



Etiopatogenia de la fibrosis pulmonar idiopática. Una revisión bibliográfica actualizada

Etiopathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. An updated literature review

Etiopatogenia da fibrose pulmonar idiopática. Uma revisão bibliográfica atualizada

Jennifer Cleotilde Armijos-Maldonado ^I
jenn.armijos.m19@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-5168-0646>

Milexa Carolina Villa-Rodas ^{II}
rodasmilexa@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-3140-3769>

Klever Geovanny Cárdenas-Chacha ^{III}
pulmosalud.O2@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-7808-8726>

Correspondencia: jenn.armijos.m19@gmail.com

Ciencias de la Educación
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 08 de junio de 2024 * **Aceptado:** 20 de julio de 2024 * **Publicado:** 06 de agosto de 2024

- I. Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- III. Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial crónica caracterizada por la formación de tejido cicatricial en los pulmones, lo que conduce a una insuficiencia respiratoria progresiva. A pesar de los avances en su comprensión, la etiología sigue siendo desconocida, por lo cual, el objetivo de esta revisión es examinar y resumir la literatura científica más reciente sobre la etiopatogenia de la FPI.

Los estudios han identificado mutaciones en genes relacionados con la biología de los telómeros, las proteínas del surfactante y la reparación del daño celular, lo que sugiere una predisposición genética en algunos casos. Además, la exposición a agentes nocivos como el humo del tabaco, partículas inhaladas, la presencia de infecciones virales y comorbilidades como la enfermedad de reflujo gastroesofágico se ha asociado con un mayor riesgo.

La patogenia de la FPI implica una intrincada interacción entre el daño epitelial alveolar, la inflamación, la remodelación de la matriz extracelular y la alteración de vías de señalización celular. El daño repetitivo al epitelio alveolar conduce a una respuesta inflamatoria anormal, la activación de fibroblastos y la deposición excesiva de componentes de la matriz extracelular, lo que resulta en la formación de tejido fibrótico.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática; etiología; genética.

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic interstitial lung disease characterized by the formation of scar tissue in the lungs, leading to progressive respiratory failure. Despite advances in its understanding, the etiology remains unknown, therefore, the aim of this review is to examine and summarize the most recent scientific literature on the etiopathogenesis of IPF.

Studies have identified mutations in genes related to telomere biology, surfactant proteins, and cell damage repair, suggesting a genetic predisposition in some cases. Furthermore, exposure to noxious agents such as tobacco smoke, inhaled particles, the presence of viral infections, and comorbidities such as gastroesophageal reflux disease have been associated with an increased risk. The pathogenesis of IPF involves an intricate interplay between alveolar epithelial damage, inflammation, extracellular matrix remodeling, and altered cell signaling pathways. Repetitive damage to the alveolar epithelium leads to an abnormal inflammatory response, activation of

fibroblasts, and excessive deposition of extracellular matrix components, resulting in the formation of fibrotic tissue.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; etiology; genetics.

Resumo

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial crónica caracterizada pela formação de tecido cicatricial nos pulmões, levando a insuficiência respiratória progressiva. Apesar dos avanços no seu entendimento, a etiologia permanece desconhecida, pelo que, o objetivo desta revisão é examinar e resumir a literatura científica mais recente sobre a etiopatogenia da FPI.

Estudos identificaram mutações em genes relacionados com a biologia dos telómeros, proteínas surfactantes e reparação de danos celulares, sugerindo uma predisposição genética em alguns casos. Além disso, a exposição a agentes nocivos como o fumo do tabaco, partículas inaladas, a presença de infeções virais e comorbilidades como a doença de refluxo gastroesofágico têm sido associadas a um risco acrescido.

A patogénese da FPI envolve uma intrincada interação entre o dano epitelial alveolar, a inflamação, a remodelação da matriz extracelular e a alteração das vias de sinalização celular. Os danos repetitivos no epitélio alveolar levam a uma resposta inflamatória anormal, ativação de fibroblastos e deposição excessiva de componentes da matriz extracelular, resultando na formação de tecido fibrótico.

Palavras-chave: fibrose pulmonar idiopática; etiologia; genética.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial crónica y progresiva que se caracteriza histológicamente por el depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular (MEC), la formación de focos fibroblásticos y áreas de fibrosis cercanas a parénquima pulmonar normal (Benegas Urteaga et al., 2022).

Actualmente es la enfermedad pulmonar intersticial difusa de mayor prevalencia en este grupo, presentándose en 13-20 casos de cada 100.000 habitantes, teniendo una mayor predisposición en el sexo masculino y una afectación de mayor prevalencia de una edad media en el diagnóstico de más de 65 años (León-Román et al., 2022).

A pesar de poseer una baja incidencia, diversos estudios aseguran que esta enfermedad ha ido en aumento al punto en el que la prevalencia acumulada actual amenaza la condición de esta enfermedad de seguir siendo parte de los trastornos de prevalencia ‘rara’, y que este fenómeno puede no estar relacionado directamente con la pandemia de COVID-19 pues comenzó a aumentar antes de la presencia de este suceso (Pergolizzi et al., 2023).

Se debe tener en cuenta que esta enfermedad presenta un curso o evolución de la enfermedad muy variable de acuerdo a cada individuo, pero, a manera general esta cuenta con un mal pronóstico en la mayoría de los individuos que la padecen, con una tasa de supervivencia de 2 a 5 años cuando no se sobrepone un tratamiento (Velasco-Álvarez et al., 2022).

Con respecto a sus mecanismos patológicos se plantea la actividad de diversos factores de riesgo en su etiopatogenia no esclarecida completamente en la actualidad, como un estilo de vida inadecuado con exposiciones ambientales al cigarrillo o al polvo de metal y madera, presencia de infecciones virales crónicas y comorbilidades entre las cuáles se destaca el reflujo gastroesofágico, la diabetes mellitus, apnea obstructiva del sueño, entre otros (Phan et al., 2021).

Además de todo esto, recientemente también se ha progresado en la identificación de factores genéticos que pueden explicar hasta un tercio del riesgo individual de desarrollar la enfermedad, algo que está muy relacionado con el envejecimiento celular y molecular que se presenta de manera prematura en pacientes con FPI (León-Román et al., 2022).

Pese a que se han publicado múltiples avances recientemente encaminados a una mayor comprensión de su patogenia, esta afección sigue teniendo un pronóstico sombrío y una alta tasa de mortalidad, lo que representa en la actualidad un importante desafío clínico especialmente marcado por la naturaleza compleja de esta enfermedad que dificulta el desarrollo de terapias efectivas (Pergolizzi et al., 2023).

