

Revisión

Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema

Karina Portillo Carroz^{a,*}, Juan Roldán Sánchez^b y Josep Morera Prat^a^a Servei de Pneumologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Servei de Pneumologia, Hospital Santa Caterina, Salt, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de junio de 2010

Aceptado el 19 de junio de 2010

On-line el 31 de julio de 2010

Palabras clave:

Enfisema

Fibrosis pulmonar

Difusión del monóxido de carbono

Hipertensión pulmonar

Tabaquismo

RESUMEN

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), es un síndrome definido recientemente, en el cual coexisten en un mismo individuo enfisema en lóbulos superiores y fibrosis en lóbulos inferiores. Estos pacientes presentan un perfil funcional respiratorio característico, con volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos aparentemente normales o mínimamente alterados que contrastan con una grave alteración de la difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) e hipoxemia arterial, la cual empeora durante el esfuerzo. La prevalencia de hipertensión pulmonar es elevada y representa la principal condición que determina el pronóstico. La Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) constituye la herramienta primordial para confirmar su diagnóstico. Se ha postulado al humo del tabaco como el principal agente etiológico, sin embargo, ni los mecanismos fisiopatológicos ni la secuencia de eventos involucrados en este síndrome ha sido aún dilucidados. Estudios experimentales en modelos animales, están proporcionando información sobre la participación de algunos mediadores inflamatorios en su patogenia. Actualmente, no existe un consenso sobre la actitud terapéutica a seguir en estos pacientes, puesto que lo publicado hasta la fecha sobre esta entidad se limita a series de casos bien caracterizadas. Es por tanto, una patología con múltiples incógnitas todavía por resolver y con alta probabilidad de ser infradiagnosticada si no se tienen en cuenta sus particularidades clínico-funcionales.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

ABSTRACT

The combination of pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) is a recently defined syndrome, in which an upper lobe emphysema and lower lobe fibrosis coexist in a single patient. These patients have a characteristic lung function profile, with dynamic and static lung volumes apparently normal or minimally altered, contrasting with a significant reduction of carbon monoxide transfer (DL_{CO}) and exercise hypoxemia. Pulmonary hypertension is highly prevalent and is the principal negative prognostic factor for this condition. High resolution computed axial tomography (HRCT) is the main tool to confirm the diagnosis. Cigarette smoking has been proposed as the main factor in its etiology; however, neither pathogenic mechanisms nor the sequence of events involved in this syndrome has been clarified yet. Experimental studies in animal models are providing information on the involvement of some inflammatory mediators in the pathogenesis. There is currently no consensus on the therapeutic approach to be followed in these patients, since those published to date on this subject are limited to well-characterised series of cases. Therefore, it is a pathology with many unknowns yet to be resolved and highly likely to be underdiagnosed, unless its functional clinical characteristics are taken into account.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Emphysema

Pulmonary fibrosis

Carbon monoxide transfer

Pulmonary hypertension

Tobacco smoking

Introducción

El enfisema pulmonar y las neumopatías intersticiales idiopáticas incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), son entidades definidas por distintos criterios clínicos, funcionales, radiológicos y patológicos¹. La FPI, es la más común de las neumonías intersticiales idiopáticas, con peor pronóstico y mayor mortalidad, con una mediana de supervivencia de 3 años desde el momento del

diagnóstico². Su sustrato anatomopatológico es la neumonía intersticial usual (NIU) y se caracteriza por una alteración ventilatoria restrictiva y disminución en la transferencia de monóxido de carbono (DL_{CO}). Por su parte, el enfisema se define como un agrandamiento de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, debido a la destrucción de los tejidos que constituyen sus paredes³. El enfisema, es un fenómeno presente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y que puede condicionar un patrón obstructivo por la limitación al flujo aéreo dada las diversas alteraciones estructurales que produce en el pulmón⁴⁻⁶.

