

Fibrosis pulmonar idiopática y tabaquismo

MARCO ANTONIO CHECA CARATACHEA*

* Investigador en Ciencias Médicas, Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 25-VI-2009; aceptado: 06-XI-2009
Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad pulmonar crónica y fatal, de etiología desconocida y para la cual no existen tratamientos efectivos. A la fecha los mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo son desconocidos, pero diversos estudios sugieren que ciertos factores ambientales pudieran jugar un papel etiológico en dicha enfermedad. Así, a principios de los años 90's se realizaron los primeros estudios de asociación, donde se

demonstró que el tabaquismo, entre otras condiciones, es un importante factor de riesgo. De manera interesante, un trabajo reciente de metaanálisis evaluó diferentes exposiciones, corroborando al tabaquismo como uno de los principales factores de riesgo. Sin embargo, los mecanismos involucrados en dicha asociación no se conocen aún, ya que a la fecha existen pocos modelos experimentales donde se estudie el efecto del humo de cigarro en el desarrollo de fibrosis pulmonar. En uno de esos modelos se demostró que en cobayos expuestos al humo de cigarro se incrementa la respuesta fibrótica inducida por bleomicina. Por otra parte, tratando de entender esta respuesta, se ha demostrado en modelos experimentales que el desarrollo de enfisema de tipo elastolítico precede a la fibrosis, y que la elastasa del neutrófilo podría representar una vía patológica común entre enfisema y fibrosis, actuando como un factor regulador en la generación de citoquinas solubles como el caso de TGF- β .

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática, tabaquismo, elastasa neutrofílica.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, cigarette smoking, neutrophil elastase.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic and progressive lung disorder of unknown etiology for which an effective treatment is still lacking. Up to date pathogenic mechanisms involved in its development are unknown, but several studies suggest that some environmental factors may play a causative role in this diseases. Thus, first association studies performed at the beginning of the 1990 decade showed that smoking, among other conditions, is an important risk factor. Interestingly, a recent meta-analysis that evaluated different exposures corroborated that tobacco habit was a major risk factor. However, mechanisms involved in this association are unknown, since up to now few experimental models to study the influence of tobacco smoke in the origin of pulmonary fibrosis have been developed. One of these models demonstrated that guinea pigs exposed to cigarette smoke display an increase fibrotic response induced by bleomycin. On the other hand, with the aim to understand this response, experimental models have shown that elastolytic emphysema precedes fibrosis, and that neutrophil elastase might represent a common factor linking emphysema and fibrosis, acting as a regulator in the generation of soluble cytokines such as TGF- β .

INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar crónica que pertenece a una familia de desórdenes pulmonares, conocidos como enfermedades pulmonares intersticiales (ILD, por sus siglas en inglés). Dentro de esta amplia categoría de enfermedades pulmonares difusas, la FPI pertenece al subgrupo de neuropatías intersticiales idiopáticas (NII). Por definición, la etiología de las NII es desconocida. Existen siete NII distintas, diferenciadas por características clínicas específicas.¹ Dentro de esta categoría la FPI es la forma más común de NII. Frecuentemente es fatal y los pacientes presentan un promedio de sobrevivencia de tres años a partir de su diagnóstico.²

Aunque no existen causas conocidas para el desarrollo de esta enfermedad, en fechas recientes se cree que podría existir una etiología de causa ambiental proveniente de varias fuentes.³ Así, en los últimos años, diversos estudios han reportado que ciertas actividades ocupacionales como lo son la agricultura o la ganadería; y la exposición a ciertas partículas, como el caso de la arena, polvo de madera o pequeñas partículas de metal, confieren cierto riesgo al desarrollo de la FPI.⁴ En cuanto al tabaquismo, se ha demostrado que éste, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la FPI. Esta asociación se ha demostrado en estudios con pacientes de fibrosis pulmonar familiar y en estudios de casos y controles, donde se han encontrado asociaciones significativas entre el desarrollo de FPI y la exposición al tabaco. Y aunque a la fecha no se conocen los mecanismos patogénicos por los cuales el tabaco induce el desarrollo de FPI, hoy en día existen pocos trabajos experimentales que abordan dicha problemática; sin embargo, se ha apuntado a la enzima elastasa neutrofílica como una de las moléculas involucradas, la cual jugaría un papel importante en la activación de una potente citocina profibrogénica como es el TGF- β .