Comprender los diversos mecanismos patogénicos subyacentes a la FPI es un tema crucial para el posterior desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas. Se conoce que entre estos mecanismos patogénicos se encuentra implicado el daño epitelial alveolar, la inflamación, la remodelación de la matriz extracelular y la alteración de vías de señalización celular. Sin embargo, a pesar de los avances en su identificación, aún existen lagunas significativas en base al conocimiento sobre los factores etiológicos exactos y los procesos patológicos específicos que impulsan la progresión de la enfermedad (Hadjicharalambous & Lindsay, 2020).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar y sintetizar la literatura científica más reciente sobre la etiopatogenia de la fibrosis pulmonar idiopática, con el fin de proporcionar una comprensión integral de los factores etiológicos y los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Al abordar este objetivo, se espera contribuir a un mejor entendimiento de la FPI, lo que podría facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y mejorar el manejo clínico de los pacientes afectados.

Materiales y métodos

En este artículo se utiliza el paradigma positivista con enfoque de investigación cuantitativo de tipo básico, con un diseño no experimental con modalidad descriptiva, además de un modo investigativo, analítico-crítico

El tema de investigación es ‘‘Etiopatogenia de Fibrosis Pulmonar Idiopática. Una revisión bibliográfica actualizada.’’ para la cual se utilizó la línea de investigación con la metodología DQP/CEA. Las palabras claves se las ha escogido de los descriptores Tesouro MeSH. El propósito del presente trabajo está planteado bajo el método EDREPA, mediante el cual se busca describir los factores de riesgo actualizados en relación con su patogenia para la presentación de Fibrosis Pulmonar Idiopática

Resultados y discusión

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad pulmonar crónica y progresiva que actúa por mecanismos actualmente no conocidos con toda seguridad y que se caracteriza principalmente por presentar un patrón de neumonía intersticial fibrosante que se visualiza en imágenes radiológicas e histológicas (Benegas Urteaga et al., 2022)

Actualmente el mecanismo patológico de la fibrosis pulmonar idiopática es difícil de comprender y no se ha encontrado una etiología clara, es por esto que se tiene en cuenta que es de origen multifactorial, recalcando fuertemente la importancia de todos los factores en su patogenia entre los cuales se destacan dos subclasificaciones; factores de riesgo ambiental y genéticos (Phan et al., 2021)

Etiopatogenia

La fibrogénesis es una respuesta fisiológica presente ante una lesión tisular e implicado en la regulación reparadora homeostática del cuerpo, esta función se produce mediante la inflamación y proliferación de fibroblastos provocada por la activación de la cascada de coagulación, lo que consecuentemente conlleva a la liberación de componentes de la matriz extracelular, los cuales son fibras elásticas y reticulares compuestas de proteínas estructurales como colágeno y elastina que proporcionan finalmente un correcto funcionamiento debido a la resistencia, dureza y elasticidad que poseen como propiedades principales (Megías et al., 2023).

En la FPI se produce una desregulación en el proceso de reparación de una lesión, lo que da como resultado la acumulación incontrolable e irreversible de tejido cicatricial, provocando así la presencia de áreas de fibrosis con sobreproducción de colágeno y otras proteínas fibróticas, esta acumulación de tejido cicatricial provoca además un engrosamiento en la paredes pulmonares normales que termina manifestando un inadecuado intercambio de gases con una ventilación restringida e insuficiente (Hadjicharalambous & Lindsay, 2020).

Los mecanismos que actualmente se cree están implicados en el inicio y progresión de la enfermedad son:

Lesión epitelial alveolar

En los últimos años se ha evidenciado que la fibrosis pulmonar está fuertemente relacionada con el tejido epitelial, con específicamente un gran desempeño de las células alveolares tipo 2 (AT2), esto debido a que en condiciones fibróticas ocurre una transición en los neumocitos tipo 2 de tejido epitelial a mesenquimatoso, este principio se cree que sucede como una respuesta compensatoria ante la lesión de células alveolares tipo 1 que cubre el 90% de la superficie alveolar, lo que al poseerse en gran cantidad en esta estructura epitelial promueve ante el daño a la activación y proliferación de células epiteliales alveolares tipo 2, generando una hiperplasia por parte de este tipo de células que intente cubrir la superficie alveolar expuesta que fue expuesta y provoca de esta manera que se dé inicio a una matriz provisional (Hadjicharalambous & Lindsay, 2020) (Confalonieri et al., 2022)

En la FPI ocurre un agotamiento provocado por la presencia de microlesiones repetitivas que dañan y eliminan a las células alveolares tipo 2, este dato es respaldado debido al número disminuido de

AT2 que se ha podido evidenciar en pacientes con FPI. Diferentes teorías tratan de explicar el mecanismo por el cual se produce este agotamiento de AT2, pero hasta ahora no se ha esclarecido una en particular, sin embargo entre los principales mecanismos que se han podido destacar se encuentran: Muerte apoptótica regulada por estrés en el retículo endoplásmico, presencia de disfunción mitocondrial, acumulación de cambios epigenéticos, senescencia celular y alteración en vías de señalización como la vía Wnt, Hedfeghog o Factor de crecimiento transformador-beta (TGF-B) Además, se debe tener en cuenta que las lesiones persistentes no solo provocan un agotamiento de AT2 sino también alteraciones irreversibles en la capacidad vital de estas células en su función reparadora (Parimon et al., 2020).

Inflamación

Las células inmunitarias también desempeñan roles críticos en la aparición de esta enfermedad, con relación a las células inmunitarias innatas la presencia de monocitos y macrófagos es abundante en pulmones sanos y ante la presencia de lesiones sucede la diferenciación de los monocitos a macrófagos, aumentando la reserva de macrófagos alveolares (MA). Los MA pueden polarizarse en M1 o M2: los M1 son proinflamatorios y combaten infecciones, mientras que los M2 se encargan de regular la inflamación y cicatrización. En la fibrosis pulmonar los macrófagos alveolares tipo 2 expresan genes relacionados a la actividad fibrogénica como: Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL1RN) y Chitinase 3 Like Protein (CHI3LI) (Shenderov et al., 2021).

También se ha encontrado una importante actividad de los mastocitos en la fibrosis de tejidos y órganos, por esto su gran influencia y presencia en la FPI.

Los mastocitos secretan citocinas y enzimas profibróticas, como quimotripsinas y tripsinas, que activan fibroblastos y aumentan la síntesis de colágeno. Estudios realizados en ratones han demostrado que la ausencia de estas células inflamatorias tiene efectos protectores contra la fibrosis pulmonar, mientras que su presencia la agrava (Xu et al., 2023)

Neutrófilos y eosinófilos también participan en la FPI, esto es demostrado debido a que un estudio encontró niveles elevados de neutrófilos en el lavado broncoalveolar de pacientes con FPI, y aunque su papel específico sigue sin conocerse se ha correlacionado por su presencia en algunos pacientes con una mayor mortalidad, a diferencia de los eosinófilos que, por su parte, no muestran una clara correlación con la mortalidad en estudios recientes (Xu et al., 2023).

