sesión se analizó la progresión de cada uno de estos hallazgos entre ambas exploraciones.

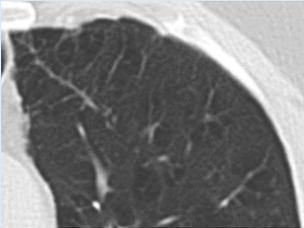
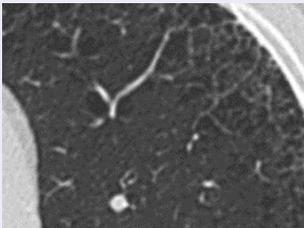
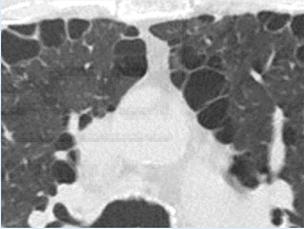
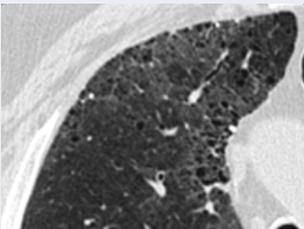
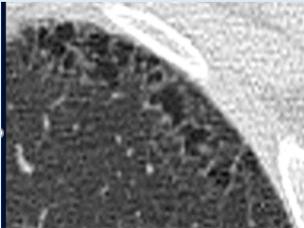
Variables explicativas: Reticulación y vidrio deslustrado leve, reticulación grosera, vidrio deslustrado, bronquiectasias por tracción, panalización, enfisema centrolobulillar, enfisema centrolobulillar con paredes, enfisema paraseptal, quistes finos no subpleurales, quistes confluentes subpleurales y quistes de enfisema de tracción.

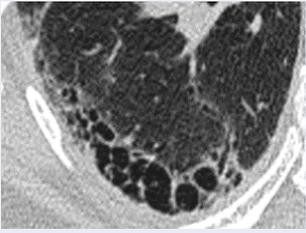
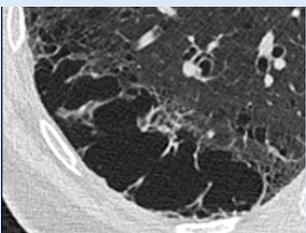
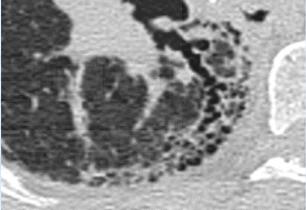
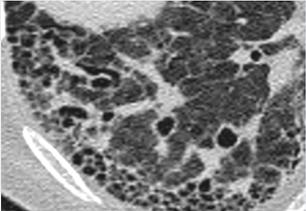
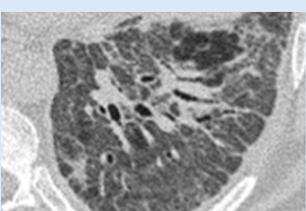
Variables de resultado: Se determinó la progresión radiológica como la apreciación por parte del radiólogo de empeoramiento evidente (cuantificado visualmente como mayor del 10%) de las alteraciones intersticiales visibles en la TCAR comparando la basal con la de seguimiento. Se clasificaron como progresión fibrótica cuando el empeoramiento se manifestó en forma de empeoramiento o progresión de signos de fibrosis (bronquiectasias por tracción o panalización) o progresión no fibrótica cuando aumentaron de forma significativa alguno del resto de hallazgos.

Criterios de lectura: Los criterios de lectura de cada una de las alteraciones radiológicas se describieron en base a la literatura^{6,7,12,13,14}, y se resumen en la tabla siguiente, que muestra además una imagen característica de cada uno de ellos.



Tabla 1. Criterios de lectura de las alteraciones intersticiales pulmonares en TCAR

ALTERACIONES RADIOLÓGICAS	CRITERIOS DE LECTURA	Ejemplo
Enfisema centrolobulillar	Áreas de disminución de la atenuación de distribución centrolobulillar o lobulillar, sin paredes visibles	
Enfisema centrolobulillar con paredes	Áreas de disminución de la atenuación de distribución centrolobulillar o lobulillar, con paredes visibles	
Enfisema paraseptal	Áreas de disminución de la atenuación de distribución subpleural y peribroncovascular separadas entre sí por septos interlobulillares perpendiculares a la superficie de la pleural	
Reticulación y vidrio leve	Reticulación fina, no asociada a una distorsión arquitectural evidente sobre una opacidad en vidrio deslustrado del parénquima pulmonar, generalmente sutil	
Quistes finos no subpleurales	Quistes aéreos de localización periférica, pero sin alcanzar la superficie pleural y de paredes finas que no superan aproximadamente 1 mm	

