

## Fibrosis pulmonar idiopática

Moisés Selman,\* Mayra Mejía,\* Annie Pardo\*\*

\* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

\*\* Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

### CASO CLÍNICO

Masculino de 60 años, exfumador (tabaquismo por espacio de 10 años consumiendo 10 cigarros al día, el cual suspendió hace 30 años). Sin antecedentes heredofamiliares ni personales de importancia. Sin evidencia de exposición laboral o ambiental con excepción del tabaquismo. Inicia su padecimiento actual hace un año y medio con tos seca en accesos, habitualmente relacionada con el esfuerzo. Un año antes de consultar se agrega disnea de esfuerzo la que progresó de los grandes a los medianos esfuerzos, sin ortopnea. A la exploración física de tórax se auscultaron estertores crepitantes sub-escapulares bilaterales, y ruidos cardiacos rítmicos con reforzamiento del segundo ruido en foco pulmonar. Presen-

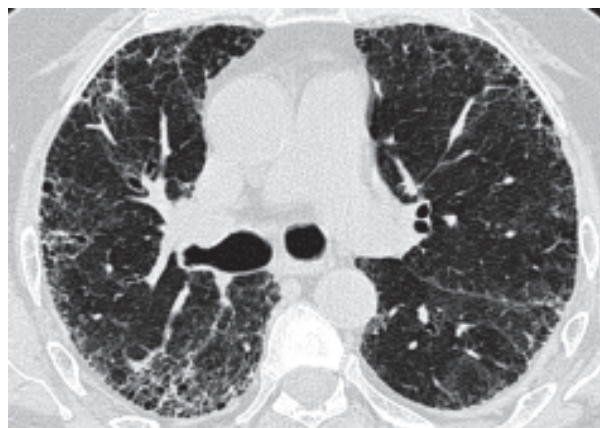
ta hipocratismo digital, sin cianosis y sin edemas de miembros pélvicos.

Entre sus exámenes de laboratorio destacaron: biometría hemática con poliglobulia de 18.3 g/dL; el estudio de intercambio gaseoso mostró hipoxemia moderada con una  $\text{PaO}_2$  de 55 mmHg, saturación de oxígeno en reposo de 90%, y difusión de monóxido de carbono ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ) del 70%, sin retención de  $\text{CO}_2$ . Sus pruebas de función respiratoria revelaron capacidad vital forzada (CVF) de 65% del predicho, volumen espirado forzado al primer segundo (VEF1) de 75%, relación VEF1/CVF de 91%, volumen residual (VR) de 46% y capacidad pulmonar total (CPT) de 62%. El ecocardiograma mostró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 68%, con una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 40 mmHg.

A



B



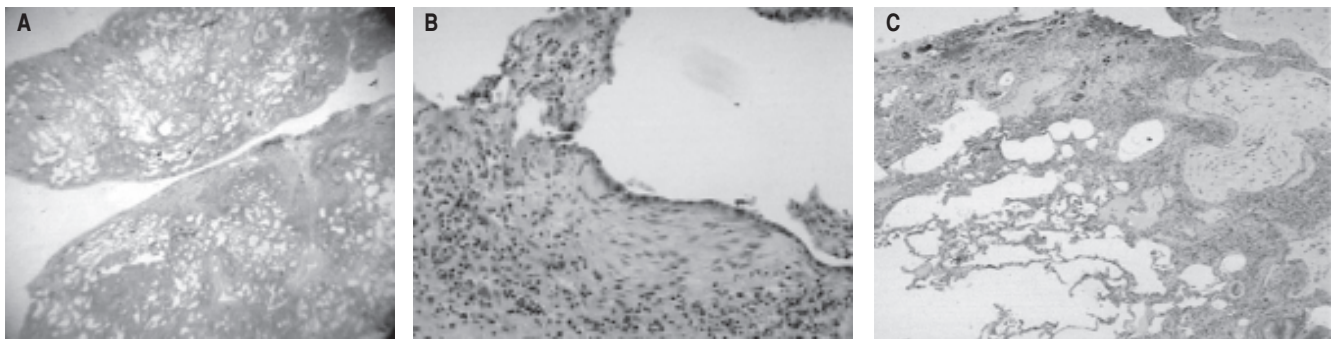
**Figura 1. A.** Radiografía posteroanterior de tórax del paciente ilustrado en el Caso Clínico. Se puede observar acortamiento de los campos pulmonares, trazos reticulares basales bilaterales y signos de hipertensión pulmonar. **B.** TACAR del mismo paciente donde se aprecian imágenes reticulares de predominio periférico, bronquiectasias de tracción y múltiples quistes subpleurales (panal de abeja).

El factor reumatoide estuvo ligeramente elevado (37.9 U), con anticuerpos antinucleares negativos.