Con respecto a la actividad de células inmunitarias adaptativas en este padecimiento, el papel de las células T sigue siendo complejo, las células T CD4+ y CD8+ están aumentadas en los pulmones de pacientes con FPI, pero su significancia aún funcional no está clara. Las células T colaboradoras tipo 1 (Th1) pueden ser protectoras, mientras que las células T colaboradoras tipo 2 (Th2) y células T colaboradoras tipo 17 (Th17) son profibróticas, los T reguladores y las células T CD8+ tienen roles contradictorios, a veces agravando la fibrosis.

Las células de memoria residentes en tejidos (TRM) también pueden influir en la progresión de la enfermedad (Shenderov et al., 2021)

En cuanto a las células B, están más activadas y diferenciadas en FPI, con una mayor producción de autoanticuerpos, aunque su papel exacto sigue siendo incierto (Shenderov et al., 2021)

Fase de respuesta fibrótica y remodelación de la matriz extracelular

En el entorno fibrótico, la presencia de fibroblastos y miofibroblastos es esencial por su secreción de componentes de la matriz extracelular, ante una excesiva deposición afecta las funciones celulares a través de sus interacciones con la célula. El factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β 1) activa múltiples vías intracelulares y facilita procesos como la transición epitelio-mesénquima (EMT), apoptosis y proliferación de fibroblastos mediante la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), perpetuando así la fibrosis, y siendo un potente inductor de la producción de matriz extracelular. Además, ante un estrés mecánico y en compañía de otros factores como miofibroblastos contráctiles activa aún más TGF- β 1. Los fibroblastos también degradan la matriz produciendo metaloproteinasas (MMP) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), que tienen funciones tanto profibróticas como antifibróticas. La excesiva deposición de ECM en FPI conduce a una matriz rígida y fibrosis pulmonar (Hadjicharalambous & Lindsay, 2020).

Alteraciones genéticas

Se han identificado muchas variantes genéticas implicadas en la fibrosis pulmonar idiopática, particularmente enfocándonos en los estudios genéticos realizados en la actualidad se tienen hallazgos genéticos esporádicos y familiares, estos últimos con una presencia rara del menos del

0.1% en la población y con una similitud alta a los casos esporádicos en personas mayores de 50 años (Pardo & Selman, 2021).

Las proteínas surfactantes, como SP-A2 y SP-C, muestran variantes en familias con FPI, y alteraciones en el gen ABCA3 afectan su progresión. Una variante en el promotor del gen mucina 5B (MUC5B), ubicada en el cromosoma 11, aumenta significativamente el riesgo de FPI, presente en el 34% de los casos familiares y el 38% de los casos esporádicos, comparado con el 9% en controles sanos (Cao et al., 2024).

Los genes relacionados con la función de la telomerasa como: TERT, RTEL1, TERC, DKC1 y TINF2, también son cruciales en esta enfermedad. Las variantes encontradas en estos genes dan como resultado la acortación de los telómeros, un factor que se encuentran en aproximadamente el 25% de los casos de FPI esporádica y el 15% de los familiares. Estudios han identificado variantes raras en RTEL1, que regulan la estabilidad de los telómeros, vinculadas a telómeros muy cortos y a la FPI (Cao et al., 2024).

Se debe destacar también que una gran parte de las mutaciones genética de carga familiar son aquellas involucradas en mutaciones de proteínas surfactantes y de componentes implicados en las maquinarias de la biología de los telómeros, lo cual en conjunto explicaría alrededor del 30% de los casos, el resto de las alteraciones en genes no se conocen a ciencia cierta (Pardo & Selman, 2021).

Otras investigaciones han resaltado genes adicionales asociados con la FPI, como es el caso de la A-Kinase Anchoring Protein 13 (AKAP12), relacionado con una mayor expresión de ARNm en pacientes con FPI. Además, también existen otras variantes menos comunes aun como Kinesin-12 (KIF-15), involucrada en la separación del huso durante la mitosis, que se asocia con una menor proliferación celular y mayor susceptibilidad a la FPI (Cao et al., 2024).

Estudios de asociación de todo el genoma han identificado loci adicionales, como FAM13A, DSP, MAD1L1, y otros, que contribuyen a la predisposición genética a la FPI. Una puntuación de riesgo poligénico (PRS), basada en miles de variantes comunes, ha demostrado ser útil para predecir el riesgo de FPI, proporcionando una herramienta adicional para comprender la predisposición genética a esta enfermedad (Cao et al., 2024). La tabla 1 muestra un resumen de los factores genéticos asociados al desarrollo de FPI.

Tabla 1*Factores genéticos en el desarrollo de Fibrosis Pulmonar Idiopática*

Variantes genéticas	
Producción de mucina	MUC5B MUC2
Adhesión célula-célula	DSP DPP9
Citocinas y factores de crecimiento	IL1RN IL8 IL4 TGF-B1
Mantenimiento de los telómeros	TERT OBFC1 TERC TINF2 DKC1
Respuesta inmune	TOLLIP TLR3
Regulación del ciclo celular	KIF15 MAD1L1 CDKN1A TP53
Ribonucleasa	RTEL1 PARN NAF1
Producción de surfactante	SFPTA1 SFPTA2 SFPTC ABCA3

Nota. MUC5B = gen que codifica la mucina 5B. MUC2 = gen de la mucina 2. DSP = gen de la desmoplaquia. DPP9 = gen de la dipeptidil-peptidasa 9. IL1RN = gen del antagonista del receptor de interleucina 1. IL8 = gen de la interleucina 8. IL4 = gen de la interleucina 4. TGF-B1= gen del factor de crecimiento transformante beta 1.

