

Tabaquismo y Fibrosis Pulmonar

Mayra Mejía

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Correo electrónico: medithmejia1965@gmail.com

El tabaquismo continúa siendo un hábito común y adictivo, el cual afecta a millones de personas a nivel mundial, con riesgos y efectos en la salud, lesionando a múltiples sistemas en el organismo, su relación patogénica directa sobre ciertas enfermedades respiratorias, como: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer pulmonar está bien documentada ¹. El humo del cigarro es una mezcla compleja de más de 4000 compuestos, muchos de los cuales ejercen efectos tóxicos sobre la función celular a nivel pulmonar y sistémicos, por lo que el fumar representa hoy en día una de las causas prevenibles de muerte prematura y morbilidad en todo el mundo, ya que continúa siendo la principal causa de cáncer de pulmón, que a su vez es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres, además se estima que entre un 10 a 15% de todos los fumadores desarrollan obstrucción del flujo aéreo en forma clínicamente significativa ^{2,3}. Se sabe que en los fumadores, aun sin enfermedad pulmonar clínicamente detectable, el tabaquismo induce reclutamiento de células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos y células de langerhans en la vía aérea pequeña, y aunque los fumadores tienen algún grado de inflamación en la vía aérea, en contraste a ello, una minoría desarrollara enfermedad pulmonar difusa con significancia clínica ^{4,5}. Debido a que la enfermedad pulmonar intersticial (EPIs) relacionada al tabaquismo es poco común en relación a la alta prevalencia del tabaquismo, se sugiere que el humo del cigarro no es el único factor responsable para la inducción de estas entidades, por lo que otros factores adicionales endógenos y exógenos son necesarios para la inducción de enfermedad (**esquema 1**) ⁶

La enfermedad inducida por tabaco constituye un grupo complejo de enfermedades que van desde entidades bien conocidas, como la EPOC a entidades menos comunes como las EPIs, siendo estas últimas relacionadas a

este habito de manera reciente, esta importante relación no se ha caracterizado bien, por un lado debido a que las EPIs relacionadas, son en forma individual ó grupal entidades poco comunes, y por otro lado existe una considerable sobreposición entre los signos y síntomas, pruebas de función pulmonar, hallazgos radiográficos y en ocasiones en las características de histopatología, que en general guía a una interpretación clínica confusa y por ende conduce a un diagnóstico incorrecto

Debido a que los fumadores pueden desarrollar ciertos trastornos intersticiales difusos y bronquiolares, a estas entidades se les conoce como enfermedades relacionadas al tabaquismo, un término que reconoce la asociación causal entre enfermedad y el consumo de cigarro ³,siendo así que los patrones histológicos que se han descrito son varios, desde la presencia de bronquiolitis respiratoria, que es con frecuencia un hallazgo morfológico en fumadores asintomáticos, mientras que en otros fumadores encontramos combinaciones que en forma tradicional se han descrito como la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa (BR-EPIs), la neumonía intersticial descamativa (NID) y la histiocitosis pulmonar de células de langerhans (HPCL) como las EPIs relacionadas a tabaquismo ⁷

Fraig et. al., en un estudio de bronquiolitis respiratoria nota en los fumadores un 40% de fibrosis intersticial asociada⁸, mientras que Auerbach et al, en un estudio microscópico de pulmones en autopsia (1,800) reportó que el grado de fibrosis se incrementa con la cantidad de cigarros fumados⁹, pero esta descripción no fue un hallazgo en el estudio de Hogg et. al., quien en muestras de lobectomía (400) de fumadores examinados para enfisema e inflamación de la vía aérea, no hace mención de fibrosis intersticial¹⁰. Más recientemente Katzenstein et. al., describe en pacientes fumadores sometidos a lobectomía por cáncer pulmonar la presencia de fibrosis grave sin evidencia clínica de EPIs, esta fibrosis no fue clasificable por los criterios actuales de las neumonías intersticiales idiopáticas (NIIs) debido a que presenta características histológicas distintas, es decir carecía de cambios fibróticos sugestivos de neumonía intersticial usual (NIU) así como del proceso inflamatorio de la neumonía intersticial no específica (NINE).

