

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **18**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Evaluación del posible papel de la
osteopontina como marcador biológico
en la fibrosis pulmonar idiopática

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



medigraphic.com

Evaluación del posible papel de la osteopontina como marcador biológico en la fibrosis pulmonar idiopática*

CAROLINA GARCÍA DE ALBA[‡]MIGUEL GAXIOLA[‡]JOSÉ CISNEROS[‡]ANNIE PARDO[§]MOISÉS SELMAN[‡]

* Trabajo parcialmente financiado por CONACYT. Apoyo No. 43832.

‡ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

§ Facultad de Ciencias, UNAM.

Trabajo recibido: 28-VII-2005; aceptado: 31-VIII-2005

RESUMEN

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una neumopatía crónica de difícil diagnóstico que puede confundirse con otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), por lo que es importante buscar nuevos métodos auxiliares para su diagnóstico. La osteopontina (OPN) es una glicoproteína multifuncional con efecto estimulante sobre los fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. Dado su posible papel profibrosante, consideramos de interés evaluar su concentración en el lavado bronquioalveolar (LBA) de pacientes con FPI y compararla con otras EPID.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad, osteopontina, lavado bronquioalveolar, enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, osteopontin, bronchioalveolar lavage, interstitial lung disease.

Material y métodos: La OPN se cuantificó por ELISA en 25 pacientes con FPI, 10 con neumonía intersticial no específica (NINE), 16 con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y 10 controles sanos.

Resultados: La concentración de OPN en pacientes con FPI fue significativamente mayor que en pacientes con NH y sanos ($p < 0.0001$) así como en pacientes con NINE ($p < 0.05$). Esta prueba mostró una sensibilidad de 80% y especificidad de 75% para el diagnóstico de FPI cuando el logaritmo de la concentración de OPN es de ≥ 2.0 . No hubo correlación entre los niveles de OPN con las pruebas de función pulmonar. Es interesante observar una asociación significativa entre los niveles de OPN y la presencia de hipocratismo digital (RM: 6.69; IC 1.25-10.76; $p < 0.05$).

ABSTRACT

Background: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic pulmonary disease of difficult diagnosis that could be confused with other interstitial lung diseases (ILD). In this context, it is important to seek new methods which can be helpful in the diagnosis of this disease. Osteopontin (OPN) is a multifunctional glycoprotein that has a stimulating effect over fibroblasts and extracellular matrix accumulation. Because it has a possible pro-fibrosing role, we decided to measure its concentration in bronchioalveolar lavage (BAL) from patients with IPF and to compare it with other ILDs.

Methods: OPN concentration was measured by ELISA method in 25 IPF patients, 10 patients with non-specific interstitial pneumonia (NSIP), 16 patients with hypersensitivity pneumonitis (HP) and 10 healthy controls.

Results: OPN levels in IPF patients were significantly increased compared with patients with HP and healthy controls ($p < 0.0001$) as with NSIP patients ($p < 0.05$). This test showed an 80% sensitivity and 75% specificity when the OPN concentration logarithm is ≥ 2.0 . There was no correlation between OPN levels and pulmonary function tests. Interestingly, we observed a significant association between OPN levels and finger clubbing (OR: 6.69; CI: 1.25-10.76; $p < 0.05$).

Conclusions: IPF patients showed increased OPN levels; this test might be considered as an ancillary tool in the differential diagnosis of ILD. Additionally, our findings suggest that OPN could be implicated in the pathogenesis of clubbing.

187

Conclusiones: La OPN se encuentra elevada en el LBA de pacientes con FPI por lo que podría considerarse como una prueba auxiliar en el diagnóstico diferencial de las EPID. Adicionalmente, nuestros hallazgos sugieren que la OPN puede estar implicada en la patogénesis del hipocratismo digital.

ANTECEDENTES

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, de etiología desconocida, caracterizada por daño y activación epitelial, migración, proliferación, activación de fibroblastos y acumulación exagerada de matriz extracelular en el parénquima pulmonar^{1,2}. Es la más agresiva de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) habitualmente progresiva, irreversible y letal a pesar del tratamiento con altas dosis de corticosteroides e inmunosupresores²⁻⁴.