<p>Quistes confluentes subpleurales</p>	<p>Lesiones quísticas aireadas fusionadas entre sí, generalmente en una localización subpleural, que carecen de los criterios de enfisema, quiste de pared fina, enfisema por tracción o panal.</p>	
<p>Quistes de enfisema por tracción</p>	<p>Lesión quística, habitualmente subpleural, con paredes bien definidas que pueden mostrar tabiques interrumpidos que se han denominado como "signo de estalactitas y estalagmitas"</p>	
<p>Reticulación grosera</p>	<p>Reticulación periférica evidente, asociada o no a distorsión arquitectural o bronquiectasias por tracción</p>	
<p>Bronquiectasias por tracción</p>	<p>Dilatación bronquial irregular causada por la fibrosis pulmonar retráctil circundante</p>	
<p>Panalización</p>	<p>Espacios quísticos aéreos agrupados con paredes bien definidas compartidas, típicamente de diámetros comparables y generalmente subpleurales. Carecen de arteria centrolobulillar en su centro.</p>	
<p>Vidrio deslustrado</p>	<p>Presencia de vidrio deslustrado evidente, que puede estar asociado o no a signos de fibrosis como bronquiectasias por tracción</p>	

Análisis de datos: El análisis estadístico de los datos recogidos se realizó con el programa SPSS v22 (IBM Corp.). Se analizaron las distintas variables mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos de frecuencia.

Respecto a las variables cualitativas, se describieron frecuencias absolutas y porcentajes correspondientes.

Por otro lado, para las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución y se calcularon la media y desviación estándar o la mediana y rango intercuartílico según procediera.

Se analizó la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y la razón de verosimilitud positiva de los diferentes hallazgos radiológicos para el diagnóstico de progresión o no progresión. Las diferencias de la distribución de los hallazgos entre los enfermos que progresaron y que no se calcularon con el estadístico Ji cuadrado.

Todos los contrastes de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos para una confianza superior al 95%, admitiendo un valor aleatorio inferior al 5% ($p < 0,05$).

Consideraciones éticas: El estudio obtuvo el CEIM del Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis con referencia PI2024-035, así como la aprobación del OIR de la Universidad Miguel Hernández.

4. RESULTADOS

De 178 pacientes valorados inicialmente se incluyeron 80 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de ellos 72 (90%) eran varones con una edad de 64.9 ± 13.2 años

(media \pm desviación estándar), y un rango de entre 30 y 80 años, todo ellos con historia de tabaquismo con una media de $44,6 \pm 19,9$ años-paquete.

La mediana del intervalo entre las exploraciones de TC fue de 49 meses, con un rango intercuartílico de 29-64.

Se describió progresión radiológica en 56 pacientes (70%), de los cuales en 51 (63,7% del total de pacientes) fueron por progresión de hallazgos fibróticos (presencia de bronquiectasias por tracción y/o panalización).

La distribución de los diferentes hallazgos entre los pacientes con y sin progresión fibrótica y sus respectivos valores predictivo positivo, sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica y razón de verosimilitud positiva se muestran en la tabla 2.

Respecto a las lesiones quísticas descritas 38 (47,5%) de nuestros pacientes presentaban quistes finos, 25 (31,3%) presentaron quistes confluentes no subpleurales, 22 (27,5%) enfisema por tracción, 47 (58,8%) bronquiectasias por tracción y 7 (8,8%) panalización.