La combinación de ambos procesos, aparentemente tan disímiles en la práctica clínica diaria, fue descrita por primera

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karisoe@yahoo.es (K. Portillo Carroz).

vez hace más de 30 años, por Auerbach⁷, en un estudio donde se analizaba anatomopatológicamente los pulmones de 1.824 autopsias. Ya en ese entonces, el referido autor sugirió el papel del tabaquismo como agente responsable de la coexistencia de estos hallazgos, basándose en estudios de modelos animales expuestos al humo del tabaco^{8,9}. Con el advenimiento y desarrollo de la tomografía axial computarizada (TAC) en el arsenal diagnóstico de las enfermedades respiratorias, Wiggins et al¹⁰ correlacionaron a principio de los noventa, los hallazgos funcionales y radiológicos de 8 individuos con antecedentes de tabaquismo, quienes manifestaban disnea importante con espirometría sin evidencia de obstrucción, volúmenes estáticos conservados y DL_{CO} intensamente alterada. Estos pacientes presentaban en la TAC áreas de enfisema de predominio en lóbulos superiores y lesiones compatibles con fibrosis pulmonar en ambas bases. Posteriormente, han sido publicadas varias series en la literatura^{1,10-22}, la mayoría de ellas con metodología retrospectiva en el que hay que destacar la realizada por Cottin et al¹ quien la caracteriza como una entidad clínica bien definida denominada «combinación de fibrosis pulmonar y enfisema» (CFPE).

Epidemiología y características clínicas

La prevalencia de la CFPE es desconocida, aunque se estima que podría representar entre un 5 y 10% de los casos de enfermedad pulmonar intersticial difusa²³. Las cohortes estudiadas son en su gran mayoría hombres, siendo la naturaleza de este hallazgo hasta ahora, incierta^{15,16}. Se presenta generalmente en mayores de 65 años, fumadores activos o exfumadores con historia de consumo elevado de tabaco (dosis acumulada de más de 40 paquetes/año). La exposición a compuestos agrícolas es otro dato epidemiológico que recogen algunas series^{1,21-24}.

Desde el punto de vista clínico, la disnea de esfuerzo intensa (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*) es el síntoma más comúnmente manifestado por los pacientes. En el examen físico, es usual encontrar dedos en palillo de tambor y crepitantes en «velcro» a la auscultación respiratoria en las bases pulmonares. Otros signos y síntomas reportados aunque con menor frecuencia han sido: tos, que puede ser seca o productiva, sibilantes, cianosis peribucal y astenia^{1,14,22,23}.

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente y relevante en la historia natural de este síndrome^{1,15,23,25}, puesto que su presencia condiciona un curso clínico peor y una menor supervivencia, como detallaremos más adelante. Por otro lado, varios autores han comunicado una prevalencia no despreciable de enfermedad vascular arterioesclerótica y carcinoma broncogénico en estos pacientes^{12,21,23}. A pesar de que la concurrencia de estas enfermedades en la CFPE puede estar directamente relacionada con el tabaquismo como factor etiopatogénico común, hay algunos estudios que sugieren que la prevalencia de cáncer de pulmón puede variar en base al grupo étnico analizado, siendo las series japonesas las que demuestran una mayor frecuencia²¹, por lo cual es necesario disponer de estudios con un número amplio de pacientes para corroborar esta última observación.

Patogenia

A pesar de que el sustrato fisiopatológico de la CFPE es poco conocido, es de suponer que el mismo entraña un complejo proceso en el que se imbrican diversos tipos celulares, vías patogénicas comunes y mediadores con capacidad inflamatoria y/o parénquima pulmonar y al remodelado aberrante característico de la fibrosis. A su vez, dichos mediadores celulares interactúan

con factores ambientales que podrían intervenir como modificadores de la enfermedad ante un genotipo permisivo. A continuación, se repasarán los principales mecanismos etiopatogénicos descritos en relación con este síndrome.

Etiología

Se ha sugerido como principal factor etiológico al humo del cigarrillo, dado que el antecedente de tabaquismo es un hecho constante en todas las cohortes reportadas¹⁰⁻²³. El humo del tabaco, una mezcla compleja de más de 4.000 sustancias químicas, ha sido asociado a un largo espectro de enfermedades, siendo el enfisema, la alteración pulmonar más comúnmente atribuida a su consumo²⁶. La caolinita o silicato de aluminio por ejemplo, es una sustancia inorgánica de uso industrial presente en el humo del tabaco y que ha sido aislada en los macrófagos alveolares de pacientes fumadores con enfisema pulmonar y con bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial (BR/EPID)²⁷. Se ha postulado la hipótesis de que la acumulación de estos macrófagos mediada por la inhalación crónica de este agente, desencadena la serie de fenómenos fisiopatológicos que conducen finalmente al desarrollo de bronquiolitis respiratoria y enfisema²⁸.