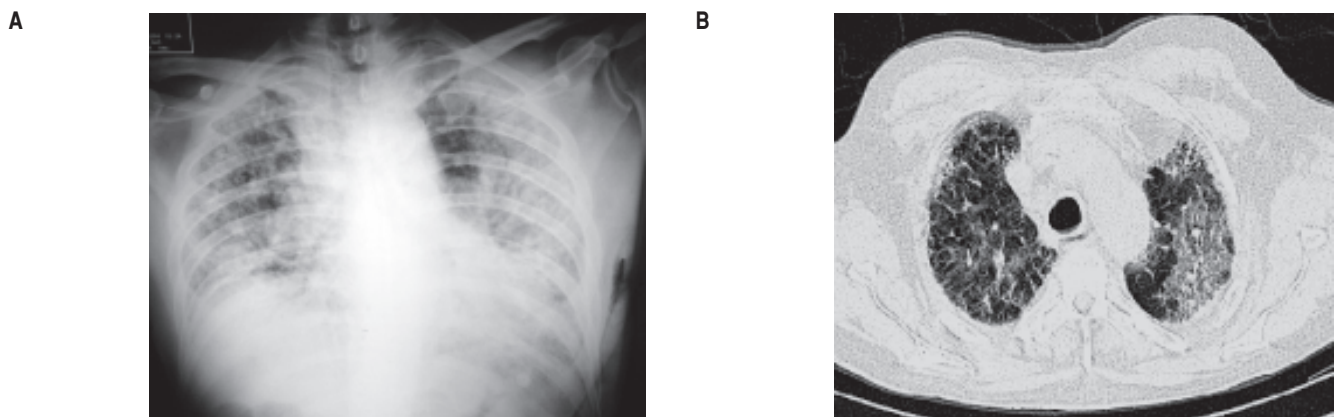
La radiografía de tórax mostró imágenes reticulares basales periféricas, sin afectación cardiovascular (Figura 1A). La tomografía computada de alta resolución de tórax (TACAR) reveló imágenes basales periféricas en parches con opacidades reticulares y panal de abeja, así como bronquiectasias por tracción (Figura 1B). La cuenta diferencial de las células inflamatorias obtenidas por lavado bronquioloalveolar (LBA) mostró macrófagos 96% y linfocitos 4%. Con el diagnóstico de probable fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se realizó biopsia pulmonar, la que reportó hallazgos morfológicos compatibles con neumonía intersticial usual (NIU) (Figura 2).

Con el diagnóstico confirmado de FPI se inició tratamiento con prednisona a 30 mg/día, azatioprina 100 mg/día, N-acetil-cisteína 1,800 mg/día y oxígeno suplementario a 2 L/min en forma nocturna y al ejercicio.

La evolución durante los primeros seis meses de seguimiento mostró deterioro clínico funcional en forma paulatina, con disnea de mínimos esfuerzos. En estas condiciones, el paciente presenta un súbito empeoramiento con disnea que se hizo de reposo en 1 semana, con francos datos de dificultad respiratoria caracterizado por uso de músculos accesorios, taquipnea y cianosis a pesar del uso de oxígeno suplementario. El enfermo se re-hospitaliza con disnea severa, estertores crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares, y pruebas de función pulmonar que muestran una caída en sus parámetros con CVF del 50%, y gasometría arterial con PaO<sub>2</sub> de 40 mmHg, PaCO<sub>2</sub> de 30 mmHg, y saturación de oxígeno de 70%. En la radiografía de tórax se observó un aumento de las opacidades parenquimatosas (Figura 3A), las cuales se corroboran en la TACAR (Figura 3B). El ecocardiograma de control con PSAP de 50 mmHg y crecimiento de cavidades derechas sin disfunción diastólica. El dímero D con valores de 400.



**Figura 2.** Patrón morfológico de la neumonía intersticial usual. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra el predominio de localización subpleural y la típica heterogeneidad de las lesiones histológicas. **B.** Foco subepitelial de fibroblastos. **C.** Zona quística subpleural que corresponde al pulmón en panal que se observa en la TACAR.



**Figura 3.** Imagen radiológica (**A**) y tomográfica (**B**) del mismo paciente seis meses más tarde cuando presenta un súbito y rápido empeoramiento de la disnea. Se puede observar el incremento importante de las imágenes en vidrio despulido. No se encontró el agente etiológico y el paciente fue diagnosticado como exacerbación aguda de la FPI de causa desconocida.

Sin confirmación microbiológica y dada la gravedad del cuadro clínico se inició manejo con doble esquema antimicrobiano (Ceftriaxona y Claritromicina), y considerando la posibilidad de exacerbación aguda de la FPI se administran dosis altas de esteroide IV (metilprednisolona 1 g al día por tres días); el paciente no presenta respuesta clínica satisfactoria, y dado el deterioro funcional respiratorio se indica soporte con ventilación mecánica. Sin embargo, el paciente fallece a las pocas horas de iniciada la misma. Los resultados de los cultivos de expectoración y hemocultivo postmortem no mostraron desarrollo de gérmenes.

