

# Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema: una entidad poco reconocida

## Combination of pulmonary fibrosis and emphysema: a seldom recognized condition

JORGE ALBERTO CARRILLO<sup>(1)</sup>, ADRIANA MORALES-CÁRDENAS<sup>(2)</sup>, LILIANA ARIAS<sup>(1)</sup>,  
INGRID MARTÍNEZ RAMÍREZ<sup>(3)</sup>, ARNALDO BRITO<sup>(4)</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** revisar definición, fisiopatología, manifestaciones clínicas, alteraciones en estudios de imágenes, pruebas de función pulmonar y pronóstico de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

**MÉTODO:** se realizó una revisión de la literatura en PubMed, para lo cual se usaron los términos MeSH: “fibrosis pulmonar”, “enfisema pulmonar” y la palabra “combinación”, limitando la búsqueda a la literatura publicada en los últimos cinco años. Para ilustrar la revisión se escogieron casos representativos de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema estudiados en nuestra institución.

**RESULTADOS:** la búsqueda arrojó 163 referencias con los criterios seleccionados, se revisaron 46 artículos en inglés, francés y español que se consideraron relevantes para el cumplimiento del objetivo de la revisión.

**CONCLUSIONES:** el término de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se refiere a la evidencia de enfisema y fibrosis en patología o en estudios de tomografía computarizada de alta resolución (tomografía computarizada de alta resolución). Inicialmente se describió en pacientes con patrón de neumonía intersticial usual y enfisema; sin embargo, se describe la coexistencia de fibrosis pulmonar y enfisema en pacientes con patrones de fibrosis pulmonar diferentes al de la neumonía intersticial usual. Los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema comparten antecedentes, manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y pruebas de función pulmonar características, que difieren del grupo de pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema y aquellos con enfisema sin fibrosis. La morbimortalidad de aquellos con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema difiere de la de los pacientes con enfisema o fibrosis pulmonar idiopática. Las opciones terapéuticas son limitadas.

**Palabras clave:** fibrosis pulmonar, enfisema, combinado, asociación, fisiopatología.

### Abstract

**OBJECTIVE:** to review the definition, pathophysiology, clinical manifestations, alterations in image studies, lung function tests, and prognosis of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema.

**METHOD:** we reviewed the literature on PubMed, using the following MeSH search terms: “pulmonary fibrosis”, “lung emphysema”, and the word “combination”, limiting the search to literature published over the past five years. In order to illustrate the review, we chose cases representative of combined pulmonary fibrosis and emphysema studied at our institution.

**RESULT:** the query showed 163 references with the selected criteria; 46 articles published in English, French, and Spanish were considered relevant for the objective of the review and therefore reviewed.

**CONCLUSIONS:** the term combination of pulmonary fibrosis and emphysema refers to the evidence of emphysema and fibrosis on pathology or on high-resolution computed tomography scans. It was first described in patients with a pattern of usual interstitial pneumonia and emphy-

<sup>(1)</sup>Médico Radiólogo. Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup>Médico general. Centro de estudio de enfermedades autoinmunes (CREA), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia.

<sup>(3)</sup>Fellow de Neumología. Médico internista. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>(4)</sup>Residente Radiología. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jorge Alberto Carrillo Bayona, correo electrónico: jorcarbaya@hotmail.com.

Recibido: 06/07/14. Aceptado: 10/09/14.

sema; however, the coexistence of pulmonary fibrosis and emphysema is also described in patients with patterns of pulmonary fibrosis different from usual interstitial pneumonia. Patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema share historical backgrounds, clinical manifestations, radiologic alterations, and characteristic lung function tests; these characteristics are different from those of the group of patients with pulmonary fibrosis without emphysema and those with emphysema without fibrosis. The morbidity and mortality of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema are different from those of patients with emphysema or idiopathic pulmonary fibrosis. Therapeutic options are limited.

**Keywords:** pulmonary fibrosis, emphysema, combined, association, pathophysiology.

## Introducción

La fibrosis pulmonar y el enfisema difieren en cuanto a manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y cambios funcionales. El enfisema reduce el retroceso elástico del pulmón y aumenta la distensibilidad pulmonar y los volúmenes pulmonares, en tanto que la fibrosis cursa con incremento de la retracción elástica del pulmón y disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares). Las alteraciones descritas en la tomografía computarizada de alta resolución de pacientes con enfisema incluyen áreas parenquimatosas de menor densidad en relación con el parénquima pulmonar adyacente, con o sin pared definida, centrilobulillares o subpleurales, de predominio apical, mientras que las de fibrosis incluyen opacidades intralobulillares, distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción y panal de abejas de predominio basal (1, 2).