Por su parte, aunque la etiología de la FPI es desconocida, se piensa que sea consecuencia de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos, siendo cada vez más reconocida la relación de esta enfermedad con el tabaquismo, el cual produce también un efecto deletéreo demostrado sobre su pronóstico^{29,30}. En este contexto, Katzenstein et al³¹ documentaron una inesperada frecuencia de fibrosis en piezas de resección pulmonar de pacientes fumadores candidatos a cirugía por neoplasia, sin que existiera evidencia clínica de enfermedad intersticial pulmonar. Cabe destacar, que el hábito de fumar ha sido asociado también con un patrón espirométrico restrictivo en amplios estudios epidemiológicos³², lo cual sustenta la hipótesis de que el tabaquismo es capaz de producir diversos tipos de afectación parenquimatosa pulmonar que se manifiestan en diferentes expresiones fenotípicas³¹.

En la **tabla 1** se enumeran los principales estudios que relacionan la exposición tabáquica y la FPI.

La alta prevalencia de vasculopatía e hipertensión pulmonar descrita en los pacientes con CFPE, justifica también la imputación del cigarrillo en su génesis, puesto que el consumo del tabaco es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de alteraciones vasculares. La exposición al humo del tabaco produce disfunción endotelial en las arterias coronarias y en las sistémicas. Se ha demostrado que la exposición de células endoteliales de

Tabla 1

Estudios tipo caso-control realizados sobre exposición ambiental y fibrosis pulmonar idiopática. Odds ratio calculada para la exposición tabáquica

Autor/año publicación	Casos/controles	Odds ratio (IC del 95%)
Scott J, et al. (<i>BMJ</i> 1990)	40/140	1,11 (0,13-1,40)
Iwai K, et al. (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1994)	86/72	2,94 (1,37-6,3)
Hubbard R, et al. (<i>Lancet</i> 1996)	218/569	1,57 (1,01-2,43)
Baumgartner KB, et al. (<i>Am J Epidemiol</i> 2000)	248/491	1,60 (1,10-2,40)
Miyake Y, et al. (<i>Ann Occup Hyg</i> 2005)	102/59	3,23 (1,01-10,84)
García-Sancho Figueroa MC, et al. (<i>Respir Med</i> 2010)	97/560	^a 0,3 (0,1-0,8)
		^b 1,6 (1,006-2,5)

IC: intervalo de confianza. Modificado de Taskar et al.³⁰

^a Fumador activo.

^b Ex fumador.

arterias pulmonares al extracto de humo de tabaco, causa una inhibición irreversible de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) debido a la reducción del contenido proteico y del ARN mensajero. Esta inhibición de la actividad de la eNOS por el humo del tabaco puede explicar la disminución de su expresión en arterias pulmonares, observada en fumadores y puede predisponer a los pacientes a una mayor alteración de los vasos pulmonares³³.

Stress oxidativo

Dentro de los mecanismos potencialmente implicados en el desarrollo de CFPE se ha postulado el aumento de estrés oxidativo y nitrosativo favorecido por el humo del tabaco, el cual aumenta la activación de células inflamatorias (leucocitos), que a su vez contribuirán al incremento, tanto local como sistémico, de los valores de oxidantes. El exceso de producción de oxidantes no neutralizado por los sistemas antioxidantes tisulares dan lugar a modificaciones estructurales a nivel de los tejidos epitelial, vascular y conectivo³¹.