### **Fibrosis pulmonar idiopática**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) forma parte de un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades respiratorias conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Dentro de este conjunto de padecimientos, la FPI pertenece a una subfamilia conocida como neumonías intersticiales idiopáticas (Cuadro 1). Las EPID, a pesar de ser muy variadas, pueden agruparse juntas porque comparten rasgos clínicos, funcionales y radiológicos similares. En términos generales, los enfermos con EPID presentan disnea de esfuerzo progresiva, tos crónica con expectoración escasa, alteraciones funcionales respiratorias de tipo restrictivo (disminución de volúmenes y capacidades), y opacidades radiológicas bilaterales y difusas.<sup>1</sup>

La fibrosis pulmonar idiopática es la más agresiva de las EPID, y se caracteriza por ser habitualmente progresiva, irreversible y letal en un plazo breve de tiempo.<sup>1</sup> La enfermedad ocurre habitualmente en sujetos mayores de 50 años y alcanza su pico de incidencia alrededor de los 60-65 años. Es rara en jóvenes y prácticamente inexistente en niños.

La incidencia y prevalencia de la FPI no se conocen con precisión. En Estados Unidos de América (EUA) se ha estimado una prevalencia de 14.0 por 100,000 habitantes (incidencia 6.8/100,000).<sup>2</sup> Es importante señalar que la prevalencia de esta enfermedad aumenta significativamente con la edad pasando de 0.8 por 100,000 en sujetos entre 18 y 34 años a 64.7 por 100,000 en aquellos mayores de 75 años. La mortalidad por FPI también se ha incrementado. En un estudio reciente que abarcó causas de muerte entre los años 1992-2003 en EUA, la mortalidad por FPI ajustada por edad se incrementó 28.4% en hombres y 41.3% en mujeres.<sup>3</sup> La edad también afecta el tiempo de supervivencia post-diagnóstico. En un es-

**Cuadro 1.** Algunos ejemplos de enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

---

#### **Neumonías Intersticiales Idiopáticas**

- Fibrosis Pulmonar Idiopática
- Neumonía Intersticial Inespecífica
- Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial
- Neumonía Intersticial Descamativa
- Neumonía Intersticial Aguda
- Neumonía Organizada Criptogénica
- Neumonía Intersticial Linfoidea

#### **Asociada a Enfermedades Colágeno-Vasculares**

- Esclerodermia
- Polimiositis/Dermatomiositis
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Artritis Reumatoide
- Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo
- Síndrome de Sjogren Primario

#### **Inducida por Medicamentos**

- Antibióticos (nitrofurantoína, otros)
- Antiarrítmicos (amiodarona, otros)
- Neurotrópicos y Sicotrópicos (fenitoína, otros)
- Agentes quimioterápicos (bleomicina, ciclofosfamida, otros)

#### **Inducida por Radiaciones**

- Radioterapia enfocada a tórax

#### **Enfermedades Ocupacionales/Ambientales**

- Neumoconiosis (Silicosis, Asbestosis, otras)
- Neumonitis por Hipersensibilidad (Pulmón de los cuidadores de aves, Pulmón del granjero, otras)

#### **Enfermedades Primarias o no clasificadas**

- Sarcoidosis
- Linfangioleiomiomatosis
- Histiocitosis Pulmonar X
- Proteinosis Alveolar
- Eosinofilia Pulmonares (aguda, crónica)
- Síndromes pulmonares hemorrágicos (síndrome de Goodpasture, otros)

#### **Vasculitis Sistémicas**

- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

---

tudio realizado por King, *et al.*<sup>4</sup> se reportó que la mediana de supervivencia es significativamente más corta en individuos de mayor edad (27.2 meses en sujetos entre 60 a 70 años; 14.6 meses en mayores de 70 años) en comparación con pacientes más jóvenes (116.4 meses en menores de 50 años; 62.8 meses en pacientes entre 50-60 años). Estos hallazgos sugieren que la FPI no solamente es una enfermedad asociada al envejecimiento, sino que, además, la edad afecta la supervivencia.

## Mecanismos que asocian a la FPI con el envejecimiento

Las razones por las cuales las FPI se asocia con el envejecimiento se desconocen. Sin embargo, hallazgos recientes indican que uno de los posibles mecanismos parece estar relacionado con el acortamiento prematuro de los telómeros. Los telómeros son estructuras núcleoproteicas especializadas que se encuentran localizadas en las terminaciones de los cromosomas lineales que caracterizan a las células eucarióticas.<sup>5</sup> La manutención del largo de los telómeros depende de la actividad de una transcriptasa reversa específica de telómeros llamada telomerasa. El acortamiento de los telómeros en las células humanas somáticas en proliferación es considerada el reloj biológico y acompaña a la senectud. Sin embargo, el acortamiento prematuro se asocia con síndromes de envejecimiento acelerado y enfermedades relacionadas con la edad avanzada.<sup>6,7</sup>

Dos estudios publicados casi simultáneamente en FPI familiar sugirieron que este padecimiento podía estar ligado, al menos parcialmente, a deficiencias de la telomerasa y consecuentemente a la presencia de telómeros cortos y disfuncionales.<sup>8,9</sup> La FPI familiar es muy similar a la forma esporádica, pero se presenta sólo en un pequeño subgrupo de estos pacientes (2-3%). El patrón de herencia en la mayoría de las familias es consistente con una forma autosómica dominante con penetrancia incompleta.<sup>10</sup> Armanios, *et al.*,<sup>8</sup> secuenciaron el componente de transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT) en 73 pacientes con FPI familiar, e identificaron a seis de ellos (8%) con mutaciones. El largo de los telómeros en los linfocitos de estos pacientes fue menor al percentil 10 en comparación con controles pareados por edad. De manera similar, Tsakiri *et al.*,<sup>9</sup> revelaron la presencia de mutaciones heterocigotas tanto en TERT como en TERC (RNA de la telomerasa que provee el templado para la elongación de los telómeros) en ~12% de los pacientes con FPI familiar.

