



REVISIÓN

Enfermedades intersticiales pulmonares relacionadas con el hábito tabáquico Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia

Autores: Ordóñez Dios IM¹, Herrero González B¹, Sacristán Bou L¹, Lázaro Polo J¹, Bujalance Cabrera C¹, Rienda Moreno MA²

¹Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

²Sección de Radiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

Resumen:

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo relacionados con la aparición de patología pulmonar. Las enfermedades comúnmente relacionadas con el tabaquismo son el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, en los últimos años se ha prestado especial interés a la asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de distintas enfermedades intersticiales pulmonares (EPID)¹. De hecho, se considera que la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID), la neumonía intersticial descamativa (NID) y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans son debidas al tabaquismo. Con el presente artículo pretendemos realizar una revisión sistemática de las principales EPID relacionadas con el tabaquismo.

Palabras clave: enfermedades intersticiales pulmonares; tabaquismo; inflamación; fibrosis intersticial asociada al tabaquismo.

Resume:

Smoking is one of the main risk factors related to the appearance of pulmonary involvement. The diseases commonly associated with smoking are lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, in recent years, special interest has been given to the association between smoking and the development of different pulmonary interstitial diseases (ILD)¹. In fact, it is considered that respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD), desquamative interstitial pneumonia (DIP) and pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) are due to smoking. With this article we intend to carry out a systematic review of the main EPID related to smoking.

Keywords: interstitial lung disease; smoking; inflammation; smoking-associated interstitial fibrosis.

Introducción:

El humo del tabaco causa numerosas enfermedades que lleva a que la mitad de los fumadores fallezcan por ellas de forma prematura. Muchas de estas entidades nosológicas se desarrollan en los pulmones y se han clasificado de forma arbitraria en tumorales y no tumorales. Las enfermedades que afectan al intersticio pulmonar, conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), se incluyen dentro de las no tumorales y son las que se exponen a continuación (**Tabla 1**).

Enfermedades inflamatorias, debidas al tabaquismo

- Bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Histiocitosis X o granulomatosis de células de Langerhans

Enfermedades agudas, desencadenadas o empeoradas por el tabaquismo

- Neumonía eosinófila aguda
- Síndromes de hemorragia pulmonar

Enfermedades fibróticas relacionadas con el tabaquismo

- Combinación fibrosis y enfisema (CFPE)
- Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco (SRIF)
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
- EPID asociada a artritis reumatoide

Tabla 1. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas relacionadas con el tabaquismo

El pulmón consta de unos sistemas defensivos que lo protegen de sustancias potencialmente nocivas contenidas en el aire respirado, como por ejemplo, el humo del tabaco. Estos son el sistema inmune innato y sistema inmune adquirido. El primero de ellos está constituido por la integridad de la barrera epitelial, el sistema mucociliar y la respuesta inmune innata, mientras que el sistema inmune adaptativo está constituido por la respuesta inmune adquirida basada en el reconocimiento de antígenos. Ambos se activan frente a la acción tóxica del humo del tabaco, pero, dado que la causa es persistente, se ven superados por ella. Aparecen primero alteraciones biológicas inflamatorias, después estructurales y funcionales y, más tarde, sintomatología clínica y expresividad radiológica. Hay que tener en cuenta que el humo del tabaco puede interactuar con otros factores etiológicos, como la contaminación atmosférica, y con la dotación genética del fumador, siendo todo ello determinante para el desarrollo de la enfermedad².

El abordaje del tabaquismo en pacientes con EPID no difiere del descrito para la población general, debiendo realizar en estos casos un diagnóstico cuidadoso y un tratamiento intensivo, ya que abandonar el hábito tabáquico podría aliviar la sintomatología y evitar una posi-

ble progresión o agravamiento de la enfermedad y es, en algunos casos, el tratamiento de elección. A continuación desarrollaremos las principales EPID relacionadas con el hábito tabáquico.

Bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID):

La bronquiolitis respiratoria es un término que se utiliza para definir la reacción inflamatoria fisiológica que tiene lugar en los bronquiolos de sujetos fumadores activos. Ocurre por un aumento en el número de macrófagos en respuesta a la exposición al humo del tabaco y clásicamente se conoce como bronquiolitis del fumador.