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas (MMP) constituyen una familia de enzimas producidas por células epiteliales alveolares, macrófagos y neutrófilos, las cuales actúan en el desarrollo del enfisema, gracias a su marcada actividad proteolítica y su capacidad para degradar el colágeno. La expresión de la actividad de las MMP es modulada por diversas citoquinas, entre ellas la interleucina 13 (IL-13), la cual es capaz de producir en modelos experimentales, alargamiento de los espacios aéreos, fibrosis y remodelado inflamatorio en las vías aéreas³⁴. En un estudio reciente en un subgrupo de pacientes con CFPE, se observó un aumento de expresión de algunas MMP en las áreas de afectación combinada de enfisema y NIU, lo cual sugiere que estas proteínas también contribuyen al depósito de matriz extracelular y al remodelado tisular anómalo, característico del proceso fibrótico²⁶.

Caveolina-1

Las *caveolas* son invaginaciones de la membrana celular presentes en varios tipos celulares. Estas estructuras son ricas en proteínas, así como en lípidos y colesterol y tanto su formación como su mantenimiento se deben principalmente a unas proteínas denominadas *caveolinas*, siendo la caveolina 1 la más estudiada. Esta proteína es un potente inmunomodulador, a la cual se le adscriben varias funciones, entre ellas, la transducción de señales, mediación de la apoptosis celular, regulación de la homeostasis del calcio intracelular, de la eNOS y supresión de tumores^{35,36}. El tejido pulmonar expresa altos niveles de caveolinas, por lo que su disfunción se ha relacionado con la biopatología de la hipertensión pulmonar asociada a la EPOC, al enfisema, fibrosis intersticial y cáncer de pulmón. Por lo tanto, la caveolina-1 puede ser otro mediador importante en el origen de la CFPE, la cual sin duda, será merecedor de futuras investigaciones.

Modelos animales

Se han realizado tres estudios en modelos animales que han logrado reproducir los elementos histopatológicos de la CFPE. El primero, llevado a cabo por Hoyle et al³⁷, demuestra que la sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), produjo alargamiento de los espacios aéreos, inflamación y fibrosis en pulmones de ratones transgénicos. El PDGF es un factor de crecimiento con efecto pleiotrópico sobre varias estirpes celulares y que ha sido implicado tanto en la patogénesis de la FPI

como en la del enfisema. Esta acción dicotómica se puede fundamentar en su actividad mitógena sobre los fibroblastos, su interacción con diversos marcadores inflamatorios y su probable capacidad de inducir un desequilibrio proteasa/antiproteasa en la matriz extracelular que propiciaría el desarrollo de enfisema.

La sobreexpresión tisular pulmonar de otros mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y del factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), han sido también capaces de generar este complejo fenotipo de fibrosis y enfisema en animales de experimentación^{38,39}. El TNF- α es una citocina multifuncional que parece tener algunas actividades profibróticas⁴⁰ y es considerado un mediador fundamental en distintas manifestaciones pulmonares y sistémicas que ocurren en diversas enfermedades respiratorias. El cigarrillo causa liberación de esta citocina en los pulmones, tanto en humanos como en modelos animales y sus niveles se han encontrado aumentados en el esputo y en sangre periférica de los pacientes con EPOC⁴¹.

Por su parte, el TGF- β es uno de los mediadores profibróticos más potentes con reconocida relevancia en la patogénesis de la FPI. La isoforma TGF- β_1 , induce la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, la transición de células epiteliales a fibroblastos y la síntesis de moléculas de matriz extracelular, además de favorecer la apoptosis de células del epitelio alveolar⁴⁰. Su papel en el desarrollo de enfisema es menos claro, sin embargo se ha observado un aumento de su expresión en el epitelio bronquiolar y en los macrófagos de las pequeñas vías aéreas de pacientes con EPOC⁴². En definitiva, el TGF- β es importante en la transición que hay desde la respuesta inflamatoria inmunitaria hasta el proceso de remodelación tisular^{43,44}.