Más recientemente, los mismos grupos evaluaron el largo de los telómeros en leucocitos circulantes de pacientes con la forma esporádica de FPI y obtuvieron resultados similares.<sup>11,12</sup> En ambos estudios se comprobó que entre 10 y 25% de los pacientes con FPI, muestran acortamientos significativos de sus telómeros. Un hallazgo adicional importante fue el encontrar que el acortamiento de los telómeros también afecta al epitelio alveolar, estructura que desempeña un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, sugiriendo que, por un lado, el largo de los telómeros es un factor de riesgo para desarrollar

FPI, y por el otro, que probablemente las células del epitelio alveolar son el blanco de este problema.

## Cuadro clínico y bases para el diagnóstico

Los síntomas cardinales de la FPI son la disnea de esfuerzo progresiva, y la tos habitualmente seca y a menudo muy molesta lo que interfiere en las actividades cotidianas o con el sueño. A la auscultación del tórax, los pacientes presentan estertores crepitantes en especial al principio de la inspiración, y localizados predominantemente en los lóbulos inferiores. En aproximadamente 50% de los pacientes se encuentra hipocratismo digital, hallazgo que sugiere enfermedad avanzada y mal pronóstico. A medida de que la enfermedad progresa, la mayoría de los pacientes desarrollan hipertensión arterial pulmonar y eventualmente *cor pulmonale* con todas sus manifestaciones. Los estudios de función respiratoria muestran alteraciones de tipo restrictivo, con disminución de la capacidad vital forzada, el volumen residual, la capacidad pulmonar total y la distensibilidad pulmonar. En los análisis relacionados con el intercambio gaseoso, los pacientes pueden mostrar normoxemia en reposo en las fases iniciales, pero con mayor frecuencia se presentan con hipoxemia en reposo la cual invariablemente empeora durante el ejercicio. Asimismo, presentan una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. El lavado bronquioalveolar se caracteriza por ser macrofágico con un aumento moderado de neutrófilos y/o eosinófilos y linfocitos normales o ligeramente incrementados.

Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones clínico-funcionales son compartidas por muchas otras EPID. En este contexto, las dos herramientas fundamentales en el diagnóstico diferencial de la FPI son la tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) y la biopsia pulmonar.<sup>13,14</sup> Un patrón típico (y diagnóstico) en la TACAR consiste en opacidades reticulares bilaterales con engrosamiento de los septos interlobulillares y pulmón en panal (Figura 1B). Las imágenes en panal se observan como espacios quísticos subpleurales de tamaños variables que comparten paredes y que frecuentemente se agrupan en varias capas. De manera característica la localización de las lesiones reticulares y quísticas es bibasal y periférica. Las regiones de densa reticulación provocan a menudo la dilatación de las vías aéreas de tamaño medio lo que se conoce como bronquiectasias por tracción. Las imágenes en vidrio despolido son escasas. La distorsión de la arquitectura, que

refleja la fibrosis pulmonar, es a menudo prominente.<sup>13,15</sup>

Desafortunadamente, la TACAR puede ser atípica en el 25-50% de los pacientes con FPI de acuerdo a diferentes series. Cuando esto ocurre el diagnóstico definitivo depende de los hallazgos morfológicos obtenidos en la biopsia pulmonar. La traducción histológica de la FPI es la denominada neumonía intersticial usual, la cual se caracteriza por su heterogeneidad geográfica y temporal, esto es, ocurre en parches y muestra áreas pulmonares muy fibróticas, al lado de zonas casi normales, o con moderada inflamación y otras de panalización, esto es, con múltiples quistes subpleurales que reflejan la destrucción del parénquima pulmonar.<sup>14,16</sup> Un rasgo importante, aunque no patognomónico es la presencia de focos de fibroblastos, que son pequeños cúmulos de fibroblastos y miofibroblastos alargados en forma de huso y embebidos en una matriz de apariencia mixoide que habitualmente corren paralelos al eje epitelial (Figura 2B).