La tomografía computarizada de alta resolución de tórax permitió definir la presencia de enfisema concomitante en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en los años setenta (1, 3).

En 2005, Cottin y colaboradores (4) describieron la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema como una entidad con características tomográficas, epidemiológicas, clínicas y funcionales similares. El 84% de los pacientes de la serie presentaron enfisema y patrón de neumonía intersticial usual o neumonía intersticial no específica (NINE). Posteriormente, se ha descrito enfisema en pacientes con otros patrones de fibrosis pulmonar.

En nuestra institución se ha detectado un número significativo de casos que cumplen los criterios descritos para combinación de fibrosis pulmonar y

enfisema. Las diferencias en la presentación clínica, los hallazgos radiológicos y las pruebas de función pulmonar en comparación con los pacientes con enfisema o fibrosis pulmonar idiopática, justifican una revisión detallada de la literatura.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en la base de datos de PubMed. Se usaron los términos MESH “*pulmonary fibrosis*”, “*emphysema*” y “*combined*”.

Se incluía un artículo si el resumen estaba disponible, contenían datos originales, eran reportes de caso o series de caso, y reportaban pacientes con criterios de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

Además, se incluyeron las referencias de los artículos que se consideraron relevantes para la revisión.

Las imágenes usadas para ilustrar la revisión corresponden a casos propios de la institución.

## Resultados

La búsqueda arrojó 163 artículos, de los cuales se escogieron 46 de acuerdo con los criterios de elegibilidad para considerar en la revisión. Se clasificaron de acuerdo con subtemas: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, pruebas de función pulmonar, hallazgos radiológicos, pronóstico y tratamiento.

## Discusión

### Historia

En 1974 Auerbach realizó la primera descripción de la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema en una serie de 1.824 pacientes fumadores con diagnóstico previo de enfisema, en quienes documentó la presencia histopatológica de fibrosis

y engrosamiento de arterias de pequeño calibre y arteriolas (5). En 1990, Wiggins y cols. (2), describieron una serie de ocho pacientes con diagnóstico histológico de alveolitis fibrosante, hallazgos en de enfisema en ápices pulmonares en tomografía computarizada, pruebas de función pulmonar normales y disminución en la difusión de monóxido de carbono.

### Definición

En la actualidad no existe una definición precisa para esta entidad; sin embargo, se puede considerar que es una asociación radiológica y/o histopatológica de enfisema y fibrosis pulmonar, en un paciente con disnea, disminución en la difusión de monóxido de carbono y antecedente de tabaquismo.

### Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. No obstante, se estima que representa entre el 5 y el 10% de los casos de enfermedad pulmonar intersticial (6, 7), con mayor prevalencia en el género masculino (OR=18,  $p=0,0003$ ) (8), (relación hombre mujer de 9:1) (4). La edad promedio de aparición es de 65 años (7).

Se describe una relación entre el humo del cigarrillo y la presencia de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (OR= 63;  $p=0,002$ ) (9), especialmente en fumadores con índices de paquete año mayores a 40 (3, 7).

Otras asociaciones descritas incluyen enfermedades autoinmunes, neumonitis de hipersensibilidad (1, 10, 11), exposición a minerales (asbestosis, carbón, talcosis) (1, 5, 12–14) y alteraciones congénitas de las proteínas del surfactante (15). La presencia de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema en pacientes con enfermedades autoinmunes fue descrita por Cottin et al (7) en un grupo de 34 pacientes (18 con artritis reumatoide, 10 con esclerosis sistémica y 6 con poliautoinmunidad), de los cuales 30 eran fumadores, con un promedio de edad de 57 años (+11) y una relación hombre: mujer de 23:11. Los estudios de marcadores autoinmunes en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y

