

Reflexionando sobre la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática: Rol de la genética y camino hacia una terapia personalizada

Felipe Reyes C¹, Daniel Ramos S^{1,*}, Matías Florenzano V¹, Hugo Valenzuela C¹, Juan Carlos Rodríguez D^{1,2}, Álvaro Undurraga P^{1,2}, Verónica Wolff C^{1,2}.

Reflecting on the Pathophysiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Genetics and the Path Toward Personalized Therapy

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por inflamación y/o fibrosis del parénquima pulmonar, que conducen a una pérdida progresiva de la función pulmonar. La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es un modelo representativo y con una fisiopatología común a otros tipos de fibrosis pulmonares. **Objetivo:** En esta revisión se presentan los mecanismos fisiopatológicos y terapias antifibróticas existentes y en desarrollo de la FPI. **Método:** Estudio cualitativo mediante una revisión narrativa de los fenómenos fisiopatológicos de la FPI y los avances en terapia antifibrótica. **Resultados:** Se ha identificado el rol del epitelio alveolar, la actividad de fibroblastos/miofibroblastos, senescencia celular y envejecimiento, actividad del sistema inmune, mecanismos de óxido-reducción y características genéticas, que ponen de manifiesto la compleja fisiopatología de esta enfermedad. Actualmente se disponen solo de dos terapias dirigidas a mitigar los efectos de la fibrosis pulmonar, Pirfenidona y Nintedanib, estando en la antesala del desarrollo e investigación de otras drogas antifibróticas. **Conclusiones:** Son múltiples los fenómenos fisiopatológicos en la FPI. La comprensión de ellos son la base para el desarrollo y evolución en las terapias antifibróticas.

Palabras clave: Fibrosis Pulmonar; Fisiopatología; Genética; Fibrosis Pulmonar Idiopática.

¹Unidad de Patología Intersticial, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Daniel Ramos Soto / diramos@gmail.com
Instituto Nacional del Tórax, Avda. José M. Infante 717, Providencia. Santiago, Chile.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Recibido: 21 de diciembre de 2024.
Aceptado: 04 de mayo de 2025.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and/or fibrosis of the lung parenchyma, leading to a progressive loss of lung function. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a representative model with a pathophysiology common to other types of pulmonary fibrosis.

Aim: *This review presents the pathophysiological mechanisms and existing and developing antifibrotic therapies of IPF. Method:* *Qualitative study through a narrative review of the pathophysiological phenomena of IPF and advances in antifibrotic therapy. Results:* *The role of the alveolar epithelium, fibroblast/myofibroblast activity, cellular senescence and aging, immune system activity, oxidation-reduction mechanisms and genetic characteristics have been identified, which reveal the complex pathophysiology of this disease. Currently, there are only two therapies available to mitigate the effects of pulmonary fibrosis, Pirfenidone and Nintedanib, and the development and research of other antifibrotic drugs is still pending. Conclusions:* *There are multiple pathophysiological phenomena in IPF. Understanding them is the basis for the development and evolution of antifibrotic therapies.*

Keywords: *Genetics; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Pathophysiology; Pulmonary Fibrosis.*

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por inflamación y/o fibrosis del parénquima pulmonar, que conducen a una pérdida progresiva de la función pulmonar^{1,2}. Dentro de las EPI con predominio de elementos fibróticos por sobre los inflamatorios, evidenciables tanto en la tomografía computarizada de alta resolución como en los hallazgos histopatológicos, hay un grupo que tiene una historia natural similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que se denomina fibrosis pulmonar progresiva (FPP), cuya cualidad de evolución fibrótica es independiente de su etiología subyacente³.

La FPI es un modelo representativo y con una fisiopatología común a otros tipos de fibrosis pulmonares como la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, la fibrosis pulmonar por artritis reumatoide (con fenotipo fibrótico, patrón UIP o UIP like) y otras, centrada en una respuesta anormal de reparación del epitelio alveolar^{4,5}.

En Chile, no existen estudios epidemiológicos que logren determinar la incidencia y prevalencia

de esta enfermedad, sin embargo, se ha observado que la carga de enfermedad de la FPI, así como de otras EPI con componente fibrótico, presenta variaciones regionales en las tasas de egresos hospitalarios⁶. Mendoza et al. han confirmado una tendencia progresiva del aumento de la mortalidad por FPI en Chile. Entre los años 2002 y 2015, la tasa nacional cruda de mortalidad por FPI aumentó en un 33%, pasando de 18,5 a 24,6 fallecidos por 100.000 habitantes. Este incremento mostró importantes diferencias regionales, destacando las tasas más altas en las regiones del norte del país, como Arica y Parinacota, Tarapacá y Atacama, lo que sugiere una posible influencia de factores ambientales y geográficos que debieran investigarse más a fondo⁷.

Con el fin de comprender los mecanismos patogénicos de la FPI y con su eventual extrapolación a FPP, presentamos una revisión narrativa y reflexión personal sobre su fisiopatología e implicancias en las terapias antifibróticas y las nuevas terapias que se basan en blancos terapéuticos específicos.

Metodología

Esta revisión narrativa se realizó a través de la búsqueda de términos en inglés y en español en las siguientes bases de datos: Pubmed, Elsevier, Web of Science, Scielo y Springer. Los términos utilizados para la búsqueda (tanto en español como en inglés) incluyeron: “fibrosis pulmonar”, “fibrosis pulmonar idiopática”, “fisiopatología”, “patogenia”, “genética”, “terapia”.

Los artículos seleccionados incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de casos y revisiones específicas del tema publicados desde enero del 2000 hasta noviembre del 2024.

La información relevante fue sintetizada y discutida por los autores con la finalidad de dar a conocer un panorama general.