TERT = gen de la telomerasa transcriptasa reversa. OBFC1 = gen de la proteína 1 de unión a oligonucleótidos/oligosacáridos. TERC = componente de ARN de la telomerasa. TINF2 = gen de la proteína 2 de interacción con TRF1. DKC1 = gen de la disquerina. TOLLIP = gen de la proteína de interacción con TLR. TLR3 =

gen del receptor toll-like 3. KIF15 = gen de la proteína 15 de la familia de las quinesinas. MAD1L1 = gen 1 similar a MAD1. CDKN1A = gen del inhibidor 1A de quinasa dependiente de ciclina. TP53 = gen de la proteína p53. RTEL1 = gen de la helicasa RTEL1. PARN = gen de la poli(A)-ribonucleasa. NAF1 = gen del factor 1 asociado a la biogénesis de ribosomas. SFPTA1 = gen de la proteína A1 del surfactante pulmonar. SFPTA2 = gen de la proteína A2 del surfactante pulmonar. SFPTC = gen de la proteína C. ABCA3 = gen de la proteína transportadora ABC A3. Fuente: Elaboración propia

Contribuciones endoteliales en la fibrosis pulmonar idiopática

El daño inicial en FPI comienza en el epitelio, que está cercano al endotelio alveolar, separado solo por una membrana basal anormal. Esta interacción dañina puede desencadenar respuestas anómalas en el endotelio, contribuyendo al depósito de MEC, fibrosis y daño pulmonar. Aunque aún se debate si la señal inicial proviene del epitelio o del endotelio, las investigaciones sugieren un papel crucial de ambos. Las vías de señalización vascular afectadas en la FPI se están estudiando más a fondo, ofreciendo nuevas oportunidades terapéuticas, como agentes prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa (Ryerson & Ley, 2024).

Factores ambientales

- **Exposición al humo de tabaco y otras sustancias irritativas en exposiciones domésticas, laborales y por contaminación**

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar FPI aumenta en aquellas personas que se encuentran frecuentemente expuestas a vapores, polvos, gases y humo, específicamente aquellos que incluyen la limpieza de automóviles industriales, productores de leche y soldadores, en Reino Unido se mostró una mayor incidencia de fibrosis en áreas de industrialización lo que se relacionó con este dato en su etiopatogenia (Sack & Raghu, 2019).

Además, a partir de estudios realizados en diversos países entre los cuáles se encuentran: Estados Unidos, Japón, Suecia, sur de Europa, México, Egipto y Corea del Sur, se encontró un aumento de incidencia del riesgo a presentar FPI ante la inhalación de polvo metálico y polvo de madera, así como también se encontró una significación estadística ante la exposición a pesticidas, ganado, moho, polvo de piedra, pulidores de polvo de piedra y humo (Park et al., 2021).

Existen numerosos datos que relacionan la exposición laboral y doméstica de agentes irritantes con FPI pero los datos más frecuentes y consistentes concluyen en una exposición a polvo de metal y de madera (Sack & Raghu, 2019).

Con respecto a la contaminación, se ha demostrado que los gases de escape de diésel contribuyen a que se generen importantes efectos adversos sanitarios entre los que destaca la disminución en la función pulmonar por la generación de alteraciones en las proteínas globales secretadas en el pulmón humana mediadas por alérgenos, esto al provocar cambios epigenéticos aumenta la patogenicidad y contribuir al daño alveolar con una consecuente reparación desordenada (Sack & Raghu, 2019) (Mookherjee et al., 2018)

En relación al consumo de tabaco y posible relación con FPI un estudio realizado en la República de Corea encontró una asociación entre la exposición individual del dióxido de nitrógeno ocurrida en el hábito tabáquico y la mortalidad por FPI (Yoon et al., 2021). Esto en parte se podría deber al papel importante del humo del cigarrillo como promovedor de inflamación y remodelación pulmonar que puede provocar a largo plazo fibrosis (Dawod et al., 2020). Además de que se ha demostrado el tabaquismo provoca cambios celulares mediante reprogramación epigenética con una amplia desregulación de los microARN (miARNs) que provoca una sobreexpresión de genes diana (Pardo & Selman, 2021).

En la actualidad se ha modernizado el uso de cigarrillos electrónicos para regular la adicción a la nicotina como sustituto del hábito al cigarrillo tradicional, sin embargo un estudio murino ha demostrado que estos, especialmente los que contienen cierta cantidad de nicotina también pueden inducir a cambios en las proteínas pulmonares similares a las observadas en la fibrosis pulmonar y otras enfermedades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se sugiere que esto es provocado por un aumento en el riesgo de envejecimiento pulmonar prematuro (Scieszka et al., 2022).

▪ **Edad y sexo**

La FPI es más prevalente en el sexo masculino, quienes experimentan una aparición más temprana y una menor supervivencia que las mujeres, lo que sugiere que el sexo femenino actúa como factor protector. Esto se debe en parte a una mayor acumulación de estrógeno en mujeres, que tiene efectos antiinflamatorios. La investigación muestra que el estrógeno reduce la producción de factores inflamatorios. Una menopausia tardía, con menor exposición a estrógenos, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar FPI (Cao et al., 2024).

Debido al curso clínico variable de la FPI, estudios han intentado identificar factores que influyen la supervivencia. Los predictores de menor supervivencia al inicio del estudio incluyen edad avanzada (Ryerson & Ley, 2024). En grupos de edad \geq de 75 años las cifras de incidencia y

prevalencia son de 71 y 271 por 100.000 habitantes para los hombres y 67 y 266 por 100.000 para mujeres (Sack & Raghu, 2019).

- **Infecciones virales**

Las infecciones virales crónicas, como el virus del Epstein-Barr (VEB) y el virus de la hepatitis C, son factores de riesgo para la FPI. Se han encontrado proteínas y ADN del VEB en pacientes con FPI, aunque esto podría ser una correlación más que causalidad. Los pacientes con FPI, debido a la inmunosupresión, tienen mayor riesgo de infecciones virales (Pergolizzi et al., 2023).

La FPI y el COVID-19 comparten características en el desarrollo de la fibrosis pulmonar. En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) por COVID-19, la fibrosis pulmonar progresiva es común, aumentando con la duración de la enfermedad. Estudios sugieren que intervenciones antifibróticas tempranas son cruciales, se demuestra además que un porcentaje significativo de sobrevivientes desarrolla fibrosis pulmonar persistente (George et al., 2020).

- **Presencia de comorbilidades**

- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

Una cuestión importante que aún no se ha resuelto es determinar si la ERGE es un factor directo en la FPI o si simplemente es una consecuencia de esta, posiblemente debido a una disminución de la distensibilidad por la fibrosis. Estudios han planteado que la microaspiración relacionada con la ERGE podría causar una inflamación persistente en los pulmones, acelerando la progresión de la FPI. Las microlesiones repetidas en los tejidos epiteliales alveolares son el desencadenante de un proceso de reparación anómalo que promueve la fibrosis (Ruaro et al., 2022).

Los estudios manométricos de la función motora esofágica en pacientes con FPI no han mostrado patrones específicos de dismotilidad esofágica, y solo algunos estudios indican una mayor frecuencia de peristaltismo ineficaz. La prevalencia de ERGE en estos pacientes se estima mejor mediante la prueba de impedancia intraluminal multicanal-pH, que ha mostrado que los reflujos alcanzan con frecuencia el esófago proximal y pueden afectar el árbol pulmonar, con una eliminación de ácido más lenta (Ruaro et al., 2022).