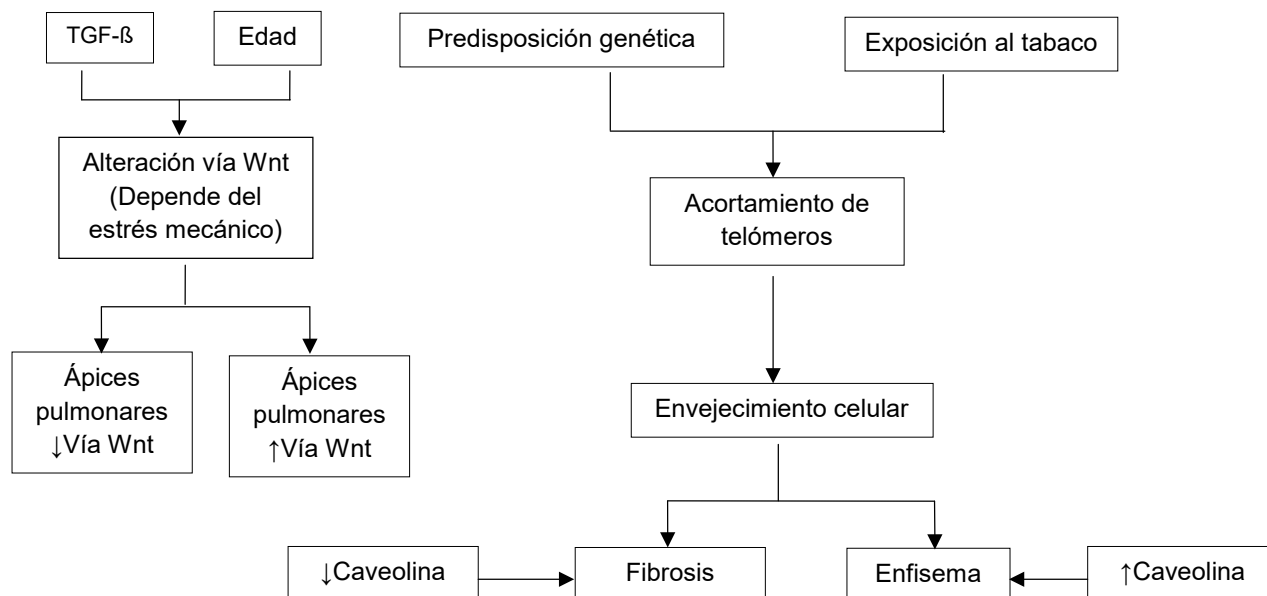
con fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema describen mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (42,5% vs. 26,7%,  $p<0,05$ ) y anticitoplasmáticos (ANCA) (17,5% vs. 0%,  $p<0,05$ ) en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (16).

### Fisiopatología

Se ha propuesto una predisposición genética en los pacientes que desarrollan combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (17). En todas las series de pacientes con dicha combinación se describe asociación entre la presencia de enfermedad y antecedente de tabaquismo. En aquellos con enfisema y fibrosis pulmonar se considera que el estrés oxidativo inducido por el tabaco y sus productos de degradación (como la nicotina), desempeña un papel importante en la fisiopatología mediante la amplificación de la expresión de genes inflamatorios que codifican citoquinas, quemoquinas, mediadores, receptores y otras proteínas inflamatorias (17, 18). Uno de los mediadores inflamatorios descritos, cuya expresión se induce por la nicotina, es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), cuyos niveles se hallan elevados (sobreexpresión mediada por el promotor de la proteína C del surfactante) en ratones con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema inducida (19, 20).

De otro lado, se han descrito mecanismos comunes en la fisiopatología del enfisema y la fibrosis pulmonar idiopática, como por ejemplo, envejecimiento celular mediado por telomerasas, disregulación de las vías moleculares que responden al estrés mecánico (vía Wnt) y alteración en la producción de proteínas moduladoras del ciclo celular de los fibroblastos (caveolinas) (1) (figura 1).

La mutación en las telomerasas (enzimas reguladoras del envejecimiento celular) se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar fibrosis pulmonar (descrita en el 15-20% de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática) (21). Por otra parte, en el enfisema se describe alteración en las telomerasas relacionada con la exposición crónica al humo de cigarrillo.



**Figura 1.** Fisiopatología propuesta en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Factor de necrosis tumoral alfa, TNF  $\alpha$ ; factor transformante beta 1, TGF  $\beta$ 1.

Por su parte, la vía de señalización Wnt se relaciona con procesos de reparación pulmonar. Su sobreexpresión condiciona hiperplasia de células epiteliales alveolares con fibrosis pulmonar secundaria (en zonas de estrés mecánico) (21–23). En el enfisema se ha descrito inhibición de la vía Wnt mediada por productos de degradación del tabaco, que produce disminución en el número de células epiteliales alveolares con destrucción secundaria del parénquima pulmonar (23, 24).