Resultados

El papel central del epitelio alveolar en la génesis de la fibrosis

En condiciones normales, las células epiteliales alveolares tipo I (CEA-I) forman una barrera estructural y funcional a nivel alveolar, mientras que las células epiteliales alveolares tipo II (CEA-II) son responsables de la producción del surfactante y de la regeneración del epitelio alveolar dañado. En la FPI y las FPP, las células epiteliales alveolares sufren una activación aberrante y descontrolada en respuesta a micro lesiones repetidas, lo que lleva a la pérdida de la integridad epitelial y al desarrollo del proceso fibrótico, a través de la secreción de mediadores pro-fibróticos como son el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)⁹. Estos mediadores promueven la activación y diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos, que son los principales responsables de la producción excesiva de matriz extracelular (MEC), el depósito de colágeno y la perpetuación de la fibrosis⁸.

La activación de las CEA-II también es responsable de la estimulación de la llamada transición epitelio-mesenquimal (TEM), en el cual las células epiteliales adquieren características mesenqui-

males, perdiendo la expresión de marcadores epiteliales (E-cadherina) y expresando marcadores mesenquimales (vimentina y α -SMA)⁹.

Fibroblastos y miofibroblastos: Los efectores de la fibrosis

Los fibrocitos son células progenitoras derivadas de la médula ósea que circulan en la sangre y tienen la capacidad de diferenciarse en fibroblastos y miofibroblastos. En condiciones normales, los fibrocitos participan en la reparación tisular. Los fibroblastos se encuentran en el intersticio desempeñando un papel crucial en la homeostasis tisular y la reparación después de una lesión, participan en la producción y remodelación de la MEC, la comunicación con otras células y la regulación de la inflamación¹⁰.

En la FPI existe un aumento de la migración de fibrocitos en el pulmón, con posterior activación y transformación a fibroblastos. Por otro lado, los fibroblastos adquieren el fenotipo aberrante de miofibroblastos, caracterizado por una mayor proliferación, resistencia a la apoptosis, mayor capacidad para producir matriz extracelular por expresión α -SMA. Este comportamiento anormal de los fibroblastos es un sello distintivo de la FPI y contribuye a la fibrosis progresiva y la destrucción de la arquitectura pulmonar normal^{4,11}.

Rol del endotelio vascular en la FPI y su relación con otras enfermedades con compromiso endotelial

El endotelio vascular desempeña un papel esencial en la FPI al participar en la liberación de factores de crecimiento, citoquinas y proteasas que refuerzan el fenotipo fibrótico de los fibroblastos pulmonares¹². En circunstancias normales, la vía de BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) contribuye a la homeostasis endotelial, pero su disminución fomenta la disfunción endotelial y la proliferación de células musculares lisas vasculares, promoviendo el remodelado microvascular y la rigidez del parénquima. Este proceso, a su vez, puede asociarse con la hipertensión pulmonar tipo 3, un factor pronóstico negativo en la FPI. Por otro lado, en la esclerosis sistémica (ES) el daño endotelial aparece más temprano, incluso antes

de la formación excesiva de matriz colágena¹³. La mayoría de las terapias dirigidas a la hipertensión pulmonar en la FPI no han logrado mejorar la disfunción vascular ni frenar la progresión fibrótica. Este contraste respalda el paradigma de que FPI y ES convergen en vías fibróticas finales, pero difieren en la cronología de la afectación vascular.

Senescencia celular y envejecimiento

La senescencia y el envejecimiento celular precoz son conceptos claves en la patogénesis de la FPI y están estrechamente relacionados con alteraciones genéticas específicas. La senescencia celular es un estado de detención del ciclo celular irreversible que puede ser inducido por diversos estímulos, incluyendo el acortamiento de los telómeros, el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el estrés oxidativo¹⁴. Este último mecanismo desempeña un rol central, ya que distintas fuentes de radicales libres, incluyendo la disfunción mitocondrial y la infiltración de células inflamatorias, generan un exceso de especies reactivas de oxígeno que supera la capacidad del sistema antioxidante pulmonar. Este desequilibrio reducción-oxidación favorece el daño celular acumulativo y activa vías moleculares que promueven y perpetúan la senescencia celular¹⁵. Las células senescentes se caracterizan por cambios morfológicos, resistencia a la apoptosis y la secreción de un conjunto de citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y proteasas, conocido como el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)¹⁶. En la FPI, se ha observado un aumento de las células epiteliales alveolares y fibroblastos senescentes, lo que contribuye a la perpetuación de la inflamación y la fibrosis¹⁷.

Los fibroblastos senescentes con el denominado fenotipo SASP, exhiben un perfil secretor de citocinas proinflamatorias que incluyen la IL-1, IL-6 y IL-8, quimiocinas como CCL2 y CXCL8, factores de crecimiento como VEGF y TGF- β , y proteasas como las metaloproteinasas de matriz (MMP)¹⁸. Estos factores secretados pueden actuar de manera autocrina, reforzando el estado senescente, o de manera paracrina, influyendo en el comportamiento de las células vecinas. La senescencia de las células vecinas a través del

fenómeno "senescencia inducida por senescencia" o "efecto *bystander*", amplifica así el impacto de las células senescentes en el tejido, creando un ciclo de retroalimentación positiva, donde las células senescentes promueven la senescencia de más células, exacerbando el proceso patológico¹⁹.

La senescencia celular en la FPI puede ser influenciada por factores genéticos y ambientales. Algunas variantes genéticas, como las mutaciones en los genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros (variantes telomerasa transcriptasa inversa (TERT) y componente del ácido ribonucleico (ARN) de la telomerasa (TERC)), se han asociado con una senescencia celular acelerada y un mayor riesgo de desarrollar FPI²⁰. Factores ambientales como el tabaquismo y la exposición a partículas y contaminantes pueden inducir estrés oxidativo y daño al ADN, lo que a su vez promueve la senescencia celular. Estos estímulos externos pueden alterar de forma estable la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN, a través de mecanismos epigenéticos, contribuyendo así al envejecimiento celular y a la progresión de enfermedades crónicas²¹ (Figura 1).