Se ha sugerido que la FPI reduce la distensibilidad y elasticidad de los pulmones, lo que incrementa la presión negativa intratorácica durante la inspiración. Esta presión se transfiere a las estructuras mediastínicas incluyendo el esófago y sus esfínteres, resultando en un aumento de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y superior. Además, en enfermedades respiratorias como la FPI, existe un gradiente de presión a través del diafragma que puede facilitar estos mecanismos

de reflujo, especialmente durante la tos y las exacerbaciones respiratorias, y puede ser exacerbado por la hipoxia/hipercapnia, el uso de ciertos medicamentos como antiácidos y glucocorticoides, así como por los síndromes de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (Jain et al., 2022)

Una hipótesis alternativa sugiere que la presencia de *Helicobacter pylori* en el reflujo podría inducir fibrosis pulmonar al causar cambios inflamatorios en el parénquima pulmonar. En un estudio, la seroprevalencia de *H. pylori* se correlacionó con un deterioro funcional más severo en pacientes con FPI, aunque otros estudios no lograron encontrar ADN de *H. pylori* en biopsias pulmonares de estos pacientes. Contrariamente a estas observaciones conflictivas, estudios epidemiológicos han mostrado una asociación negativa entre la prevalencia de *H. pylori* y la gravedad de la ERGE, incluyendo el esófago de Barrett. Además, en estudios asiáticos, la terapia de erradicación de *H. pylori* se relacionó con un mayor riesgo de desarrollar ERGE de novo (Ghisa et al., 2019)

En un estudio se utilizaron bioinformáticos para identificar 71 genes diferencialmente expresados (DEG) comunes entre la FPI y la ERGE. Los DEG estaban principalmente relacionados con la matriz extracelular, el metabolismo y la respuesta inmunitaria. Se identificaron ocho genes centrales, de los cuales cinco (MMP1, POSTN, COL3A1, COL1A2 y COL1A1) fueron validados y encontrados regulados al alza en ambas enfermedades (Chen et al., 2023)

Estos cinco genes están implicados en la degradación y remodelación de la matriz extracelular y en procesos de adhesión celular. MMP1 está asociado con la lesión pulmonar crónica en la FPI y la progresión del adenocarcinoma esofágico en la ERGE; POSTN contribuye a la adhesión celular y la remodelación de la matriz extracelular, siendo un posible biomarcador para la FPI y la ERGE. Los genes de colágeno COL1A1, COL1A2 y COL3A1 están vinculados al desarrollo de la FPI y la regulación del microambiente inmunosupresor en la ERGE (Chen et al., 2023)

- **Diabetes mellitus (DM)**

Un extenso análisis combinado que abarcó dieciocho estudios y más de 26 millones de personas de diversas poblaciones reveló una asociación significativa entre la FPI y la DM. Los hallazgos sugieren que los individuos con FPI tienen 1.54 veces más probabilidades de padecer DM en comparación con aquellos sin FPI. Esta asociación es particularmente notable en pacientes con diabetes tipo 2, menos de 65 años, y se mantiene constante en todas las regiones geográficas del mundo, tanto en entornos hospitalarios como en poblaciones comunitarias. Si bien no se observó un impacto directo de la DM en el riesgo de desarrollar FPI, la prevalencia de DM entre los pacientes con FPI fue considerablemente mayor en Asia y América del Norte en comparación con

Europa. Estos resultados resaltan la importancia de una detección temprana y un manejo adecuado de la DM en pacientes con FPI, dado que un control glucémico estricto y la adopción de hábitos de vida saludables pueden mejorar la función pulmonar y la calidad de vida (Li et al., 2021)

Se encontró otro estudio que también demuestra que no hay evidencia de un efecto causal directo de la diabetes mellitus tipo 1 o 2, los niveles de glucosa en sangre, insulina en ayunas u obesidad en el desarrollo de la FPI, aunque inicialmente se observó un efecto positivo del índice de masa corporal que no se sostuvo en análisis más complejos, el estudio sugiere la posible existencia de mecanismos de interacción no lineales entre la diabetes y la FPI que los métodos actuales no logran capturar. La relación comorbida podría deberse a factores compartidos como el envejecimiento, el tabaquismo, la longitud de los telómeros y el uso de ciertos tratamientos, en lugar de efectos directos de una enfermedad sobre la otra, por lo que se requieren más investigaciones para comprender completamente esta asociación (Moss et al., 2023).

○ **Apnea obstructiva del sueño (AOS)**

Un factor de riesgo notablemente vinculado a la AOS en individuos con fibrosis pulmonar idiopática es el índice de masa corporal. Estudios previos han identificado consistentemente la obesidad o un IMC alto como factores de riesgo prevalentes para la AOS tanto la población general como en pacientes con FPI. La prevalencia de AOS es casi el doble en personas obesas o severamente obesas en comparación con aquellas con peso normal. El mecanismo detrás de esta asociación podría involucrar la deposición de grasa en sitios específicos, particularmente en los tejidos que rodean las vías respiratorias superiores, lo que reduce el lumen de las vías respiratorias y aumenta la susceptibilidad al colapso, predisponiendo así a los individuos a la apnea. Sin embargo, la relación entre la AOS y la obesidad es compleja; aunque la evidencia sugiere que la obesidad, incluida la obesidad visceral puede contribuir a la AOS, estudios recientes proponen que la AOS por sí misma podría llevar al aumento de peso (Wei et al., 2024)

Estudios demuestran que la AOS es común en pacientes con FPI. Sin embargo, el mecanismo exacto y la patogénesis de esta asociación aun no se entienden bien. Algunas hipótesis sugieren una relación bidireccional entre FPI y AOS, donde la disminución del volumen pulmonar en enfermedades restrictivas como la FPI puede reducir la estabilidad de las vías respiratorias superiores, y la AOS, caracterizada por hipoxemia intermitente, podría causar inflamación sistémica y daño tisular, contribuyendo a la fibrosis pulmonar (Confalonieri et al., 2022)

Un vínculo clave entre la FPI y la AOS es el umbral de arousal respiratorio (ArTH). El ArTH se define como el nivel de limitación del flujo de aire que precede los microdespertares en la AOS. Un ArTH bajo es común en la AOS y puede conducir a numerosos despertares, fragmentando el sueño y evitando que se alcancen etapas más profundas (Karuga et al., 2022). En el sueño superficial, con un alto índice de arousal, no se logra estabilizar adecuadamente la regulación respiratoria ni sincronizarla con la activación oportuna de los músculos dilatadores faríngeos. Esta desincronización entre el impulso del centro respiratorio y la función de los músculos faríngeos es crucial para prevenir el colapso de las vías respiratorias superiores durante la inspiración (Karuga et al., 2022)

De manera interesante, al igual que en la AOS, los pacientes con FPI también presentan un índice de arousal elevado. Esto podría ser un factor de riesgo para desarrollar AOS debido a la misma vía patológica de desincronización entre el centro respiratorio y los músculos faríngeos (Karuga et al., 2022).

