



Editorial

Tabaco y alteraciones intersticiales: ¿una asociación plausible?

Smoking and Interstitial lung damage/effects: A Plausible Association?



El tabaco es un agente inhalante compuesto de múltiples partículas nocivas que provocan cambios inflamatorios, genotóxicos y proliferativos en toda la anatomía pulmonar desde la vía aérea hasta el parénquima. El cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica han sido las dos enfermedades pulmonares más comúnmente relacionadas con el hábito de fumar, pero hoy en día se estima que entre el 8-10% de los fumadores tienen alguna alteración pulmonar intersticial asociada¹. Esta asociación es mayor cuanto mayor es la exposición al humo del tabaco (dosisdependiente)^{1,2}. A medida que vamos ampliando nuestro conocimiento sobre cómo el tabaco produce lesión pulmonar, también lo hace nuestra capacidad para reconocer el amplio espectro heterogéneo de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) influenciadas por el tabaquismo. Estas principalmente son la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, la neumonía intersticial descamativa, la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, la neumonía eosinofílica aguda, el enfisema-fibrosis combinados, la fibrosis intersticial asociada al tabaco y la fibrosis pulmonar idiopática³.

A nivel biológico, es plausible que las alteraciones celulares inducidas por el tabaco que se asocian a la alteración de la pequeña vía aérea y la destrucción de la pared alveolar también afecten al intersticio. En este punto aún faltan estudios patogénicos en EPI, pero por paralelismo con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón los principales mecanismos asociados podrían ser:

a) Alteraciones de la respuesta inmune

El humo del cigarrillo puede afectar al sistema inmunológico a diferentes niveles. Puede modificar químicamente las vías de señalización y la matriz extracelular a través de la acetilación, nitrosilación, carbonilación y oxidación, que pueden tener un efecto sobre la supervivencia, activación y diferenciación de las células inmunes⁴. Estas modificaciones inmunológicas pueden tener dos tipos de consecuencias contrapuestas: mientras que, por un lado, pueden desencadenar una cascada proinflamatoria, por el otro, tienen un efecto inmunosupresor⁵, que se debe al compromiso de la fagocitosis por los macrófagos⁶; la disminución de la función de las células NK, inmunoglobulinas, la madurez de las células dendríticas o la función de los linfocitos³. En concordancia con estos mecanismos, en la fibrosis pulmonar es característico encontrar el aumento de neutrófilos, de monocitos y macrófagos que facilitan un estado

proinflamatorio moderado con la producción de las citoquinas IL-8, IL-6 y CCL2 y un aumento de linfocitos T senescentes que producen citoquinas Th2, consideradas profibróticas⁷. Por otro lado, Prasse et al.⁸ demostraron que la osteopontina, una glicoproteína con propiedades similares a las citoquinas, está aumentada en la matriz extracelular del hueso como consecuencia de la exposición crónica a la nicotina en pacientes con EPI asociadas al tabaco (particularmente en la neumonía intersticial descamativa y la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar).

b) Estrés oxidativo

Está bien establecido que el tabaco provoca estrés oxidativo debido a que mecanismos antioxidantes endógenos pulmonares son insuficientes para combatir el aumento de radicales libres del cigarrillo. Este proceso conduce al aumento de la transcripción de genes inflamatorios, entre otros mecanismos, que a través de la liberación de citoquinas y quimiocinas perpetúan la respuesta inflamatoria e inducen un rápido envejecimiento pulmonar al aumentar la actividad de las proteasas y otros mediadores (tanto a nivel de vías respiratorias grandes y pequeñas como en el parénquima)⁹.

c) Envejecimiento prematuro

El envejecimiento prematuro se ha asociado tanto a la EPOC como a la fibrosis pulmonar idiopática. Además del estrés oxidativo, el acortamiento de los telómeros, la senescencia celular, alteraciones epigenéticas (la acetilación y la hipermetilación de histonas), la pérdida de la proteostasis, la disfunción mitocondrial y el daño en el ADN se consideran distintivos del proceso de envejecimiento^{10,11}. Muchos de estos mecanismos se asocian al tabaquismo, por ejemplo en fumadores que desarrollan fibrosis pulmonar se observa acortamiento de telómeros (presente en los leucocitos circulantes de los fumadores, siendo más cortos cuanto mayor exposición tabáquica acumulada tienen¹²). Con la agresión del humo del cigarrillo, las células madre mesenquimales envejecidas de la médula ósea acumulan daños en su ADN y experimentan una disminución en su respuesta a los factores solubles, lo que podría resultar en una disminución en su capacidad para reparar órganos dañados lo que podría aumentar la susceptibilidad al desarrollo de fibrosis¹⁰. Además, las células epiteliales senescentes producen numerosos mediadores profibróticos que, junto a los fibroblastos senescentes, pueden favorecer la fibrosis pulmonar¹³.

En conclusión, hay evidencias de que el tabaco puede tener un papel en la patogenia de las EPI que aún no está bien establecido. La prevención y el tratamiento del tabaquismo es esencial para tratar este tipo de enfermedades, aunque en muchas de ellas no es suficiente para evitar su progresión. Por eso es extremadamente importante conocer las vías celulares por las que el tabaco produce las distintas enfermedades pulmonares intersticiales, ya que al comprender las vías patogénicas relevantes nos permitirá desarrollar nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas y así poder cambiar su evolución.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado con la subvención SLT008/18/00176 y el apoyo del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, en la convocatoria de subvenciones 2019-2021, bajo un régimen competitivo, para la financiación de diferentes programas y acciones instrumentales incluidas en el Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud 2016-2020. También ha sido financiado por SEPAR 2018-562, 2019-792, SOCAP 2017, FUCAP 2018.

Bibliografía

1. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez LE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364:897–906.
2. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology*. 2013;268:563–71.
3. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current Concepts in Pathogenesis Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2018;154:394–408.
4. Bhalla DK, Hirata F, Rishi AK, Gairola CG. Cigarette smoke, inflammation, and lung injury: a mechanistic perspective. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12:45–64.
5. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Rev Immunol*. 2002;2:372–7.
6. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37:748–55.
7. Gilani SR, Vuga LJ, Lindell KO, Gibson KF, Xue J, Kaminski N, et al. CD28 downregulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2010;5:e8959.
8. Prasse A, Stahl M, Schulz G, Kayser G, Wang L, Ask K, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol*. 2009;174:1683–91.
9. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144:266–73.
10. Faner R, Rojas M, Macnee W, Agustí A. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:306–13.
11. Sellares J, Rojas M. Aging and Chronic Respiratory Diseases: Novel Mechanisms. *BRN Rev*. 2017;3:18–29.
12. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366:662–4.
13. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:755–72.

Nuria Albacar^a, Rosa Faner^{b,c} y Jacobo Sellarés^{a,b,c,*}

^a Servei de Pneumologia, Respiratory Institute, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomedica en Red-Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

^c Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sellares@clinic.ub.es (J. Sellarés).