La caveolina 1 desempeña un rol en el control del ciclo celular de los fibroblastos por la regulación de la expresión del factor transformante beta 1 (TGF  $\beta$ 1). En pacientes con fibrosis pulmonar la disminución en la expresión de la caveolina 1 se relaciona con hiperproliferación de fibroblastos y aumento en la producción de colágeno, además de engrosamiento de las paredes alveolares y aumento de las fibras de colágeno y reticulina, así como de la expresión de miocitos positivos para alfa-actinina, más disminución secundaria de la distensibilidad pulmonar (21, 25, 26). De otra parte, el aumento de la expresión de caveolina 1 se asocia con la aparición de enfisema por aumento de la senescencia celular de los fibroblastos (22).

Existe poca información acerca del papel de los mecanismos inflamatorios en estos pacientes. Ying y cols. realizaron mediciones de óxido nítrico exhalado (FeNO) y conteos celulares en muestras de esputo inducido de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, enfisema, fibrosis pulmonar idiopática y sanos. El trabajo demostró que la expresión de los niveles de óxido nítrico, óxido nítrico inducible y porcentaje de eosinófilos alveolares eran mayores en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática (en comparación con los pacientes con enfisema o sanos) y concluye que la inflamación pulmonar en la combinación en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es similar a la del grupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (27).

En general, se conoce que el enfisema y la fibrosis presentan comportamientos mecánicos opuestos. En el enfisema hay una reducción de las fuerzas de retroceso elástico, con aumento en la distensibilidad pulmonar y aumento en los volúmenes pulmonares con disminución en el flujo espiratorio máximo. En la fibrosis pulmonar hay un aumento del retroceso elástico, disminución de la distensibilidad y reducción de los volúmenes pulmonares con preservación

o aumento del flujo espiratorio máximo. Desde el punto de vista clínico, alguna de las dos predomina y raramente coexisten estos patrones, excepto en fumadores (1) (tabla 1).

En los casos con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, la coexistencia de estas alteraciones explica la “pseudonormalización” de la espirometría y los volúmenes pulmonares.

### Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es disnea que se exacerba con el ejercicio (17). En la serie de Cottin y cols. (4) se encontró una prevalencia de disnea de esfuerzo en 60 pacientes. Los hallazgos más frecuentes en el examen físico fueron estertores (87%) e hipocratismo digital (43%).

Otros síntomas y signos menos prevalentes son tos seca o productiva, sibilancias, cianosis peribucal y astenia (28).

### Pruebas de función pulmonar

La espirometría puede ser normal o ligeramente alterada (4). Sin embargo, en su serie de 17 casos Días y cols. (18) encontraron: patrón restrictivo en 47%, obstructivo en 18%, atrapamiento aéreo en 24% y pruebas normales en el 12% de los pacientes. En la serie de Cottin y cols. (4) el promedio de la capacidad pulmonar total (CPT) fue de 88% + 17 (% del predicho), de la capacidad vital forzada (CVF)

88% + 18, del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) 80% + 21 y la relación VEF<sub>1</sub>/CVF del 69% + 13. La tasa de caída usual de la relación VEF<sub>1</sub>/CVF es significativamente mayor en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema al compararlos con fibrosis pulmonar idiopática (29), y menor al compararlos con pacientes con enfisema ( $p < 0,05$ ) (30).

La difusión de monóxido de carbono (DLco) en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema suele estar severamente alterada. En la serie de Cottin y cols. (4) el promedio de DLco fue de 37% + 16. La DLco es significativamente menor en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema al compararlos con los pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema o enfisema sin fibrosis pulmonar ( $p < 0,01$ ) (30, 31).

### Hipertensión pulmonar

Aproximadamente el 50% de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tienen hipertensión pulmonar (35, 3).

Al comparar pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se ha encontrado que los primeros tienen significativamente mayor prevalencia de hipertensión pulmonar (34,3 vs. 12,7%,  $p = 0,006$ ) (9) y mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) (82 + 20 vs. 57 + 15 mm Hg) (8).

### Manifestaciones radiológicas e histopatología

En la radiografía de tórax se identifican hallazgos de fibrosis como opacidades reticulares o reticulonodulares de predominio basal y periférico (subpleural) asociados a cambios de enfisema que incluyen aumento en la radiolucidez y disminución de la vascularización de predominio apical (4).