Diagnóstico

Pruebas de imagen

En la radiografía de tórax simple se puede apreciar un patrón intersticial o infiltrados reticulonodulares de distribución bibasal y periférica (subpleural) e hiperclaridad en los vértices con disminución de la trama vascular a ese nivel (fig. 1). Sin



Figura 1. Radiografía de tórax de un paciente diagnosticado de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Se observa afectación patrón intersticial bilateral, de predominio derecho con infiltrados reticulonodulares de distribución basal y subpleural y disminución de la densidad pulmonar en campos superiores, principalmente izquierdo.

embargo, la radiografía de tórax puede inadvertir los hallazgos radiológicos de la CFPE, siendo la TCAR la exploración de referencia para confirmar el diagnóstico^{23,45}. Las imágenes muestran la presencia de enfisema de predominio en lóbulos superiores, definido por una zona hipodensa bien delimitada sin pared, o con una pared muy fina y/o múltiples bullas, que coexiste con diversas manifestaciones radiológicas propias de las enfermedades difusas del pulmón, como lo son opacidades reticulares, bronquiectasias de tracción, áreas de engrosamiento septal, vidrio deslustrado y panal de abeja en lóbulos inferiores (fig. 2). Las lesiones enfisematosas corresponden a enfisema centrolobulillar y paraseptal (bullas subpleurales). El enfisema paraseptal se ha descrito hasta en una 90% de los casos, por lo que algunos autores sugieren que se trata de un rasgo característico de la CFPE^{1,23,46}.

En algunos casos, la delimitación entre las imágenes de enfisema y de fibrosis es compleja, observándose un área de transición entre ambas zonas que dificulta su correcta interpretación⁴⁶. La riqueza de la semiología radiológica en la TCAR de estos pacientes, se correlaciona estrechamente con los datos histopatológicos, siendo la NIU el patrón descrito con mayor frecuencia, sin embargo también se ha comunicado lesiones compatibles con neumonía intersticial no usual, y neumonía intersticial descamativa¹⁶, siendo esta última una patología ligada al consumo de tabaco.

Función pulmonar

La coexistencia de enfisema y fibrosis determina un perfil funcional característico que contrasta con el grado de disnea que manifiestan estos pacientes. La capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad pulmonar total (TLC), suelen encontrarse en el rango de la normalidad o poco alterados, a diferencia de la DL_{CO} que se encuentra gravemente disminuida. La hipoxemia es un hallazgo frecuente, generalmente de grado moderado durante el reposo y que empeora durante el ejercicio^{1,18,23}. La presencia de hiperinsuflación con aumento de la *compliance* pulmonar por pérdida de elasticidad en las áreas enfisematosas probablemente compense la pérdida de volumen debida a la fibrosis¹⁷⁻¹⁹. Por el contrario, la superposición de ambas patologías podría tener efectos sinérgicos deletéreos sobre el intercambio gaseoso que resultan en un descenso intenso de la DL_{CO}. Esta particular alteración funcional lleva al menos a dos importantes repercusiones clínicas: la primera es que la presencia de volúmenes normales no excluye el diagnóstico de fibrosis pulmonar en este tipo de pacientes y la segunda es que ni la FVC ni la TLC pueden ser utilizadas como parámetros de seguimiento de la enfermedad debido a que no reflejan el grado de compromiso funcional. En este caso, la DL_{CO} sería la variable que mejor se correlaciona con el grado de destrucción del parénquima. No obstante, una baja DL_{CO} también