### Fenotipos clínicos

Durante muchos años se consideró que la fibrosis pulmonar idiopática era una enfermedad lenta (aunque inexorablemente) progresiva. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el curso clínico de esta enfermedad es muy variable. La mayoría de los pacientes permanecen estables por meses o empeoran lentamente (*progresores lentos*), mientras que algunos muestran una forma acelerada de la enfermedad y fallecen pocos meses después del diagnóstico (*progresores rápidos*).<sup>17,18</sup> Además una proporción de los pacientes que están progresando lentamente presentan de manera súbita una exacerbación aguda que los lleva a una rápida falla respiratoria y la muerte (*FPI con exacerbación aguda*).<sup>19</sup> La exacerbación aguda idiopática se caracteriza por un rápido y severo empeoramiento de la disnea y caída de la PaO<sub>2</sub> (> 10 mmHg) en menos de un mes, con la aparición de nuevas imágenes de vidrio despulido y de consolidación en la TACAR.<sup>19</sup> En estos casos, es necesario descartar la presencia de infección, tromboembolias pulmonares o descompensación del *cor pulmonale*. Finalmente, un cierto porcentaje de pacientes fumadores con FPI desarrollan lesiones enfisematosas en los lóbulos superiores e hipertensión arterial pulmonar severa, y presentan una reducción significativa en la tasa de supervivencia en comparación con los pacientes que desarrollan FPI sola (*Fibrosis pulmonar combinada con enfisema*).<sup>20</sup>

### Patogénesis

Durante muchos años se consideró que la patogénesis de la FPI estaba asociada a una inflamación crónica y persistente que no se resolvía apropiadamente lo que provocaba la respuesta fibrótica. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que este padecimiento es el resultado de múltiples microagresiones al epitelio alveolar lo que provoca su activación aberrante y sostenida.<sup>21-23</sup> De hecho, uno de los rasgos histológicos conspicuos en la FPI es un notable aumento en el número de células epiteliales así como la presencia de varios fenotipos anormales.<sup>24</sup> Entre éstos destacan la hiperplasia e hipertrofia de neumocitos tipo 2, los cuales “cuboidalizan” el epitelio especialmente en las áreas donde se encuentran septos alveolares fibróticos. Además, es posible observar células epiteliales grandes y alargadas y otras muy tenues y delgadas que se encuentran generalmente cubriendo los focos de fibroblastos. Las células del epitelio alveolar anormalmente activadas, secretan cantidades excesivas de diferentes mediadores biológicos que inducen la migración, proliferación y activación de células mesenquimatosas con la formación de focos de fibroblastos/miofibroblastos y finalmente la acumulación exagerada de matriz extracelular (fibrosis) con la consecuente destrucción del parénquima pulmonar.

### Factores etiológicos

Las causas responsables del daño/activación epitelial se desconocen, pero éste probablemente ocurre por una combinación de factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales, el tabaquismo muestra la asociación más significativa con la FPI con razones de momios que oscilan entre 1.6-9.4.<sup>25</sup> La misma asociación se ha reportado en fibrosis pulmonar familiar. En un estudio de casos y controles basado en familias, Steele, *et al.* identificaron 111 familias con 309 miembros afectados y 360 no afectados.<sup>26</sup> Después de ajustar por edad y sexo, el tabaquismo se asoció fuertemente con la enfermedad (OR, 3.6; 95% CI: 1.3-9.8). Es importante señalar que el tabaquismo es una de las causas ambientales de acortamiento anormal de telómeros. Ciertas exposiciones ocupacionales o ambientales, especialmente a polvos de madera o metal también parecen incrementar el riesgo para desarrollar FPI.<sup>25</sup> Por otro lado, algunos estudios han mostrado la presencia del virus Epstein-Barr en el tejido pulmonar de pacientes con FPI, sugiriendo que infecciones virales crónicas podrían estar involucradas en la etiología de la

FPI.<sup>27</sup> Sin embargo, diferentes virus han sido encontrados en otros padecimientos fibróticos del pulmón y en muchos pulmones control por lo que su significado etiológico en FPI es dudoso. Asimismo, una alta incidencia de reflujo gastroesofágico ha sido reportada en pacientes con FPI.<sup>28</sup> No obstante, este problema es frecuente en la población normal, así como en pacientes con otras enfermedades en especial crónicas y avanzadas como la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma.<sup>29</sup>

El papel de factores genéticos y su interacción con factores ambientales se desconoce. Numerosos polimorfismos genéticos han sido examinados y sólo unos cuantos han demostrado una asociación, generalmente débil.<sup>30</sup> Además, estas posibles asociaciones no han sido corroboradas en cohortes independientes.

### **FPI como resultado de la activación anormal del epitelio alveolar**

Existen numerosas evidencias de que durante el desarrollo de la FPI las células epiteliales son la fuente primaria de las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento responsables de inducir la migración y proliferación de fibroblastos, así como de su diferenciación a miofibroblastos. Estos mediadores incluyen al factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de necrosis tumoral alfa, endotelina-1, factor de crecimiento de tejido conjuntivo, y la osteopontina entre otros.<sup>31,32</sup> Asimismo, recientemente se ha reportado que las células del epitelio alveolar de los pacientes con FPI secretan la quimiocina CXCL12, la cual es responsable de atraer fibrocitos circulantes (precursores de fibroblastos que poseen el receptor CXCR4) al pulmón, los cuales pueden incrementar la población local de fibroblastos y miofibroblastos.<sup>33</sup> Las células del epitelio alveolar también producen factores angiostáticos, los cuales pueden ser parcialmente responsables de la ausencia de capilares que caracteriza a los focos de fibroblastos.<sup>34</sup> Por otro lado, existe evidencia de que en los compartimentos alveolares de los pulmones con FPI se desarrolla un microambiente procoagulante lo que favorece el depósito intra-alveolar de fibrina. En este contexto, las células epiteliales parecen desempeñar un papel importante, ya que se ha demostrado que bajo estas condiciones patológicas secretan el factor tisular, el iniciador celular primario de la cascada de la coagulación, así como el inhibidor del activador del plasminógeno-1.<sup>35</sup>