Recientemente se realizó un consenso internacional para definir el diagnóstico, evaluación y tratamiento de pacientes con FPI, en el que se estableció que el diagnóstico definitivo, en ausencia de una biopsia pulmonar a cielo abierto con diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual, incluye los siguientes criterios: a) exclusión de otras causas conocidas de EPID (incluyendo por lavado bronquioalveolar y biopsia transbronquial), b) pruebas de función pulmonar (PFP) con evidencia de restricción y/o alteraciones del intercambio de gases, c) anomalías compatibles en la radiografía convencional de tórax o en tomografía computada de alta resolución (TCAR)⁵. En este contexto, en años recientes, la TCAR ha pasado a ocupar un lugar fundamental en el diagnóstico de este padecimiento y diferentes estudios han demostrado que su certeza diagnóstica en FPI puede alcanzar hasta el 80%, en especial si la evaluación la hace un especialista conocedor de este tipo de patologías⁶⁻¹⁰; sin embargo, es importante destacar que con la TCAR y aun con la biopsia se tienen diagnósticos erróneos y la FPI se puede confundir con otras neumopatías intersticiales idiopáticas como la neumonía intersticial inespecífica (NINE) o con otras EPID de causa conocida, como la neumonitis por hipersensibilidad crónica avanzada^{5,11,12}.

El diagnóstico diferencial de la FPI con otros desórdenes intersticiales del pulmón es fundamental ya que, en términos generales, las EPID, con excepción de la FPI, responden parcial o totalmente al uso sistémico de corticoides/inmunosupresores y están asociadas con una mejor evolución y un mejor pronóstico. En este contexto, es esencial que el diagnóstico se realice con el mayor nivel de certeza¹³.

Dentro de este marco es importante la búsqueda de nuevos métodos auxiliares, en especial no invasivos, que permitan discriminar entre los diferentes tipos de enfermedades intersticiales difusas del pulmón y principalmente, que ayuden al diagnóstico de la FPI.

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína hidrofílica, fosforilada de aproximadamente 314 aminoácidos. Su peso molecular oscila entre 41 y 75 kDa debido a diferentes modificaciones posttranscripcionales, que dependen del tipo celular donde haya sido aislada¹⁴⁻¹⁷. La OPN es sintetizada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células relacionadas con la respuesta inmune como linfocitos T y macrófagos, así como células epiteliales, endoteliales, de músculo liso, fibroblastos, osteoclastos/osteoblastos y células tumorales¹⁸. La OPN puede unirse a un gran número de receptores, incluyendo a las integrinas $\alpha_v(\beta_1, \beta_3 \text{ ó } \beta_5)$ y $(\alpha_4, \alpha_5, \alpha_{8y} \alpha_9) \beta_1$. Estos receptores, directa o indirectamente activan vías de señalización celular permitiendo a la OPN mediar interacciones célula-célula y célula-matriz¹⁹. Recientemente se ha reportado que este mediador se expresa exageradamente en algunos modelos de fibrosis pulmonar experimental; en estos modelos la OPN se incrementa predominantemente en estadios tempranos caracterizados por neumonitis intersticial²⁰⁻²². Asimismo, mediante el uso de microarreglos con oligonucleótidos hemos demostrado recientemente que el gen de la OPN está sobreexpresado en el pulmón de pacientes con FPI comparado con pulmones de pacientes

con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y NINE²³. En este mismo trabajo se demostró que la OPN induce la migración de fibroblastos humanos, incrementa la síntesis de colágeno tipo I y de TIMP-1, y disminuye la expresión de MMP-1 (colagenasa-1).

