

# FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA: LUCES Y SOMBRAS

*Julio Ancochea Bermúdez*

*Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid*

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de procesos que presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias comunes, y que afectan a las estructuras alveolo-intersticiales del pulmón y, a menudo, a las pequeñas vías aéreas y la vasculatura pulmonar<sup>1-3</sup>.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente de las EPID (40-60% de los casos), con una incidencia estimada en nuestro país de 1,6 casos/100.000 habitantes/año<sup>4</sup>. Es una enfermedad de causa desconocida, progresiva y letal en un plazo relativamente corto de tiempo. Histopatológicamente, la FPI se caracteriza por la presencia de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar de un paciente en el que se han excluido otras causas conocidas de EPID, y que presenta alteraciones clinicofuncionales compatibles y hallazgos característicos en la tomografía computarizada de alta resolución (imágenes reticulares de distribución periférica, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, bibasales, subpleurales y simétricas, en ausencia de micronódulos parenquimatosos o broncovasculares y áreas extensas de vidrio deslustrado). El patrón anatomopatológico de la neumonía intersticial usual es heterogéneo, con áreas de fibrosis pulmonar que coexisten con focos de proliferación fibroblástica y remodelado de la matriz extracelular que conduce al desarrollo de fibrosis pulmonar irreversible<sup>1-3</sup>. Los focos de fibroblastos se localizan en el intersticio pulmonar y se caracterizan por la proliferación

de fibroblastos y miofibroblastos, disminución de la apoptosis e hiperrespuesta a citocinas fibrogénicas. Finalmente, los miofibroblastos producen cantidades exageradas de matriz extracelular, especialmente colágenas fibrilares, que conduce a un remodelado tisular aberrante (en parte debido a un desbalance entre algunos componentes de la familia de metaloproteínas de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinasas) y destrucción del parénquima pulmonar<sup>5-8</sup>.

Así, pues, frente a la teoría clásica que sostenía su origen inflamatorio crónico, evidencias recientes indican que la FPI representa una enfermedad epitelial/fibroblástica. Así, la hipótesis patogénica actual señala que el evento inicial de la enfermedad consiste en agresiones repetidas a las células epiteliales alveolares, las cuales se activarían y, como consecuencia de ello, ocasionarían la migración y proliferación de fibroblastos, mediante la acción de factores fibrogénicos. En la actualidad, existen diversas hipótesis sobre el origen de estos fibroblastos, siendo un tema de debate vivo: ¿tienen un origen local, intrapulmonar?, ¿proceden de la médula ósea (células troncales mesenquimatosas)?, ¿derivan de fibrocitos (progenitores) circulantes?, ¿o tienen un origen epitelial, a través de la transición epitelial/fibroblástica?<sup>6-8</sup>.

Se sabe también que en el desarrollo de la FPI están implicadas diversas citocinas, como la interleucina 1, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor beta de transformación del crecimiento (TGF- $\beta$ ), considerado, quizás, el mediador fibrogénico más importante. El TGF- $\beta$  es producido por células inflamatorias y células epiteliales dañadas. Entre sus acciones destacan el estímulo de la síntesis de colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular, así como la activación de inhibidores de proteasas, que degradan la matriz

---

## *Correspondencia:*

*Julio Ancochea Bermúdez*

*Servicio de Neumología. Hospital U. de la Princesa*

*C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid*

*Tel.: 915 202 277. Fax: 915 202 487*

*e-mail: juli119@separ.es*

extracelular, y del inhibidor de la activación del plasmínogénico<sup>9</sup>.

Por otra parte, en los últimos años se ha destacado el papel de los oxidantes, radicales libres que capturan electrones procedentes de otras moléculas, y del desbalance oxidación/reducción, en la patogénesis de la FPI. Se sabe que una de las características de la FPI es la marcada alteración del epitelio alveolar que consiste, en parte, en la pérdida de las células epiteliales tipo I y su sustitución por células epiteliales tipo II y células del epitelio bronquiolar. Los resultados de diferentes estudios sugieren que el exceso de oxidantes liberados por las células inflamatorias (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, etc.) y/o el déficit de glutatión (L-gamma-glutamyl-L-cisteinil-glicina, GSH) desempeñan un importante papel en la producción de lesión epitelial<sup>10-12</sup>.