Cabe destacar que el acortamiento telomérico no siempre es patológico, sino que puede constituir parte de la programación natural hacia la muerte celular²². Sin embargo, en ocasiones este proceso resulta aberrante, lo que contribuye al envejecimiento prematuro de ciertas células. A modo de contraste, algunas células tumorales evaden o suprimen la senescencia, reparando continuamente los telómeros por la presencia de telomerasa, lo que las convierte en entes inmortales.

Rol del sistema inmune en la génesis de la fibrosis pulmonar

La FPI y la FPP es el resultado de una interacción altamente coordinada pero desregulada entre las células del sistema inmunológico innato y adaptativo, el epitelio pulmonar y la MEC. Los monocitos, que actúan como precursores de los macrófagos, son reclutados al pulmón en respuesta a señales inflamatorias derivadas del daño tisular. Una vez en el tejido, estos monocitos se diferencian en macrófagos que adoptan un fenotipo

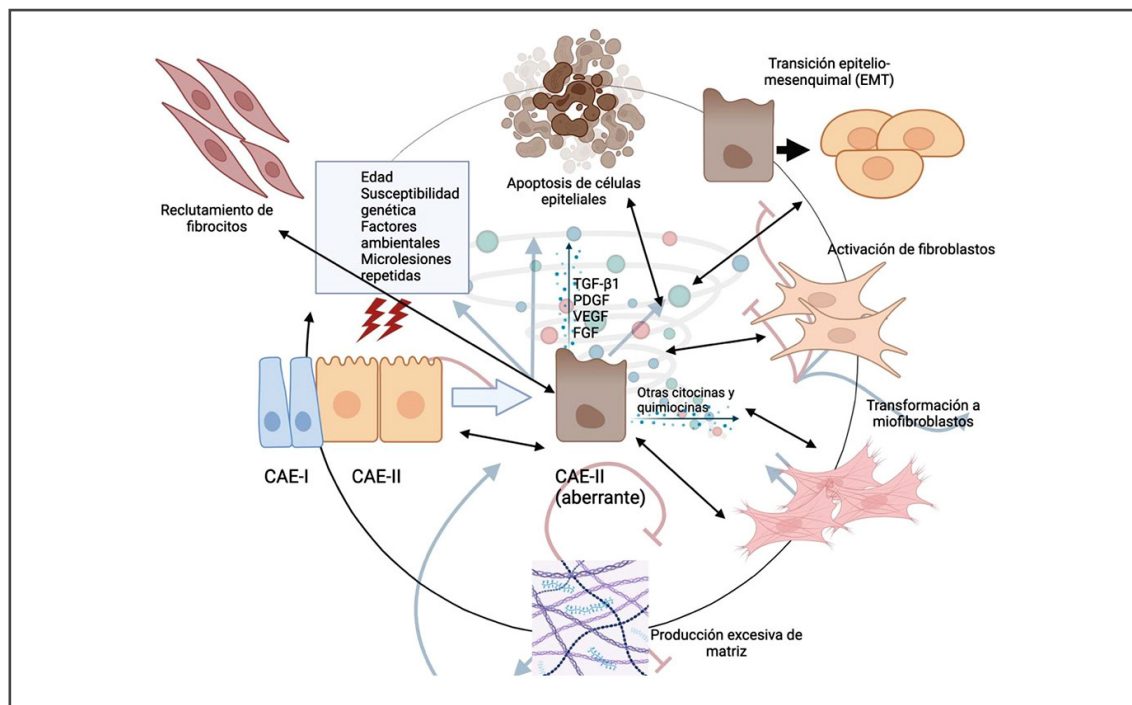


Figura 1: Esquema elaborado en BioRender®. Mecanismo fisiopatológico de la fibrosis pulmonar. El epitelio alveolar actúa como “director de orquesta” del proceso fibrótico, donde diversos estímulos externos, en conjunción con una probable base genética, desencadenan una estimulación aberrante de las células alveolares tipo II (CEA-II). Esta activación resulta en la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento clave, incluyendo el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), entre otros. Este proceso inicia una cascada de eventos simultáneos que se retroalimentan positivamente, incluyendo mayor estimulación aberrante de CEA-II, apoptosis celular, transición epitelio-mesenquimal, migración de fibrocitos, activación de fibroblastos y su transformación a miofibroblastos. Estos eventos, junto con los procesos de senescencia celular, constituyen un complejo mecanismo que culmina en la producción descontrolada de matriz de colágeno y el establecimiento del proceso fibrótico.

funcional dictado por el microambiente. En un ambiente que favorece la fibrosis, los macrófagos se transforman al fenotipo M2, los cuales juegan un rol central en la perpetuación del daño. Estas células liberan mediadores pro-fibróticos como TGF-β y osteopontina (SPP1), los cuales activan fibroblastos y facilitan su diferenciación a miofibroblastos responsables de la síntesis excesiva de colágeno que caracteriza a la fibrosis pulmonar²³.

En paralelo, los linfocitos T también desempeñan un papel crucial. Los linfocitos Th2 amplifican la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2, mientras que los Th17 perpetúan la inflamación crónica a través de la

producción de IL-17, que estimula la quimiotaxis de neutrófilos y la secreción de mediadores inflamatorios. Por otro lado, los linfocitos citotóxicos GZMBhi, especialmente activos en la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, activan vías inflamatorias como NF-κB y TGF-β, intensificando la activación fibroblástica y la remodelación de la MEC²⁴.

En conjunto, estas interacciones configuran un sistema de retroalimentación donde el sistema inmunológico no solo responde al daño inicial, sino que perpetúa un entorno pro-fibrótico y mecánicamente alterado que promueve la progresión de la fibrosis pulmonar (Figura 2).