Este mediador no ha sido evaluado en pacientes con FPI ni cuantificado previamente en lavados bronquioalveolares, fluido que refleja de manera más cercana lo que está ocurriendo en pulmón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 25 pacientes con FPI, 10 con NINE, y 16 con NH. En todos los pacientes el diagnóstico fue confirmado por biopsia. Además se estudiaron 10 controles sanos. El protocolo fue aprobado por el Comité Científico y de Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Pruebas funcionales pulmonares

Las PFP se hicieron por pletismografía, y se consideraron como pruebas iniciales aquellas que tuvieran como límite un mes o menos de diferencia con la biopsia pulmonar. Los estudios utilizados fueron: 1) capacidad vital forzada (CVF), 2) capacidad de difusión del monóxido de carbono y 3) saturación de oxígeno en reposo y ejercicio.

Lavado bronquioalveolar (LBA)

Se realizó utilizando una técnica estándar. Brevemente, el broncoscopio de fibra óptica se introdujo en dos segmentos del lóbulo medio derecho o llingula y se instilaron 300 mL de solución salina en alícuotas de 50 mL, con un promedio de recuperación de 65-70%. El líquido recuperado se filtró a través de una gasa estéril, se midió y centrifugó a 250 x g por 10 minutos a 4°C. El concentrado celular se resuspendió en 1 mL de solución salina amortiguada con fosfato. Una alícuota fue utilizada para evaluar el número total de células. Otras alícuotas se fijaron en carbowax y tres laminillas por muestra se tiñeron con hematoxilina y eosina y se usaron para conteo diferencial de las células inflamatorias. El sobrenadante se

congeló de inmediato a -70°C hasta que se midió la OPN.

Cuantificación de osteopontina por ELISA

La cuantificación de OPN se realizó con un estuche comercial de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA) específico, siguiendo las recomendaciones del fabricante (Calbiochem, La Jolla, CA).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar, así como mediana y valores mínimo-máximo, según correspondiera. Dado que los resultados obtenidos de concentración de osteopontina no mostraban una distribución normal se decidió realizar una transformación logarítmica. Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó prueba de ANOVA con *post hoc* de Bonferroni. Se evaluó la asociación entre variables dicotómicas mediante tablas de contingencia de 2 x 2, y en la sección exploratoria se analizó la correlación de los valores de OPN con las variables clínicas, utilizando la prueba de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se estudiaron 61 pacientes cuyas características demográficas y clínicas se resumen en la Tabla I.

Como se esperaba, dado que la FPI ocurre en general en pacientes mayores de 50 años, se encontró una diferencia significativa en la edad de este grupo de pacientes con el resto de los grupos de estudio que en general eran más jóvenes ($p < 0.0001$). Se encontró también diferencia en los niveles de OPN por género, siendo más elevados en los hombres que en las mujeres ($p < 0.05$), además de una moderada correlación positiva de OPN con la edad ($r = 0.58$, $p < 0.01$).

Los pacientes con las diferentes neumopatías intersticiales mostraron alteraciones de tipo restrictivo y de intercambio gaseoso en las PFP. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los promedios de estas variables entre los tres gru-

Tabla I. Características de la población de estudio.

Diagnóstico	FPI*	NH [†]	NINE [§]	Controles
Número de pacientes	25	16	10	10
Edad, años	61 (50-72)	43 (24-69)	45 (35-69)	36 (26-48)
Hombre/mujer	14/11	7/9	0/10	7/3
Fumadores	6	2	1	0
Exfumadores	5	2	2	0
No fumadores	14	12	7	10
FVC %, predicho	67.3 ± 24.3	65.4 ± 19.05	58.7 ± 18.9	102.5 ± 4.24
DLCO %, predicho	67.14 ± 21.18	62.7 ± 22.7	73.5 ± 29.6	100.77 ± 1.7
PaO ₂ mmHg, reposo	52.46 ± 7.6	56.31 ± 6.7	51.3 ± 5.7	No se hizo
PaO ₂ mmHg, ejercicio	40.7 ± 6.16	42.87 ± 4.71	39.55 ± 4.65	No se hizo
Total de células x 10 ⁵	13.34 ± 12.42	23.20 ± 14.64	23.28 ± 11.28	4.88 ± 3.45
% de macrófagos en LBA	79.52 ± 9.37	30.81 ± 16.94	51.70 ± 16.71	89.10 ± 4.38
% de linfocitos en LBA	16.36 ± 8.47	67.44 ± 17.13	46.10 ± 18.53	9.9 ± 3.73
% de neutrófilos en LBA	1.6 ± 3.0	0.56 ± 0.81	0.80 ± 2.2	0.10 ± 0.32
% de eosinófilos en LBA	2.8 ± 2.96	0.66 ± 0.88	1.5 ± 1.78	0.10 ± 0.32