En la tomografía computarizada de alta resolución de tórax se pueden encontrar cambios de fibrosis que incluyen: opacidades intralobulillares, engrosamiento de septos interlobulillares, distorsión de la arquitectura pulmonar, panal de abejas y bronquiectasias de tracción, asociados a cambios de enfisema manifestados por áreas centrilobulillares,

**Tabla 1.** Características fisiológicas del enfisema pulmonar y la fibrosis pulmonar.

Características	Enfisema	Fibrosis pulmonar
Retroceso elástico	↓	↑
Distensibilidad	↑	↓
Volúmenes pulmonares	↑	↓
Flujo espiratorio máximo	↓	— ↑

hipodensas, avasculares, sin pared definida (enfisema centrilobulillar) o lesiones avasculares, subpleurales, de pared fina (enfisema paraseptal). En algunos pacientes las lesiones de enfisema centrilobulillar pueden confluir con destrucción extensa del parénquima pulmonar y en otros se pueden observar lesiones avasculares de pared fina (bulas) o combinaciones de enfisema centrilobulillar, enfisema paraseptal y bulas (3, 4, 17, 33–35).

En la serie de Cottin y cols. (4) (61 pacientes) las alteraciones más frecuentes en la tomografía computarizada de alta resolución fueron: panal de abejas (95%), opacidades reticulares (87%), bronquiectasias de tracción (69%), enfisema centrilobulillar (97%) y enfisema paraseptal (93%).

Kitaguchi y cols. (28) en el trabajo que comparó 47 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (diagnóstico basado en alteraciones de la tomografía computarizada de alta resolución) y 82 pacientes con enfisema sin fibrosis encontraron enfisema de predominio apical y fibrosis de predominio basal en todos los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y mayor frecuencia de enfisema paraseptal en el grupo con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. La prevalencia de alteraciones intersticiales en esta serie fue en su orden: retículo (84%), panal de abejas (75%) y vidrio esmerilado (62%). En la mitad de los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se encontraron bulas mayores de 2 cm de diámetro con pared mayor de 1 mm de espesor.

En la serie de Jankowich y cols. (36) de 10 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se encontraron áreas extensas de vidrio esmerilado relacionadas con patrón de neumonía intersticial descamativa en la biopsia de pulmón de 2 pacientes, hallazgo que sugiere heterogenicidad en los pacientes que cumplen criterios de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

Brillet y cols. (34) describieron tres patrones en la tomografía computarizada de alta resolución de 61 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema : a) *transición progresiva*, con enfisema difuso y zona de transición entre el enfisema buloso

y el panal de abejas, b) *enfisema paraseptal* con bulas subpleurales de mayor tamaño en las bases y c) *procesos separados* con áreas independientes de enfisema y fibrosis. Estos patrones corresponden a perfiles específicos en las pruebas de función pulmonar.

Se describe una buena correlación entre los hallazgos imagenológicos y el estudio histopatológico. El patrón de neumonía intersticial usual es el más frecuente en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, pero se han encontrado otros patrones histopatológicos de fibrosis como neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial descamativa (36) (figuras 1 y 2).