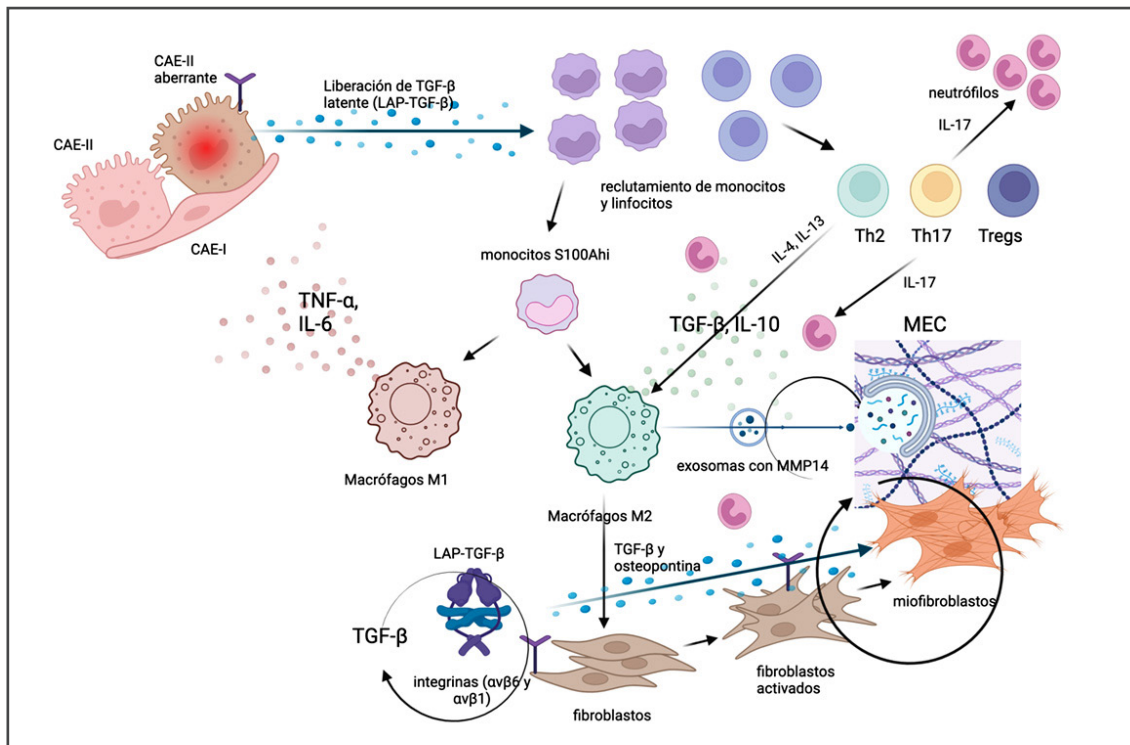


Figura 2: Esquema elaborado en BioRender®. Interacciones inmunes en la génesis de la fibrosis pulmonar. Representación esquemática del papel del sistema inmunológico en el desarrollo de la fibrosis pulmonar. La lesión epitelial inicial induce la liberación de TGF- β latente (LAP-TGF- β), que es activado por las integrinas $\alpha\beta 6$ (en células epiteliales) y $\alpha\beta 1$ (en fibroblastos). Los monocitos S100Ahi son reclutados al tejido pulmonar dañado, diferenciándose en macrófagos M1 (proinflamatorios) y M2 (profibróticos). Los macrófagos M2 liberan exosomas ricos en MMP14, que degradan la matriz extracelular (MEC) y favorecen la activación de fibroblastos hacia miofibroblastos. Estos últimos, junto con la MEC remodelada, perpetúan la rigidez tisular y el entorno pro-fibrótico. Paralelamente, los linfocitos Th2 polarizan macrófagos hacia el fenotipo M2, mientras que los linfocitos Th17 amplifican la inflamación crónica a través de IL-17. La interacción entre integrinas, TGF- β , exosomas y la MEC remodelada establece un circuito de retroalimentación que perpetúa la progresión de la fibrosis.

Avances moleculares y genéticos en la comprensión de la fibrosis pulmonar idiopática:

Complejo mayor de histocompatibilidad y los antígenos leucocitarios humanos

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es un sistema genético crítico que codifica moléculas encargadas de presentar antígenos a los linfocitos T, regulando así la respuesta inmune adaptativa. En humanos, este sistema se clasifica como antígenos leucocitarios humanos (HLA) y se divide en tres clases: HLA clase I, que presentan antígenos intracelulares a linfocitos T CD8+; HLA clase II, que presentan antígenos extracelulares

procesados a linfocitos T CD4+; y HLA clase III, implicadas en la inflamación al codificar citoquinas como TNF- α y componentes del complemento. Estas moléculas son extremadamente polimórficas, lo que permite a la población una respuesta inmune diversificada frente a patógenos. Sin embargo, estas mismas variantes pueden predisponer a enfermedades autoinmunes y fibróticas²⁵.

HLA y su rol en Enfermedades Pulmonares Intersticiales

En la fibrosis pulmonar idiopática, los alelos de HLA tienen un impacto significativo. Por ejemplo, HLA-DRB1*1501 se asocia con una mayor activación

de linfocitos T CD4+, promoviendo inflamación crónica y daño tisular persistente²⁶. Además, los alelos HLA-DQB1*06:02 y HLA-DRB1*15:01 influyen en la regulación génica del tejido pulmonar, contribuyendo a la susceptibilidad y severidad de la enfermedad²⁷. Estos polimorfismos también se han vinculado a un mayor riesgo de enfermedades fibróticas, subrayando la importancia de HLA en la patogénesis pulmonar.

En la neumonitis por hipersensibilidad (NH), el haplotipo ancestral HLA-DRB103:01-DQB102:01 se relaciona con autoanticuerpos y mayor mortalidad, destacando su relevancia inmunogenética²⁸. Asimismo, el alelo HLA-DRB1*07 ha sido implicado en anomalías pulmonares intersticiales (ILA), particularmente en patrones subpleurales²⁹.