* FPI: Fibrosis pulmonar idiopática; [†] NH: Neumonitis por hipersensibilidad; [§] NINE: Neumonía intersticial no específica.

pos de enfermos. Las alteraciones fueron significativas en comparación con el grupo control ($p < 0.001$).

Osteopontina en el lavado bronquioalveolar

Para tener una distribución normal se obtuvo el logaritmo de los valores de OPN ajustado por proteínas totales en el LBA. Se observó que los niveles de OPN en el LBA en los pacientes con FPI fueron significativamente mayores que en los pacientes con NH y sujetos sanos ($p < 0.0001$), así como en pacientes con NINE ($p < 0.05$). No se encontró diferencia entre los promedios de estos tres últimos grupos (Figura 1).

Mediante la utilización de curvas de características operativas del receptor se determinó que cuando el logaritmo de OPN es ≥ 2.0 ; esta prueba presenta una sensibilidad de 80% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de FPI.

Correlación de los niveles de osteopontina con las pruebas funcionales pulmonares y curso clínico de la enfermedad

No se encontró correlación alguna entre los niveles de OPN con las PFP (FVC, saturación de oxígeno en reposo y ejercicio, difusión de monóxido de carbono) ni con el tipo de curso clínico

de la FPI. Para esto, los pacientes fueron separados de acuerdo con el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, y en menores de 12 meses y mayores de 24 meses, dado que se ha encontrado que los pacientes que consultan con pocos meses de síntomas presentan una forma acelerada de la enfermedad²⁴.

Un hallazgo interesante en el análisis de las variables clínicas fue encontrar una asociación significativa entre los niveles elevados de OPN y la presencia de hipocratismo digital. La evaluación de todos los pacientes, en conjunto, mostró una razón de momios de 6.69 con un intervalo de confianza a 95% de 1.25 – 10.76 ($p < 0.05$).

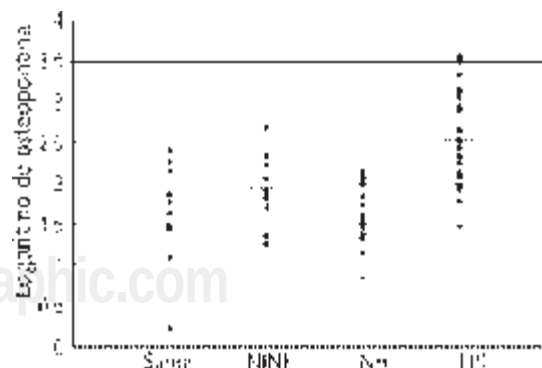


Figura 1. Logaritmo de la concentración de OPN ajustada por proteínas en el LBA por grupo. Las líneas identifican la ubicación de los promedios.

Esta asociación se perdió en los pacientes con FPI dado que en la mayoría de ellos existe presencia de hipocratismo digital (RM = 3.3, IC 95% 0.23 – 37.1, $p = 0.64$). El análisis de esta asociación en los otros dos grupos de pacientes mostró una RM = 21, IC 95% 1.50-293.26, $p < 0.05$ para el grupo de pacientes con NH, y una RM de 0.16, IC 95% 0.010-2.82. $p = 0.26$ en el grupo de pacientes con NINE.

Se exploraron también las posibles asociaciones de género y tabaquismo con la cantidad de OPN en LBA. Para el grupo completo de sujetos estudiados se observó una tendencia hacia una asociación positiva entre el hábito tabáquico y cantidades elevadas de OPN en LBA (RM de 3.0, IC 95% 0.99 – 9.06, $p = 0.087$).