PATOGENIA DE LA FPI

Los mecanismos patogénicos de la FPI son completamente desconocidos, y se ha propuesto que al menos existen dos rutas para el desarrollo de fi-

brosis pulmonar difusa. Una de éstas es la "ruta inflamatoria", la cual está representada por casi todas las ILD no asociadas a FPI, donde hay una fase temprana y claramente distinguible de alveolitis y una fase tardía fibrótica. Por otra parte, la hipótesis que a la fecha ha tenido mayor aceptación y que es característica de la FPI, propone que un daño al epitelio alveolar es seguido de una descarga de mediadores proinflamatorios y fibroproliferativos que conllevan a respuestas asociadas con la reparación normal del tejido. Por razones que aún no se conocen, estos procesos de reparación nunca se llevan a cabo y el proceso fibrótico continúa.⁵⁻⁷ En este contexto se ha propuesto que la FPI es, desde los estadios tempranos, una enfermedad epitelial/fibroblástica, es decir, un desorden fibroproliferativo precedido por una activación celular epitelio/alveolar que induce la migración/proliferación de fibroblastos, siendo éstos aparentemente los primeros sitios de la lesión y reparación, llamados "focos de fibroblastos" en donde a su vez, se observa una diferenciación celular en el fenotipo de fibroblasto a miofibroblasto.

Una vez que los fibroblastos han migrado y proliferado dentro del microambiente pulmonar dañado, así como adquirido un fenotipo de miofibroblastos, gradualmente cambian sus principales funciones a síntesis de proteínas y contractibilidad.

Los mecanismos involucrados en la diferenciación de miofibroblastos, así como el origen de sus células progenitoras en pulmones fibróticos no son claros aún; sin embargo, se cree que varias citocinas están implicadas. Por ejemplo, al TGF- β 1 se le ha relacionado con la patogénesis de la fibrosis, no sólo por su capacidad de acelerar la acumulación de moléculas de matriz extracelular (MEC), sino también por su capacidad de promover la diferenciación a miofibroblastos, sobreexpresando alfa actina de músculo liso (α -SMA) en fibroblastos, ya sea *in vivo* o *in vitro*.⁸ Además de ser un marcador de diferenciación de miofibroblastos, la α -SMA es importante en el mecanismo de contracción celular, el cual está probablemente involucrado en el decremento característico de la distensibilidad observada en pacientes con fibrosis pulmonar.

Una de las principales acciones de los miofibroblastos en el proceso de cicatrización es redu-

cir el área de la superficie desnuda en el tejido dañado, acercando uno a otro los márgenes de las microheridas. Por otro lado, los miofibroblastos de pulmones con FPI inducen muerte celular del epitelio alveolar y, al menos en parte, el fallo en la reepitelización aparenta ser provocado por este mecanismo.^{9,10} Además, provocan la ruptura de la membrana basal, perpetuando el daño y evitando una reepitelización apropiada. El resultado final es la acumulación excesiva de MEC con una destrucción de unidades alveolocapilares y la formación de espacios fibróticos quísticos, lo cual lleva a la destrucción de la arquitectura del parénquima pulmonar¹¹ (Figura 1).

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN

En el afán de entender la etiología de la FPI, algunos grupos de investigación se han dado a la tarea de hallar factores de riesgo asociados al desarrollo de tal enfermedad, y en diversos estudios se ha reportado que el tabaquismo es uno de ellos.

Uno de los primeros estudios en donde se describió tal asociación se llevó a cabo en los años ochenta cuando se realizó un análisis retrospec-

tivo, el cual incluyó 220 pacientes con diagnóstico de FPI; de éstos, aproximadamente el 74% presentaban un historial de tabaquismo,¹² aunque es importante señalar que en ese momento los criterios para el diagnóstico de tal enfermedad no estaban del todo unificados, y no se contaba con herramientas como la tomografía de alta resolución o biopsias, y muchos de estos pacientes eran mal diagnosticados, por lo que se podrían haber incluido en el grupo de estudio pacientes con otras ILD.