El análisis de los haplotipos HLA permite identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares intersticiales y establecer enfoques diagnósticos y terapéuticos personalizados. Por ejemplo, la genotipificación de HLA puede facilitar el manejo temprano de pacientes con FPI o NH, permitiendo la intervención inmunomoduladora específica.

Defectos genéticos en la biología de los telómeros

La última década ha sido testigo de una transformación significativa en nuestra comprensión de la fisiopatología molecular de la FPI, impulsada por el avance en la investigación genética. El estudio genético ha adquirido un papel central en la investigación y está comenzando a tener un impacto en la práctica clínica³⁰. Se han identificado que variantes genéticas comunes y raras pueden contribuir al riesgo de desarrollar FPI. Un ejemplo destacado es el polimorfismo rs35705950 en el promotor del gen MUC5B, que constituye el factor de riesgo genético más fuerte identificado hasta la fecha, representando entre el 30% y el 35% del riesgo total de desarrollar FPI³¹. Además, las mutaciones en genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros, como TERT y TERC, están presentes en aproximadamente el 15% de los casos de fibrosis pulmonar familiar y en una proporción menor de casos esporádicos de FPI³². En el contexto de la fibrosis pulmonar familiar (FPF), se ha encontrado que entre el 20% y el 30% de los casos tienen

una variante genética identificable, lo que resalta la complejidad genética de esta enfermedad³³.

Los telómeros son nucleoproteínas especializadas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales en células eucariotas, compuestas por secuencias repetitivas de ADN, específicamente la secuencia hexanucleotídica TTAGGG en humanos y un complejo de proteínas conocido como shelterina. Estas estructuras forman un bucle protector que evita la fusión y degradación de los cromosomas, protegiendo así la integridad del genoma. La longitud de los telómeros está estrechamente relacionada con el envejecimiento celular. Durante la replicación del ADN, los telómeros experimentan acortamiento debido al problema de la replicación terminal y al estrés oxidativo, lo que puede comprometer la estabilidad cromosómica y, cuando alcanzan una longitud crítica, desencadenar senescencia celular o apoptosis. La enzima telomerasa contrarresta el acortamiento, al añadir secuencias teloméricas a los extremos de los cromosomas. Sin embargo, su actividad está altamente regulada y es baja en la mayoría de las células somáticas³⁴. La disfunción telomérica crítica puede desencadenar cascadas moleculares que culminan en senescencia celular acelerada, contribuyendo a un microambiente pro-fibrótico³⁵.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con FPI exhiben variantes patogénicas en genes reguladores de la homeostasis telomérica, incluyendo TER, TERC, RTEL1 (regulador de la elongación telomérica 1) y PARN (poliA-específica ribonucleasa). Estas alteraciones moleculares se manifiestan tanto en casos familiares como esporádicos, constituyendo un biomarcador pronóstico³⁶.

Variantes genéticas poblacionales

Los estudios de asociación genómica han identificado polimorfismos de nucleótido único (SNPs) con relevancia patogénica significativa. Un polimorfismo se refiere a una variación en la secuencia de ADN que ocurre en una población de manera relativamente frecuente y que puede influir en el riesgo de desarrollar una enfermedad o en la expresión de ciertos rasgos clínicos. El polimorfismo rs35705950 en el promotor del gen MUC5B es el factor de susceptibilidad genética

más identificado hasta la fecha en relación con la FPI. De manera paradójica, aunque este polimorfismo incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, también se ha asociado con fenotipos de mejor pronóstico en algunas cohortes de pacientes^{37,38}. Sin embargo, en pacientes con EPI no FPI, como la fibrosis pulmonar secundaria a artritis reumatoide o la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, la presencia del polimorfismo se ha vinculado con un curso progresivo similar al de la FPI^{39,40}. Esto sugiere que su detección podría ser útil para seleccionar de manera precoz un tratamiento antifibrótico en pacientes con EPI no FPI, antes de que experimenten un fenotipo fibrosante progresivo. Adicionalmente, variantes en el gen *TOLLIP* (o *Toll Interacting Protein*), han sido objeto de investigación en relación con la FPI, aunque su significancia patogénica no alcanza la magnitud observada con *MUC5B*⁴¹.

Perspectivas terapéuticas futuras

Las estrategias terapéuticas emergentes se centran en la modulación de vías moleculares fundamentales en la patogénesis de la FPI, específicamente la transición epitelio-mesenquimal mediada por TGF- β y la desregulación del balance oxidativo.

Las drogas antifibróticas Pirfenidona y Nintedanib constituyen actualmente los pilares fundamentales en el abordaje terapéutico de la FPI, fundamentada en su capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad mediante la atenuación de su progresión, aunque es imperativo reconocer sus limitaciones.

La Pirfenidona exhibe un mecanismo de acción multifacético, caracterizado por propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes. Su actividad farmacológica se fundamenta en la inhibición de la síntesis de colágeno y la modulación negativa de mediadores profibróticos críticos, específicamente el TGF- β y el PDGF. Los estudios CAPACITY 004 y 006 y ASCEND demostraron su eficacia terapéutica en FPI. El perfil de eventos adversos incluye manifestaciones gastrointestinales (náuseas en 36%), dermatológicas (fotosensibilidad en 28%), con una tasa de discontinuación terapéutica del 14%^{42,43}.