Fue descrita por primera vez en 1974, objetivando la presencia de macrófagos pigmentados en el interior de bronquiolos y espacios alveolares peribronquiolares, asociando una mínima inflamación crónica en la pared del bronquiolo y del intersticio adyacente³.

Posteriormente, en 1987, *Myers et al.* describieron seis pacientes con historia de tabaquismo que presentaban en las muestras de biopsia quirúrgica acúmulos de macrófagos pigmentados en el interior del alveolo, responsables de producir clínica respiratoria así como alteraciones en la función pulmonar y hallazgos de enfermedad intersticial difusa en las pruebas de imagen⁴. A esta entidad se la denominó BR-EPID y, al contrario de la BR, se trata de una enfermedad poco frecuente, presente en una proporción mucho menor de fumadores. Se piensa que la BR-EPID podría tratarse de una expresión exagerada de la BR con áreas mucho más extensas de fibrosis peribronquiolar⁵, aunque otros autores consideran que ambas comparten hallazgos histológicos y únicamente se diferencian en los síntomas producidos por la EPID⁶.

La prevalencia y la incidencia de la BR-EPID son desconocidas. En la mayoría de las series se estima la incidencia conjunta de la BR-EPID y de la neumonía intersticial descamativa (NID), pertenecientes ambas al grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas relacionadas con el consumo de tabaco y estando presentes en el 10-17% de las muestras de biopsia. La prevalencia de la BR-EPID de manera aislada se ha recogido únicamente en dos series de casos, oscilando entre valores del 2 al 13%^{7,8}.

La clínica suele ser de inicio insidioso, presentado el paciente disnea y tos crónica, que suele ser no productiva, síntomas que también están relacionados con otras patológicas secundarias al consumo de tabaco, como es el caso de los pacientes con EPOC. En otras ocasiones, el diagnóstico se establece de manera casual tras realizar una radiografía de tórax o una TC de alta resolución (TCAR) por otros motivos, estando el paciente asintomático. Y en el extremo opuesto a este escenario, están los casos en los que la sintomatología es florida, presentando intensa disnea e hipoxemia por afectación mayor por existir más áreas con EPID. El dolor torácico, la pérdida de peso, la hemoptisis y la fiebre estarán presentes de forma excepcional.

En la auscultación serán audibles los crepitantes de predominio basal y en la exploración física es característica la presencia de acropaquias hasta en el 25% de los casos⁹.

Las pruebas de función respiratoria suelen poner de manifiesto la presencia de un patrón mixto, predominando el componente restrictivo con un descenso moderado de la difusión de monóxido de carbono (DLCO).

Los hallazgos más frecuentemente evidenciados en la TCAR son el engrosamiento de la pared peribronquial junto con la presencia de nódulos centrilobulares y opacidades en vidrio deslustrado, que se corresponden con el acúmulo de macrófagos en el interior del alveolo y que predominan en lóbulos superiores. La presencia de áreas hipoatenuadas es menos frecuente y traduce la existencia de atrapamiento aéreo secundario a la afectación de la pequeña vía, predominando esta alteración a nivel basal. El patrón en panal de abejas es muy poco frecuente (0-12%)⁹.

En las muestras de biopsia se evidenciará la presencia de macrófagos con pigmento marrónáceo en el interior de bronquiolos y conductos alveolares, asociando infiltrado parcheado crónico linfocitario e histiocitario de la submucosa y zona peribronquiolar. También se puede observar la presencia de fibrosis bronquiolar y alveolo-peribronquiolar que conduce a la distorsión de la arquitectura normal del parénquima similar a lo que ocurre con las áreas de enfisema.

