

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Fibrosis pulmonar familiar y síndromes teloméricos:
descriptivo de casos y revisión bibliográfica

Autora:

Pilar Marín García

Director:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, Mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Fibrosis pulmonar familiar y síndromes teloméricos:
descriptivo de casos y revisión bibliográfica.

Autor/a:

Pilar Marín García

Director:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, Mayo de 2024



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Marín García	Nombre: Pilar
DNI: 49337414E	Grado: Medicina
Facultad de Medicina. Universidad Católica San Antonio de Murcia	
Título del trabajo: Fibrosis Pulmonar Familiar y Síndromes Teloméricos: descriptivo de casos y revisión bibliográfica.	

El **Dr.** José Antonio Ros Lucas, tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el Vº B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, 6 de Mayo de 2024

Firmado por José Antonio
Ros Lucas el día 06 de
Mayo de 2024

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, agradecer a mi tutor, el Dr. José Antonio Ros Lucas, su inestimable ayuda y orientación en la realización de este trabajo.

A la Universidad Católica San Antonio de Murcia, por la oportunidad que me ha brindado de poder formarme y ser lo que siempre he soñado ser.

A los profesores y tutores de prácticas que nos han acompañado durante todo el grado. Su esfuerzo, dedicación, sabiduría y valores han sido fundamentales en nuestro desarrollo, ahora como estudiantes, y en el futuro, como profesionales de la Medicina.

A mis compañeros de carrera, por todo el apoyo recibido durante el estudio y la diversión durante los ratos de ocio. Sin vosotros, esta experiencia hubiera sido mucho menos enriquecedora. Os llevaré siempre en el corazón.

A mis amigos, en especial a Santiago y Diana, por permanecer siempre a mi lado y darme fuerza cuando más lo he necesitado. Gran parte de mis logros os los debo a vosotros.

A todos los pacientes con los que he tenido la oportunidad de tratar a lo largo del grado. Gracias por recordarme por qué empecé en esto.

A mis dos ángeles, Concha y Nona, que siempre han guiado mi camino. El hacer que os sintáis orgullosas de mi ha sido una gran motivación. Espero que desde el cielo me veáis, por fin, con la beca amarilla. Os adoro.

Por último, y más importante, gracias a mis padres, José Antonio y M^aCruz. Gracias por levantarme después de cada caída, por confiar en mi cuando yo no lo hacía, y por todo el esfuerzo, tanto económico como personal, que habéis puesto en que esto saliese adelante. Ojalá nos pudieran dar el diploma a los tres, porque este título es tan mío como vuestro. Soy lo que soy gracias a vosotros. Sois lo que más quiero en el mundo.

ÍNDICE

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Objetivos:	21
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
2.1 Metodología del estudio.....	23
2.2 Estadística.....	24
3. RESULTADOS	27
3.1 Características de los pacientes	27
3.2 Antecedentes médicos.....	27
3.3 Diagnósticos y resultados de pruebas médicas	28
3.4 Estudios genéticos y de autoinmunidad.....	28
3.5 Tratamientos	28
4. DISCUSIÓN	31
5. CONCLUSIONES	37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	41
7. TABLAS Y FIGURAS.....	45
8. ANEXOS.....	49

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la afectación del intersticio pulmonar. En la patogenia de la enfermedad están involucrados procesos de inflamación y fibrosis que pueden conducir a fibrosis pulmonar (FP) progresiva, insuficiencia respiratoria y muerte. En cuanto a la etiología, estas pueden estar relacionadas con mutaciones en genes relacionados con los telómeros (TGR) o relacionados con el metabolismo del surfactante.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica acerca de las características, etiología y patogenia de las EPID de origen genético y conocer las características de los pacientes diagnosticados de EPID en las consultas de neumología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA).

Material y métodos: Para la realización de la búsqueda bibliográfica, se han utilizado las plataformas PubMed, SciELO, MedLine, Elsevier, Google Scholar y National Centre for Biotechnology information, introduciendo los descriptores que se especifican más adelante. Para la recabar la información de los pacientes, se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se han recogido datos de aquellos que han sido diagnosticados de fibrosis pulmonar familiar y que están en seguimiento en las consultas de neumología del HUVA.

Resultados: El estudio se enfoca en 21 pacientes, con una edad media de 69,38 años al momento del estudio y una edad media al diagnóstico de 65,24, siendo 2 los fallecidos al momento del estudio. La mayoría no son fumadores (52,38%) o son exfumadores (42,75%). Los pacientes provienen de varias áreas de salud, siendo la mayoría del Área 1 y 4. En cuanto a antecedentes médicos, se destacan casos de apnea obstructiva del sueño (38,09%), cáncer (4,76%) y enfermedades hematológicas (19,04%). Los diagnósticos principales incluyen fibrosis pulmonar idiopática (33,33%) y neumonitis por hipersensibilidad (33,33%). Las pruebas de función respiratoria revelaron que el 42,85% tenía una capacidad vital forzada (FVC) inferior al 80% del valor teórico. Se realizaron

estudios genéticos y de autoinmunidad, con resultados variados. De los 21, 5 tienen acortamiento telomérico. En cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes (38%) reciben corticoides en monoterapia, seguidos de antifibróticos (52,38%) y algunos con inmunosupresores (9,52%).

Conclusiones: Las EPID son trastornos pulmonares que afectan el intersticio y presentan diversas manifestaciones clínicas y radiológicas, complicando su diagnóstico. La FPF, que representa el 10-20% de las EPID y afecta a personas más jóvenes con mayor riesgo de fibrosis y progresión, está asociada a mutaciones en genes relacionados con el surfactante y la homeostasis de telómeros. La TACAR y los biomarcadores genómicos, como MUC5B y TERT, son cruciales para el diagnóstico y pronóstico. Los pacientes con FPF enfrentan más complicaciones relacionadas con el tratamiento y trasplante. El estudio muestra que el diagnóstico de FPF es tardío, sugiriendo la necesidad de mejorar las consultas familiares y el sistema de diagnóstico genético. Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra y la información limitada en las historias clínicas dificultan la generalización de los resultados, proponiéndose un estudio con mayor tamaño muestral y seguimiento detallado de los pacientes.

Palabras clave/descriptores: fibrosis pulmonar, genes, telómeros, surfactante, mutación, acortamiento telomérico, inmunosupresor, antifibrótico,

ABSTRACT

Introduction: Interstitial lung diseases (ILDs) comprise a heterogeneous group of diseases characterized by involvement of the pulmonary interstitium. The pathogenesis of the disease involves inflammation and fibrosis processes that can lead to progressive pulmonary fibrosis, respiratory failure and death. In terms of etiology, these may be related to mutations in genes related to telomeres (TRG) or related to surfactant metabolism.

Objectives: To carry out a literature review on the characteristics, etiology and pathogenesis of ILDs of genetic origin and to determine the characteristics of patients diagnosed with ILD in the pulmonology department of the Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA).

Material and methods: For the bibliographic search, we used the PubMed, SciELO, MedLine, Elsevier, Google Scholar and National Centre for Biotechnology information platforms, introducing the descriptors specified below. For the collection of patient information, a descriptive, observational and retrospective study was carried out in which data were collected on those patients diagnosed with familial pulmonary fibrosis and who were being followed up in the pulmonology department of the HUVA.