Posteriormente, en un estudio llevado a cabo en los noventa, se evaluaron los efectos del cigarro sobre el desarrollo de la FPI. En éste, se comparó un grupo de 11 pacientes con diagnóstico de FPI fumadores y 16 pacientes no fumadores; evaluando poblaciones celulares de lavado broncoalveolar, pruebas de función pulmonar, presentaciones clínicas, respuestas a glucocorticoides y sobrevida de pacientes. En las pruebas de función pulmonar no encontraron diferencia entre los dos grupos, sin embargo, encontraron una mayor sensibilidad al tratamiento con glucocorticoides en aquellos pacientes no fumadores. Por otra parte, una mayor cantidad de

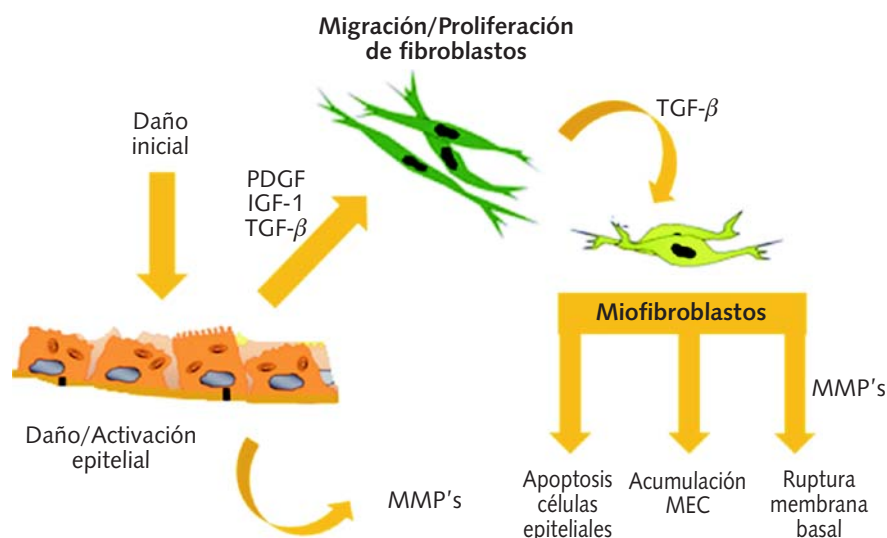


Figura 1. Mecanismos generales de la FPI. El proceso fibrótico se inicia con una activación epitelio/alveolar, la cual induce la migración/proliferación de fibroblastos, y a su vez ocurre una diferenciación a miofibroblastos. Estos últimos inducen muerte celular del epitelio alveolar, una acumulación excesiva de matriz extracelular y una ruptura de la membrana basal, lo cual tiene como resultado final una destrucción de la arquitectura del parénquima pulmonar. MMP: Metaloproteinasas de matriz.

linfocitos en lavado broncoalveolar fue hallada en pacientes no fumadores comparada con aquellos fumadores.^{13,14} Aunque cabe resaltar que el aumento de linfocitos en pacientes con FPI, podría deberse a un mal diagnóstico, ya que ahora es bien sabido que en esta enfermedad no existe una predominancia de linfocitos.

Sin embargo, a últimas fechas se han reportado diversos estudios de asociación, los cuales han demostrado que el tabaquismo es un importante factor de riesgo. Uno de los primeros estudios fue realizado por Scott J *et ál*,¹⁵ a principios de los noventa, analizando 40 pacientes con diagnóstico de FPI y 106 sujetos control del Reino Unido, encontrando asociaciones a la inhalación de pequeñas partículas de metal, humo de leña y ganadería; y no así, con la exposición al humo de tabaco (riesgo relativo [OR] 1.6; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0.13-1.40). Sin embargo, es importante apuntar que la selección de los pacientes con FPI fue sólo mediante pruebas pulmonares, lo cual podría haber generado una mala selección de los mismos. Por otro lado, en un estudio similar realizado en una población de Japón se captaron 86 pacientes con FPI y 172 sujetos control y, contrariamente al estudio anterior, hallaron una asociación entre el hábito de fumar y el desarrollo de la FPI (OR 2.94; IC95% 1.37-6.3).¹⁶ De igual modo, Hubbard R *et ál*,¹⁷ reportaron una asociación con el tabaquismo (OR 1.57; IC95% 1.01-2.43), en una cohorte de 218 pacientes con FPI y 569 sujetos control, donde el 77% de los casos eran fumadores. Mientras que Schwartz DA *et ál*,¹⁸ reportó en una cohorte de 73 pacientes con diagnóstico de FPI, que el 70% de pacientes con FPI presentaban un historial de tabaquismo y una correlación de paquetes de cigarrillos por año, con un incremento en las medidas pulmonares de volumen (TLC, FRC y RV) y una disminución de intercambio gaseoso (DLco), siendo éste uno de los primeros reportes que sugería la coexistencia de enfisema y fibrosis pulmonar.