Aunque la realización de una biopsia pulmonar se considera el "gold standard" para establecer el diagnóstico de BR-EPID, en la práctica clínica, cada vez con más frecuencia, se asume el diagnóstico de BR-EPID basado en los hallazgos clínicos y radiológicos junto con un lavado broncoalveolar (BAL) que presente un aumento en el porcentaje de macrófagos que estarán pigmentados¹⁰. Los hallazgos de la BR-EPID se deben distinguir de la afectación intersticial junto con el acúmulo de macrófagos en los espacios alveolares que está presente en la NID. Ambas tienen hallazgos clínicos e histopatológicos superponibles y en cuanto al diagnóstico diferencial radiológico, la única diferencia es la distribución y la extensión de las lesiones, que en el caso de la NID, es homogénea y de predominio basal.

En cuanto al tratamiento, el cese del hábito tabáquico se considera la principal medida terapéutica. Los corticoides sistémicos se pueden emplear ante la falta de respuesta tras el abandono del tabaco, pero su papel no está del todo claro, ya que hay estudios en los que no se objetiva el beneficio de dicho tratamiento¹¹. El pronóstico es favorable con una supervivencia prolongada en la mayoría de los casos. No obstante, a falta de estudios longitudinales, el tiempo medio de supervivencia es aproximado, estimándose en un 75% a los 7 años desde el momento diagnóstico⁹. Sin embargo, existen casos en los que se ha descrito empeoramiento clínico y funcional a pesar del cese del hábito tabáquico y el inicio de tratamiento con corticoides¹¹, por lo que se podría decir que el curso de la enfermedad es heterogéneo, considerándose

la cada vez con menor frecuencia como una entidad benigna.

Neumonía intersticial descamativa (NID):

La NID es otra enfermedad intersticial idiopática relacionada con el tabaco caracterizada histológicamente por el acúmulo alveolar de macrófagos junto con la presencia de inflamación intersticial y fibrosis. Aunque mayoritariamente está presente en sujetos fumadores, se han descrito casos asociados a la inhalación de marihuana, exposición a berilio, filamentos de nylon en los trabajadores del textil, determinadas conectivopatías como la esclerodermia y la artritis reumatoide, así como la toma de fármacos como el sirolimus, la nitrofurantoína y la sulfasalazina. También se ha descrito algún caso en niños, debido a mutaciones del gen que codifica el surfactante¹⁰.

La edad de presentación está entre los 40 y los 60 años, predominando en hombres con una relación 2:1, siendo entre el 60 y el 87% de los pacientes fumadores¹², aunque, como ya se ha mencionado previamente, la relación con el tabaco no está presente siempre, tal y como se demuestra en una cohorte de la Clínica Mayo donde recogen una prevalencia de NID en pacientes no fumadores del 40%¹³. A diferencia de la BR-EPID, el acúmulo de macrófagos pigmentados dentro de los espacios alveolares es extenso y homogéneo, estando la arquitectura alveolar conservada acompañada de una infiltración de células inflamatorias en el intersticio.

En el análisis de sangre periférica puede existir un aumento del recuento de neutrófilos y eosinófilos y las pruebas de función respiratoria mostrarán un patrón de disfunción ventilatoria restrictiva con un descenso marcado de la DLCO en el test de difusión. La hipoxemia aparece en los casos avanzados de la enfermedad y la radiografía de tórax mostrará la presencia de un infiltrado reticulonodular de predominio basal.

La TCAR es la prueba de imagen de elección, aunque los hallazgos radiológicos no son específicos para el diagnóstico de la enfermedad. En ella se puede apreciar la existencia de un infiltrado en vidrio deslustrado difuso que generalmente es bilateral y simétrico, de predominio basal, aunque los vértices pulmonares también pueden presentar afectación en algunos casos (resultando este hecho poco frecuente). En estadios avanzados, también se pueden observar la presencia de quistes y bronquiectasias por tracción, mientras que el patrón en “panal de abejas” característico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) no está presente en la NID.