Results: The study focuses on 21 patients, with a mean age of 69.38 years at the time of the study and a mean age at diagnosis of 65.24, with 2 deceased at the time of the study. The majority were either non-smokers (52.38%) or ex-smokers (42.75%). The patients come from various health areas, with the majority being from Area 1 and 4. In terms of medical history, cases of obstructive sleep apnea (38.09%), cancer (4.76%) and hematological diseases (19.04%) stand out. The main diagnoses included idiopathic pulmonary fibrosis (33.33%) and hypersensitivity pneumonitis (33.33%). Respiratory function tests revealed that 42.85% had a forced vital capacity (FVC) less than 80% of the theoretical value. Genetic and autoimmunity studies were performed, with varied results. Of the 21, 5 had telomeric shortening. Regarding treatment, most patients

(38%) received corticosteroids in monotherapy, followed by antifibrotics (52.38%) and some with immunosuppressants (9.52%).

Conclusions: The ILDs are pulmonary disorders that affect the interstitium and present diverse clinical and radiological manifestations, complicating their diagnosis. FPPF, which accounts for 10-20% of the ILDs and affects younger individuals with a higher risk of fibrosis and progression, is associated with mutations in genes related to surfactant and telomere homeostasis. High-resolution-CAT scan and genomic biomarkers, such as MUC5B and TERT, are crucial for diagnosis and prognosis. Patients with FPF face more complications related to treatment and transplantation. The study shows that the diagnosis of FPF is late, suggesting the need to improve family consultations and the genetic diagnostic system. However, the small sample size and limited information in medical records make it difficult to generalize the results, proposing a study with larger sample size and detailed follow-up of patients.

Keywords/Descriptors: pulmonary fibrosis, genes, telomeres, surfactant, mutation, telomeric shortening

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AOS: Apnea obstructiva del sueño
- AR: Artritis reumatoide
- DAD: Daño alveolar difuso
- DC: Disqueratosis congénita
- DC: Disqueratosis congénita
- DLCO: Prueba de difusión de monóxido de carbono
- EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas
- EPID-F: Enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante
- EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
- ERS: European Respiratory Society
- ETC-EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedad del tejido conectivo
- ETC: Enfermedad del tejido conectivo
- FPF: Fibrosis pulmonar familiar
- FPI: Fibrosis pulmonar idiopática
- FPP: Fibrosis pulmonar progresiva
- FVC: Capacidad vital forzada
- ILD: Interstitial lung disease
- NH: Neumonitis por hipersensibilidad
- NINE: Neumonía intersticial no específica
- NINE: Neumonía intersticial no específica
- NIU: Neumonía intersticial usual
- NO: Neumonía organizada
- PreEPID-F: Enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante en estado prefibrótico.
- TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución
- TRG: Genes relacionados con los telómeros

1. INTRODUCCIÓN

El término “Enfermedad pulmonar intersticial difusa” (EPID) o “Intersticial lung diseases” (ILD) comprende una serie de patologías, diferentes entre sí en cuanto a su evolución y pronóstico, pero que comparten algunas características (1).

Las EPID constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas principalmente por la afectación del intersticio pulmonar (2). Este se define como una capa de tejido conjuntivo que se extiende desde la periferia del pulmón hasta el hilio, sin solución de continuidad. La región comprendida entre el endotelio capilar y el epitelio de los alveolos es la que más nos interesa, ya no por ser la parte más representativa, sino porque es ahí donde suele asentar la patología. Sin embargo, es importante también reconocer la función del propio epitelio alveolar y de las células endoteliales, además de otras estructuras de la anatomía pulmonar, en la patogenia de la enfermedad (3) En ocasiones, también se ve afectado el epitelio alveolar y vascular. Presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares. El espacio intersticial pulmonar está constituido por el epitelio alveolar (Neumocitos tipo 1 en más del 80%), capilares y los componentes de sostén, entre los que encontramos los fibroblastos. El epitelio alveolar y el endotelio capilar comparten una membrana basal común (2).

En cuanto a su clasificación, las EPID se pueden distribuir en tres grupos (4).

1. Neumonía intersticial idiopática (dentro de este grupo se encuentra la fibrosis pulmonar idiopática).
2. Neumonía intersticial secundaria (a enfermedades del tejido conectivo, inhalación de polvos inorgánicos, medicamentos, radioterapia...).
3. Neumonía intersticial asociada a procesos primarios (cuya causa puede ser conocida, como la neumonitis por hipersensibilidad, o desconocidas, como ciertas enfermedades granulomatosas).

Un método clásico y más simple de clasificar las EPID ha sido el de dividir las en las que tienen una causa conocida y las que no la tienen. Sin embargo, definir la etiología y patogenia es complejo: se encuentran involucrados procesos de reparación, con distintos grados de fibrosis e inflamación (2) Los pulmones se

encuentran inevitablemente expuestos a diversos agentes que provienen tanto del medio interno (vía hematológica) como del medio externo (microorganismos, contaminantes ambientales, aspiración crónica de contenido gastrointestinal y reflujo gastroesofágico, vapores, polvos inorgánicos, humo de tabaco...). Todos estos agentes van provocando microlesiones en las paredes de los alveolos. En respuesta a esta agresión, las células epiteliales alveolares se activan, y estimulan la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos. Éstos, a su vez, depositan matriz extracelular formada, entre otras moléculas, por colágeno. Con todo esto, lo que se persigue es la cicatrización de esas lesiones y la total recuperación funcional y anatómica del pulmón. Ocasionalmente, esta respuesta no está bien regulada, y se produce una cicatrización defectuosa o anómala, lo que conduce a fibrosis (5). La presencia de manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, hacen en ocasiones difícil el diagnóstico entre ellas. La histología constituye el mejor predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia(2).

En un principio, la etiología de esta enfermedad es desconocida. Sin embargo, múltiples estudios genéticos han podido demostrar que una porción importante de pacientes con fibrosis pulmonar, en principio idiopática, tienen factores genéticos que podrían explicar, en parte, el desarrollo de la enfermedad. Los genes relacionados al desarrollo de la enfermedad están implicados en el metabolismo del surfactante y la homeostasis de los telómeros (6,7).

Los telómeros son estructuras que se sitúan a ambos extremos de los cromosomas y cuya función es la de preservar la estabilidad del cromosoma y proteger la información genética contenida en el ADN que lo forma. Consisten en repeticiones de una secuencia de nucleótidos. Su extensión es de miles de pares de bases y, en la especie humana, la secuencia suele ser TTAGGG, que se va añadiendo en tándem por la enzima telomerasa. Sin embargo, a pesar de que la telomerasa intenta prevenir el acortamiento de dichos telómeros, esto acaba sucediendo con cada división celular. Cuando ya se vuelven demasiado cortos, la célula entra en apoptosis (8).

Los genes relacionados con la homeostasis de los telómeros (TRG) a los que se ha hecho referencia anteriormente, son los que codifican la telomerasa. El funcionamiento ineficaz de esta enzima conlleva un acortamiento telomérico y disfunción telomérica. Varios estudios recientes han comprobado la correlación entre estas mutaciones y el desarrollo de enfermedades como la fibrosis pulmonar. Por otra parte, tanto la longitud de los telómeros como las mutaciones en los genes de la telomerasa son heredables, y por lo tanto, podrían darse casos familiares. Aquí es cuando se empieza a hablar propiamente de fibrosis pulmonar familiar (FPF) (8,9).