○ **Obesidad**

La FPI se ve exacerbada por varios mecanismos relacionados con la lipotoxicidad y las adipocinas derivadas del tejido adiposo. Los ácidos grasos libres (FFA) elevados en los pulmones pueden inducir estrés en el retículo endoplásmico y apoptosis en las células epiteliales alveolares, activan vías inflamatorias y contribuyen a la síntesis de lípidos nocivos que promueven la inflamación y la resistencia a la insulina. La acumulación de lípidos en los macrófagos alveolares libera factores profibroticos como el TGF-B1, intensificando la fibrosis (Cheng et al., 2023).

Las adipocinas como la leptina, adiponectina, angiotensinogeno (AGT) y el inhibidor del activador del plasminogeno-1 (PAI-1) también juegan roles críticos en la FPI. La leptina activa el inflamósoma NLRP3 en los macrófagos, mientras que la adiponectina disminuye en la obesidad y tiene propiedades antiinflamatorias. El AGT y la angiotensina II inducen fibrosis a través de la vía TGF-B1/Smad2/3 y el PAI-1 contribuyen a la acumulación de matriz extracelular y activa macrófagos. Estos mecanismos resaltan la importancia de las adipocinas en la inflamación y fibrosis en la FPI (Cheng et al., 2023)

En un estudio observacional retrospectivo de dos cohortes, en comparación con los individuos con un peso por debajo del rango saludable, aquellos con sobrepeso (IMC entre 25 y 29 kg/m²) presentaron un riesgo de mortalidad significativamente menor, con una reducción del 48% (Hazard ratio de 0,52; p <0,001). De manera similar, los participantes con obesidad (IMC superior a 30

kg/m²) también mostraron una disminución notable en el riesgo de mortalidad al año, con una reducción del 45% (hazard ratio de 0,55; p <0,001) en comparación con el grupo de peso inferior al normal (Harrison, 2022)

○ **Hipertensión pulmonar (HP)**

Los mecanismos detrás de la HP y la FPI no se comprenden completamente y su relación necesita mas investigación . Tradicionalmente, se ha atribuido la HP en la FPI a la destrucción del parénquima pulmonar y la vasoconstricción hipoxica, pero ahora se sabe que la remodelación vascular y el deterioro endotelial también juegan un papel importante e independiente de la hipoxia. Estudios recientes sugieren que la disfunción endotelial, el desequilibrio angiogenico y las anomalías genéticas y moleculares contribuyen a la remodelación vascular en la FPI. Modelos animales y estudios genéticos han identificado vías como VEGF y BMP2-TGF- β que influyen en la fibrosis y la remodelación vascular, sugiriendo que restaurar su equilibrio podría ser una estrategia terapéutica prometedora (Piccari et al., 2023)

La hipoxia alveolar en la FPI provoca vasoconstricción pulmonar hipoxica (VPH) para mantener el equilibrio ventilación/perfusión. En pacientes con FPI y HP, el aumento de áreas hipoxicas y la remodelación vascular impulsada por citoquinas y factores de crecimiento elevan la presión arterial pulmonar (PPA). Aunque vasodilatadores como sildenafil puede mantener la homeostasis y mejorar la tolerancia a ejercicio, la VPH continua puede inducir remodelación vascular y aumentar la PPA. La relación entre HP y FPI se complica por la necesidad de equilibrar la oxigenación y la vasoconstricción, junto con otros mecanismos vasculares (Sakao et al., 2019)

Un estudio de 25.241 personas procedentes de Corea Del Sur observó la incidencia de diversas características en pacientes con FPI, además incluyó 75.723 controles de personas sin FPI.

Tabla 2

Características de una población con FPI incluidas en el estudio y aquellas que se sometieron al Programa Nacional de Detección Sanitaria

Características de la población total incluida en el estudio	Pacientes con FPI n (%)
Total	25.241
Masculino	15.864 (63)
Diabetes mellitus	5154 (20)
Características de las personas que se sometieron al Programa Nacional de Detección Sanitaria	
Total	12140
Masculino	8067 (66)
Residencia urbana	5337 (44)

Índice de masa corporal	23.8 (3.2)
Ejercicio regular	2365 (20)
Consumo de alcohol	884 (7)
Fumadores (Paquetes por año)	
Ninguno	6197 (51)
<10	1069 (9)
≤10 - <20	1209 (10)
≤20 - <30	1177 (10)
≥30	2488 (20)
Hipertensión arterial	4855 (40)
Diabetes Mellitus	2283 (19)
Dislipidemia	3485 (29)

*Nota. Adaptado de "Risk of cancer incidence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study" Lee, H. Y., Lee, J., Lee, C. H., Han, K., & Choi, S. M. (2021), *Respirology*, 26(2), 180–187.*

<https://doi.org/10.1111/RESP.13911>

Discusión

La FPI una enfermedad pulmonar intersticial crónica y progresiva, cuya etiopatogenia sigue siendo compleja e incierta. Este artículo de revisión proporciona un análisis actualizado y una visión general integral de los múltiples factores y mecanismos patogénicos que se ha demostrado intervienen en diversa medida en la progresión de esta enfermedad. Un aspecto clave destacado por varios autores es el papel fundamental que desempeña el daño epitelial alveolar inicial y el subsiguiente agotamiento de las células alveolares tipo II. Los autores Parimon et al. Confalonieri et al. coinciden en que este factor tiene una gran influencia en el desencadenamiento de esta patología, lo cual concuerda con la idea de Hadjicharalambous & Lindsay de que la FPI podría originarse, en parte, por la generación de microlesiones repetitivas que ocasionan una respuesta atípica en el epitelio alveolar, con la activación, reclutamiento y proliferación inadecuada de fibroblastos.

Otro punto importante analizado es la contribución de la inflamación y los factores genéticos. La revisión destaca el papel de las células inmunitarias innatas y adaptativas, como macrófagos alveolares, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T y B, en la inducción de una respuesta inmunitaria profibrótica. Los autores Shenderov et al. Xu et al. relatan el papel de estas células en la secreción de mediadores profibróticos, mientras que otros autores como Sack & Raghu Pardo & Selman proporcionan información sobre las variantes genéticas más relevantes identificadas hasta el momento, destacando la presencia de alteraciones en las proteínas surfactantes como SP-A2 y

SP-C y componentes relacionados con la función de los telómeros. Esta información genética detallada podría facilitar un mejor diagnóstico y una estratificación de riesgos más precisa en el futuro.