Los quistes confluentes subpleurales, el enfisema por tracción, las bronquiectasias por tracción y la panalización se asociaron a progresión fibrótica con un valor predictivo positivo de 96.0%, 95.5%, 91.5% y 100% respectivamente. La presencia de bronquiectasias por tracción en el primer estudio de TC fue el mejor predictor de progresión fibrótica con una sensibilidad del 84,3%, una especificidad del 86,2% y una precisión diagnóstica del 85%. Todos los pacientes con enfisema por tracción excepto uno presentaba bronquiectasias por tracción. En cambio, los quistes de paredes finas no se asociaron a progresión, apareciendo con similar frecuencia tanto en los enfermos que presentaban progresión fibrótica como en los que no (49% vs 45%, respectivamente). En solo 2 pacientes con quistes de paredes finas sin otros signos de

fibrosis en la TC basal existió progresión fibrótica, y esta ocurrió alejada de estos quistes. La reticulación y el vidrio deslustrado estaban presentes en el 66% de los enfermos que mostraron progresión fibrótica, pero también en el 93% de los que no mostraron este tipo de progresión.

Tabla 2. Distribución de los hallazgos en pacientes con progresión y sin progresión y características diagnósticas de cada hallazgo para el diagnóstico de progresión fibrótica.

Hallazgos		Progresión fibrótica N=51	No progresión fibrótica N=29	Valor predictivo positivo	Sensibilidad	Especificidad	Precisión diagnóstica	Razón de verosimilitud positiva	p																																																																							
Reticulación y vidrio deslustrado leve	Si	34	27	55,7%	66,6%	6,9%	45%	0,715	0,008																																																																							
	No	17	2							Quistes finos no subpleurales	Si	25	13	65,8%	49%	55,2%	51,2%	1,093	0,718	No	26	16	Quistes confluentes no subpleurales	Si	24	1	96%	47%	96,5%	65%	13,42	0,000	No	27	28	Quistes de enfisema traccional	Si	21	1	95,4%	41,2%	96,5%	61,2%	11,77	0,000	No	30	28	Reticulación grosera	Si	16	0	100%	31,4%	100%	56,2%	∞	0,001	No	35	29	Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000	No	8	25	Panalización	Si	7	0	100%	13,7%
Quistes finos no subpleurales	Si	25	13	65,8%	49%	55,2%	51,2%	1,093	0,718																																																																							
	No	26	16							Quistes confluentes no subpleurales	Si	24	1	96%	47%	96,5%	65%	13,42	0,000	No	27	28	Quistes de enfisema traccional	Si	21	1	95,4%	41,2%	96,5%	61,2%	11,77	0,000	No	30	28	Reticulación grosera	Si	16	0	100%	31,4%	100%	56,2%	∞	0,001	No	35	29	Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000	No	8	25	Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037	No	44	29						
Quistes confluentes no subpleurales	Si	24	1	96%	47%	96,5%	65%	13,42	0,000																																																																							
	No	27	28							Quistes de enfisema traccional	Si	21	1	95,4%	41,2%	96,5%	61,2%	11,77	0,000	No	30	28	Reticulación grosera	Si	16	0	100%	31,4%	100%	56,2%	∞	0,001	No	35	29	Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000	No	8	25	Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037	No	44	29																			
Quistes de enfisema traccional	Si	21	1	95,4%	41,2%	96,5%	61,2%	11,77	0,000																																																																							
	No	30	28							Reticulación grosera	Si	16	0	100%	31,4%	100%	56,2%	∞	0,001	No	35	29	Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000	No	8	25	Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037	No	44	29																																
Reticulación grosera	Si	16	0	100%	31,4%	100%	56,2%	∞	0,001																																																																							
	No	35	29							Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000	No	8	25	Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037	No	44	29																																													
Bronquiectasias por tracción	Si	43	4	91,5%	84,3%	86,2%	85%	6,108	0,000																																																																							
	No	8	25							Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037	No	44	29																																																										
Panalización	Si	7	0	100%	13,7%	100%	45%	∞	0,037																																																																							
	No	44	29																																																																													

5. DISCUSIÓN

Las alteraciones intersticiales en TC de pacientes fumadores o exfumadores presentan una diversidad de manifestaciones patológicas y radiológicas cuya evolución y pronóstico es variable, suponiendo un problema importante en su manejo. Las dos formas de fibrosis pulmonar más frecuentes en estos pacientes son la fibrosis intersticial asociada al tabaquismo (FIAT) y la fibrosis tipo NIU cuyo comportamiento clínico y pronóstico es radicalmente diferente. No obstante, en hasta casi la mitad de los pacientes puede coexistir la NIU y la FIAT⁶. En la práctica clínica diaria, debido a su edad, comorbilidades y posibles complicaciones derivadas de la biopsia, las EPID de los pacientes fumadores con frecuencia se manejan sin confirmación histológica. Sin embargo, en los últimos años se ha definido el concepto de enfermedad fibrosante progresiva¹⁶ y se ha establecido la indicación de nintedanib, un fármaco antifibrótico, para el tratamiento de estas EPID fibrosantes progresivas¹⁷. Por tanto, en este contexto, conocer si una EPID en un paciente fumador o exfumador es progresiva puede tener implicaciones tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéuticas.