Sin embargo, fue común encontrar asociado a la fibrosis la presencia de enfisema, lo que destaca su relación con el tabaco, por lo que se le considera una fibrosis intersticial relacionada al tabaquismo (SRIF)¹¹

Como vemos las EPIs relacionadas al tabaco, constituyen una serie de entidades diferentes, y en los últimos años se han sumado a este grupo enfermedades nuevas, como es el caso del síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), en donde coexisten lesiones de enfisema y fibrosis pulmonar (FP), y aunque en forma tradicional se considera a la EPOC y FP como entidades con rasgos clínico patológicos diferentes, en donde el EPOC cursa con limitación al flujo aéreo progresivo e irreversible, causando obstrucción, con inflamación de la vía aérea y enfisema, la FP cursa con disminución del volumen pulmonar, con restricción, asociada a un intercambio gaseoso anormal, desde el punto de imagen de tomografía computada la EPOC presenta enfisema de predominio en los lobulillos superiores y la FP cambios intersticiales en las bases pulmonares, además la incidencia y prevalencia son completamente diferentes ya que la EPOC es mucho mas común que la FP; sin embargo existen similitudes entre ambas entidades, por una parte está el hecho que ambas son enfermedades crónicas y progresivas, van a afectar al paciente senil y de género masculino, afectan la función pulmonar, y están relacionadas a la inhalación por tiempo prolongado de sustancias nocivas como es el humo del cigarro, por otro lado, ambas presentan una pérdida progresiva del parénquima pulmonar que guía al deterioro grave de la función pulmonar¹²

La coexistencia de fibrosis pulmonar y enfisema fue descrita en forma extensa por primera vez en 2005 por Cottin et al.¹³ quien lo nombro síndrome de “Fibrosis Pulmonar y Enfisema Combinados” (CPFE). Los pacientes con CPFE son en su mayoría hombres, fumadores ó exfumadores, en donde la tomografía computada de alta resolución (TCAR) ha mejorado el reconocimiento de la aparición simultanea de ambas entidades, con la presencia de fibrosis, en los lobulillos inferiores con una distribución en parches y subpleural, más enfisema en los lobulillos superiores, en donde ambos hallazgos de imagen son indistintos a los encontrados en cada una de las enfermedades cuando estas se presentan

en forma aislada ¹³, En relación a la presencia de enfisema en estos casos se ha descrito el buloso, centrolobulillar ó paraseptal, sin embargo este último es mucho más común en esta entidad, e incluso cuando se compara la presencia del mismo en pacientes con CPFE y EPOC, la proporciones del 33.3 % vs 8.5% respectivamente ¹⁴. Desde otro punto de vista, la presencia de enfisema en el contexto de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), se ha descrito en las diferentes series publicadas que va desde un 18.8% hasta el 50.9% ¹⁵, en donde las características funcionales muestran volúmenes pulmonares conservados con un gran deterioro del intercambio gaseoso, en donde la Dlco se encuentra desproporcionalmente afectada en relación a la relativa normalidad en la mecánica pulmonar, aunado a ello, sabemos que los pacientes con el CPFE muestran una mayor mortalidad que los pacientes con FPI, la cual esta conferida por la presencia de hipertensión pulmonar ^{13, 16}. La asociación entre tabaquismo y CPFE es muy estrecha, ya que de las diferentes series publicadas hasta la fecha se ha observado que el 98% de los casos eran fumadores ó exfumadores al momento del diagnóstico^{15, 17}, así mismo se ha descrito que en cohortes de fumadores hasta un 8% presentan alteraciones intersticiales y estas van en relación a la intensidad de consumo tabáquico, por lo que se considera que los factores genéticos y ambientales en forma concurrente, presentan una interacción en donde el fumar y un disparador son necesarios para la presencia de enfermedad, Lundblad et al.,¹⁸ en modelo experimental de ratón reportó que la sobre expresión de factor de necrosis tumoral - α (TNF - α) produjo cambios importantes a nivel pulmonar con la presencia de fibrosis y enfisema, lo que acercó a un posible modelo experimental de CPFE

En relación al patrón histopatológico de enfermedad intersticial que inicialmente fue descrito asociado al CPFE, se encuentra el de la neumonía intersticial usual (NIU) como el más característico, sin embargo en forma más reciente se han descrito a la presencia de agrandamiento del espacio aéreo con fibrosis, neumonía intersticial no específica (NINE), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía intersticial descamativa (NID) con fibrosis y fibrosis intersticial no clasificable^{13, 19}, en donde el papel de

la TCAR ha mostrado ser una herramienta útil para el estudio de las neumonías intersticiales relacionadas al tabaquismo