Los familiares que hubieran heredado esos defectos, podrían manifestar características clínicas de la enfermedad a una edad más temprana, dándose, por tanto, un fenómeno de anticipación. También se da la circunstancia de que la progresión de la enfermedad en personas con dicha mutación genética podría ser más rápida en comparación con el resto de pacientes sin la mutación. Asimismo, tratándose de una herencia de tipo somático, pueden darse casos de afectación extrapulmonar que incluso precedan a la afectación pulmonar (alteraciones hepáticas, hematológicas, autoinmunidad...) a consecuencia de un envejecimiento prematuro de sus órganos. (6,9)

1.1 Objetivos:

Con este trabajo, lo que se pretende es realizar una revisión bibliográfica sobre el papel que tienen los TRG en la etiología y patogenia de la FPF y cuáles son, conocer las implicaciones diagnósticas y pronósticas, y hacer un pequeño descriptivo de los casos que se han diagnosticado en las consultas de Neumología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Metodología del estudio

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo, recogiendo diferentes características de pacientes diagnosticados de EPID-F (enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante) con familiares afectados (lo que se consideraría FPF), procedentes de la consulta monográfica de EPID del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El total de pacientes estudiados ha sido de 21.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de EPID-F
- Posibilidad de acceso a la historia clínica de los pacientes (análisis genéticos, pruebas de función respiratoria, informes de ingreso relacionados con la enfermedad pulmonar o comorbilidades asociadas a ésta...)
- Al menos un familiar de primer grado afecto de EPID-F
- Pacientes con sospecha, por la historia de la enfermedad y antecedentes familiares, de defectos en los TRG que puedan explicar la aparición de la enfermedad.

No hay criterios de exclusión.

Las variables que se han recogido son:

1. Sexo
2. Edad
3. Tipo de EPID:
 - a. NINE (Neumonía Intersticial No Específica)
 - b. NH (Neumonitis por Hipersensibilidad)
 - c. FPI (Fibrosis Pulmonar Idiopática)
 - d. FPP (Fibrosis Pulmonar Progresiva)
 - e. EPID asociadas a enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPID)
 - f. EPID inclasificable
4. Localidad

5. Área de Salud y ciudad
6. Total de familiares afectos y parentesco
7. Edad al diagnóstico
8. Fallecido en el momento del estudio (S/N)
9. FVC (Capacidad Vital Forzada) al diagnóstico, en ml y en %: Medida de la cantidad máxima de aire que puede ser exhalado de manera forzada. Se parte de una inhalación total.
10. DLCO (Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono) al diagnóstico: Medida de la capacidad de difusión de monóxido de carbono a través de la membrana alveolo-capilar.
11. Marcadores de autoinmunidad (p-ANCA, anti-RO, Ac lúpico...)
12. Estudio genético (no todos los pacientes contaban con él)
13. Estudio de Genes Relacionados con los Telómeros
14. Tabaquismo (Activo/Exfumador/No fumador)
15. Comorbilidad hematológica
16. Tratamiento antifibrótico
17. Tratamiento con corticoides
18. Tratamiento inmunosupresor
19. Apnea obstructiva del sueño (AOS) (S/N)
20. Antecedentes oncológicos
21. Comorbilidades
22. Otros datos de interés

Los resultados obtenidos se han comparado con otros artículos científicos que se referenciarán más adelante. Estos artículos han sido obtenidos a través de las bases de datos PubMed, SciELO, Google Scholar, Medline, Elsevier y National Centre for Biotechnology Information.

2.2 Estadística

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, al limitado número de pacientes, y teniendo en cuenta que solo se han incluido en el estudio aquellos pacientes que ya presentan la enfermedad y que no se compara este grupo con otros grupos de pacientes con otras características, no se considera oportuno realizar análisis estadísticos avanzados. Con el objetivo de poder comparar lo

observado en mi muestra con la bibliografía disponible, para variables cualitativas se han sacado las proporciones expresadas en tanto por ciento. Por otro lado, para las variables cuantitativas, se ha utilizado la media, mediana y desviación estándar.

3. RESULTADOS

3.1 Características de los pacientes

Se han estudiado un total de 21 pacientes, de los cuales 11 son mujeres (52%) y 10 son hombres (48%) (**Figura 1**). La edad media es de $69,38 \pm 10,077$ (mediana: 69) y la edad media al diagnóstico es de $65,24 \pm 9,934$ (mediana: 66). El total de fallecidos en el momento del estudio es de 2.

Solo 1 paciente (4,76%) es fumador activo, 9 (42,75%) son exfumadores, y 11 (52,38%) no han sido fumadores.

En cuanto a la procedencia de los pacientes (por áreas de salud): 8 (38,09%) provienen del Área 1 (2 de Alcantarilla, 1 de La Ñora, 1 de Librilla, 1 de El Palmar, 1 de Alboleja y 2 de Murcia), 1 (4,76%) proviene del Área 2 (Cartagena), 1 (4,76%) proviene del Área 3 (Lorca), 8 (38,09%) provienen del Área 4 (5 de Caravaca, 1 de Cehegín, 2 de Moratalla, 1 (4,76%) proviene del Área 5 (Yecla), 1 (4,76%) proviene del Área 6 (Vega Media) y 1 (4,76%) proviene del Área 8 (Torre Pacheco).

Con respecto a los familiares, 15 pacientes (71,42%) tienen un único familiar afecto (3 madre, 1 padre, 8 hermano, 1 primo, 1 tío), 3 pacientes tienen 2, 2 pacientes tienen 3 y solo 1 paciente tiene 4 familiares afectados (**Figura 2**).

3.2 Antecedentes médicos

Se han recogido datos sobre 3 patologías: AOS, cáncer y enfermedad hematológica. De los 21, 8 sufren AOS (38,09%). En cuanto al cáncer, 1 ha padecido cáncer de mama (4,76%), 1 está en tratamiento activo por un adenocarcinoma de próstata (4,76%), y 2 tienen antecedentes familiares de cáncer (pulmón y linfoma, 9,52%). Por último, 4 de los 21 pacientes tienen alguna comorbilidad hematológica (19,04%) (**Figura 6**).

3.3 Diagnósticos y resultados de pruebas médicas

Los diagnósticos fueron: 7 (33,33%) FPI, 3 (14,29%) NINE, 7 (33,33%) NH, 2 (9,52%) con EPID asociadas a conectivopatías y 2 (9,52%) inclasificables. Las patologías más frecuentes, con un 33,33% del total de la muestra cada una, son la FPI y la NH (**Figura 2**).

Para los resultados de las pruebas de función respiratoria se ha elaborado una tabla (**Tabla 1**):

- La media de FVC al diagnóstico es de 2443,89 ml \pm 927,87, siendo la mediana 2270 ml. De los 21 pacientes, 9 (42,85%) tienen un valor de FVC inferior al 80% del valor teórico.
- En cuanto a la DLCO al diagnóstico, 2 pacientes (9,52%) no cuentan con el resultado de la prueba. La media del resto de los datos es de 72,94 \pm 24,50 ml/min/mmHg, siendo la mediana 71.

3.4 Estudios genéticos y de autoinmunidad

- Autoinmunidad: 13 negativos (61,9%), 1 ATPasa gástrica (4,76%), 1 anticuerpos antitiroideo + anti-DNA (4,76%), 2 anticoagulante lúpico (9,52%), 1 anti-Ro (4,76%), 1 p-ANCA (4,76%), 1 ANA (4,76%), 1 negativa (4,76%).
- Estudio genético: 8 no aportan (38,09%), 7 no presentan genes (33,33%), 2 con enfermedad de Gaucher (gen GBA, 9,52%), 1 con mutación en MUC5B (4,76%), 3 con mutaciones en gen TERT (14,28%).
- Estudio de longitud telomérica: 13 (61,9%) no cuentan con estudio telomérico. Una longitud telomérica por debajo del percentil 10 se considera acortamiento, y 5 (23,81%) de los pacientes lo presentan. Los 3 (14,28%) restantes si cuentan con estudio telomérico, pero tienen percentiles superiores al p10. Tener los telómeros acortados se relaciona con mayor riesgo de enfermedad asociada al envejecimiento.