Sin embargo, el epitelio lesionado no sólo produce cantidades anormales de factores profibrosantes, sino que además pierde su capacidad funcional normal de suprimir la actividad de fibroblastos la cual es mediada principalmente por la prostaglandina E-2 (PGE<sub>2</sub>). Existen numerosos datos que indican que bajo condiciones fisiológicas las células del epitelio alveolar inhiben la migración y proliferación de fibroblastos, así como la síntesis de colágena a través de la acción de la PGE<sub>2</sub>.<sup>36-38</sup> En este contexto, al menos dos estudios han revelado evidencia que sugiere que en FPI, las células del epitelio alveolar muestran una expresión significativamente disminuida de las ciclo-oxigenasas-1 y -2, que son las responsables de la síntesis de prostanoïdes.<sup>39,40</sup>

### **Las células del epitelio alveolar como fuente "personal" de fibroblastos**

Recientemente, dos trabajos han demostrado que durante el desarrollo de la FPI se produce un proceso conocido como transición epitelio-mesénquima (EMT por sus siglas en inglés).<sup>41,42</sup> En este proceso, las células epiteliales pierden sus características epiteliales y adquieren propiedades que son distintivas de las células mesenquimatosas.<sup>43</sup> Así, las células epiteliales inhiben la expresión de moléculas de adhesión como E-caderina, pierden su polaridad ápico-basal, expresan moléculas de mesénquima como fibronectina y N-caderina, y se hacen migratorias.<sup>44-46</sup> La EMT es un proceso clave durante la embriogénesis, donde lleva a la formación de un mesénquima migratorio que progresa a lo largo de la línea primitiva para poblar nuevas áreas del embrión donde desarrollarán el mesodermo y endodermo.

Sin embargo, diversos estudios han demostrado que un proceso "tipo-EMT" ocurre en la vida adulta, y parece participar en diversas patologías incluyendo la progresión de diferentes neoplasias, el desarrollo de metástasis y algunas respuestas fibrosantes.<sup>46-51</sup> En el caso de la FPI, Willis, *et al.*<sup>41</sup> demostraron, primero, que el TGF- $\beta$ 1 induce EMT en células del epitelio alveolar *in vitro* y, posteriormente, identificaron células pulmonares *in vivo* co-expresando moléculas epiteliales y  $\alpha$ -actina de músculo liso, un marcador de miofibroblastos. En un segundo trabajo ejecutado muy elegantemente,<sup>42</sup> se corroboró la presencia de células pulmonares co-expresando marcadores epiteliales y mesenquimatosos en pacientes con FPI (en este caso, proteína C del surfactante y N-caderina). Adicionalmente, los autores desarrollaron un triple sistema transgénico en ratón, que permitía que las células epiteliales pulmonares expresaran de

manera permanente  $\beta$ -galactosidasa. Los animales fueron agredidos mediante la instilación intratraqueal de TGF- $\beta$ , y durante el desarrollo de la fibrosis los pulmones presentaban numerosas células co-expresando  $\beta$ -galactosidasa y marcadores mesenquimatosos como vimentina. En resumen, ambos estudios demuestran que en la FPI, un cierto número de fibroblastos pulmonares provienen de la transformación de células del epitelio alveolar y, de acuerdo al modelo en ratón, que este proceso puede ser más importante como generador de fibroblastos/miofibroblastos de lo que originalmente se sospechó. Aunque los mecanismos moleculares involucrados no se conocen con precisión, recientemente se ha sugerido que el desarrollo de EMT en los pulmones, que representa un cambio dramático en el fenotipo celular, se debe a la expresión aberrante de diversos programas embrionarios que normalmente se apagan en la vida adulta.<sup>52</sup>