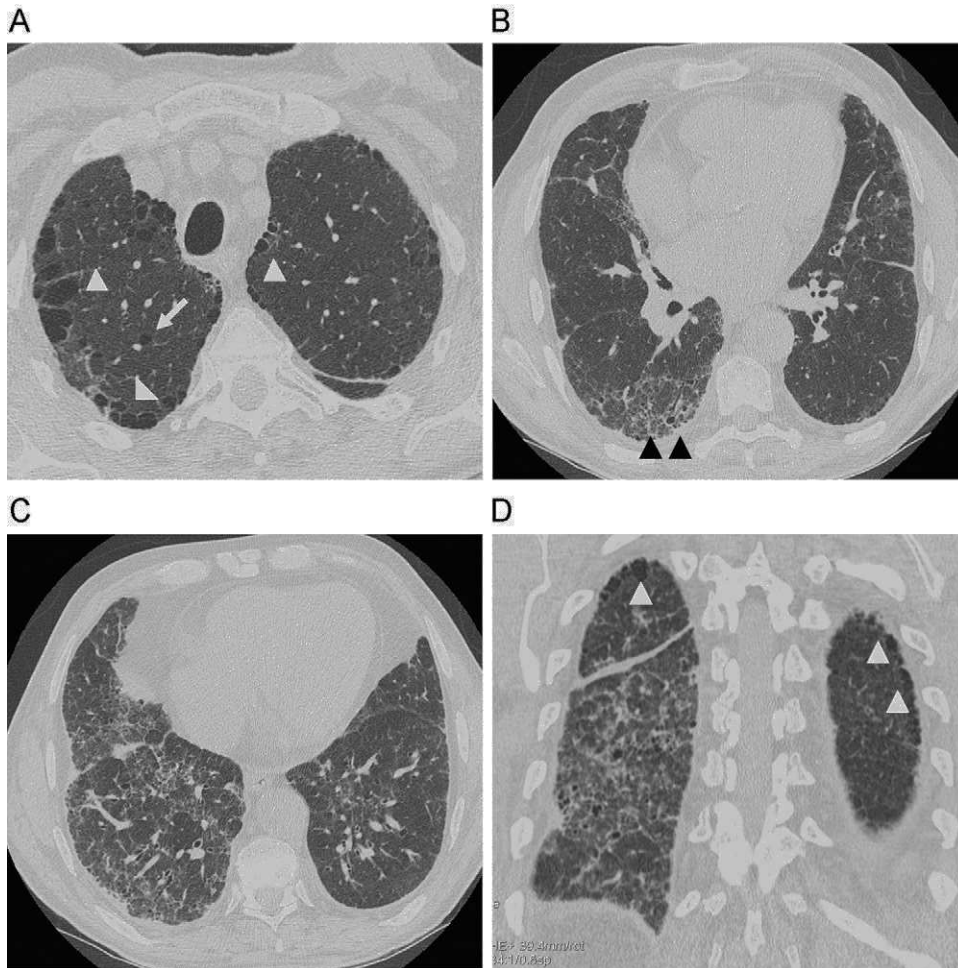


Figura 2. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) del mismo paciente. A) Presencia de enfisema paraseptal y bullas subpleurales (cabezas de flecha blancas) y enfisema centrolobulillar (flechas) en ambos lóbulos superiores. B) Afectación intersticial reticular con engrosamiento intralobulillar e imágenes de panalización subpleural y bronquiectasia de tracción (cabezas de flecha negras) C) Afectación intersticial reticular en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho, con engrosamiento de septos interlobulillares, panalización subpleural y bronquiectasias por tracción. D) Reconstrucción coronal a nivel de regiones posteriores de ambos pulmones: Enfisema paraseptal bilateral (cabezas de flecha blancas) y afectación intersticial reticular y panalización en lóbulo inferior derecho.

puede ser indicativa de alteraciones en el lecho vascular pulmonar, en concreto, de hipertensión pulmonar (HP), puesto que se trata de una condición altamente prevalente en esta entidad.

Hipertensión pulmonar

La HP es una complicación frecuente en el curso clínico de la CFPE y es la principal condición que influye en su evolución y pronóstico²³. Se ha comunicado una prevalencia en estos pacientes que oscila entre el 47% y el 90% mucho más elevada que en la EPOC o en la FPI aislada⁴⁷. En la mayoría de las series publicadas, el diagnóstico de HP ha sido establecido mediante ecocardiografía transtorácica, siendo el criterio para definirla una presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) estimada en ≥ 45 mmHg. En el estudio de Cottin et al¹, la presencia de HP fue predictor independiente de mortalidad, con un hazard ratio de 4,03; ($p=0,03$). La probabilidad de supervivencia a los 5 años era de 25% en los pacientes con HP demostrada por ecocardiograma frente a un 75% en aquellos sin evidencia de HP en el momento del diagnóstico. La mediana de supervivencia en esta serie fue de 6.1 años y se reducía a 3.9 años en aquellos con HP asociada.