El diagnóstico de confirmación de la enfermedad se realiza mediante biopsia pulmonar quirúrgica debido a la presencia de NID acompañando a otras enfermedades intersticiales difusas, lo que limita la rentabilidad de muestras de biopsia de pequeño tamaño, como las obtenidas mediante biopsia transbronquial. La criobiopsia puede considerarse como una opción alternativa a la biopsia quirúrgica para la obtención de muestras de mayor tamaño mediante un procedimiento mínimamente invasivo¹⁴. El análisis del BAL en la NID muestra un

incremento inespecífico de los macrófagos alveolares y su papel en el diagnóstico de la enfermedad se considera irrelevante. Se puede observar también un aumento en el porcentaje de neutrófilos y eosinófilos.

El pronóstico de la enfermedad es favorable, con una supervivencia estimada a los 10 años de aproximadamente el 70%¹⁰. Se han recogido casos con remisión espontánea tras el cese del hábito tabáquico. Los corticoides sistémicos se consideran la mejor opción de tratamiento y, junto con el tratamiento inmunosupresor, han conseguido estabilizar, e incluso mejorar, la enfermedad. No obstante, aproximadamente el 25% de los casos no responden a dichos tratamientos y evolucionan a fibrosis¹⁵. La progresión y empeoramiento de la enfermedad a pesar del tratamiento farmacológico causa hipoxemia, hipertensión pulmonar y una reducción grave de la capacidad pulmonar total y del test de difusión de monóxido de carbono. En estos casos, se debe valorar el trasplante pulmonar, aunque existen casos que evidencian la recidiva de la enfermedad en el pulmón trasplantado.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, granulomatosis de células de Langerhans o histiocitosis X:

La histiocitosis de células de Langerhans es un enfermedad multisistémica con diversos perfiles clínicos según edad de presentación y grado de extensión de la afectación. Comprende una forma aguda diseminada, propia de los lactantes (enfermedad de Letterer-Siwe), el granuloma eosinófilo multifocal infantil (enfermedad de Hand-Schüller-Christian) y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (granulomatosis de células de Langerhans o granuloma eosinófilo), de localización preferentemente pulmonar, como forma tardía del adulto. Se caracteriza por la proliferación monoclonal e infiltración de distintos órganos por células de Langerhans (célula diferenciada de la línea monocito-macrófago).

Así, con el término histiocitosis de células de Langerhans pulmonar primaria (que es a la que nos vamos a referir a continuación) hacemos referencia a la infiltración pulmonar por proliferación monoclonal de células de Langerhans en adultos¹⁶. En la patogenia de esta enfermedad juega un papel fundamental el tabaquismo (tanto activo como pasivo) como factor predisponente. De hecho, el 90% de los pacientes afectados de esta enfermedad presentan historia de tabaquismo¹⁷. Por el contrario, no parece existir relación entre el hábito tabáquico y la afectación extrapulmonar de la granulomatosis de células de Langerhans.

La enfermedad afecta principalmente a adultos jóvenes con edad comprendida entre los 20 y los 40 años, sin predilección por sexos. Generalmente se presenta de forma insidiosa con disnea progresiva y tos no productiva de evolución inferior a 1 año en el momento del diagnóstico. Un escaso porcentaje de pacientes pueden presentar síntomas generales tales como astenia, pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna, lo que plantea diagnóstico diferencial con patología maligna tumoral¹⁸. El neumotórax espontáneo puede ocurrir hasta en un tercio

de los pacientes y puede ser recurrente¹⁹. La hipertensión pulmonar es un hallazgo común, pudiendo estar presente en las formas incipientes de la enfermedad, e incrementa la morbimortalidad de forma significativa.

Existe una asociación significativa de esta enfermedad con diversas neoplasias como el carcinoma broncogénico, el linfoma de Hodgkin, el tumor carcinoide y el ganglioneuroma mediastínico. Ocasionalmente se asocian lesiones quísticas óseas en el cráneo, huesos largos, costillas y pelvis, generalmente asintomáticas, y que pueden preceder o ser la única afectación de la histiocitosis X. La diabetes insípida aparece hasta en el 15-28% de los casos.

La radiografía de tórax puede mostrar nódulos mal definidos o infiltrado intersticial reticulonodular asociado a pequeños quistes de predominio apical. En la TCAR se aprecian con mayor definición las lesiones nodulares (que pueden estar cavitadas) junto con quistes de paredes bien definidas en los estadios avanzados. La alteración funcional más frecuente es el descenso de la DLCO, observándose un patrón obstructivo en la espirometría aproximadamente en la mitad de los casos¹⁹.