## CONCLUSIONES

La fibrosis pulmonar idiopática es una de las enfermedades más devastadoras que afecta al aparato respiratorio con una sobrevida promedio de 2-3 años después del diagnóstico. Su etiología es desconocida y su historia natural está recién comenzando a revelarse con el descubrimiento de distintos fenotípicos clínicos. La enfermedad no tiene ningún tratamiento efectivo y serán necesarios numerosos ensayos clínicos multicéntricos para encontrar el, o la combinación de medicamentos que estabilice, y en lo posible revierta el proceso fibrótico. Es indudable que un mejor entendimiento de sus mecanismos patogénicos y su asociación con el envejecimiento permitirán identificar posibles moléculas que puedan ser blancos de nuevos y más racionales esquemas terapéuticos.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Uri Torruco R4 de Medicina Interna INCMN SZ. El patrón de expresión de los receptores de adenosina encontrado en la Fibrosis Pulmonar Idiopática, ¿se ha encontrado en alguna otra enfermedad?  
Dr. Moisés Selman Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Es importante señalar primero que la adenosina y sus receptores desempeñan funciones antagónicas en diversos procesos patológicos. Por ejemplo, de manera similar a nuestro hallazgo en FPI, los niveles de adenosina y del receptor  $A_2B$  se encuentran incrementados y parecen contribuir a la patogéne-

sis del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En estos casos, el receptor se expresa en linfocitos y células cebadas y su estímulo conduce a inflamación y broncoconstricción. Por el contrario, la activación del receptor  $A_2A$  reduce la inflamación pulmonar inducida por endotoxinas y protege a una variedad de tejidos del daño inducido por isquemia-reperusión.

2. Ricardo Ulises Macías Rodríguez R4 de Medicina Interna del INCMN SZ La participación de los miofibroblastos que ocurre en la Fibrosis Pulmonar Idiopática, ¿Es la misma, o similar en el caso de la fibrosis de la pancreatitis crónica?

Dr. Moisés Selman. Los miofibroblastos son los principales ejecutores de la respuesta fibrosante probablemente en todos los órganos. Sin embargo, su fuente parece ser diferente. En la fibrosis pulmonar se originan de células mesenquimatosas locales, de la transición epitelio-mesénquima y de fibrocitos circulantes. En páncreas e hígado se originan principalmente de las células estelares también llamadas células almacenadoras de vitamina A. En la pancreatitis crónica estas células estelares se activan y se diferencian a miofibroblastos quienes producen las diferentes moléculas de matriz extracelular, principalmente colágenas fibrilares provocando la fibrosis.

3. Dr. Jaime Eduardo Morales Blandir. Departamento de Neumología ¿Qué medicamentos de los que se están utilizando o probando en fibrosis pulmonar idiopática han sido de beneficio para los pacientes?

Dr. Moisés Selman. Prácticamente ninguna. En la actualidad la terapia recomendada por el consenso de la Sociedad Americana del Tórax (que por cierto cambiará en el año 2009) es la combinación de prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína. Pero los resultados son muy pobres. De los ensayos clínicos actualmente en curso, el que está utilizando pirfenidona es probablemente el más prometedor.

4. Aurora Loeza del Castillo, Médico adscrito a la Dirección de Medicina. INCMN SZ En el caso de la fibrosis hepática se ha demostrado que al quitar el factor de daño, disminuye la fibrosis, ¿Existe alguna similitud en el caso de la FPI? ¿Es reversible la fibrosis de esta entidad (FPI)?

Dr. Moisés Selman. Algunos tipos de fibrosis pulmonar experimental, por ejemplo el inducido con una instilación intratraqueal de bleomicina es reversible. Sin embargo, no sabemos si esto ocurre en la fibrosis pulmonar humana y claramente no se observa en la fibrosis pulmonar idiopática. Sin

embargo, la inflamación y tal vez las etapas iniciales de la fibrogenesis inducida por agentes agresores conocidos pueden ser reversibles si se elimina el agente causal. Esto se observa, por ejemplo, en neumopatías intersticiales provocadas por medicamentos o por exposición a partículas orgánicas.

5. Dr. Velásquez, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca. ¿Cuál es la clase de respuesta al trasplante pulmonar y en caso de realizarse cuál es el porcentaje de sobrevida de estos pacientes?

Dr. Moisés Selman. En los últimos 20 años, el trasplante pulmonar ha sido utilizado como una medida terapéutica en varias enfermedades pulmonares crónicas e irreversibles incluyendo a la FPI. Desgraciadamente dada la escasez de donadores, la edad de los pacientes y las complicaciones asociadas al padecimiento principal, el trasplante se indica sólo en enfermos cuidadosamente seleccionados. En general, este procedimiento debe considerarse en aquellos que presentan enfermedad progresiva a pesar del tratamiento farmacológico. La tasa de sobrevida a uno y cinco años varían de acuerdo con diferentes fuentes y registros, pero oscilan en alrededor de 70 y 40%, respectivamente. En un estudio reciente se reportó una sobrevida de 73 y 44% a uno y cinco años.

6. Dr. Gerardo Gamba, Depto. de Nefrología, INCMNSZ Además de la sobre expresión de estos receptores en la membrana ¿se encontró algún otro cambio en el perfil de expresión de otros receptores?

Dr. Moisés Selman. En los pacientes con la forma acelerada de la enfermedad (progresores rápidos) encontramos una disminución de la expresión del receptor de los productos finales de la glicación avanzada denominado RAGE (del inglés *receptor for advanced glycation end-products*). Éste es un receptor transmembranal que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. De manera interesante, RAGE se expresa normalmente en el epitelio alveolar y se ha sugerido que, al menos en pulmón, tiene un efecto protector. En este contexto, estudios *in vitro* han demostrado que su disminución provoca un incremento en la migración y proliferación de fibroblastos. Por cierto, esto es completamente diferente a lo que ocurre en otros órganos como riñón o hígado, donde el aumento de RAGE se asocia con el desarrollo de fibrosis.