En este sentido, Mejía et al¹⁵ publicó recientemente un estudio en el cual se comparaba diferentes variables clínicas, funcionales y pronósticas sobre un grupo de pacientes con CFPE y pacientes con FPI sin evidencia de enfisema. Mediante un modelo de regresión logística se puso de manifiesto que una PSAP ≥ 75 mmHg era junto con la FVC una de las principales variables que determinaba la supervivencia, la cual fue menor en el grupo con CFPE. En estos pacientes, la extensión del enfisema establecida por TCAR se correlacionó positivamente con la PSAP.

La importancia de la hemodinámica pulmonar sobre la mortalidad en esta entidad, ha sido evidenciada en otro trabajo realizado también por el grupo de Cottin²⁵ sobre 40 pacientes con CFPE, quienes tenían HP confirmada mediante cateterismo cardíaco derecho. Los factores que se asociaron con un peor pronóstico fueron: resistencia vascular pulmonar aumentada, índice cardíaco disminuido, frecuencia cardíaca elevada y DL_{CO} baja. En este estudio, el diagnóstico de HP se estableció con una media de 16 meses luego del diagnóstico inicial de CFPE, y la tasa estimada de supervivencia al año de esta cohorte fue de 60%.

Por tanto, el cribado sistemático de HP en estos pacientes mediante ecocardiografía doppler se justificaría dada su alta prevalencia y su importante papel en el pronóstico. La presencia de enfisema puede dificultar su interpretación por lo cual algunos autores proponen valorar métodos diagnósticos alternativos como la resonancia magnética (RM). La técnica de flujo por RM ofrece una buena correlación con los parámetros hemodinámicos^{48,49}, sin embargo, el acceso y el uso generalizado de esta exploración en este tipo de pacientes se encuentra aún muy restringido.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la CFPE son limitadas. El tratamiento con corticoides sistémicos e inmunosupresores se ha utilizado a modo de analogía con el tratamiento de la FPI, sin haber demostrado claros beneficios en la series publicadas. La supresión completa del tabaquismo es una medida razonable que probablemente, evite la progresión de las lesiones enfisematosas. La posibilidad de utilizar la terapia específica aprobada para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar (antagonistas de los receptores de endotelina 1, prostanoides o inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5), tal y como se ha ensayado en la EPOC o en la FPI ha sido considerada por algunos autores, sin embargo, hasta la fecha no se dispone de ningún estudio publicado al

respecto. Es importante señalar, que en estos pacientes la presencia de enfisema y de alteraciones en el lecho vascular pulmonar puede asociarse a un desequilibrio en las relaciones ventilación-perfusión (V/Q), siendo la vasoconstricción hipóxica uno de los principales mecanismos para evitar el agravamiento de la hipoxemia. Estos fármacos vasodilatadores pueden empeorar la oxigenación arterial al inhibir este mecanismo, por lo cual es necesario realizar estudios adecuadamente diseñados que permitan evaluar de forma detallada, el efecto de los mismos sobre el intercambio gaseoso.

Conclusiones

La coexistencia de fibrosis pulmonar y enfisema, comporta unos hallazgos clínicos, funcionales y radiológicos a primera vista contradictorios, que pueden confundir al clínico y conllevar a su infradiagnóstico. La presencia de HP asociada es una complicación frecuente, importante de identificar, ya que determina su pronóstico. El solapamiento de la amplia variedad de lesiones radiológicas e histopatológicas descritas en esta entidad, pone en evidencia la capacidad del tabaco como principal agente implicado, de generar diversas alteraciones parenquimatosas con diferentes expresiones fenotípicas. Una mejor comprensión de su fisiopatología y de los mecanismos moleculares involucrados, permitirá el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas, sin olvidar que la prevención y el tratamiento del tabaquismo, sean posiblemente, las intervenciones que mayor impacto tendrán sobre su historia natural.

Agradecimiento

Al Dr. Ignasi Guasch por su continuo soporte y la cesión de las imágenes radiológicas.