La biopsia pulmonar abierta es considerada como el *gold standard* para llegar al diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, la fibrobroncoscopia con realización de BAL y biopsia transbronquial, junto con clínica y radiología compatibles, pudiera ser suficiente. La presencia de más de 3-5% de células de Langerhans confirma el diagnóstico (tinción positiva para proteína S100 y antígeno CD1A, junto con presencia de gránulos de Birbeck por microscopía electrónica)²⁰.

El pronóstico es variable, pudiendo llegar a desaparecer la afectación, permanecer estable o bien progresar hacia fibrosis pulmonar. Generalmente los síntomas y la afectación radiológica mejoran con el cese tabáquico, por lo que el tratamiento debe incluir el abandono del hábito. El empleo de glucocorticoides suele tener un valor limitado en esta entidad. La radioterapia tan sólo es eficaz en aquellos casos de afectación extrapulmonar. Deberá considerarse la posibilidad de trasplante pulmonar en las formas avanzadas de enfermedad (siempre y cuando no exista contraindicación para ello), sin descartar la posibilidad de recidiva en el pulmón trasplantado¹⁹.

Combinación fibrosis pulmonar y enfisema:

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), es un síndrome definido recientemente, descrito por primera vez hace más de 30 años por *Auerbach et al.*²¹. Posteriormente *Cottin et al.* la caracterizaron como una entidad clínica bien definida al describir en los cortes de TCAR la aparición simultánea de enfisema centrilobulillar en lóbulos superiores y fibrosis pulmonar en lóbulos inferiores. No se dispone de datos sobre su prevalencia, pero se estima que se halla entre el 5 y el 10% de las EPID²².

Los pacientes que la padecen suelen ser fumadores de más de 40 años/paquete y la edad media de presentación es a los 65 años. Además, la exposición a agentes agrícolas se ha señalado como posible agente causal²³.

El síntoma principal es la disnea de esfuerzo. También refieren tos y suelen presentar acropaquias. Entre un 47% y 90% de los pacientes presentan hipertensión pulmonar como comorbilidad secundaria, lo que confiere un peor pronóstico y evolución a la enfermedad de base. También se ha señalado un aumento de la prevalencia de cáncer de pulmón, que probablemente sea secundaria al hábito tabáquico²⁴⁻²⁷.

Es característico que en la espirometría estén preservadas la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad pulmonar total (TLC), a pesar del grado de disnea que refieren los pacientes, mientras que la DLCO se encuentra gravemente disminuida. La hipoxemia es un hallazgo frecuente, siendo moderada en reposo y empeora de forma característica durante el ejercicio. Se hipotetiza que la hiperinsuflación con aumento de la *compliance* pulmonar por pérdida de elasticidad en las áreas enfisematosas probablemente compense la pérdida de volumen debida a la fibrosis y que el sumatorio de ambas enfermedades podría tener un efecto sinérgico a nivel de la membrana alveolo-capilar, ocasionando ese descenso tan intenso de la difusión²⁸.

En la radiografía se observa hiperclaridad en vértices, compatible con enfisema, y un patrón intersticial en bases sugestivo de fibrosis en lóbulos inferiores, siendo destacable la preservación de los volúmenes pulmonares. En la TCAR se objetivan los mismos hallazgos, pero con mayor detalle: enfisema centrilobulillar o paraseptal en campos superiores y alteraciones propias de las EPID en inferiores (opacidades reticulares, bronquiectasias por tracción, vidrio deslustrado y panalización). En ocasiones, la delimitación de ambos patrones no es fácil de precisar. El patrón fibrótico más común es la neumonía intersticial usual (NIU), pero no el único. En ocasiones puede ser por neumonía intersticial no específica (NINE), BR-EPID o por NID^{29,30}. Se pueden apreciar quistes de pared fina, tanto en lóbulos superiores como inferiores, con un predominio mayor en las zonas declives¹⁶.

