

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de citoquinas circulantes en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en Bogotá

Fecha de recepción:
18 de febrero de 2025.
Fecha de aprobación:
12 de agosto de 2025.

Evaluation of circulating cytokines in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Bogota / Avaliação de citocinas circulantes em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em Bogotá

Brayan Leonardo Mesa-Gallo¹, Nicolás Lalinde Ruiz², Óscar Mauricio Rodríguez-Bohórquez², Yubely Rico-Puentes¹, Mauricio González-García³, Carlos Alberto Parra-López², Ivon Johanna Rodríguez-Rodríguez⁴.

Forma de citar este artículo:

Mesa-Gallo BL, Lalinde Ruiz N, Rodríguez-Bohórquez OM, Rico-Puentes Y, González-García M, Parra-López CA, Rodríguez-Rodríguez IJ. Evaluación de citoquinas circulantes en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en Bogotá. Med UPB. 2026;45(1):-
DOI:10.18566/medupb.v45n1.a04

- ¹ Semillero de Inmunología y Fisiología en Fisioterapia, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia
- ² Laboratorio de Inmunología y Medicina Traslacional, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia
- ³ Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia
- ⁴ Departamento de Movimiento Corporal Humano, Grupo de profundización en Kinesiterapia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Dirección de correspondencia:
Ivon Johana Rodríguez Rodríguez. Correo electrónico: ijrodriguez@unal.edu.co

RESUMEN

Objetivo: identificar cambios en la concentración de citoquinas en el plasma de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y controles sanos residentes en Bogotá.

Métodos: obtención de muestras de sangre periférica de 13 pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de FPI y 13 sujetos como contrapartes sanas. Se realizó separación de plasma y se conservó a -20 °C. Se midieron citoquinas mediante el Human TH1/TH2 Cytometric Bead Array (CBA). Este proyecto recibió la aprobación del comité de ética e investigación de la Fundación Neumológica Colombiana.

Resultados: los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) mostraron un incremento de citoquinas como IL-4, IFN- γ e IL-6 en comparación con adultos mayores sanos.

Conclusiones: el *inflammaging* se ha asociado con el desarrollo y coexistencia de diversas enfermedades crónicas no transmisibles que tienen más incidencia después de los 65 años. Se conoce la participación de la inmunidad adaptativa en la patogenia de la FPI como consecuencia en la respuesta de linfocitos Th1/Th2. La estimulación por IL-4 favorece el cambio de fenotipo a macrófagos M2 y a células Th2 junto con la estimulación de ambientes profibróticos por parte de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2).

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Citocinas; Senescencia celular; Inmunosenescencia; Fenotipo secretor asociado a la senescencia.

ABSTRACT

Objective: To identify changes in cytokine concentration in the plasma of patients with IPF and healthy controls residing in Bogotá.

Methods: Peripheral blood samples were taken from 13 patients over 60 years old with a diagnosis of IPF and 13 healthy counterparts. Plasma separation was performed and stored at -20°C. Cytokines were measured using the Human TH1/TH2 Cytometric Bead Array (CBA). This work was approved by the ethics and research committee of the Fundación Neumológica Colombiana.

Results: Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) showed increased levels of cytokines such as IL-4, INF- γ and IL-6 compared to healthy older adults.

Conclusions: Inflammaging has been associated with the development and coexistence of multiple non-communicable chronic diseases that have a higher incidence after the age of 65. The involvement of adaptive immunity in the pathogenesis of IPF has been described as an imbalance in the Th1/Th2 lymphocyte response. IL-4 stimulation favors the phenotypic shift to M2 macrophages and Th2 cells, along with the promotion of pro-fibrotic environments by Innate lymphoid cells type 2 (ILC-2).

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Cytokines; Cellular Senescence; Immunosenescence; Senescence-Associated Secretory Phenotype.

RESUMO

Objetivo: Identificar alterações nas concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática e controles saudáveis residentes em Bogotá.

Métodos: Amostras de sangue periférico foram obtidas de 13 pacientes com mais de 60 anos de idade diagnosticados com FPI e 13 controles saudáveis. O plasma foi separado e armazenado a -20 °C. As citocinas foram medidas utilizando o Human TH1/TH2 Cytometric Bead Array (CBA). Este projeto recebeu aprovação do comitê de ética em pesquisa da Fundação Colombiana de Pneumologia.