Marten et al., ²⁰ en un estudio retrospectivo comparó la prevalencia y extensión de enfisema en fumadores con diagnóstico de NINE, comparando sus hallazgos con pacientes portadores de EPOC y fumadores "sanos", en donde los casos con NINE y EPOC, mostraron enfisema en el 77.8% y 73.5% respectivamente, pero no así en los fumadores "sanos" (17.5%), por lo que la alta prevalencia de enfisema en NINE, que no difirieron de los controles con EPOC, según los autores, es un apoyo indirecto para una hipótesis patogénica del tabaco en pacientes con NINE ²⁰

Hay suficiente evidencia publicada que muestra una relación entre varias enfermedades pulmonares intersticiales con el tabaquismo, en donde fumar ha sido identificado como agente causal en algunas de ellas como BR-EPI, NID y la histiocitosis pulmonar de células de langerhans (HPCL), en especial porque en estas enfermedades se ha observado un buen pronóstico después de suspender el hábito tabáquico y al tratamiento (**tabla 1**) ^{7, 21}, sin embargo en otras EPIs este se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de la misma y en otras se ha informado que causa algunos de los casos, de acuerdo a esta relación, se ha clasificado a la EPI relacionada a tabaquismo en cuatro grupos como se muestra en la **tabla 2**, la FPI pertenece al grupo de las enfermedades crónicas estadísticamente más frecuentes en fumadores ya que éste, aumenta el riesgo relativo para su desarrollo, sin embargo no es apropiado considerar al tabaquismo como un inductor de estas enfermedades, sino más bien un modificador ó cofactor que facilita el desarrollo de una respuesta profibrótica en el pulmón ²¹, así la relación entre fumar y FPI, que es la neumonía intersticial idiopática con el peor pronóstico y menor sobrevida global continua siendo objeto de debate e intensa investigación ²², son varias las exposiciones ambientales que se han asociado con mayor riesgo para la presencia de FPI como factores ocupacionales, como metales y polvo de madera, que ajustados por edad y tabaquismo, tienen una relación significativa con la FPI, y entre todos estos factores de riesgo, el tabaquismo parece ser el factor de riesgo más

fuertemente asociado en la FPI esporádica y fibrosis pulmonar familiar como se observa en la **tabla 3** ²³, en diferentes series de pacientes con FPI se ha reportado que la prevalencia de consumo de tabaco es del 41% hasta el 83%, en estudios de casos y controles el tabaquismo se ha asociado al tabaquismo como factor de riesgo potencial para el desarrollo de la FPI con OR de 1.6 (IC95% 1.1-2.4)²⁴ (**tabla 4**) ²⁵; por otro lado este riesgo es mayor cuando se asocia tabaquismo con neumonía intersticial familiar de varios subtipos, incluyendo NIU en las que se ha reportado un OR 3.6 (IC 95% 1,3-9,8) ²⁶

En forma paradójica se ha reportado por King et al. ²⁷, que los fumadores activos tienen una mejor sobrevida en comparación a los datos observados en ex-fumadores, efecto que se mantuvo después de ajustar por deterioro funcional, edad, gravedad de enfermedad y cambios en la radiografía de tórax, sin embargo en forma reciente Antoniou et al. ²⁸, detectó que los fumadores tenían una mortalidad más baja en comparación a los exfumadores ($p=0.007$), pero esta diferencia se perdió ($p=0.39$) cuando se realizó un ajuste por gravedad de la enfermedad, en este mismo estudio se observó que los exfumadores presentaron una mayor mortalidad en comparación a los no fumadores ($p=0.008$), pero esta diferencia se amplió ($p<0,0005$) cuando se realizó el ajuste por gravedad basal de la enfermedad

Por otro lado, en este mismo estudio cuando se evalúa en forma combinada al grupo de fumadores y exfumadores con FPI, el 74.6% tienen el antecedente de fumar, los pacientes sintomáticos con enfermedad más grave tienen más probabilidad de dejar de fumar por síntomas percibidos, por lo que se detecta la enfermedad en fases menos avanzadas asociándose a una mejor sobrevida, como se observa en la **tabla 5** ²⁸