Desde el punto de vista anatomopatológico se observan datos de enfisema junto con hallazgos histológicos compatibles con NIU o NINE¹⁶.

La supervivencia media es de aproximadamente 6 años, cerca del doble de tiempo si se compara con FPI, pero mucho peor si se relaciona con pacientes con enfisema sin fibrosis¹⁶.

Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco (SRIF -*Smoking related interstitial fibrosis*-):

Este término se acuñó por primera vez por la Dra. Katzenstein en 2010 para describir una forma de fibrosis intersticial crónica que es común en pacientes fumadores³¹. Hasta este momento se habían usado los términos: “bronquiolitis respiratoria con fibrosis”³², “bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis”, “fibrosis con dilatación de los espacios aéreos”³³. Estas entidades son, desde el punto de vista histológico, sinónimas y la nomenclatura depende de preferencias, pero la tendencia general es usar el término

SRIF para distinguirla de la bronquiolitis respiratoria y, aunque el término de fibrosis con dilatación de los espacios alveolares es adecuado, no hace referencia al consumo de tabaco, una asociación que merece la pena destacar.

Los pacientes que la padecen suelen ser fumadores de un promedio de 48 años/paquete y la edad media de presentación es 65 años (52-77 años). Aunque algunos pacientes pueden presentar disnea y tos que podría deberse a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es posible que no ocasione síntomas. Las pruebas funcionales de los pocos pacientes recogidos pueden evidenciar una alteración obstructiva leve con disminución de la difusión leve, que también podrían atribuirse a su EPOC, o no mostrar alteraciones funcionales³².

La TCAR muestra infiltrados micronodulares difusos con opacidades en vidrio deslustrado. La SRIF muestra de forma distintiva ausencia de cambios bruscos de una zona de fibrosis a otra y nunca alcanza el nivel de una EPID. Aunque la SRIF es morfológicamente diferente, puede ser difícil diferenciarla de la NIU y de la NINE. Tanto la SRIF como la NIU tienen distribución subpleural, pero la SRIF predomina en lóbulos superiores y la NIU en inferiores, junto con bronquiectasias por tracción y panalización. En la SRIF no se produce distorsión de la arquitectura pulmonar por cicatrización o panalización. Diferenciar la NINE de la SRIF es todavía más difícil, si cabe. La presencia de áreas de fibrosis que no son ni subpleurales ni peribronquiales debe hacernos sospechar esta entidad^{34,35}.

Los hallazgos anatomopatológicos consisten en fibrosis intersticial hialinizante asociada a enfisema centrilobulillar y bronquiolitis respiratoria. Uno de los aspectos más destacados es la presencia de enfisema. En los alvéolos, se observan abundantes macrófagos hiperpigmentados, indicativos de bronquiolitis respiratoria. La fibrosis suele ser poco extensa, sin distorsión significativa de la arquitectura pulmonar y con afectación predominante a dos niveles: subpleural e intersticio peribronquiolar. En la zona afectada por la fibrosis no suele observarse áreas de enfisema. Según sugiere *Katzenstein et al.*, algunos casos catalogados como variante de la NID o neumonía intersticial no clasificables se tratan en realidad de SRIF³⁴.

Aunque el conocimiento de la evolución de los pacientes es limitado y corto, se estima una media de supervivencia de 16 meses y no se observó progresión de la enfermedad en ningún paciente. El tratamiento de primera línea es el cese tabáquico y hay estudios en los que se ha constatado regresión^{31,36}.

Enfermedades que se consideran desencadenadas o agravadas por el tabaquismo¹⁶

Neumonía eosinófila aguda. Entidad rara caracterizada por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda junto con aparición de infiltrados pulmonares difusos y presencia de eosinofilia (mayor del 20-25%) en el BAL. Se ha relacionado con diversas exposiciones ambientales, entre ellas el tabaquismo.