Adicionalmente, Baumgartner KB *et ál*,¹⁹ realizaron un estudio de casos y controles y un estudio multicéntrico. En el primero se analizó un grupo de 248 pacientes con FPI y 491 sujetos control, y se encontró que el 72% de los pacientes presentaban un historial de tabaquis-

mo contra un 63% del grupo control. Presentando los casos un OR de 1.6 (IC95% 1.1-2.4) en sujetos que siempre habían fumado. Sin embargo, este riesgo se incrementaba en pacientes con FPI que en algún momento fumaron y que al momento del estudio ya no lo hacían (OR 1.9; IC95% 1.3-2.9), mientras que en casos que fumaban menos (de 21 a 40 paquetes por año) el riesgo fue aún mayor (OR 2.3; IC95% 1.3-3.8). Por otra parte, en el segundo estudio realizado en una población de Estados Unidos, se estudiaron diferentes factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. En dicho trabajo se utilizó un grupo de 248 casos y 491 sujetos control, y una de las asociaciones encontradas fue la exposición al tabaco (OR 1.6).²⁰ De igual forma, y en otro estudio multicéntrico realizado en Japón, se estudiaron 102 casos con FPI y 59 sujetos control, donde después de ajustar por paquetes de cigarrillo al año encontraron que pacientes que consumían de 20 a 39.9 paquetes de cigarrillos presentaban un mayor riesgo al desarrollo de FPI, con un riesgo relativo de 3.23 (IC95% 1.01-10.84).²¹ En otro estudio de fibrosis pulmonar familiar se identificaron 111 familias, en las cuales había 360 sujetos no afectados y 309 sujetos afectados con un historial de fumadores, y donde esta cohorte demostró una fuerte asociación al tabaquismo (OR 3.6, IC95% 1.3-9.8).²²

Ya en fechas recientes, y con los datos antes mencionados (Tabla I), se llevó a cabo un estudio de metaanálisis y mediante el método de Mantel-Haenszel se calcularon los riesgos a diferentes exposiciones, entre las cuales la exposición al tabaquismo presentaba el riesgo más alto, con una presencia del 49% en los casos con FPI y con un OR de 1.58 (IC 1.27-1.97).²³

Finalmente, en un estudio donde se analizaron 249 pacientes con FPI, de los cuales 20 eran fumadores, 166 antiguos fumadores y 63 de ellos no fumadores, se demostró que los pacientes no fumadores presentaban un promedio de sobrevida mejor, comparado con pacientes fumadores. Sin embargo, los pacientes fumadores presentaron una mejor evolución clínica, comparada con antiguos fumadores, mostrando una enfermedad menos severa a la presentación de ésta.²⁴

Tabla I. Estudios de asociación de tabaquismo como factor de riesgo para la fibrosis pulmonar idiopática.

	n FPI	n Control	OR	IC 95%
Scott J <i>et ál</i> , 1990, Inglaterra	40	106	1.60	0.13 - 1.40
Iwai K <i>et ál</i> , 1994, Japón	86	172	2.94	1.37 - 6.30
Hubbard R <i>et ál</i> , 1996, Inglaterra	218	569	1.57	1.01 - 2.43
Baumgartner KB <i>et ál</i> , 2000, Estados Unidos	248	491	1.60	1.10 - 2.40
Miyake Y <i>et ál</i> , 2005, Japón	102	59	3.23	1.01 - 10.84
Steele MP <i>et ál</i> , 2005, Inglaterra	309	360	3.60	1.30 - 9.80
Taskar VS <i>et ál</i> , 2006	Estudio de metaanálisis		1.58	1.27 - 1.97

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática; OR: Razón de momios; IC: Intervalo de confianza.

MODELOS EXPERIMENTALES

La separación de enfisema de fibrosis no es clara aún. Estas dos patologías pueden presentarse al mismo tiempo en pulmones humanos donde se ha descrito, recientemente, que estos pacientes presentan enfisema en el lóbulo superior y fibrosis pulmonar en el lóbulo inferior. Los pacientes presentan resultados de espirometría normales o una leve obstrucción de las vías aéreas, aunque con una severa reducción en la capacidad de difusión de pulmón por monóxido de carbono, además, hipoxemia severa e hipertensión pulmonar.²⁵

Por otra parte, en modelos experimentales se han realizado estudios donde ambas enfermedades pueden ser inducidas, ya sea con enzimas elastolíticas o expuestos al humo de cigarro si se trata de enfisema y con bleomicina si es para fibrosis pulmonar. Esto, con el fin de entender el efecto del humo de cigarro en el desarrollo de fibrosis pulmonar; y por otra parte, entender qué mecanismos son responsables de la coexistencia de ambas enfermedades.