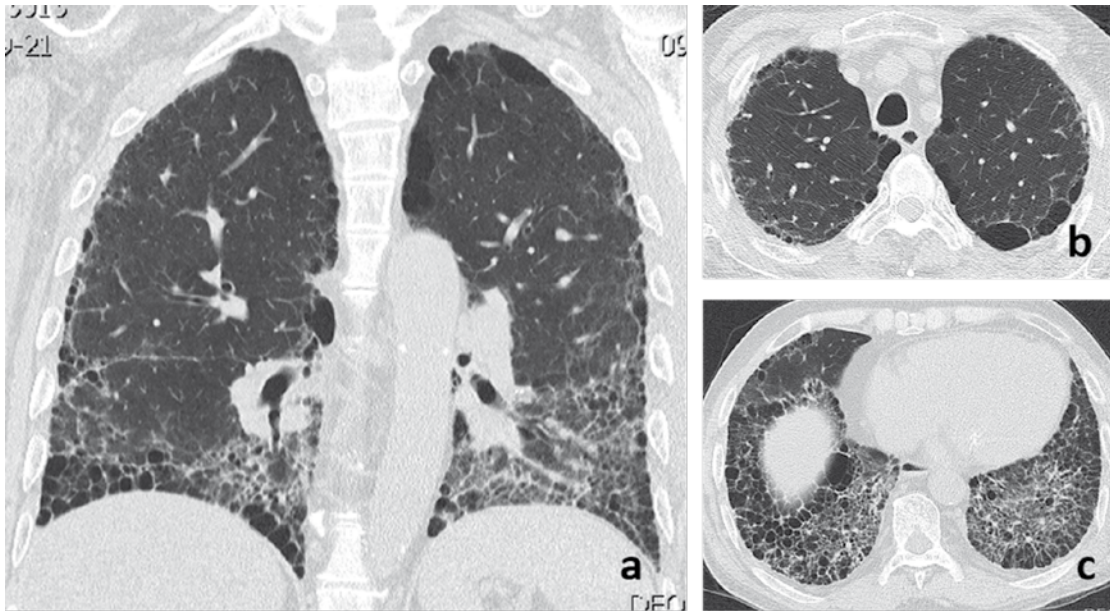
El estudio de Inomata (31) que comparó hallazgos histológicos de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema, describió en el primer grupo lesiones quísticas de pared gruesa, de mayor diámetro que los quistes del patrón en “panal de abejas” (72,7% de 22 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y 0% de 25 pacientes con fibrosis pulmonar sin enfisema o enfisema sin fibrosis pulmonar,  $p=0,001$ ). La presencia de las lesiones quísticas se asoció con mayor extensión de enfisema en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

### Pronóstico

En la serie de Cottin y cols. (4) la sobrevida fue del 87,5% a dos años y 54,6% a 5 años, con un promedio de sobrevida de 6,1 años.

La hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico con una media de sobrevida de 6 años (37). En los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema e hipertensión pulmonar, la presencia de mayor resistencia vascular pulmonar, mayor frecuencia cardíaca, menor índice cardíaco y menor DLco se han asociado con menor sobrevida (38).

No hay un consenso en la mortalidad comparativa entre los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática. Mejía y cols. (8), en un estudio de cohorte de 110 pacientes (28% con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema) encontraron que los pacientes con

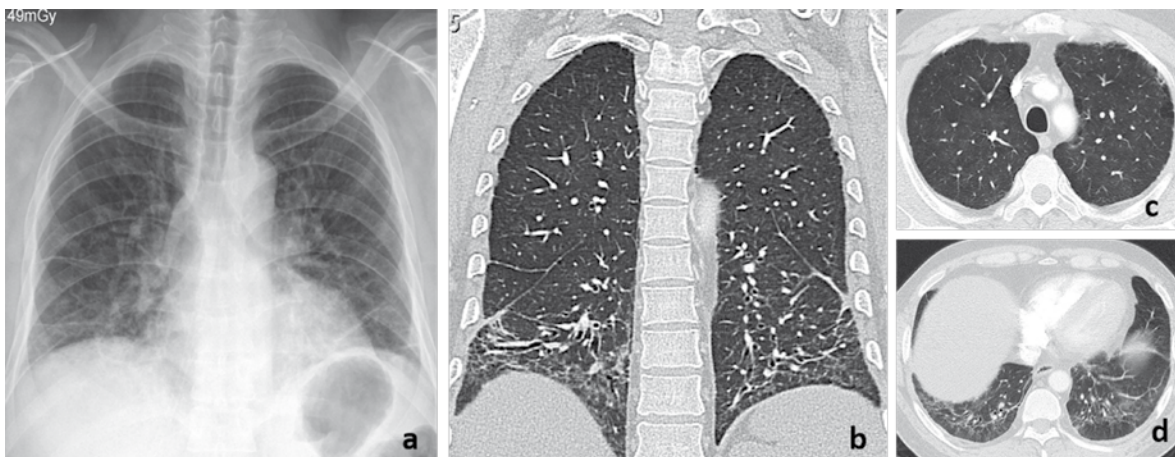


**Figura 2.** Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Enfisema paraseptal y patrón de neumonía intersticial usual. Hombre de 60 años, con antecedente de artritis reumatoide y tabaquismo. a, b y c. Tomografía axial computarizada de alta resolución, reconstrucción coronal y cortes axiales (ápices y bases). Lesiones avasculares, subpleurales, de pared fina menores de 10 mm (enfisema paraseptal). Panal de abejas, bronquiectasias de tracción y opacidades intralobulillares basales con pérdida de volumen de lóbulos inferiores.

combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tenían menor tiempo promedio de supervivencia (25 vs. 34 meses,  $p=0,022$ ). Las variables de mayor asociación con mortalidad fueron la capacidad vital forzada (CVF) menor al 50% del predicho (HR 2,6 IC 95% 1,19-5,68;  $p=0,016$ ) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mayor a 75 mm Hg (HR 2,25 IC 95% 1,12-4,54;  $p=0,022$ ). Ryerson y cols. (6) encontraron que los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tenían menos fibrosis en la tomografía computarizada, mayor CVF, pero mayor requerimiento de oxígeno ( $p<0,01$  en todas las variables) que aquellos con fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, respecto a la mortalidad no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos. Takaroni y cols. (39), hallaron menor mortalidad en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, aunque con una muestra menor (59 pacientes). La disparidad en las series refleja la heterogeneidad de la extensión de enfisema y fibrosis pulmonar en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema que puede condicionar

diferentes pronósticos (17). En un estudio de correlación entre la cuantificación de hallazgos en tomografía computarizada de alta resolución y pruebas de función pulmonar en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, se sugiere que los cambios por fibrosis son los que más contribuyen a la progresión y pronóstico de la enfermedad (40).

Adicionalmente, los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar y lesión pulmonar aguda posterior a la cirugía de resección pulmonar (1). Kitaguchi y cols. (28) en un estudio retrospectivo de 47 pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, reportaron una incidencia del 46,8% de cáncer pulmonar, de los cuales la mayoría fue carcinoma de células escamosas (54,5%), seguido por adenocarcinoma (31,8%), en concordancia con lo reportado por Girard y cols. (41) (45 y 37% respectivamente). La incidencia de cáncer reportada, en combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, es significativamente mayor a la de los pacientes con enfisema sin fibrosis (14%)



**Figura 3.** Enfisema paraseptal y patrón de NINE. Mujer de 48 años IPA 6. a. Radiografía de tórax. Opacidades reticulares basales bilaterales. b, c y d. Tomografía axial computarizada de alta resolución, reconstrucción coronal y cortes axiales (ápices y bases). Lesiones avasculares subpleurales apicales, bilaterales (enfisema paraseptal). Áreas de vidrio esmerilado basales, bilaterales, simétricas, opacidades intralobulillares y bronquiectasias de tracción.

(42) (HR 4,62, IC95% 1,58-13,55) (44) y a la de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (23%) (43). Esto puede explicarse por la teoría del “triple golpe”, en la que hay una predisposición genética derivada de oncogenes, precipitada por la exposición al tabaco y la alteración en la arquitectura pulmonar (enfisema y fibrosis pulmonar) (1).

Saito y cols. (45) encontraron que el 70% de los pacientes que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria poslobectomía (por cáncer de pulmón) presentaron patrón histológico de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Otros trabajos describen mayor incidencia de falla respiratoria y reintubación en estos pacientes (17%) (46).

### Tratamiento

Las opciones terapéuticas son limitadas. El oxígeno está indicado en caso de hipoxemia (1).

Se han realizado estudios para evaluar la respuesta a corticoides e inmunomoduladores, sin demostrar mejoría en las pruebas de función pulmonar (PFP) ni en la clínica (34).

En el estudio de Cottin y cols. (4) se realizó un análisis retrospectivo de la respuesta terapéutica en una cohorte de 61 pacientes con combinación

de fibrosis pulmonar y enfisema. El 50% recibió corticosteroide, 21% terapia inmunosupresora o inmunomoduladora y 23% corticoides inhalados. Un 48% de los pacientes presentó deterioro clínico y solo un 8% mejoró su patrón restrictivo. En el control imagenológico (disponible en 36 pacientes), 2 presentaron mejoría, 16 empeoraron y 18 permanecieron estables.

La suspensión del tabaco y el tratamiento para la hipertensión pulmonar arterial con vasodilatadores tampoco han demostrado beneficio (3).

El trasplante pulmonar es una opción ante la mortalidad elevada de esta patología (1).

### Conclusiones

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es una entidad poco reconocida, con clara asociación con el tabaquismo y un pronóstico diferente al de las entidades aisladas. Se debe establecer si representa un fenotipo de los pacientes con fibrosis pulmonar o un fenotipo de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/enfisema o si por el contrario debe considerarse una entidad diferente. El diagnóstico se realiza a través de imágenes diagnósticas o estudios histopatológicos. No hay consenso acerca de la fisiopatología. No obstante, se han



involucrado los productos de degradación del cigarrillo y vías moleculares comunes en la fisiopatología del enfisema y la fibrosis pulmonar en el desarrollo de la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. La presencia de hipertensión pulmonar se asocia con mayor mortalidad en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. No hay consenso en la mortalidad comparativa del grupo de pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática (sin enfisema). La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia con mayor riesgo de cáncer pulmonar y complicaciones posoperatorias en cirugías de tórax.