La interpretación de los hallazgos de EPID en los pacientes fumadores en ocasiones resulta muy compleja, especialmente lo que hace referencia a las lesiones quísticas aéreas, cuya diferenciación puede ser un reto diagnóstico. Para el diagnóstico de la fibrosis tipo NIU son válidos los criterios radiológicos establecidos en las guías para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática^{7,8}, siendo clave la presencia de bronquiectasias por tracción y panalización. Sin embargo, asociado al enfisema estos hallazgos son más complejos de interpretar¹⁸, y frecuentemente aparecen quistes aéreos de difícil interpretación. Entre ellos se han descrito algunos términos como los “quistes

de paredes gruesas”¹² o el “enfisema de tracción”¹³ como un tipo de apariencia de las lesiones quísticas asociadas al “síndrome de combinación de fibrosis y enfisema (CFPE)”, una forma de presentación de la enfermedad pulmonar fibrosante en fumadores caracterizada por su mal pronóstico¹³. Hasta donde conocemos, nuestro estudio es el primero que valora la existencia y el significado del “enfisema de tracción” siguiendo los criterios definidos en el documento oficial de la ATS/ERS/JRS/ALAT sobre la CFPE¹³. De acuerdo con lo que se presume en dicho documento, que precisamente plantea este como un tema sobre el que se debe investigar, el “enfisema de tracción” se comporta en nuestra serie como un hallazgo con una alta especificidad para la progresión de la enfermedad fibrosante. El resto de los hallazgos que se relacionan con progresión fibrótica son los que hemos descrito como quistes confluentes, que hace relación a lesiones agrupadas que no cumplen claros criterios de panalización, enfisema ni de los otros tipos de lesiones quísticas descritas, y que como vemos en nuestro estudio tienen un significado pronóstico parecido al panal o al enfisema de tracción. Las bronquiectasias por tracción y la panalización, como es esperable de lo que sabemos de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y con alteraciones intersticiales pulmonares del tipo fibrótico se relacionan también con enfermedad fibrosante progresiva^{8,19,20,21}. Por tanto, todos estos hallazgos que se han relacionado con el patrón NIU y la CFPE se asocian a progresión fibrótica en nuestra serie.

Un aspecto interesante de nuestros resultados es el significado de esas lesiones quísticas indeterminadas, que hemos visto que en nuestra serie se asociaron a progresión en todos los casos, lo que, en definitiva, simplifica su interpretación por asimilar su

pronóstico al de lesiones cuyos criterios están mejor definidos como los quistes de tracción y el panal.

En contraposición a la NIU, el patrón de fibrosis intersticial asociada al tabaquismo (FIAT) está mucho menos descrito en la literatura, y carecemos de criterios diagnósticos, de hecho, es frecuente que en las piezas de lobectomía el patólogo vea este tipo de fibrosis en pacientes sin alteraciones radiológicas detectables⁹. Cuando se aprecian alteraciones, los hallazgos consisten en áreas de vidrio y reticulación en las regiones periféricas del pulmón, alejados de las zonas diafragmáticas^{5,6,10,11}. Una de las características típicas descritas en TCAR de la FIAT son los quistes de paredes finas, que en un estudio aparecían solo en pacientes con FIAT independientemente de si estaba asociada a NIU, pero no en pacientes que mostraban exclusivamente NIU⁶. Nuestros hallazgos podrían sugerir esa misma distribución, con presencia de quistes de paredes finas tanto en pacientes que progresan como en aquellos que no lo hacen. Solo dos pacientes con quistes de paredes finas sin signos de fibrosis mostraron progresión, y esta ocurrió alejada de dichos quistes. A pesar de la información que proporcionamos de todos los tipos de lesiones quísticas aéreas descritas hasta la fecha, es importante tener en consideración que nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo, lo que implica que las variables se extraerán de la revisión de historias clínicas de los pacientes, cuyos datos podrían no estar registrado de manera óptima y que la realización de TCAR a estos pacientes se ha realizado en función de criterios clínicos, lo que podría suponer sesgo en la selección de pacientes e impide que todos tengan la misma periodicidad. En segundo lugar, al ser un estudio realizado en un solo centro, la generalización de los resultados es limitada. En tercer lugar, se trata de un