Nintedanib, un inhibidor selectivo de tirosina

quinasa, ejerce su efecto terapéutico mediante el bloqueo de vías de señalización mediadas por PDGF, VEGF y FGF. Los ensayos INPULSIS-1 y 2 demostraron su eficacia al documentar una reducción significativa en el declive anual de la CVF en pacientes con FPI. Específicamente, INPULSIS-2 evidenció una reducción significativa en el riesgo de exacerbaciones agudas⁴⁴. El estudio INBUILD expandió el horizonte terapéutico al demostrar eficacia en FPP⁴⁵. Los efectos adversos predominantes son de naturaleza gastrointestinal, destacando la diarrea en el 62% de los pacientes, aunque manejable modificando la dieta, utilizando fármacos como loperamida o mediante ajuste de su dosis.

La búsqueda de alternativas terapéuticas innovadoras para la FPI representa un área de intensa investigación, centrada en la modulación de diversos mecanismos moleculares implicados en la progresión de esta patología. Si bien Pirfenidona y Nintedanib han establecido un paradigma terapéutico significativo, la comunidad científica continúa explorando nuevas vías de intervención, incluyendo la inhibición del TGF- β mediante mecanismos alternativos, la modulación de procesos autofágicos y la regulación epigenética, buscando mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes afectados¹.

Drogas en desarrollo

Inhibidores de fosfodiesterasa 4B (PDE4B)

El Nerandomilast, un inhibidor selectivo de PDE4B, representa una innovación terapéutica prometedora. Su mecanismo de acción involucra la elevación de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) para atenuar la proliferación fibroblástica y la cascada inflamatoria. Los resultados de un ensayo fase II han generado optimismo en la comunidad científica, demostrando una estabilización significativa de la CVF. La selectividad por PDE4B podría reducir los efectos adversos típicamente asociados con inhibidores no selectivos de PDE4⁴⁶.

Antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA1)

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lípido bioactivo involucrado en múltiples procesos celulares

como inflamación, proliferación y migración celular. Su producción depende de la enzima autotaxina, que convierte la lisofosfatidilcolina en LPA. En el contexto de la FPI y FPP, el LPA está relacionado con la activación de fibroblastos y la producción de matriz extracelular, contribuyendo así al daño estructural en los pulmones.

Admilparant, un antagonista selectivo del receptor LPA1, bloquea la señalización mediada por este receptor, que se encuentra predominantemente en fibroblastos, macrófagos y células epiteliales. Este antagonismo interfiere en la activación de fibroblastos y la liberación de citoquinas profibróticas como TGF- β , disminuyendo la progresión del daño fibrótico. En un ensayo clínico de fase 2, Admilparant redujo significativamente la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) en pacientes con FPI y FPP⁴⁷.

Inhibidores de integrinas $\alpha\beta6/\alpha\beta1$

El Bexotegrast, un inhibidor dual selectivo de las integrinas $\alpha\beta6$ y $\alpha\beta1$, se posiciona como una estrategia terapéutica prometedora para la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Su mecanismo de acción se centra en bloquear la activación de TGF- β , un mediador clave en la fibrogénesis, mediante la inhibición de estas integrinas, que están sobreexpresadas en células epiteliales pulmonares y fibroblastos. Este bloqueo interfiere con la activación de miofibroblastos y la deposición de matriz extracelular. Los resultados de la fase 2a del ensayo clínico INTEGRIS-IPF muestran una estabilización significativa de la CVF y una reducción en los biomarcadores de fibrosis, acompañado de un perfil de seguridad favorable, lo que respalda su desarrollo en fases avanzadas⁴⁸ (Figura 3).