3.5 Tratamientos

De los 21 pacientes, 18 están siendo tratados con corticoides, 2 con inmunosupresores y 11 con antifibróticos. Solo 1 paciente se está tratando con

los 3 fármacos a la vez, y solo 1 paciente está en tratamiento combinado con inmunosupresor y corticoides. De los 16 restantes tratados con corticoides, 8 están en monoterapia y 8 en tratamiento combinado con antifibróticos. Solo 1 paciente no está siendo tratado, y 2 pacientes reciben monoterapia con antifibróticos. En la **Figura 4** se han representado más detalladamente estos datos junto con los porcentajes. Se concluye que la mayoría de los pacientes estudiados (38%) están recibiendo tratamiento corticoideo en monoterapia.

4. DISCUSIÓN

Las EPID comprenden un conjunto de trastornos del pulmón que afectan al intersticio y, ocasionalmente, al epitelio alveolar y vascular. Este intersticio pulmonar se compone de epitelio alveolar (neumocitos tipo 1), capilares y fibroblastos (2). El fenotipo de la enfermedad no está limitado a un único cuadro clínico, sino que abarca varias enfermedades y patrones pulmonares, hay más de 150 enfermedades distintas. Las formas más comunes son la FPI, la sarcoidosis, la NH, o las ETC-EPID (10–12).

Las EPID presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, y los patrones morfológicos pueden solaparse, por lo que hacen en ocasiones difícil el diagnóstico entre ellas, hasta un 15% de las EPID no es posible dar un diagnóstico definitivo y se denominan EPID inclasificables. El síntoma principal es la disnea de esfuerzo, seguida de la tos, en casos evolucionados conllevaría insuficiencia respiratoria en reposo y finalmente la muerte por fallo del pulmón. La histología constituye el mejor predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia (2,13). Los patrones histológicos de EPID más frecuentemente hallados son el de neumonía intersticial usual (NIU), que se asocia con peor pronóstico, el patrón de NINE, el de daño alveolar difuso (DAD), el de neumonía organizada (NO) y NH. La prevalencia de las EPID aumenta con la edad, siendo la mayoría diagnosticados sobre los 70 años. Entre los estudios poblacionales más recientes se puede extraer que, en los EEUU, la EPID afecta a 650 000 personas, causando de 25 a 30 000 muertes al año (10).

Las EPID pueden tener carácter crónico y progresivo (EPID-F) como sería el caso, por ejemplo, de la FPI (14–16). Pero no sólo la FPI progresa, recientemente se ha definido el término FPP, término que haría referencia a la posibilidad de que otras EPID-F progresen a pesar del tratamiento adecuado de la enfermedad, lo que supondría progresión del componente fibrótico (17,18), lo que justificaría el uso de antifibróticos en estas patologías.

En la progresión de las EPID influyen la predisposición genética y los factores ambientales. No siempre es fácil identificar los factores ambientales, los

pacientes enfermos recuerdan las exposiciones de manera distinta a los que no lo están (17). La presencia de factores genéticos tiene implicaciones importantes, puede asociarse al fenómeno de anticipación, y aparecer la enfermedad en edades más tempranas en las siguiente generación, y además hace que presenten una progresión más rápida y grave de la enfermedad (14).

Aunque no existe demasiado consenso acerca de la definición de la FPF, la última guía de la European Respiratory Society (ERS) la define como la presencia de cualquier EPID fibrótica en al menos dos parientes consanguíneos de primer o segundo grado (11). Actualmente, se estima que representan entre el 10 y 20% de los pacientes con EPID. La FPF es siempre fibrosante y progresiva, con unas manifestaciones clínicas similares a las de las formas esporádicas, aunque habitualmente en pacientes más jóvenes. Desde un punto de vista radiológico pueden aparecer todo tipo de patrones radiológicos, siendo el más frecuente el de NIU, lo que hace que presenten peor supervivencia que los casos esporádicos (19).

En nuestra serie los pacientes con FPF suponen aproximadamente el 5% de los pacientes en seguimiento de la consulta, no hay ningún predominio por sexo, la edad media de diagnóstico es 65 años y al igual que las series publicadas el patrón radiológicos más frecuente es el de NIU. El 42% tiene una capacidad vital forzada (FVC) inferior a 80% en el momento del diagnóstico. El bajo porcentaje, de FPF, la edad de diagnóstico alta, y los datos de FVC, hace pensar que nos falta preguntar más por antecedentes familiares, para poder evaluar a familiares de pacientes con FPF y hacer diagnósticos más tempranos.

Se han encontrado diferentes alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de la EPID, sobre todo en relación con FPI. Estos genes afectan principalmente a las proteínas del surfactante, a mutaciones relacionadas con la homeostasis de los telómeros o mutaciones que implican a la mucina MUC-5B (7).

Los genes implicados en la enfermedad relacionados con el surfactante implican más de 10 genes (SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, ABCA3 y NKX2.1...). Se

asocian a la edad, la etnia y fenotipo pulmonar, pero no al sexo. Están presentes hasta en el 8% de los pacientes adultos con EPID, de los cuales un 52% serían hombres, y un 48% serían mujeres (18). Además, la mutación NKX2.1, así como mutaciones en otros de estos genes, se asocian, posiblemente con un mayor riesgo de cáncer de pulmón (20). En nuestra serie no se han detectado pacientes con estas mutaciones.

Los genes relacionados con los telómeros (TERT, TERC, PARN, DKC1, TINF2, NAF1, ZCCHC8, RTEL1...) sí que muestran diferencias relativas al sexo. Están presentes en aproximadamente un 30-35% de los pacientes adultos con EPID (18,20), de los cuales 64% serían hombres, y 36% mujeres.(18). Una longitud telomérica más corta se asocia con fibrosis radiográfica más grave, bronquiectasias por tracción y supervivencia más corta sin trasplante (12), además de que se da un fenómeno de anticipación (21).

El mantenimiento defectuoso de los telómeros debido a variantes que participan en la maduración o formación del complejo telomerasa (TERT, NOP10, NHP2...) causan disqueratosis congénita (DC). La mayoría de los defectos en TGR se identificaron en pacientes con DC (insuficiencia de medula ósea, envejecimiento prematuro, enfermedad hepática y predisposición al cáncer), insuficiencia de medula ósea aislada... NOP10, junto con DKC1, NHP2 y GAR1, es esencial para el mantenimiento de los telómeros. La mutación homocigota en NOP10 se ha informado solo una vez en una familia consanguínea con disqueratosis congénita autosómica recesiva sin fibrosis pulmonar (26–28). También se ha informado una mutación heterocigota en POT1 (pertenece a un complejo de seis proteínas que recluta la telomerasa y protege los extremos de los cromosomas), que se traduce, en este caso, en telómeros más cortos y FPI como manifestación principal (25). NHP2 se ha relacionado con la forma familiar de EPID-F y la forma grave de DC: síndrome de Hoyeraal Hreidarsson. Del mismo modo, mutaciones en el gen ACD, que codifica la proteína telomérica TPP1, responsable del reclutamiento de la telomerasa, se asocia a este síndrome y a anemia aplásica, además de FPP. (22–24).