Bibliografía

- Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
- Celli BR, Mac Nee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- Núñez-Naveira L, Montero-Martínez C, Ramos-Barbón D. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:18-29.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
- Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Hardin KA, Kenyon NJ, Albertson TE, et al. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Autoimmun*. 2009 Dec 15.
- Auerbach O, Garfinkel L, Hammond E. Relation of Smoking and Age to Findings in Lung Parenchyma: A Microscopic Study. *Chest*. 1974;65:29-35.
- Hernandez JA, Anderson AE, Holmes WL, Foraker AG. Pulmonary parenchymal defects in dogs following prolonged cigarette exposure. *Am Rev Resp Dis*. 1966;93:78-83.
- Hammond EC, Auerbach O, Kirman D, Garfinkel L. Effect of cigarette smoking on dogs. Design of experiment, mortality, and findings in lung parenchyma. *Arch Environ Health*. 1970;21:740-53.
- Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990;84:365-9.
- Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax*. 1997;52:998-1002.
- Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med*. 2005;99:948-54.

13. Silva DR, Gazzana MB, Barreto SS, Knorst MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers. *J Bras Pneumol*. 2008;34:779-86.
14. Kosacka M, Brzecka A, Jankowska R, Lewczuk J, Mroczek E, Weryńska B. Combined pulmonary fibrosis and emphysema-case report and literature review. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77:205-10.
15. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10-5.
16. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75:411-7.
17. Casas JP, Abbona H, Robles A, López AM. Volúmenes pulmonares normales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y enfisema. *Medicina (B Aires)*. 2008;68:282-4.
18. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Álvarez F, Biewend M, et al. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:48-54.
19. Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2006;51:257-65.
20. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:1209-15.
21. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*. 2010;15:265-71.
22. Arce S, Molinari L, De Vito E. Evolución funcional respiratoria en dos pacientes con enfisema y fibrosis pulmonar. *Medicina (B Aires)*. 2009;69:350-2.
23. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med*. 2007;36:936-44.
24. Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulianis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Respir J*. 2006;27:434.
25. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-11.
26. Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Mariotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med*. 2008;102:1753-61.
27. Monsó E, Tura JM, Marsal M, Morrell F, Pujadas J, Morera J. Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Environ Health*. 1990;301:1015-7.
28. Girod CE, King Jr TE. COPD: a dust-induced disease? *Chest*. 2005;128:3055-64.
29. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:190-4.
30. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:293-8.
31. 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. *Hum Pathol*. 2010;41:316-25.
32. Lederer DJ, Enright PL, Kawut SM, Hoffman EA, Hunninghake G, van Beek EJ, et al. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-lung study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:407-14.
33. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:709-13.
34. Fulkerson PC, Fischetti CA, Hassman LM, Nikolaidis NM, Rothenberg ME. Persistent effects induced by IL-13 in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:337-46.
35. Gosens R, Mutawe M, Martin S, Basu S, Bos ST, Tran T, et al. Caveolae and caveolins in the respiratory system. *Curr Mol Med*. 2008;8:741-53.
36. Huber LC, Soltermann A, Fischler M, Gay S, Weder W, Russi EW, et al. Caveolin-1 Expression and Hemodynamics in COPD Patients. *Open Respir Med J*. 2009;3:73-8.
37. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu JY, Lasky JA, et al. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. *Am J Pathol*. 1999;154:1763-75.
38. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1363-70.
39. Lee CG, Cho S, Homer RJ, Elias JA. Genetic control of transforming growth factor-beta1-induced emphysema and fibrosis in the murine lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:476-7.
40. Selman M, Navarro C, Gaxiola M. Fibrosis pulmonar idiopática: en busca de un tratamiento eficaz. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:15-20.
41. Casanova C, de Torres JP, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:25-34.
42. Antón Díaz E, Ruiz López D, Ancochea Bermudez J. Herencia y ambiente en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(Supl 1):10-7.
43. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1476-83.
44. Peces-Barba G. Etiopatogenia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(Supl 3):9-17.
45. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28:1383-96.
46. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol*. 2009;90:43-51.
47. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:998-1006.
48. Sergiacomi G, Bolacchi F, Cadioli M, Angeli ML, Fucci F, Crusco S, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement. *Radiology*. 2010;254:601-8.
49. Fuster V, Sanz J. Hipertensión pulmonar: nuevos conocimientos a través de tecnología de imagen. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(Supl 3):2-9.