Otros aspectos novedosos y de indudable interés son los posibles factores genéticos implicados en la génesis y desarrollo de la FPI. Aunque no se conoce la etiología de la FPI, es probable que sea consecuencia de la acción de factores ambientales o exógenos (¿tabaquismo, exposición a metales o a polvos de madera, infecciones víricas, fármacos antidepressivos...?) o endógenos (¿reflujo gastroesofágico?, ¿componente autoinmune?) en sujetos con predisposición genética. Se ha sugerido la potencial asociación de alteraciones genéticas en el cromosoma 14 y en el sistema HLA y la FPI. En estudios recientes se ha demostrado una mutación en el gen de la proteína C del surfactante en una familia con varios miembros afectados de FPI familiar y que los polimorfismos genéticos de las proteínas A y B del surfactante constituyen un factor de riesgo para la enfermedad. Por otra parte, los polimorfismos genéticos de los mediadores implicados en la patogenia de la enfermedad, podrían influir en su desarrollo y evolución clínica. Los polimorfismos de los genes del receptor de la interleucina (IL)-1, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y del receptor 1 del complemento se han asociado con la predisposición a la FPI. Además, los polimorfismos de la IL-6, del receptor II del TNF, y del factor beta-1 de transformación del crecimiento ( TGF- $\beta$ 1 ) se han asociado de forma significativa con la progresión de la enfermedad. Estas observaciones indican que la FPI es una enfermedad poligénica en la que están implicadas varias alteraciones genéticas<sup>13-17</sup>.

Sin duda, estos nuevos conceptos y los avances que se han producido en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos íntimos implicados en la génesis e historia natural de la FPI tendrán un profundo impacto sobre la estrategia terapéutica en los próximos años<sup>18</sup>. Cada día es más evidente que el uso de potentes antiinflamatorios como los corticoesteroides y/o inmunosupresores apenas añade yatrogenia a la devastadora historia natural de la FPI. A pesar de las actuales norma-

tivas y consensos<sup>1-3</sup>, el pronóstico de la enfermedad no se ha modificado, ya que el 50% de los pacientes fallecen a los 3-5 años del diagnóstico<sup>19</sup>.

Posiblemente, antes de ofrecer el tratamiento actualmente disponible a un paciente, debe valorarse la relación riesgo/beneficio de forma individualizada y comparar en mayor grado la decisión que finalmente se adopte con el propio paciente y su familia.

Es preciso seguir avanzando y que clínicos y básicos aunemos esfuerzos con un objetivo común. Supone un reto ineludible (moral, intelectual y científico) la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas más selectivas y eficaces, al margen de la opción del trasplante pulmonar en los casos que cumplan los requisitos oportunos.

Los ensayos clínicos actuales se basan en medicamentos dirigidos contra la inducción y la supervivencia de los fibroblastos/miofibroblastos, mediadores biológicos que actúan sobre el epitelio y los fibroblastos, anticuerpos bloqueadores de moléculas fibrogénicas como TGF- $\beta$ 1, sustancias inhibitoras de la síntesis de colágeno o, incluso, próximamente, en el uso de células troncales hematopoyéticas o mesenquimatosas, el bloqueo de elementos de transducción de señalización celular y estrategias específicas de bloqueo de transfección genética<sup>20,21</sup>.

Desde un punto de vista conceptual, el modelo terapéutico más razonable se adapta al esquema de un "tratamiento combinado" que incluya el uso simultáneo de varios medicamentos que actúen a nivel de los distintos procesos patológicos que están ocurriendo en distinto lugar, grado y tiempo evolutivo en el parénquima pulmonar.

## Bibliografía

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:580-600
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-64
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304

4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:64-70.
5. Katzenstein AL, Myers IL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-15.
6. Selman S, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolution hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-51.
7. Becerril C, Pardo A, Montaña M, Ramos C, Ramírez R, Selman M. Acidic fibroblast growth factor induces an antifibrogenic phenotype in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1020-7
8. Ramos C, Montaña M, García-Álvarez J, Ruiz V, Uhal BD, Selman M et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:591-8.
9. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 331:1286-92.
10. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1665-73
11. Saleh D, Barnes PJ, Giaid A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1763-9
12. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:370-2.
13. Selman M, Lin HM, Montaña M et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2003; 113:542-550
14. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor  $\alpha$  gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 755-758.
15. Zorzetto M, Ferrarotti I, Trisolini R et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 330-334.
16. Pantelidis P, Fanning GC, Wells AU et al. Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , lymphotoxin- $\alpha$ , tumor necrosis receptor II and interleukin-6 polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1432-1436.
17. Xaubet A, Marín-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 431-435.
18. Ancochea J, Antón E, Casanova A. Nuevas estrategias terapéuticas en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (supl 6): 16-22.
19. Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 389-95.
20. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martínez FJ, Lynch JP III. Idiopathic pulmonary fibrosis. Pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004;64:405-30.
21. Giri SN. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty-first century. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43:73-95.