Variantes raras en TERT, TERC, DKC1, RTEL1, PARN y TINF2 en pacientes con FPI, pero un subconjunto de estos pacientes acaban siendo diagnosticados posteriormente con NH, teniendo la longitud telomérica reducida en sangre periférica. Esto se asocia con una reducción de la esperanza de vida sin trasplante (26). La FPI es la manifestación más común de las mutaciones en TERT, presentando una longitud telomérica más reducida en sangre periférica (leucocitos), pero una alta variación clínica interindividual. Por lo tanto, se cree que en un subgrupo de pacientes con FPI el mantenimiento de los telómeros es clave para la patogénesis de la enfermedad, mientras que en otros no lo es. Además, no sólo puede existir variación en la longitud de los telómeros entre órganos, sino que también puede haber variación dentro de los órganos. En el caso del pulmón, no se ha demostrado que el acortamiento de los telómeros en ciertas regiones esté asociado con un mayor o menor grado de fibrosis (27).

Los polimorfismos en la región promotora del gen que codifica la mucina 5B (MUC5B) (28). Se ha observado que el polimorfismo rs35705950 se ha asociado al riesgo de desarrollar EPID-F, tanto idiopática como familiar. La mucina 5B desempeña un importante papel en el aclaramiento mucociliar e inmunidad innata, y su expresión desmedida conllevaría una alteración de éstas. A pesar de aumentar el riesgo de EPID-F, los pacientes tendrán una edad de debut y una evolución más lenta de la patología (29). La PreEPID-F (enfermedad pulmonar intersticial difusa en estado prefibrótico) es común en familiares de pacientes afectados, siendo más evidente con la edad. La TACAR (tomografía computarizada de alta resolución) es capaz de detectarla, pero ni esta ni el análisis de la variante del promotor MUC5B se utilizan actualmente para la detección clínica de PreEPID-F (30).

En nuestro estudio las mutaciones más frecuentes encontradas son las que implican a los telómeros, un paciente presenta una mutación de la MUC5B, y no se han encontrado mutaciones en relación a las proteínas del surfactante, aunque hasta un 38% no presenta pruebas genéticas hechas. Si se han identificado una familia con 2 pacientes con una mutación asociada a la enfermedad de Gaucher, pero no se han encontrado datos de enfermedad, lo

que no se sabe la significación que puede tener en su fibrosis. En cuanto al acortamiento telomérico, un 23,8% de los pacientes del estudio lo presentan.

La presencia de una FPF tiene implicaciones a la hora de plantear tratamiento de las EPID. Tras el trasplante, las complicaciones intraoperatorias (necesidad de circulación extracorpórea, por ejemplo) y postoperatorias (estancia en unidad de cuidados intensivos prolongada, problemas hematológicos, etc.) son mayores en pacientes con mutaciones en TRG. No hay una mayor tasa de rechazo agudo ni de disfunción del pulmón trasplantado. Sin embargo, se debe ofertar el trasplante, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (31,32).

En cuanto a al tratamiento antifibrótico, varios estudios sugieren que la pirfenidona y el nintedanib se pueden utilizar de forma segura en pacientes con mutaciones en TRG, ambos contribuirían a reducir la disminución de la FVC (33,34). En general se aconseja el uso precoz de antifibróticos, ya que la FPF presenta más riesgo de progresión y de forma más frecuente patrón de NIU. Respecto a la terapia inmunosupresora, suele tener indicación cuando la EPID se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), siendo la más frecuente la artritis reumatoide (AR). Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados son la azatioprina o micofenolato mofetil, aunque también se usan otros como ciclofosfamida o rituximab. Estos fármacos se pueden asociar con los antifibróticos (35). Sin embargo, los pacientes con TRG y longitud telomérica inferior pueden asociarse a mayores complicaciones (hematológicas y renales), incluso en el post-transplante. Por este motivo puede ser necesario un régimen de tratamiento personalizado que combine antifibróticos e inmunosupresores, si se demostrase que a ese paciente le son beneficiosos estos últimos, y evitando los citotóxicos (azatioprina) (11).

5. CONCLUSIONES

Las EPID comprenden un conjunto de trastornos del pulmón que afectan el intersticio, con diversas presentaciones clínicas y patrones radiológicos. Aunque existen tipos específicos como la FPI, la NH y ETC-EPID, la variedad de manifestaciones hace que el diagnóstico a menudo sea desafiante.

La FPF constituye entre el 10-20% de las EPID. Afectan a población más joven y presentan mayor grado de fibrosis y riesgo de progresión, ya que se asocian más frecuentemente a un patrón NIU.

Las mutaciones genéticas identificadas como implicadas en el desarrollo de FPF incluyen aquellas que afectan a los genes del metabolismo del surfactante, los genes relacionados con la homeostasis de los telómeros, y la mucina MUC-5B.

La TACAR es una herramienta diagnóstica importante, aunque la interpretación puede variar. Además, los biomarcadores genómicos, como las mutaciones en genes como MUC5B y TERT, pueden tener valor predictivo y pronóstico en la EPID.

Los pacientes con FPF pueden presentar más complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y al postoperatorio del trasplante.

Respecto al estudio descriptivo aquí planteado, los datos muestran que, a pesar de las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva tener FPF, el diagnóstico sigue siendo tardío. Esto invita a reflexionar acerca de si se pregunta lo suficiente en las consultas acerca de los antecedentes familiares de los pacientes, y si contamos con un sistema rápido y ágil de consultas y diagnóstico genético.

Siguiendo con el estudio, el escaso número de pacientes y la limitada información que ofrecen las historias clínicas de los mismos hacen complicada la extracción de conclusiones que puedan ser generalizables. Sería necesario el planteamiento de un estudio con un tamaño muestral mayor, y del que se puedan obtener datos de los pacientes antes y después del diagnóstico de FPF, así como de la evolución de la misma y los factores que influyen en ella. En este trabajo se incluye una propuesta de proyecto de investigación.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PROPUESTO

Se propone el siguiente estudio:

- Introducción: Concepto de EPID, EPID-F, FPF y posibles factores genéticos relacionados.
- Objetivo: Conocer cómo afecta la calidad del aire en la progresión de la FPF.
- Justificación: Comprobar si hay mutaciones que hagan que el paciente sea más vulnerable ante los efectos de los contaminantes ambientales.
- Material y métodos: Se propone realizar un estudio sobre las características de los pacientes con EPID-F y sospecha de origen familiar de la misma. Se contactaría con los servicios de Neumología, Genética y Medicina Interna de los hospitales de la Región de Murcia y se expondría el proyecto. Tras tener la lista de servicios comprometidos a realizar el estudio, se comenzaría a recabar la información mediante el acceso a las historias clínicas de pacientes seleccionados con ciertos criterios de inclusión y exclusión. La duración del estudio sería de cinco años, durante los cuales los pacientes podrían ser sometidos a pruebas médicas para recabar más información. Los criterios de inclusión serían los siguientes:
 - Pacientes diagnosticados de EPID
 - Posibilidad de acceso a la historia clínica de los pacientes (análisis genéticos, pruebas de función respiratoria, informes de ingreso relacionados con la enfermedad pulmonar o comorbilidades asociadas a ésta...)
 - Al menos un familiar de primer grado afecto de EPID
 - Pacientes con sospecha, por la historia de la enfermedad y antecedentes familiares, de defectos en los Genes Relacionados con los Telómeros que puedan explicar la aparición de la enfermedad.

Si los pacientes no contasen con el análisis genético, éste podría realizarse para ser incluidos en el estudio.

Los criterios de exclusión serían:

- Falta de consentimiento informado

- Falta de pruebas genéticas, sea por la causa que sea, e imposibilidad de realizarlas en el momento del estudio.

Se realizarían mediciones de niveles de diferentes contaminantes (PM 2.5 o materia particulada 2.5, O3, NOx...) a través de sistemas unipersonales de medición, y a través de las mediciones que aportan las diferentes estaciones de calidad del aire de la Región de Murcia.