El mecanismo por el cual fumar puede contribuir a la patogénesis de la FPI se desconoce, a pesar de los estudios que sugieren una fuerte asociación entre desarrollo de FPI y fumar, la FPI se reconoce como una enfermedad del envejecimiento, se especula que fumar puede contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial de manera dependiente a la edad, también, se

sugiere que el aumento del estrés oxidativo en fumadores y exfumadores podría promover la progresión de la enfermedad

Es bien conocido que el humo de cigarro contiene productos químicos altamente tóxicos, incluyendo RONS por lo que dentro de las hipótesis de exacerbación se han considerado: alteración tanto el equilibrio oxidante/antioxidante, equilibrio proteasa/antiproteasa en el pulmón, promoción de la apoptosis y necrosis celular, generación de DNA e intermedios de lípidos, que agrava la inflamación

26

Se han desarrollado modelos animales de lesión pulmonar inducida por tabaco, los modelos agudos que se resuelven espontáneamente se utilizan para estudiar la inflamación asociada con la EPOC y los modelos crónicos para mostrar marcadores de destrucción pulmonar, colapso alveolar, y desequilibrio en el sistema proteasa, también aumento de depósito de colágeno y a diferencia del modelo estándar de FPI producido por bleomicina intratraqueal, el grado de remodelación del parénquima, focos de fibroblastos, y fibroproliferación es limitado, sin embargo, la exposición al humo de cigarrillo ha demostrado que aumenta la susceptibilidad de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina ²⁹

Es necesario el desarrollo de diferentes líneas de investigación para conocer las implicaciones patogénicas y el efecto sobre la evolución del humo del cigarro en las diferentes EPIs relacionadas al tabaco

Bibliografía

1. Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD. **Nature Medicine**. 2008; 14 :1023–1024
2. Cigarette smoking and health. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 153: 861-865
3. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. **Eur Respir J** 2001; 17: 122-132
4. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. **Eur Respir J** 1996;9 :1989–94
5. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. **Am Rev Respir Dis** 1988;137:406–11
6. www.annualreviews.org progressive IPF
7. Balbi B, Cottin V, Singh S, De Wever W, Herth FJ, Robalo Cordeiro C. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. **Eur Respir J** 2010; 35 (2):231–233
8. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. **Am J Surg Pathol** 2002; 26: 647-653
9. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. **Chest** 1974; 65: 29-35
10. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, Paré PD. Lung structure and function in cigarette smokers. **Thorax** 1994;49:473-478
11. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. **Human Pathology** 2010; 41: 316–325
12. Chilosi M, Poletti V, Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? **Respiratory Research** 2012; 13:3
13. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. **Eur Respir J** 2005; 26 (4):586-593
14. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. **Respirology** 2010; 15(2): 265-271
15. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. **Chest** 2012; 141(1):222-31
16. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. **Chest** 2009; 136 (1):10-15
17. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, Ross JC, Estépar RS, Lynch DA, Brehm JM, Andriole KP, Diaz AA, Khorasani R, D'Aco K, Sciurba FC, Silverman EK, Hatabu H, Rosas IO; COPDGene Investigators. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. **N Engl J Med** 2011; 364(10): 897-906
18. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, Bates JH. Tumor necrosis factor- α overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. **Am J Respir Crit Care Med** 2005; 171 (12): 1363–1370
19. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. **Respiration** 2008; 75(4): 411-417
20. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, Wells AU, Hansell DM. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. **European Radiology**, 2009;19(7):1679-1685

21. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. ***Clin Chest Med*** 2012; 33: 165-178
22. Samara KD, Margarito poulos G, Wells AU, Siafakas NM, Antoniou KM. Smoking and pulmonary fibrosis: novel insights. ***Pulmonary Medicine*** 2011;2011:461439
23. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, Loyd JE, Selman M. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. ***Respiratory Medicine*** 2011;105:1902-1907
24. Baumgartner, K.B. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis ***Am J Respir Crit Care Med*** 1997; 155 (1): 242-248
25. Taskar V, Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. ***Semin Respir Crit Care Med*** 2008; 29: 670-679
26. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. ***Pulmonary Medicine*** 2012;2012: 808260
27. 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;164:1171-1181
28. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, Nicholson AG, du Bois RM, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. ***Am J Respir Crit Care Med*** 2008;177:190-194
29. Cisneros-Lira, M. Gaxiola, C Ramos, M. Selman, A. Pardo. Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin induced lung fibrosis in guinea pigs. ***Am J Physiology*** 2003; 285: L949-L956