En la Figura 1, que muestra los niveles de OPN ajustada por proteínas, es evidente que dentro del grupo de pacientes con FPI, existen diferencias en la cantidad de OPN cuantificada por ELISA pareciendo formar dos grupos diferentes. En este contexto, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para tratar de definir cuáles son los parámetros que influyen en la variación de las cantidades de OPN en el lavado bronquioalveolar de estos pacientes. Al modelo se ingresaron todas aquellas variables que fueron consideradas de importancia clínica y biológica en el padecimiento. Con este análisis se obtuvo un modelo que incluyó seis parámetros que fueron, PaO_2 en ejercicio, FVC%, DLCO%, edad, género y tabaquismo, con una R^2 ajustada de 0.94 y $p = 0.012$.

DISCUSIÓN

Las neumopatías intersticiales muestran rasgos clínicos, radiológicos y funcionales similares, por lo que a pesar de ser de etiología y patogénesis muy heterogéneas pueden agruparse bajo el término de EPID. Los pacientes con cualquiera de estos padecimientos presentan disnea de esfuerzo progresiva, tos con expectoración escasa, imágenes radiológicas bilaterales difusas, y alteraciones funcionales de tipo restrictivo con hipoxemia en reposo que empeoran con el ejercicio.

Dos de las EPID que con mayor frecuencia se observan en México son la FPI y la NH inducida por la exposición prolongada a diferentes

aves, como palomas, canarios o pericos australianos. La forma crónica de la NH puede progresar hacia la fibrosis y ser indistinguible de la FPI^{11,25}. Asimismo, la NINE suele confundirse, incluso en los hallazgos histopatológicos, con la FPI y la NH^{26,27}.

En este contexto, el principal objetivo de este estudio fue evaluar si los niveles de OPN en el LBA podrían ser utilizados como una prueba auxiliar en la caracterización de estas EPID, particularmente si se podía discriminar la FPI, que representa uno de los mayores retos de diagnóstico y tratamiento en este grupo de enfermedades.

Con este propósito cuantificamos los niveles de OPN en los LBA de pacientes con FPI, NH, NINE y sujetos sanos. Decidimos usar LBA por dos razones: a) es un método rutinario en el estudio de estos pacientes y b) puede reflejar de manera más apropiada lo que está ocurriendo en el tejido pulmonar dañado.

Nuestros resultados mostraron una marcada diferencia en los promedios de OPN presentes en los lavados de los pacientes con FPI en comparación con los demás grupos, en quienes no se observaron diferencias intergrupales. Es interesante que nuestros datos muestren una sensibilidad de 80% y especificidad del 75% para el diagnóstico de FPI cuando el resultado de logaritmo de OPN es ≥ 2.0 , lo cual puede hacer de esta técnica una buena opción para ser utilizada como prueba de exclusión en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades.

También encontramos una diferencia significativa en los niveles de OPN entre hombres y mujeres, siendo más alto el promedio en los hombres, y una correlación positiva de los niveles de OPN con la edad. No existen reportes previos en la literatura donde se mencionen diferencias en los niveles de OPN por género, y con respecto a la edad, encontramos sólo dos estudios, contradictorios entre sí, de trabajos donde se midieron cantidades de OPN en plasma de pacientes con tuberculosis y controles sanos así como con hiperlipidemia y controles sanos^{28,29}. En el primero no encontraron correlación entre la edad y los niveles de OPN; en el segundo, reportan una correlación positiva entre los niveles de OPN y la edad, resultados similares a los nuestros; es importante destacar que nuestro

trabajo es el primero que ha sido realizado midiendo cantidades de OPN en sobrenadante de LBA y, a diferencia de los anteriores, ésta puede ser una aproximación más directa de los eventos patológicos que están ocurriendo en el pulmón de estos pacientes.