Los datos de los pacientes que se recogerían:

- Sexo
- Área de salud
- Edad en el momento del estudio
- Edad al diagnóstico
- Fallecido en el momento del estudio (S/N)
- Total de familiares afectos y parentesco
- Tipo de EPID
- FVC y DLCO al diagnóstico y durante los próximos 5 años
- Progresión radiológica de las lesiones pulmonares en los 5 años.
- Estudio de genes relacionados con los telómeros y genes relacionados con el metabolismo del surfactante.
- Estudio de acortamiento telomérico (si procede)
- Tabaquismo (Activo/Exfumador/No fumador)
- Comorbilidades
- Tratamiento médico
- Tratamiento quirúrgico (transplante)

Tras la recopilación de los datos, se podría proceder a análisis estadísticos y comparación con la bibliografía disponible para sacar conclusiones que pudieran ser generalizables.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Margallo Iribarnegaray J, Churruca Arróspide M, Matesanz López C, Pérez Rojo R. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Open Respiratory Archives*. 2023 Apr 1;5(2):100248.
2. Katzenstein ALA. Diagnostic Features and Differential Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the Lung A Review [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/114/5/767/1757960>
3. Hunninghake GM, Rosas IO. Capítulo 293: Enfermedad pulmonar intersticial . In: Harrison: Principios de Medicina Interna. 21st ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L., España ; 2022. p. Capítulo 293 1-15
4. Arancibia F, Jalilie A, Cerda J, Florenzano M. Parte 4: Enfermedades intersticiales. In: Manual de Enfermedades Respiratorias. Santiago , Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2020. p. 149–70.
5. Felipe RC. 2. Definición, patogenia y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática GuÍAS ChiLEnAS dE FPI. Vol. 35, *Rev Chil Enferm Respir*. 2019.
6. Guérin C, Crestani B, Dupin C, Kawano-Dourado L, Ba I, Kannengiesser C, et al. Télomères et poumon. *Rev Mal Respir*. 2022 Sep 1;39(7):595–606.
7. Kropski JA. Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis (For Health Care Providers) | Pulmonary Fibrosis Foundation [Internet]. Default [cited 2024 April 30]. Available from: <https://www.pulmonaryfibrosis.org/researchers-healthcare-providers/clinical-resources/position-statements/genetic-testing-in-pulmonary-fibrosis-for-health-care-providers>.
8. Alder JK, Armanios M. TELOMERE-MEDIATED LUNG DISEASE. Vol. 102, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2022. p. 1703–20.
9. Planas Cerezales L, Molina Molina M. Papel de los telómeros en la Enfermedad Pulmonar Intersticial . In: *Medicina Respiratoria* . Zaragoza, España: Neumología y Salud S.L. ; 2021. p. 47–56.
10. Maher TM. Interstitial Lung Disease: A Review. *JAMA*. American Medical Association; 2024.

11. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, Bonella F, Crestani B, Fabre A, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2023 Mar 1;61(3).
12. Ley B, Liu S, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, Golden JA, et al. Telomere length in patients with unclassifiable interstitial lung disease: a cohort study. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
13. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2020 Dec 1;56(6).
14. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med*. 2019 Jul 18;19(1):130.
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44–68.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):E18–47.
17. Salisbury ML, Hewlett JC, Ding G, Markin CR, Douglas K, Mason W, et al. Development and progression of radiologic abnormalities in individuals at risk for familial interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1230–9.
18. Van Moorsel CHM, Van Der Vis JJ, Grutters JC, Antonius S. Genetic disorders of the surfactant system: focus on adult disease Number 5 in the Series “Rare genetic interstitial lung diseases” Edited by Bruno Crestani and Raphaël Borie. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0085->
19. Cutting CC, Bowman WS, Dao N, Pugashetti JV, Garcia CK, Oldham JM, et al. Family History of Pulmonary Fibrosis Predicts Worse Survival in

- Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2021 May 1;159(5):1913–21.
20. Borie R, Funalot B, Epaud R, Delestrain C, Cazes A, Gounant V, et al. NKX2.1 (TTF1) germline mutation associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. Vol. 7, *ERJ Open Research*. European Respiratory Society; 2021.
 21. van der Vis JJ, van der Smagt JJ, Hennekam FAM, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary Fibrosis and a TERT Founder Mutation With a Latency Period of 300 Years. In: *Chest*. Elsevier Inc; 2020. p. 612–9.
 22. Kannengiesser C, Kannengiesser C, Kannengiesser C, Manali ED, Revy P, Callebaut I, et al. First heterozygous NOP10 mutation in familial pulmonary fibrosis. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
 23. Benyelles M, O'Donohue MF, Kermasson L, Lainey E, Borie R, Lagresle-Peyrou C, et al. NHP2 deficiency impairs rRNA biogenesis and causes pulmonary fibrosis and Høyeraal-Hreidarsson syndrome. *Hum Mol Genet*. 2020 Apr 15;29(6):907–22.
 24. Hoffman TW, Van Der Vis JJ, Van Der Smagt JJ, Massink MPG, Grutters JC, Van Moorsel CHM. Pulmonary fibrosis linked to variants in the ACD gene, encoding the telomere protein TPP1. Vol. 54, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
 25. Kelich J, Aramburu T, van der Vis JJ, Showe L, Kossenkov A, van der Smagt J, et al. Telomere dysfunction implicates POT1 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2022;219(5).
 26. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 1;200(9):1154–63.
 27. Van Batenburg AA, Kazemier KM, Van Oosterhout MFM, Van Der Vis JJ, Van Es HW, Grutters JC, et al. From organ to cell: Multi-level telomere length assessment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2020 Jan 1;15(1).

28. Adegunsoye A. MUC5B promoter variant: Genomic fingerprint for early identification of undiagnosed pulmonary fibrosis. Vol. 74, Thorax. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1111–2.
29. Margallo Iribarnegaray J, Churruca Arróspide M, Matesanz López C, Pérez Rojo R. Interstitial Lung Disease. Open Respiratory Archives. 2023 Apr 1;5(2).
30. Mathai SK, Humphries S, Kropski JA, Blackwell TS, Powers J, Walts AD, et al. MUC5B variant is associated with visually and quantitatively detected preclinical pulmonary fibrosis. Thorax. 2019 Dec 1;74(12):1131–9.
31. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Berastegui C, Montes-Worboys A, González-Montelongo R, Lorenzo-Salazar JM, et al. Lung Transplant Improves Survival and Quality of Life Regardless of Telomere Dysfunction. Front Med (Lausanne). 2021 Jul 30;8.
32. Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, Kelly FL, Petrovski S, Durham MT, et al. Lung Transplant Outcomes in Patients With Pulmonary Fibrosis With Telomere-Related Gene Variants. Chest. 2019 Sep 1;156(3):477–85.
33. Justet A, Klay D, Porcher R, Cottin V, Ahmad K, Molina MM, et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. Vol. 57, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2021.
34. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. Lancet Respir Med. 2018 Aug 1;6(8):603–14.
35. Acosta Fernández O, Aburto Barrenetxea M, Llanos González AB, Rodríguez Nieto MJ, Molina Molina M, Valenzuela C. Management of Interstitial Lung Diseases (ILD) Associated with Autoimmune Diseases by the Pulmonologist in the Different ILD Units in Spain. Open Respiratory Archives. 2022 Jan 1;4(1).