Por último, un punto de análisis destacado es la importancia de los factores ambientales y las comorbilidades como desencadenantes o contribuyentes al desarrollo de la enfermedad. Para ello, se proporciona evidencia que respalda la asociación entre la exposición al humo de tabaco, vapores, polvos y gases irritantes con un mayor riesgo de FPI.

En el apartado de sustancias nocivas, los autores Sack & Raghu formulan que los agentes involucrados en la patogenia incluyen la exposición a vapores, polvos, gases y humo, con especificidad en aquellos relacionados con la limpieza de automóviles industriales, productores de leche y soldadores, según diversos estudios realizados en el Reino Unido. Destacan que los agentes irritantes en el ámbito laboral de mayor riesgo son el polvo de metal y de madera. Por otra parte, los autores Park et al. mencionan que, con una menor significancia estadística, también podrían estar implicadas la exposición a pesticidas, ganado, moho y polvo de piedra. Ambos autores concuerdan en que esta implicación de agentes contaminantes se debería a que producen alteraciones epigenéticas que contribuyen al daño alveolar y ocasionan una respuesta alveolar inadecuada.

Factores como el sexo, edad, infecciones virales y comorbilidades metabólicas, respiratorias y vasculares interactúan complejamente en la patogenia de la FPI. Esta patología exhibe una mayor prevalencia e inicio más temprano en el sexo masculino, con una menor supervivencia en comparación con las mujeres, lo que sugiere un efecto protector del estrógeno. La edad avanzada es un predictor de menor supervivencia. Las infecciones virales crónicas como el virus de Epstein Barr y a hepatitis C son factores de riesgo, al igual que la enfermedad por COVID-19, que compare características fibróticas pulmonares. Entre las comorbilidades destaca la ERGE, donde la microaspiración podría causar inflamación pulmonar persistente y progresión de la FPI. Se han identificado genes diferencialmente expresados comunes relacionados con la remodelación de la matriz extracelular, el metabolismo y la respuesta inmune.

La AOS es común en FPI, con una relación bidireccional hipotética vinculada al umbral de arousal respiratorio y la desincronización de los músculos faríngeos. La obesidad exacerba la FPI a través de la lipotoxicidad, con ácidos grasos libres induciendo estrés en las células alveolares y adipocinas como leptina, adiponectina, angiotensinógeno y PAI-1 promoviendo inflamación y fibrosis.

La hipertensión pulmonar en FPII involucra disfunción endotelial, desequilibrio angiogénico y anomalías genético-moleculares que contribuyen a la remodelación vascular, además de la vasoconstricción hipóxica.

El enfoque del papel de las comorbilidades en relación con la FPI es valioso, pues permite reconocer la naturaleza multifactorial de la enfermedad y la importancia de abordar los factores de riesgo modificables. Sin embargo, en cuanto a esta revisión bibliográfica, se tienen ciertas limitaciones en su desarrollo, entre las cuales se encuentra la falta de información sobre la prevalencia de los factores ambientales y genéticos para corroborar la importancia e influencia de estos cofactores en el desarrollo de la enfermedad. Si se tuviera mayor información a nivel mundial, se podría generar un mayor enfoque sobre cuáles son los factores más predisponentes para contraer esta enfermedad y, por lo tanto, los factores más importantes a tener en cuenta en relación con el tratamiento en años posteriores.

Además, si bien se discute acerca de los mecanismos patogénicos generales relacionados con las vías de señalización molecular, podría haberse profundizado más en estos detalles moleculares y las interacciones entre estas vías. Abordar con mayor detalle estos aspectos brindaría una comprensión más completa de los procesos subyacentes a nivel molecular.

En cuanto a las direcciones futuras, sería valioso explorar más a fondo las interacciones entre los diferentes factores de riesgo y su posible sinergia en la progresión de la FPI. Comprender mejor estas interacciones complejas podría conducir a enfoques terapéuticos más específicos y personalizados.

Otra área prometedora para futuras investigaciones es el papel de los factores epigenéticos, como las modificaciones del ADN y las alteraciones en los patrones de expresión de microARN, en la patogénesis de la FPI. Comprender estos mecanismos reguladores podría revelar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales. Adicionalmente, sería relevante profundizar en el impacto a largo plazo de las infecciones virales, como COVID-19, en el desarrollo de fibrosis pulmonar. Dada la magnitud de la pandemia y las evidencias que sugieren un vínculo entre COVID-19 y la fibrosis pulmonar, analizar este aspecto con mayor detalle podría aportar información valiosa para el manejo y prevención de complicaciones fibróticas en pacientes que han padecido esta infección viral.

En conclusión, este artículo de revisión proporciona una síntesis exhaustiva y actualizada de los numerosos factores etiológicos y mecanismos patogénicos implicados en la fibrosis pulmonar

idiopática. Al resaltar los avances recientes en áreas como la genética, los factores ambientales y las comorbilidades, la revisión contribuye significativamente a una comprensión más integral de esta enfermedad compleja. Si bien se identifican algunas limitaciones, la revisión sienta las bases para futuras investigaciones que aborden las lagunas de conocimiento restantes y exploren enfoques terapéuticos más específicos y efectivos para los pacientes con FPI.

Referencias

1. Benegas Urteaga, M., Ramírez Ruz, J., & Sánchez González, M. (2022). Fibrosis pulmonar idiopática. *Radiología*, 64, 227–239. <https://doi.org/10.1016/J.RX.2022.10.009>
2. Cao, J., Ma, Y., Zhao, W., & Feng, C. (2024). Age at menarche and idiopathic pulmonary fibrosis: a two-sample mendelian randomization study. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12890-024-02936-8/FIGURES/2>
3. Chen, P., Xie, L., Ma, L., Zhao, X., Chen, Y., & Ge, Z. (2023). Prediction and analysis of genetic effect in idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux disease. <https://doi.org/10.1049/syb2.12081>
4. Cheng, X., Jiang, S., Pan, B., Xie, W., & Meng, J. (2023). Ectopic and visceral fat deposition in aging, obesity, and idiopathic pulmonary fibrosis: an interconnected role. *Lipids in Health and Disease* 2023 22:1, 22(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/S12944-023-01964-3>
5. Confalonieri, P., Volpe, M. C., Jacob, J., Maiocchi, S., Salton, F., Ruaro, B., Confalonieri, M., & Braga, L. (2022). Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells*, 11(13). <https://doi.org/10.3390/CELLS11132095>
6. Dawod, Y. T., Cook, N. E., Graham, W. B., Madhani-Lovely, F., & Thao, C. (2020). Smoking-associated interstitial lung disease: update and review. *Expert review of respiratory medicine*, 14(8), 825–834. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1766971>
7. George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(8), 807. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)