Uno de los primeros modelos experimentales se realizó en hámsteres para evaluar el efecto del humo de cigarro en el desarrollo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Para esto se hizo una exposición al humo de cigarro y una instilación con bleomicina. De manera sorprendente, se encontró que los hámsteres instilados y expuestos al humo de cigarro presentaban lesiones fibróticas menores comparada con el grupo instilado sólo con bleomicina y que no había sido expuesto al humo de cigarro, sugiriendo que el humo de cigarro tenía un efecto protector contra el desa-

rrrollo de la fibrosis pulmonar; pero de manera interesante se encontró un aumento en el número de neutrófilos en aquellos hámsteres expuestos al humo de cigarro.²⁶

Sin embargo, en un estudio similar al anterior, pero en el que se utilizaron cobayos como modelo experimental, se observaron mayores lesiones fibróticas y un incremento en el número de células positivas para α -SMA en cobayos instilados con bleomicina y expuestos al humo de cigarro, en comparación con cobayos que sólo habían sido instilados con bleomicina. Por otra parte, cobayos que fueron sólo expuestos al humo de cigarro mostraron un incremento de neutrófilos y MMP-9 en lavados broncoalveolares, aunado a una mayor proliferación de fibroblastos comparados con cobayos control, demostrando así que la exposición al humo de cigarro incrementa la respuesta fibrótica inducida por bleomicina.²⁷

En un modelo murino con fibrosis pulmonar y enfisema inducidos por bleomicina y humo de cigarro se estudió la dependencia de proteasas en las lesiones por bleomicina, tratando un grupo de ratones con un inhibidor de la elastasa neutrofilica. Se demostró que en los ratones tratados con bleomicina, el desarrollo del enfisema de tipo elastolítico precede a la fibrosis, y una cantidad significativa de elastasa en el intersticio alveolar se asoció a un incremento en la expresión de TGF- β y TGF- α , mientras que las lesiones enfisematosas y fibróticas disminuyeron significativamente cuando se usó un inhibidor de la elastasa. Además, en una cepa de ratones que desarrollaron enfisema y fibrosis de manera paralela se demostró que después de una exposición crónica al humo de cigarro, la presencia de elas-

tasa en las estructuras alveolares está asociada a una reacción inmunohistoquímica de TGF- β y TGF- α . Los resultados de ese estudio sugieren que la elastasa neutrofílica podría representar una vía patogénica común entre enfisema y fibrosis, actuando como un factor regulador en la generación de citocinas solubles con actividad mitogénica para células mesenquimatosas dando como resultado fibrosis y/o enfisema.²⁸ Asimismo, estos resultados se ven reforzados por un trabajo reciente realizado por Chua F *et ál*,²⁹ en el que ratones carentes de elastasa neutrofílica fueron instilados con bleomicina. Los autores demostraron que el depósito de colágena en estos ratones no aumentaba mientras que en ratones silvestres tratados con bleomicina se encontró un aumento en el depósito de colágena en el intersticio pulmonar. Esta disminución en la respuesta fibrótica de los ratones transgénicos, se especula, podría ser atribuible a una activación insuficiente de TGF- β , llevada a cabo por la elastasa neutrofílica. Estos datos indican que la actividad de esta enzima podría desempeñar un papel importante en la iniciación de vías regenerativas que conllevan al depósito de MEC en el pulmón.

CONCLUSIONES

A la fecha, la evidencia observacional relaciona a la FPI con diversas exposiciones ambientales, entre las que se incluye al humo de cigarro, mostrando una prevalencia más alta del tabaquismo en esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que al cese del hábito parece mejorar la condición de vida de los pacientes con dicha enfermedad, aunque el daño podría perpetuarse aún después del cese del hábito, debido probablemente a los antígenos presentes en el humo del cigarro, los cuales podrían inducir alteraciones a nivel pulmonar, provocando una reacción crónica persistente.