7. TABLAS Y FIGURAS

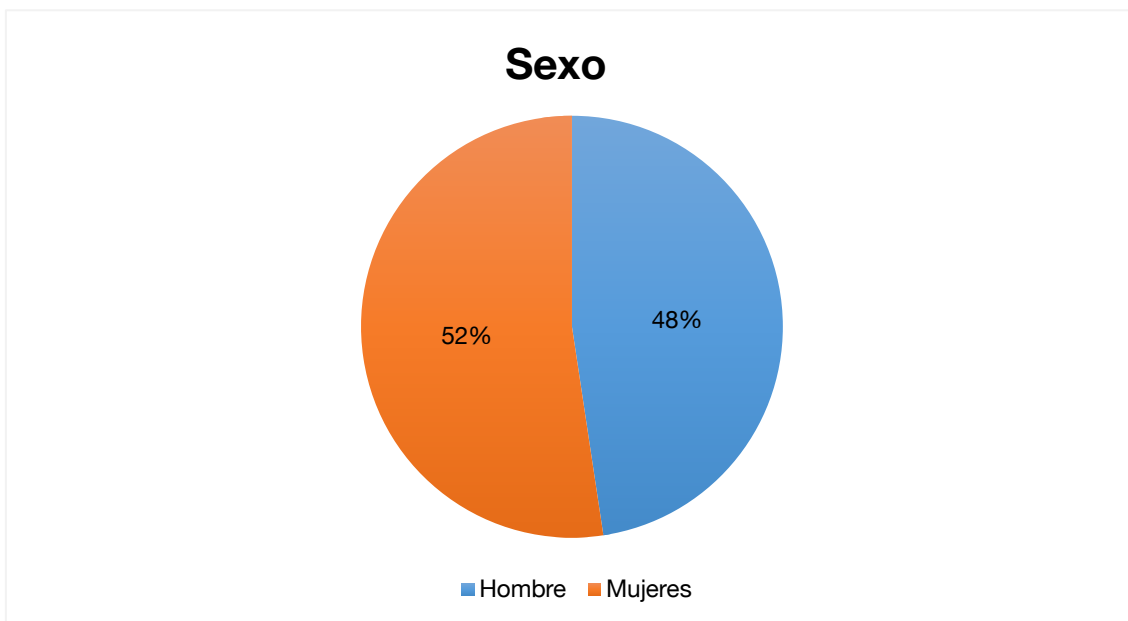


Figura 1: Distribución de la enfermedad por sexos.

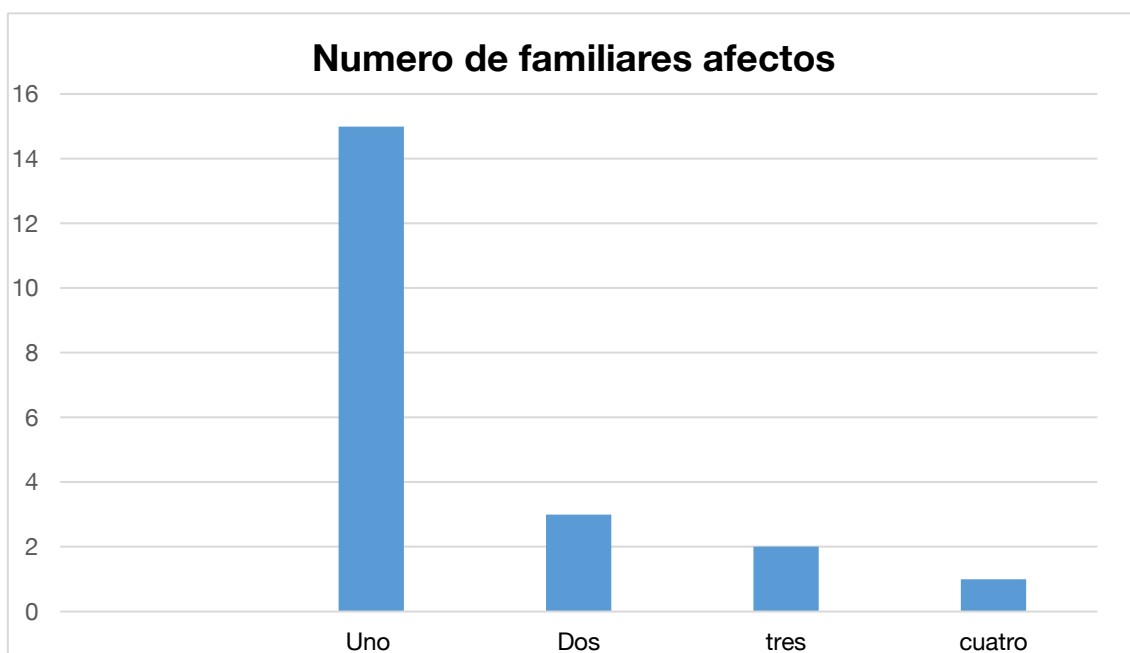


Figura 2: Número de familiares afectados de la enfermedad

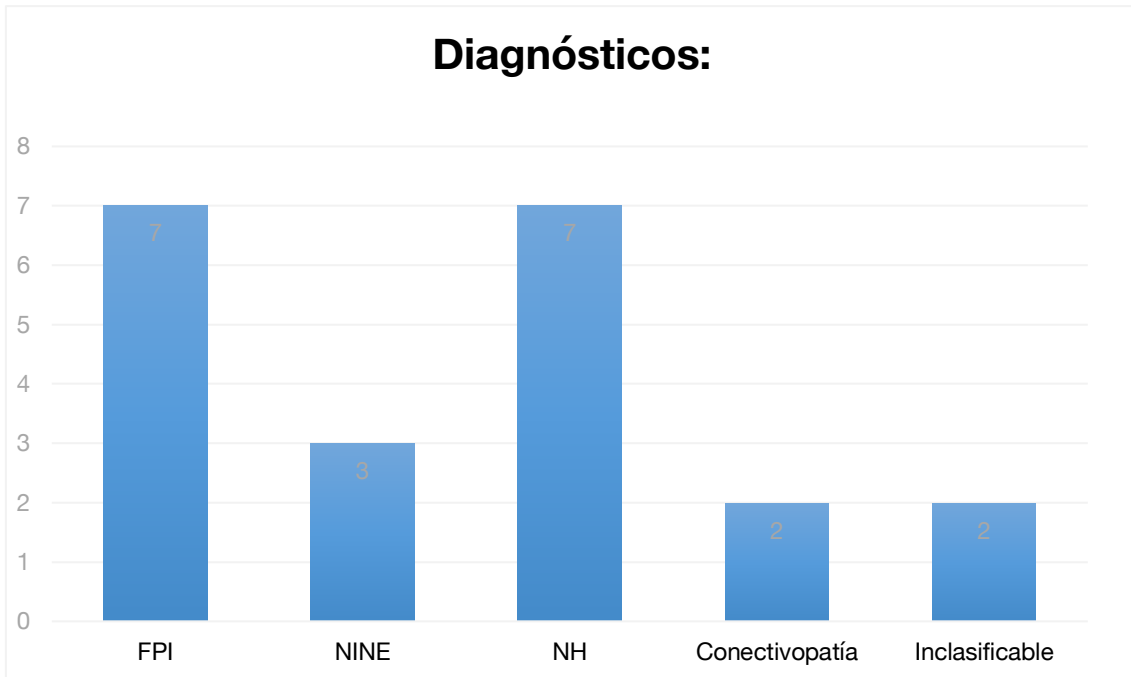


Figura 3: Distribución de la muestra por patologías.