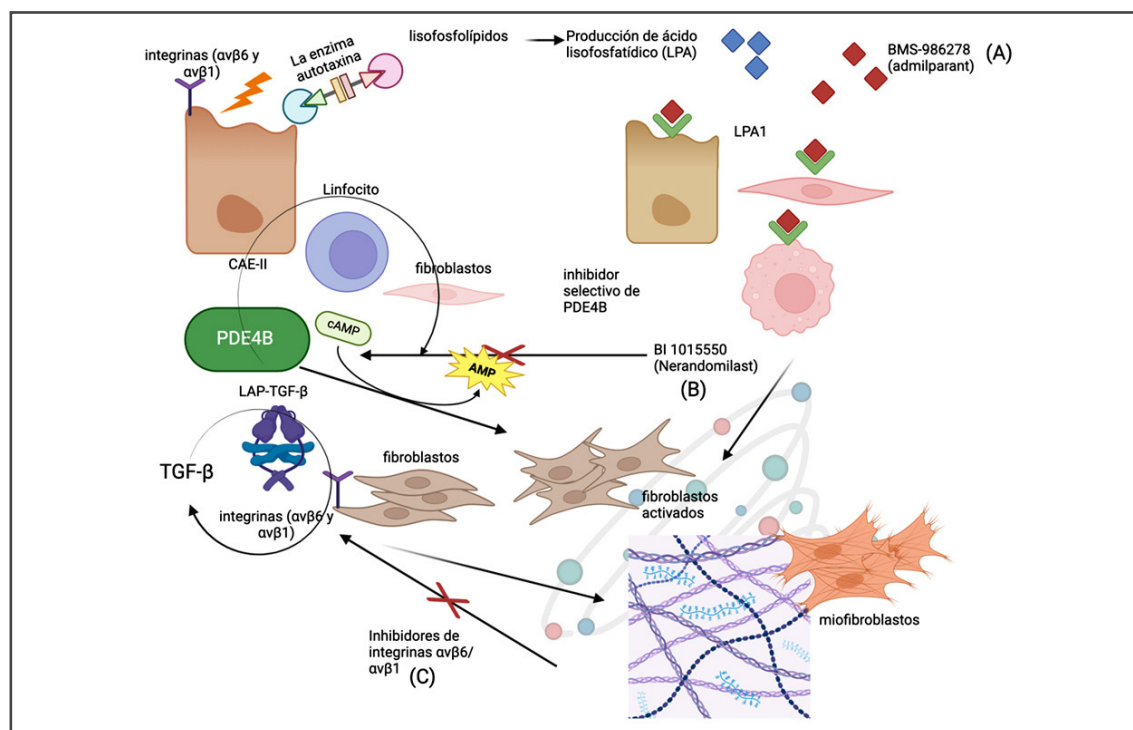


Figura 3: Esquema elaborado en BioRender®. Vías terapéuticas antifibróticas en desarrollo para la fibrosis pulmonar. El esquema describe los mecanismos de acción de tres terapias dirigidas: A. Admilparant (BMS-986278): Antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA1), que bloquea la señalización del LPA, reduciendo la activación de fibroblastos y la liberación de TGF- β . B. Nerandomilast (BI 1015550): Inhibidor selectivo de PDE4B, que eleva los niveles de AMPc, limitando la inflamación y la proliferación fibroblástica. C. Inhibidores de integrinas $\alpha\beta6/\alpha\beta1$: Bexotegrast bloquea la activación de TGF- β mediada por estas integrinas, impidiendo la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos y la acumulación de matriz extracelular. Todas las terapias convergen en interrumpir la cascada fibrogénica que conduce a la progresión de la fibrosis pulmonar.

Teprostinil inhalado

El estudio INCREASE proporcionó evidencia sobre la eficacia del Teprostinil inhalado, un vasodilatador pulmonar y sistémico, documentando una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio y reducción del 15% en los niveles de péptidos natriuréticos (NT-proBNP). Los efectos adversos más frecuentes fueron tos, cefalea, disnea, mareos, náuseas, fatiga y diarrea, generalmente manejables mediante ajustes posológicos⁴⁹. Desde un enfoque fisiopatológico, el Teprostinil es un análogo de la prostaciclina que activa receptores IP, EP2 y DP1, aumentando el AMPc intracelular y bloqueando la proliferación de fibroblastos, la secreción de colágeno y la transición de estas células a miofibroblastos⁵⁰. Adicionalmente, se ha descrito que modula la vía del TGF- β , eje clave en la progresión fibrótica, lo que refuerza su potencial acción antifibrótica⁵¹. Estos mecanismos han suscitado investigaciones clínicas en FPI y FPP, tales como los estudios TETON IPF y TETON PPF⁵² ambos aun en curso en los que se evaluará si el Teprostinil inhalado puede frenar el deterioro de la función pulmonar y mejorar la supervivencia.

Conclusión

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad compleja que ha experimentado avances significativos en su comprensión gracias al estudio de su fisiopatología molecular y la genética. Se ha reconocido que el proceso patológico central radica en la disfunción y activación aberrante del epitelio alveolar, en lugar de un proceso inflamatorio predominante, lo que redefine las bases de su tratamiento. La identificación de variantes genéticas, como el polimorfismo en el promotor del gen MUC5B y mutaciones en genes relacionados con la homeostasis telomérica, ha proporcionado una nueva perspectiva sobre los mecanismos subyacentes y ha abierto la puerta a estrategias terapéuticas personalizadas. A pesar de los avances logrados con las terapias antifibróticas, el enfoque hacia la medicina personalizada, basado en la genética, la fisiopatología específica y la respuesta individual, ofrece un horizonte prometedor para mejorar la calidad de

vida y los resultados clínicos de los pacientes. El desarrollo continuo de nuevas terapias dirigidas que modulan mecanismos moleculares clave refuerza la necesidad de un abordaje integral y personalizado para enfrentar los desafíos de esta patología progresiva.

Referencias

1. Reyes-Cartes F. *Clinical updates in interstitial lung diseases: Advanced diagnostic and therapeutic strategies*. *Revista Medica Clínica Las Condes*. 2024; 35(3-4): 241-254.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): e44-e68.
3. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. *Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement*. *European Respiratory Journal*. 2023; 61(3): 2103187.
4. Lederer DJ, Martinez FJ. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(19): 1811-1823. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705751>
5. Reyes C. F. *Definición, patogenia y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática*. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2019; 35: 261-263.
6. Piña C, Ortuzar I, Florenzano M, Guarda M, Undurraga A, et al. *Caracterización de los egresos hospitalarios por fibrosis pulmonar idiopática como proxy de la prevalencia de la enfermedad entre el periodo del 2002 y 2019, Chile*. 56° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*. 2024; 40(4): 40. Available from: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/1242>
7. Mendoza I. L, Matus C. P, Valdés O. N, Cavada CH. G. *Tendencia de la mortalidad por fibrosis pulmonar idiopática en Chile*. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2021; 37: 293-302.
8. Selman M, Pardo A. *Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: From innocent targets to serial killers.*, *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006; 3: 364-372.
9. Kalluri R, Neilson EG. *Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis*. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112: 1776-1784.
10. Strieter RM, Keeley EC, Burdick MD, Mehrad Charlottes-ville B. *The role of circulating mesenchymal progenitor cells, fibrocytes, in promoting pulmonary fibrosis*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009; 120: 49-59.
11. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. *Fibroblasts in fibrosis: Novel roles and mediators*. Vol. 5 MAY, *Frontiers in Pharmacology*. *Frontiers Research Foundation*; 2014.
12. Yanagihara T, Tsubouchi K, Zhou Q, Chong M, Otsubo K, Isshiki T, et al. *Vascular-Parenchymal Cross-Talk Promotes Lung Fibrosis through BMP2 Signaling*. *Am*