Como se mencionó, hubo diferencias en los niveles de OPN en los LBA de los pacientes del grupo con FPI, por lo que se realizó un modelo de regresión lineal múltiple tratando de definir los parámetros clínicos y/o biológicos que influyen en la variación de las cantidades de OPN en LBA en los pacientes. En el modelo obtenido, quedaron incluidas seis variables que fueron PaO_2 en ejercicio, FVC%, DLCO%, edad, género y tabaquismo. Este modelo es congruente con nuestros resultados ya que se observaron diferencias en los niveles de OPN según el género, así como asociación con los niveles de OPN y edad, y una tendencia hacia una asociación con el tabaquismo. Aunado a esto, la PaO_2 en ejercicio, FVC%, DLCO% son variables que se relacionan con la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que las diferencias en los niveles de OPN en LBA en pacientes con FPI pueden estar asociadas al grado de progresión de la enfermedad.

Por otro lado, es de gran interés el hallazgo de la fuerte asociación entre los niveles elevados de OPN y la presencia de hipocratismo digital, ya que la presencia de este signo está asociado de manera importante con procesos fibrosantes avanzados, tanto en FPI como en NH³⁰. Esto puede indicar que los pacientes con mayores niveles de OPN son también aquellos que presentan enfermedad más avanzada y/o una presentación clínica más agresiva. Esta hipótesis está basada no sólo en nuestros hallazgos actuales sino también en la teoría de que la OPN es una proteína profibrosante³¹, y que puede participar activamente en la progresión de estas enfermedades. Es importante señalar que los mecanismos involucrados en el desarrollo de hipocratismo digital no se conocen con precisión; se ha sugerido que algunos mediadores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) participan en su patogénesis; se plantea que en patologías donde se genera el paso de megacariocitos y conglome-

rados de plaquetas a través de cortocircuitos en la red capilar pulmonar, estas células alcanzan los capilares distales donde liberan a estos factores. PDGF y VEGF aumentan en procesos hipóxicos y pueden incrementar la vascularidad, permeabilidad y ocasionar los cambios en el tejido conjuntivo característicos del hipocratismo digital^{32,33}.

La OPN se produce normalmente en huesos y dientes donde se ha sugerido que desempeña un papel importante en adhesión, migración y supervivencia celular^{34,35}. El gen de la OPN es uno de los sobreexpresados en pulmones de ratas sometidas a hipoxia hipobárica³⁶. Asimismo, en un trabajo reciente con un modelo de hipoxia normobárica en ratas se demostró que, además de que la OPN se incrementa en pulmón debido a la hipoxia *per se*, puede ser *sobrerregulada* por factores de crecimiento que responden a hipoxia, tales como la angiotensina II y el factor de crecimiento para fibroblastos ácido en células de músculo liso de arterias pulmonares, con lo cual se sugiere que la OPN también puede desempeñar un papel en la remodelación vascular³⁷. En este contexto podemos especular, con base en nuestros hallazgos, que OPN puede contribuir al desarrollo del hipocratismo digital.

La falta de correlación de los niveles de OPN con las PFP podría considerarse como esperada, ya que las anormalidades de las PFP en estas patologías no muestran diferencias importantes entre sí, siendo ésta una de las razones por las que dichas pruebas no son de ayuda en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades^{38,39}.

CONCLUSIONES

Hemos demostrado que la OPN se encuentra elevada en el lavado bronquioalveolar de los pacientes con FPI por lo que podría considerarse como una prueba auxiliar de diagnóstico diferencial de las EPID.

REFERENCIAS

1. Selman M, King T, Pardo A. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. Ann Intern Med 2001;134:136-151.
2. Gross TJ, Hunninghake GW. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2001;345:517-525.