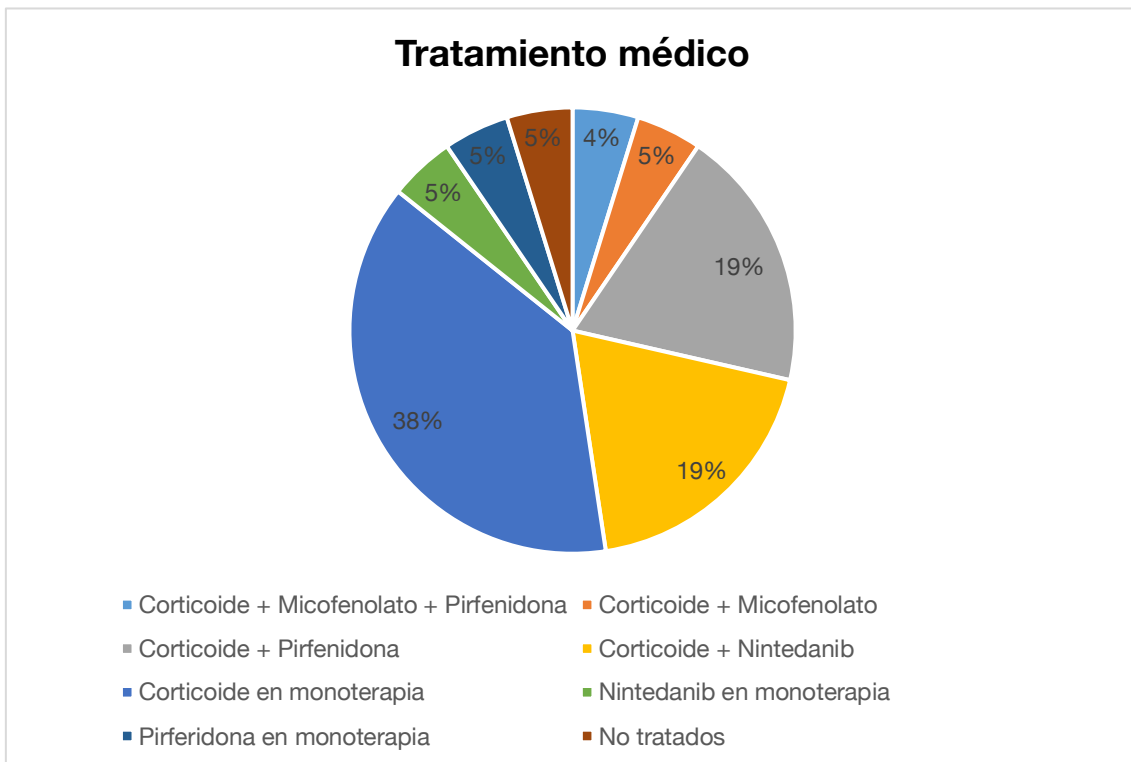


Figura 4: Combinaciones de tratamiento de los pacientes

Antecedentes oncológicos

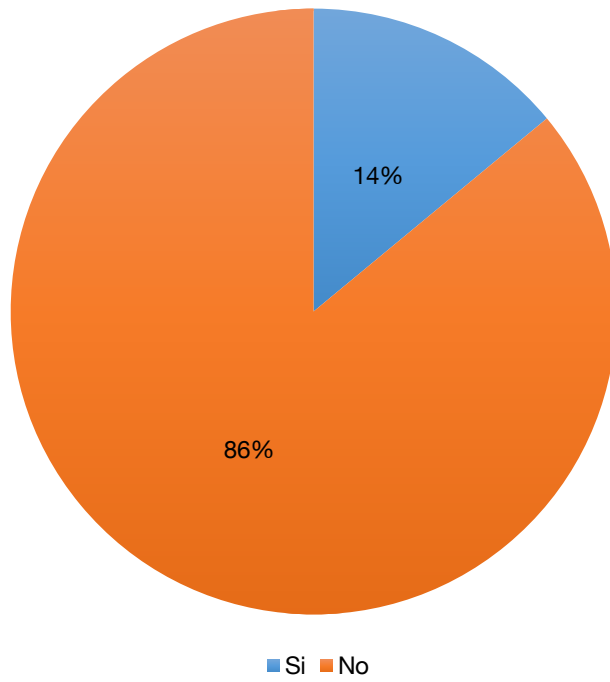


Figura 5: Pacientes con antecedentes oncológicos.

Comorbilidad hematológica

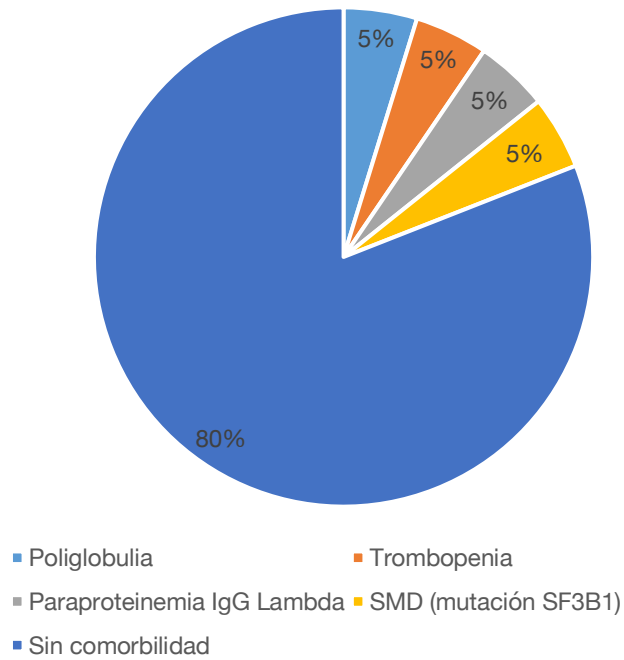


Figura 6: Comorbilidades hematológicas.

Pacientes	FVC al diagnóstico	FVC% al diagnóstico	DLCO al diagnóstico
1	2400	131	105
2	1280	73	33
3	1910	79	76
4	2140	114	73
5	1530	50	No aporta
6	2270	57	68
7	1380	65	55
8	1660	53	58
9	1670	86	No aporta
10	2890	91	55
11	2460	105	76
12	3550	103	70
13	2050	78	82
14	2860	75	60
15	2960	98	121
16	1850	136	71
17	3500	94	85
18	3990	94	118
19	1270	60	26
20	3120	83	89
21	4580	102	65

Tabla 1: Resultados de pruebas de función respiratoria

8. ANEXOS



Se ha recibido en la Secretaría del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, la solicitud de evaluación del siguiente Proyecto de Investigación:

Título: Estudio de las características y evolución clínica de los paciente en seguimiento en la consulta monográfica de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. (GeneralEPID estudio)
Investigador Principal: **Dr. José Antonio Ros Lucas**

El estudio será evaluado en la próxima reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de este Hospital

Murcia, 8 de mayo de 2024

GARCIA GOMEZ ROSARIO - 07566554Z
Firmado digitalmente por
GARCIA GOMEZ ROSARIO
07566554Z
Fecha: 2024.05.08
10:46:01 +02'00'

Fdo. Rosario García Gómez
Secretaría Técnica CEIm

PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

1021

Solicitante: PILAR MARÍN GARCÍA

DNI: 49337414E

Denominación del Trabajo: "FIBROSIS PULMONAR FAMILIAR"

Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): TFG

Servicio de desarrollo: NEUMOLOGÍA

Tutor en el centro: JOSÉ ANTONIO ROS LUCAS

Fecha de realización: 2024

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

Fechado y firmado digitalmente al margen

El Presidente de la Comisión

Vº Bº El Director Gerente del Área I

José Manuel Rodríguez González

Amancio Marín Sánchez