estudio únicamente de la valoración radiológica, careciendo de información clínica y funcional que son los otros pilares de la evaluación y seguimiento de un paciente con EPID. Esa valoración conjunta será motivo de un estudio más profundo de la serie en el futuro. Por último, carecemos de correlación patológica en todos los pacientes, aunque como se ha dicho, uno de los valores de nuestro estudio es que refleja la realidad clínica, en la que muchos de estos pacientes se manejan sin un diagnóstico patológico.

6. CONCLUSIONES

La progresión fibrótica en nuestra serie fue frecuente. Los hallazgos relacionados con NIU como enfisema por tracción, bronquiectasias por tracción y panalización, se asociaron con progresión fibrótica. La reticulación grosera y los quistes confluentes fueron muy específicos de progresión. En cambio, los quistes finos que se han asociado a FIAT no se asociaron a progresión en nuestra serie. Son necesarios más estudios que pongan de manifiesto el papel de los hallazgos radiológicos en el pronóstico de la enfermedad que faciliten el manejo de las enfermedades intersticiales en fumadores.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2018; 154:394-408
2. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010; 41(3):316-25
3. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol*. 2006; 19(11):1474-9
4. Chae KJ, Jin GY, Jung HN, Kwon KS, et al. Differentiating Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) from Usual Interstitial Pneumonia (UIP) with Emphysema Using CT Features Based on Pathologically Proven Cases. *PLoS One*. 2016; 11:e0162231
5. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology*. 2008; 53(6):707-14
6. Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, et al. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol*. 2015; 84(5):986-92
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5):e44-e68
8. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(2):138-153
9. Hung YP, Hunninghake GM, Miller ER, et al. Incidental nonneoplastic parenchymal findings in patients undergoing lung resection for mass lesions. *Hum Pathol*. 2019; 86:93-101
10. English C, Churg A, Lam S, Bilawich AM. Respiratory Bronchiolitis with Fibrosis: Prevalence and Progression. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1665-6

11. Reddy TL, Mayo J, Churg A. Respiratory Bronchiolitis with Fibrosis. High-Resolution Computed Tomography Findings and Correlation with Pathology. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:590–601
12. Inomata M, Ikushima S, Awano N, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:104
13. Cottin V, Selman M, Inoue Y, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206:e7–e41
14. Bankier AA, MacMahon H, Colby T, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2024; 310:232558
15. Damiani Ferretti M, Rimondi MR, Zompatori M. When Emphysema Meets Fibrosis: A Pictorial Essay. *J Thorac Imaging*. 2024; 39(1):W5-W10
16. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(9):925-934
17. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381(18):1718-1727
18. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009; 251(1):271-9
19. García Mullor MM, Arenas-Jiménez JJ, Ureña Vacas A, et al. Prevalence and prognostic meaning of interstitial lung abnormalities in remote CT scans of patients with interstitial lung disease treated with antifibrotic therapy. *Radiologia (Engl Ed)*. 2024; 66 Suppl 1:S10-S23

20. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(2):175-183
21. Chae KJ, Chung MJ, Jin GY, et al. Radiologic-pathologic correlation of interstitial lung abnormalities and predictors for progression and survival. *Eur Radiol* 2022; 32:2713-23



ANEXOS



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 25/03/2024

Nombre del tutor/a	Juan José Arenas Jiménez Elena García Garrigós
Nombre del alumno/a	Alba Leal Pérez
Tipo de actividad	3. Implicaciones ético-legales en humanos
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Análisis de la distribución en tomografía computarizada de alta resolución pulmonar de las alteraciones intersticiales pulmonares en pacientes fumadores y su relación con la progresión.
Código/s GIS estancias	
Evaluación de riesgos laborales	No procede
Evaluación ética humanos	Favorable CEIM del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General
Código provisional	230907031254
Código de autorización COIR	TFG.GME.JJAJEGG.ALP.230907
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Análisis de la distribución en tomografía computarizada de alta resolución pulmonar de las alteraciones intersticiales pulmonares en pacientes fumadores y su relación con la progresión.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