Síndromes de hemorragia alveolar. Cursan generalmente con disnea progresiva y expectoración hemoptoica. Tanto en el síndrome de Goodpasture como en capilaritis secundarias a infecciones, fármacos y drogas, se considera que la exposición a determinados antígenos (como el humo del tabaco) puede provocar daño a nivel de la vasculatura pulmonar y predisponer a la aparición de capilaritis y hemorragia alveolar difusa. Se han descrito recidivas al volver a fumar.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se trata de la EPID más frecuente y grave, caracterizada por un patrón NIU en la TCAR de tórax. Son muchos los estudios que apoyan la hipótesis de que el hábito tabáquico es un potencial factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad.

EPID asociada a artritis reumatoide. Los factores de riesgo para presentar esta entidad son la edad, sexo y el hábito tabáquico.

Conclusión:

En los últimos años se ha centrado la atención en el papel del tabaquismo en el desarrollo de las EPID, pero actualmente no está clara la relación patogénica entre ambas. Se cree que el tabaco podría actuar sobre individuos genéticamente predispuestos para desarrollar una respuesta EPID inflamatoria o fibrótica. La BR-EPID, NID y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans actualmente se consideran etiológicamente relacionadas con el tabaquismo.

Es primordial garantizar un abordaje completo del tabaquismo (cese del hábito y prevención del tabaquismo) en estos pacientes, ya que de esta forma podemos evitar la progresión de la enfermedad y, en algunos casos, se puede llegar a conseguir la regresión¹⁰.

Bibliografía:

1. Margaritopoulos GA, Vasardmide E, Jacob J et al. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 428-435.
2. Crotty LE, Shin S, Hwang JH. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke A Review. *Chest* 2015; 148(5): 1307-1322.
3. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of Young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-88.
4. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathological study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-4.
5. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1617-22.
6. Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.

7. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
8. Flaherty KR, Towes GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 275-83.
9. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-671.
10. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology* 2016; 21: 57-64.
11. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-184.
12. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2011 Mar;58(4):509-16.
13. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* 1989 nov;64(11):1373-80.
14. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung disease. *Clin. Chest Med.* 2000;21(1):11-35.
15. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, et al. Desquamative interstitial pneumonia study group. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17(8):1214-21.
16. Madan R, Matalon S, Vivero M. Spectrum of Smoking-related Lung Diseases. *Imaging Review and Update. J Thorac Imaging* 2016; 31: 78-91.
17. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 299-306.
18. Travis WD, Borok Z, Roum JH et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17:971-986.
19. Elia D, Torre O, Cassandro R et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med.* 2015; 27:351-6.
20. Tazi A. Adult pulmonary langerhans'cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1272-85.
21. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond E et al. Relation of Smoking and Age to Findings in Lung Parenchyma: A Microscopic Study. *Chest.* 1974;65:29-35.
22. Cottin V, Brillet PY, Nunes H et al. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med* 2007; 36(6 Part 2): 936-944.
23. Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulis K et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Respir J* 2006; 27:434.
24. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010, 15: 265-271.
25. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136; 10-15.
26. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.
27. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, et al. Comcomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 2005; 99: 948-954.
28. Portillo K, Roldán J, Morera J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(12):646-651.
29. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol* 2009; 90: 43-51.
30. Jankowich MD, Polsky M, Klein M et al. Heterogeneity in combined fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008; 75: 411-417.
31. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol.* 2010;41(3): 316-25.
32. Reddy TL, Mayo J, Churg A. Respiratory bronchiolitis with fibrosis. High-resolution computed tomography findings and correlation with pathology. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Dec;10(6): 590-601.
33. 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.
34. Xaubert A, Molina-Molina M, Ancochea J. Fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco. *Medicina respiratoria* 2015, 8 (1): 39-46.
35. Konopka KE, Myers JL. A Review of Smoking-Related Interstitial Fibrosis, Respiratory Bronchiolitis, and Desquamative Interstitial Pneumonia: Overlapping Histology and Confusing Terminology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(10): 1177-1181.
36. Fabre A, Treacy A, Lavelle LP, et al. Smoking-Related Interstitial Fibrosis: Evidence of Radiologic Regression with Advancing Age and Smoking Cessation. *COPD.* 2017;14(6):603-609.