- J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(11): 1498-1514.
13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine.* 2019; 380(26): 2518-2528.
 14. Campisi J, D'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2007; 8: 729-740.
 15. Feng J, Liu H, Jiang K, Gong X, Huang R, Zhou C, et al. Enhanced oxidative stress aggravates BLM-induced pulmonary fibrosis by promoting cellular senescence through enhancing NLRP3 activation. *Life Sci.* 2024; 358.
 16. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2010; 5: 99-118.
 17. Schafer MJ, White TA, Iijima K, Haak AJ, Ligresti G, Atkinson EJ, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun.* 2017; 8: 14532.
 18. Tchkonina T, Zhu Y, Van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: Therapeutic opportunities. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 966-972.
 19. Nelson C, Wordsworth J, Wang C, Jurk D, Lawless C, Martin-Ruiz C, et al. A senescent cell bystander effect: Senescence-induced senescence. *Aging Cell.* 2012; 11: 345-349.
 20. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(8): 904-912.
 21. Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz AL, Glaser H, Cagley JR, Brown CO, et al. Cigarette smoke induces cellular senescence via werner's syndrome protein down-regulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(4): 279-2787.
 22. Yamauchi S, Takahashi A. Cellular senescence: mechanisms and relevance to cancer and aging. *Journal of Biochemistry.* Oxford University Press. 2025; 177: 163-169.
 23. Perrot CY, Karampitsakos T, Herazo-Maya JD. Monocytes and macrophages: emerging mechanisms and novel therapeutic targets in pulmonary fibrosis. Vol. 325, *American Journal of Physiology - Cell Physiology.* American Physiological Society. 2023; 325: C1046-C1057.
 24. Ma Q. Polarization of Immune Cells in the Pathologic Response to Inhaled Particulates. Vol. 11, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2020.
 25. Ryan SO, Cobb BA. Roles for major histocompatibility complex glycosylation in immune function. In: *Seminars in Immunopathology.* 2012; 425-441.
 26. Xue J, Gochuico BR, Alawad AS, Feghali-Bostwick CA, Noth I, Nathan SD, et al. The HLA class II allele DRB1*1501 is over-represented in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2011; 6(2): e14715.
 27. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Wang L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Genetic Disease That Involves Muco-ciliary Dysfunction of the Peripheral Airways. *Physiol Rev.* 2016; 96: 1567-1591. Available from: www.prv.org
 28. Buendía-Roldán I, Santiago-Ruiz L, Pérez-Rubio G, Mejía M, Rojas-Serrano J, Ambrocio-Ortiz E, et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal.* 2020; 56(2): 1901380.
 29. Buendía-Roldán I, Ponce-Gallegos MA, Lara-Beltrán D, Del Ángel-Pablo AD, Pérez-Rubio G, Mejía M, et al. The HLA-DRB1*07 Allele Is Associated with Interstitial Lung Abnormalities (ILA) and Subpleural Location in a Mexican Mestizo Population. *Biomolecules.* 2022; 12(11): 1662.
 30. Pardo A, Selman M. The interplay of the genetic architecture, aging, and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021; 64(2): 163-172.
 31. Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, Cardwell J, Powers J, Corte TJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(9): 1194-1202.
 32. Liu T, Ullenbruch M, Choi YY, Yu H, Ding L, Xaubet A, et al. Telomerase and telomere length in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 49(2): 260-268.
 33. Newton CA, Oldham JM, Applegate C, Carmichael N, Powell K, Dilling D, et al. The Role of Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis: A Perspective From the Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group. *Chest.* 2022; 162(2): 394-405.
 34. Smith EM, Pendlebury DF, Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cellular and Molecular Life Sciences.* Springer. 2020; 77: 61-79.
 35. Armanios M. Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 996-1002.
 36. Molina-Molina M. Telomere shortening is behind the harm of immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 2019; 200: 274-275.
 37. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Shwu-Fan M, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013; 309(21): 2232-2239.
 38. Putman RK, Gudmundsson G, Araki T, Nishino M, Sigurdsson S, Gudmundsson EF, et al. The MUC5B promoter polymorphism is associated with specific interstitial lung abnormality subtypes. *European Respiratory Journal.* 2017; 50(3): 1700537.
 39. Juge PA, Lee JS, Ebstain E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379(23): 2209-2219.
 40. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS,

- Vittinghoff E, et al. *The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: An observational cohort-control study.* *Lancet Respir Med.* 2017; 5(8): 639-647.
41. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. *TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(12): 1475-1482.
 42. Md B, Kardatzke D, Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. *Articles Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials.* *The Lancet.* 2011; 377: 1760-1769. Available from: www.thelancet.com
 43. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. *A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(22) :2083-2092.
 44. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Soon Kim D, Hansell DM, Nicholson AG, et al. *Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* *N Engl J Med.* 2011; 365(12): 1079-1087.
 45. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.* *New England Journal of Medicine.* 2019; 381(18): 1718-1727.
 46. Kolb M, Crestani B, Maher TM. *Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis.* *European Respiratory Review.* *European Respiratory Society.* 2023; 32.
 47. Corte TJ, Behr J, Cottin V, Glassberg MK, Kreuter M, Martinez FJ, et al. *Efficacy and Safety of Admilparant, an LPA 1 Antagonist in Pulmonary Fibrosis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(2): 230-238. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202405-0977OC>
 48. Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, Wuyts WA, Jenkins RC, Scholand MB, et al. *Bexotegrast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis The INTEGRIS-IPF Clinical Trial.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 210(4): 424-434.
 49. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. *Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease.* *New England Journal of Medicine.* 2021 ; 384(4):325-334.
 50. Lambers C, Roth M, Jaksch P, Muraközy G, Tamm M, Klepetko W, et al. *Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation.* *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1087.
 51. Kolb M, Orfanos SE, Lambers C, Flaherty K, Masters A, Lancaster L, et al. *The Antifibrotic Effects of Inhaled Treprostinil: An Emerging Option for ILD.* *Advances in Therapy.* *Adis;* 2022; 39: 3881-3895.
 52. Nathan SD, Behr J, Cottin V, Lancaster L, Smith P, Deng CQ, et al. *Study Design and Rationale for the TETON-PPF Phase 3, Randomized, Controlled Clinical Trial of Inhaled Treprostinil in the Treatment of Progressive Pulmonary Fibrosis.* *CHEST Pulmonary.* 2024;100124. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2949789224000904>