8. Ghisa, M., Marinelli, C., Savarino, V., & Savarino, E. (2019). Idiopathic pulmonary fibrosis and GERD: links and risks. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 1081. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S184291>
9. Hadjicharalambous, M. R., & Lindsay, M. A. (2020). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS21020524>
10. Harrison, P. (2022, enero 11). Factores que predicen riesgo de mortalidad en enfermedad pulmonar intersticial. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908375>
11. Jain, N. K., Khedr, A., Mushtaq, H. A., Bartlett, B., Lanz, A., Zoesch, G., Welle, S., Yadav, S., Koritala, T., Jain, S., Tekin, A., Adhikari, R., Korsapati, A. R., Chand, M., Pattan, V., Bansal, V., Rabaan, A., Lal, A., Bawaadam, H. S., ... Khan, S. A. (2022). Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 30, 37–39. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.102464>
12. Karuga, F. F., Kaczmarek, P., Szmyd, B., Białasiewicz, P., Sochal, M., & Gabryelska, A. (2022). The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17). <https://doi.org/10.3390/JCM11175008/S1>
13. Lee, H. Y., Lee, J., Lee, C. H., Han, K., & Choi, S. M. (2021). Risk of cancer incidence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study. *Respirology*, 26(2), 180–187. <https://doi.org/10.1111/RESP.13911>
14. León-Román, F., Valenzuela, C., & Molina-Molina, M. (2022). Fibrosis pulmonar idiopática. *Medicina Clínica*, 159(4), 189–194. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2022.02.020>
15. Li, C., Xiao, Y., Hu, J., Hu, Z., Yan, J., Zhou, Z., & Mei, Z. (2021). Associations Between Diabetes and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Study-level Pooled Analysis of 26 Million People. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(11), 3367–3380. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB553>
16. Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. (2023). Atlas de histología vegetal y animal. .
17. Mookherjee, N., Piyadasa, H., Ryu, M. H., Rider, C. F., Ezzati, P., Spicer, V., & Carlsten, C. (2018). Inhaled diesel exhaust alters the allergen-induced bronchial secretome in

- humans. *European Respiratory Journal*, 51(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01385-2017>
18. Moss, S., Stewart, I., Minelli, C., Leavy, O., Allen, R., Wain, L., Jenkins, R., Shiel, M., Basil, M., Graham, L., Murtagh, E., & Minnis, P. (2023). P192 Assessing causal relationships between type 2 diabetes and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 78(Suppl 4), A225–A226. <https://doi.org/10.1136/THORAX-2023-BTSABSTRACTS.342>
 19. Pardo, A., & Selman, M. (2021). The interplay of the genetic architecture, aging, and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 64(2), 163–172. https://doi.org/10.1165/RCMB.2020-0373PS/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
 20. Parimon, T., Yao, C., Stripp, B. R., Noble, P. W., & Chen, P. (2020). Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/IJMS21072269>
 21. Park, Y., Ahn, C., & Kim, T. H. (2021). Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81591-z>
 22. Pergolizzi, J. V., LeQuang, J. A., Varrassi, M., Breve, F., Magnusson, P., & Varrassi, G. (2023). What Do We Need to Know About Rising Rates of Idiopathic Pulmonary Fibrosis? A Narrative Review and Update. *Advances in Therapy*, 40(4), 1334–1346. <https://doi.org/10.1007/S12325-022-02395-9/FIGURES/1>
 23. Phan, T. H. G., Paliogiannis, P., Nasrallah, G. K., Giordo, R., Eid, A. H., Fois, A. G., Zinellu, A., Mangoni, A. A., & Pintus, G. (2021). Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 78(5), 2031. <https://doi.org/10.1007/S00018-020-03693-7>
 24. Piccari, L., Allwood, B., Antoniou, K., Chung, J. H., Hassoun, P. M., Nikkho, S. M., Sagar, R., Shlobin, O. A., Vitulo, P., Nathan, S. D., & Wort, S. J. (2023). Pathogenesis, clinical features, and phenotypes of pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's Innovative Drug Development Initiative - Group 3 Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation*, 13(2). <https://doi.org/10.1002/PUL2.12213>

25. Ruaro, B., Pozzan, R., Confalonieri, P., Tavano, S., Hughes, M., Matucci Cerinic, M., Baratella, E., Zanatta, E., Lerda, S., Geri, P., Confalonieri, M., & Salton, F. (2022). Gastroesophageal Reflux Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Viewer or Actor? To Treat or Not to Treat? *Pharmaceuticals* 2022, Vol. 15, Page 1033, 15(8), 1033. <https://doi.org/10.3390/PH15081033>
26. Ryerson, C., & Ley, B. (2024, abril 23). Prognosis and monitoring of idiopathic pulmonary fibrosis - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-monitoring-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrosis%20pulmonar%20idiopatica&source=search_result&selectedTitle=4%7E128&usage_type=default&display_rank=4#H1388840836
27. Sack, C., & Raghu, G. (2019). Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *European Respiratory Journal*, 53(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.01699-2018>
28. Sakao, S., Tanabe, N., & Tatsumi, K. (2019). Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and the Diffusing Capacity in Pulmonary Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of the American Heart Association*, 8(16). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013310>
29. Scieszka, D., Byrum, S. D., Mackintosh, S. G., Madison, M., Knight, J., Campen, M. J., & Kheradmand, F. (2022). Subchronic Electronic Cigarette Exposures Have Overlapping Protein Biomarkers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 67(4), 503–506. https://doi.org/10.1165/RCMB.2021-0482LE/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
30. Shenderov, K., Collins, S. L., Powell, J. D., & Horton, M. R. (2021). Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(2). <https://doi.org/10.1172/JCI143226>
31. Velasco-Álvarez, D., Alonso, I. J., Bobillo, J. R., & Oriol, A. J. (2022). Neumonías intersticiales idiopáticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(64), 3769–3780. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2022.09.011>
32. Wei, C. R., Jalali, I., Singh, J., Nagaraj, A., Dari, M. A., Gdey, M. M., Bai, M., & Palleti, S. K. (2024). Exploring the Prevalence and Characteristics of Obstructive Sleep Apnea

Among Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. <https://doi.org/10.7759/cureus.54562>

33. Xu, Y., Lan, P., & Wang, T. (2023). The Role of Immune Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina*, 59(11). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA59111984>
34. Yoon, H. Y., Kim, S. Y., Kim, O. J., & Song, J. W. (2021). Nitrogen dioxide increases the risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 57(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01877-2020>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).