3. **Katzenstein AL, Myers JL.** Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
4. **Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martinez FJ, Lynch JP 3rd.** Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004;64:405-430.
5. **Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):646-664.
6. **Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C.** Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179:123-132.
7. **Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM.** Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993;48:334-338.
8. **Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL.** Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:807-811.
9. **Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL.** Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229-234.
10. **Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL.** Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-116.
11. **Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al.** Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:49-53.
12. **Selman M.** Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004;25:531-547.
13. **Drent M, du Bois RM, Poletti V.** Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:411-417.
14. **Smith JH, Denhardt DT.** Molecular cloning of a tumor promoter-inducible mRNA found in JB6 mouse epidermal cells: induction is stable at high, but not at low, cell densities. *J Cell Biochem* 1987;34:13-22.
15. **Patarca R, Freeman GJ, Singh RP, et al.** Structural and functional studies of the early T lymphocyte activation 1 (*Eta-1*) gene. Definition of a novel T cell-dependent response associated with genetic resistance to bacterial infection. *J Exp Med* 1989;170:145-161.
16. **Denhardt DT, Guo X.** Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7:1475-1482.
17. **Oldberg A, Franzen A, Heinegard D.** Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8819-8823.
18. **O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, Berman JS.** Osteopontin (*Eta-1*) in cell-mediated immunity: teaching an old dog new tricks. *Immunol Today* 2000;21:475-478.
19. **Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS.** Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001;107:1055-1061.
20. **Miyazaki Y, Tashiro T, Higuchi Y, et al.** Expression of osteopontin in a macrophage cell line and in transgenic mice with pulmonary fibrosis resulting from the lung expression of a tumor necrosis factor- α transgene. *Ann N Y Acad Sci* 1995;760:334-341.
21. **Nakama K, Miyazaki Y, Nasu M.** Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in two different murine models of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1998;24:57-70.
22. **Kaminski N, Allard JD, Pittet JF, et al.** Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1778-1783.
23. **Pardo A, Gibson K, Cisneros J, et al.** Upregulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *Plos Med.* En prensa.
24. **Selman M, Estrada A, Mejia M, et al.** Accelerated idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) represents a distinct subtype of IPF. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A243.
25. **Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al.** Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952-958.
26. **Katzenstein AL, Fiorelli RF.** Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-147.
27. **Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU.** The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-2217.
28. **Kogushi Y, Kawakami K, Uezu K, et al.** High plasma osteopontin level and its relationship with interleukin-12-mediated type 1 helper cell response in tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1355-1359.
29. **Takemoto M, Tada K, Nakatsuka K, et al.** Effects of aging and hyperlipidemia on plasma osteopontin level (abstract). *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1999;36:799-802.
30. **King TE Jr.** Idiopathic pulmonary fibrosis. In: **Shwartz MI, King TE**, editors. *Interstitial lung disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker;1998.p.597-644.
31. **Berman JS, Serlin D, Li X, et al.** Altered bleomycin-induced lung fibrosis in osteopontin-deficient mice. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2004;286:1311-1318.
32. **Dickinson CJ, Martin JF.** Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987;2:1434-1435.
33. **Atkinson S, Fox SB.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) - A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol* 2004;203:721-728.
34. **Standal T, Borset M, Sundan A.** Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004;26:179-184.
35. **Sodek J, Zhu B, Huynh MH, Brown TJ, Ringuette M.** Novel functions of the matricellular proteins osteopontin and osteonectin/SPARC. *Connect Tissue Res* 2002;43:308-319.

36. **Hoshikawa Y, Nana-Sinkam P, Moore MD, et al.** *Hypoxia induces different genes in the lungs of rats compared with mice.* *Physiol Genomics* 2003; 12:209-219.
37. **Li P, Oparil S, Feng W, Chen YF.** *Hypoxia-responsive growth factors upregulate periostin and osteopontin expression via distinct signaling pathways in rat pulmonary arterial smooth muscle cells.* *J Appl Physiol* 2004; 97:1550-1558.
38. **Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU.** *The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:173-177.
39. **Shwartz MI.** *Approach to the understanding, diagnosis, and management of interstitial lung disease.* In: **Shwartz**

MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease.* Hamilton, Ontario: BC Decker; 1998.p.1-30.

Correspondencia:

Dra. Carolina García de Alba.
Laboratorio de Biología Molecular,
Unidad de Investigación. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias. Calzada de Tlalpan
4502, colonia Sección XVI.
México, D.F.,14080.
e-mail: caro_gdealbar@yahoo.com