Por otra parte, los mecanismos que conllevan a tal riesgo son a la fecha desconocidos. Y es que de los pocos trabajos que se han realizado tratando de identificar tales mecanismos, apuntan a que la elastasa neutrofílica podría ser una enzima clave en el desarrollo de la fibrosis y/o enfisema pulmonar, sugiriendo que esta enzima podría modular la respuesta fibrótica, ya sea activando y/o

inactivando receptores o factores de crecimiento implicados en la respuesta fibrótica. Como en el caso del pro-TGF- α un potente citocina mitogénica de células mesenquimatosas, el cual puede ser liberado y activado por esta enzima. Adicionalmente, la elastasa neutrofílica modula la bioactividad de TGF- β , liberándolo de la MEC. En este contexto, se ha demostrado que existe una fuerte correlación de la presencia de la elastasa neutrofílica, TGF- α y TGF- β en el tejido intersticial en modelos experimentales en los que se induce fibrosis y enfisema pulmonar. Sin embargo, serán necesarios estudios, en los cuales se explore el papel de las moléculas implicadas en dichas patogénesis, ya sea mediante el estudio de moléculas profibróticas en cultivos celulares estimulados con humo de cigarro o en modelos experimentales. Finalmente, otro aspecto importante es tratar de explicar la separación de enfisema y fibrosis pulmonar; además, identificar qué mecanismos pueden dar lugar a la coexistencia de estas dos patologías, o aun más importante, el hecho de saber si es que una patología puede preceder a la otra.

REFERENCIAS

1. Katzenstein ALA, Myers JL. *Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(4 Pt 1):1301-1315.
2. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, *et ál*. *Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:531-537.
3. Taskar VS, Coultas DB. *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?* Proc Am Thorac Soc 2006;3:293-298.
4. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, *et ál*. *Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1146-1152.
5. Noble PW, Homer RJ. *Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis*. Clin Chest Med 2004;25:749-758.
6. Selman M, King TE, Pardo A; and American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. Ann Intern Med 2001; 134:136-151.
7. Strieter RM. *Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel*. Chest 2005;128(5 Suppl 1):526S-532S.

8. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. *Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts.* J Cell Biol 1993;122:103-111.
9. Pardo A, Selman M. *Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis.* Front Biosci 2002;7:d1743-d1761.
10. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M. *Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung.* Am J Physiol 1998;275(6 Pt 1):L1192-L1199.
11. Selman M, Pardo A. *Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder.* Respir Res 2002;3:3.
12. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. *Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival.* Thorax 1980;35:171-180.
13. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. *Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival.* Thorax 1980;35:593-599.
14. De Cremoux H, Bernaudin JF, Laurent P, Brochard P, Bignon J. *Interactions between cigarette smoking and the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest 1990;98:71-76.
15. Scott J, Johnston I, Britton J. *What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust.* BMJ 1990;301:1015-1017.
16. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. *Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposures.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:670-675.
17. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. *Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis.* Lancet 1996;347:284-289.
18. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. *The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Am Rev Respir Dis 1991;144(3 Pt 1):504-506.
19. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 1997;155:242-248.
20. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study.* Collaborating Centers. Am J Epidemiol 2000;152:307-315.
21. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.* Ann Occup Hyg 2005;49:259-265.
22. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. *Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1146-1152.
23. Taskar VS, Coultas DB. *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? Proc Am Thorac Soc 2006;3:293-298.*
24. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status.* Am J Respir Crit Care Med 2008;177:190-194.
25. 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;99:948-954.
26. Osanai K, Takahashi K, Suwabe A, Takada K, Sato S, Yasui S. *The effect of cigarette smoke on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters.* Am Rev Respir Dis 1988;138:1276-1281.
27. Selman M, Cisneros-Lira J, Gaxiola M, et al. *Matrix metalloproteinases inhibition attenuates tobacco smoke-induced emphysema in Guinea pigs.* Chest 2003;123:1633-1641.
28. Lucattelli M, Bartalesi B, Cavarra E, et al. *Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models.* Respir Res 2005;6:83.
29. Chua F, Dunsmore SE, Clingen PH, et al. *Mice lacking neutrophil elastase are resistant to bleomycin-induced pulmonary fibrosis.* Am J Pathol 2007;170:65-74.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Checa Caratachea,
Laboratorio de Biología Molecular,
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, D.F., 14080
Correo electrónico:
marc_checa@yahoo.com