7. Dr. José Gotés Palazuelos. Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMN SZ. ¿Qué tanto reco-

mendaría usted el monitoreo de estos pacientes con tomografía de alta resolución?

Dr. Moisés Selman. La TAC de alta resolución desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la FPI. Por ejemplo, a mayor extensión de los trazos reticulares y particularmente de la panalización subpleural peor sobrevida. Sin embargo, su utilidad en el seguimiento es menos importante, ya que los cambios ocurren lentamente. En otras palabras, el paciente puede empeorar clínica y funcionalmente en seis meses sin cambios notorios en la TAC. La mejor manera de monitorear a los pacientes con FPI es con las pruebas funcionales respiratorias, en especial con la capacidad vital forzada y la difusión del monóxido de carbono.

8. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla, Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMN SZ. Sobre la caracterización que está realizando de estos pacientes tomando en cuenta muchas variables clínicas, laboratoriales, etc. ¿Usted cree que lo que parece estar surgiendo son subgrupos de esta entidad de fibrosis pulmonar idiopática? O que incluso pudieran tratarse de entidades diferentes, al menos algunos subgrupos?

Dr. Moisés Selman. Es difícil contestar esta pregunta con los datos disponibles a la fecha. Por ejemplo, la forma acelerada parece corresponder a un subgrupo de FPI, pero la combinación FPI y enfisema, según algunos autores, podría representar una entidad diferente. Personalmente creo que todas estas formas clínicas representan diferentes fenotipos de la misma enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Universidad Nacional Autónoma de México, Grant SDI.PTID.05.6

## REFERENCIAS

1. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-79.
2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
3. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
4. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
5. Pisano S, Galati A, Cacchione S. Telomeric nucleosomes: Forgotten players at chromosome ends. *Cell Mol Life Sci* 2008 [Epub ahead of print].



6. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 3-10.
7. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008; 88: 557-79.
8. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317-26.
9. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7552-7.
10. Loyd JE. Pulmonary fibrosis in families. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29(Suppl. 3): S47-S50.
11. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere Shortening in Familial and Sporadic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 729-37.
12. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13051-6.
13. Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007; 62: 546-53.
14. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; 39: 1275-94.
15. Noth I, Martinez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 637-50.
16. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
17. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Int Med* 2005; 142: 963-7.
18. Selman M, Carrillo G, Estrada A, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007; 2(5): e482.
19. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
20. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
21. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
22. Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d1743-d761.
23. Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1534-8.
24. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, et al. Gene expression analysis reveals matrix metalloproteinase 1 as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6292-7.
25. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.
26. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-52.
27. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1336-41.
28. Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
29. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-60.
30. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25: 915-27.
31. Pardo A, Gibson K, Cisneros J, et al. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2005; 2: e251.
32. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004; 64: 405-30.
33. Andersson-Sjöland A, de Alba CG, Nihlberg K, et al. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 2129-40.
34. Cosgrove GP, Brown KK, Schiemann WP, et al. Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 242-51.
35. Kotani I, Sato A, Hayakawa H, Urano T, Takada Y, Takada A. Increased procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 1995; 77: 493-504.
36. Pan T, Mason RJ, Westcott JY, Shannon JM. Rat alveolar type II cells inhibit lung fibroblast proliferation in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 353-61.
37. Lama V, Moore BB, Christensen P, Toews GB, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 synthesis and suppression of fibroblast proliferation by alveolar epithelial cells is cyclooxygenase-2 dependent. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 752-8.
38. Kohyama T, Ertl R, Valenti V, et al. Prostaglandin E2 inhibits fibroblast chemotaxis. *Am J Physiol* 2001; 281: L1257-L1263.
39. Petkova DK, Clelland CA, Ronan JE, Lewis S, Knox AJ. Reduced expression of cyclooxygenase (COX) in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Histopathology* 2003; 43: 381-6.
40. Xaubet A, Roca-Ferrer J, Pujols L, et al. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in lung parenchyma of chronic obstructive pulmonary disease and down-regulated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 35-42.
41. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1321-32.
42. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13180-5.
43. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 131-42.
44. Moustakas A, Heldin CH. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci* 2007; 98: 1512-20.
45. Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24: 5764-74.
46. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548-58.
47. Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 8319-26.
48. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-81.
49. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-50.

50. Chaffer CL, Brennan JP, Slavin JL, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition facilitates bladder cancer metastasis: role of fibroblast growth factor receptor-2. *Cancer Res* 2006; 66: 11271-8.
51. Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-47.
52. Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs? *PLoS Med* 2008; 5(3): e62.

*Reimpresos:*

**Dr. Moisés Selman**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Calzada de Tlalpan 4502,

Col. Sección XVI

14080, México, D.F.

Correo electrónico: mselmanl@yahoo.com.mx

*Recibido el 29 de octubre de 2008.*

*Aceptado el 10 de marzo de 2009.*