### Bibliografía

- Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141:222–31.
- 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.
- Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype within the spectrum of smoking-related interstitial lung disease. *Pulm Med*. 2012;2012:867870.
- Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, 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.
- Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest*. 1974;65:29–35.
- Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234–40.
- Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:295–304.
- Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–5.
- Qiao Y, Kewu H, Yi D, Baohui L, Ziliang H, Huaping D, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:469–74.
- Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Müller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2000;16:56–60.
- Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:662–5.
- Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of Finnish construction workers. *J Occup Health*. 2004;46:266–71.
- Leigh J, Driscoll TR, Cole BD, Beck RW, Hull BP, Yang J. Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med*. 1994;51:400–7.
- Marchiori E, Lourenço S, Gasparetto TD, Zanetti G, Mano CM, Nobre LF. Pulmonary talcosis: Imaging findings. *Lung*. 2010;188:165–71.
- Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax*. 2011;66:918–9.
- Tzouveleakis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2013;13:31.
- Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:19–31; quiz 32.
- Dias OM, Baldi BG, Costa AN. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition\*. *J Bras Pneumol*. 2014;40:304–12.
- Albaugh G, Kann B, Strande L, Vemulapalli P, Hewitt C, Alexander JB. Nicotine induces endothelial TNF-alpha expression, which mediates growth retardation in vitro. *J Surg Res*. 2001;99:381–4.
- Lundblad LKA, 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.
- Zou H, Stoppani E, Volonte D, Galbiati F. Caveolin-1, cellular senescence and age-related diseases. *Mech Ageing Dev*. 2011;132:533–42.
- Dasari A, Bartholomew JN, Volonte D, Galbiati F. Oxidative stress induces premature senescence by stimulating caveolin-1 gene transcription through p38 mitogen-activated protein kinase/Sp1-mediated activation of two GC-rich promoter elements. *Cancer Res*. 2006;66:10805–14.
- Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162:156–73.
- Kneidinger N, Yildirim AÖ, Callegari J, Takenaka S, Stein MM, Dumitrescu R, et al. Activation of the WNT/β-catenin

- pathway attenuates experimental emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:723–33.
25. Razani B, Lisanti MP. Critical review Caveolin-deficient mice : insights into caveolar function and human disease. *J Clin Invest*. 2001;108(11):1553–61.
  26. Shivshankar P, Brampton C, Miyasato S, Kasper M, Thanickal VJ, Le Saux CJ. Caveolin-1 deficiency protects from pulmonary fibrosis by modulating epithelial cell senescence in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47:28–36.
  27. Zhao Y, Cui A, Wang F, Wang X-J, Chen X, Jin M-L, et al. Characteristics of pulmonary inflammation in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3015–21.
  28. 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.
  29. Kim YJ, Shin SH, Park J-W, Kyung SY, Kang SM, Lee S-P, et al. Annual change in pulmonary function and clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis: over a 3-year follow-up. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77:18–23.
  30. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med*. 2013;107:1986–92.
  31. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med*. 2014;14:104.
  32. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Press Medicale*. 2007;36:936–44.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:193–204.
  36. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75:411–7.
  37. Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension--clinical management. *BMC Res Notes*. 2013;6(suppl 1):S2.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Ando K, Sekiya M, Tobino K, Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2013;191:585–91.
  41. Girard N, Marchand-adam S, Naccache J, Borie R, Ravel A, Kiakouama L, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(8): 1162-70.
  42. Nakayama M, Satoh H, Sekizawa K. Risk of cancer in COPD patients. *Chest*. 2003;123:1775–6.
  43. Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern Med*. 2003;42:483–9.
  44. Kwak N, Park C-M, Lee J, Park YS, Lee S-M, Yim J-J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med*. 2014;108:524–30.
  45. Saito H, Minamiya Y, Nanjo H, Ito M, Ono T, Motoyama S, et al. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2011;39:190–4.
  46. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, Ikeya T, Takahashi N, Saitou Y, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: A semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology*. 2008;53:707–14.