Resultados: Pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) apresentaram níveis aumentados de citocinas como IL-4, IFN- γ e IL-6 em comparação com idosos saudáveis.

Conclusões: A inflamação crônica associada ao envelhecimento (inflammaging) tem sido relacionada ao desenvolvimento e à coexistência de diversas doenças crônicas não transmissíveis, que apresentam maior incidência após os 65 anos de idade. O envolvimento da imunidade adaptativa na patogênese da fibrose pulmonar idiopática (FPI) é conhecido, especificamente na resposta linfocitária Th1/Th2. A estimulação por IL-4 promove a mudança fenotípica para macrófagos M2 e células Th2, juntamente com a estimulação de ambientes profibróticos por células linfoides inatas do tipo 2 (ILC-2).

Palavras-chave: Fibrose pulmonar idiopática; Citocinas; Senescência celular; Imunosensescência; Fenótipo secretor associado à senescência.

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, Colombia ha experimentado un notable crecimiento demográfico, económico y social. Las políticas de desarrollo humano y bienestar integral de Colombia están siendo aplicadas en el marco de vidas más longevas¹. Estos cambios en las dinámicas poblacionales sitúan a la población adulta mayor como población en riesgo de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles e infecciones de diversa índole².

Para el 2050 se proyecta un aumento de la población global y, en el caso de Colombia, se tiene la expectativa de que la proporción de mayores de 60 años pase del 14% al 24,7%¹, lo cual generará que el índice de envejecimiento (“relación entre personas de 60 años o más y la población menor de 15 años”) pase de 62,5 adultos mayores por cada 100 personas menores que había en el 2022 a 115 por cada 100 en el 2050^{1,3}.

El envejecimiento encamina a las células a un estado de senescencia, caracterizado por un perfil inflamatorio atípico. Además, promueve maladaptaciones celulares que en presencia de factores de riesgo pueden desencadenar una enfermedad^{4,5}. Se ha descrito que el fenotipo senescente no sólo compromete las células estromales o parenquimatosas, sino también al sistema inmunológico.

Con la senescencia inmune (inmunosenescencia) se ve comprometida la capacidad del sistema inmune para responder a los agentes infecciosos, así como de inmunovigilancia que es necesaria para remover células no funcionales, en mal estado o senescentes⁶⁻⁸. La reducción en la inmunovigilancia y el envejecimiento, genera que

estas células se acumulen y alteren toda la homeostasis del ser humano, y esto favorece el remodelamiento patológico, la fibrosis de los tejidos, la susceptibilidad a infecciones y la aparición de enfermedades⁹.

La inmunosenescencia resulta en el deterioro de las barreras epiteliales de diversos órganos, incluidos los pulmones, lo cual genera una mayor susceptibilidad en los adultos mayores para adquirir infecciones respiratorias⁸. Si bien, aunque no hay un consenso en la respuesta fisiopatológica de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), las últimas investigaciones sitúan a la respuesta inflamatoria crónica de bajo grado (*inflammaging*) producto de la inmunosenescencia, como uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad⁹.

En Bogotá, el deterioro de la calidad del aire, el aumento excesivo de material particulado, el clima y otras variables, favorecen la aparición de diversas enfermedades respiratorias¹⁰. Una de ellas es la FPI, que ocupa el 45% de todas las enfermedades intersticiales pulmonares en el adulto mayor y presenta una incidencia de 93 personas por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 494 personas por cada 100.000 habitantes en adultos mayores de 65 años⁴. Además, el pronóstico vital de la FPI es muy bajo, siendo de 2 a 3 años posterior al diagnóstico⁹.

Entre los factores de riesgo más estudiados se encuentra el envejecimiento acelerado y la inmunosenescencia. Ambos procesos promueven un estado de inflamación crónica de bajo grado que resulta en la liberación de citoquinas proinflamatorias circulantes, entre las que se destacan IL-6, TNF- α , IFN- γ . Adicionalmente, las células senescentes liberan un conjunto de

moléculas conocido como fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) el cual contiene citoquinas, factores de transcripción, microARN, factores de crecimiento y proteasas, que retroalimentan el perfil inflamatorio^{4,7}. Estas moléculas circulantes generan una interacción con los fibroblastos senescentes del parénquima pulmonar y ocasionan una respuesta inflamatoria que, después, se ve comprometida por una activación sostenida del fenotipo reparador y da como resultado la FPI^{4,9,11} (Figura 1).

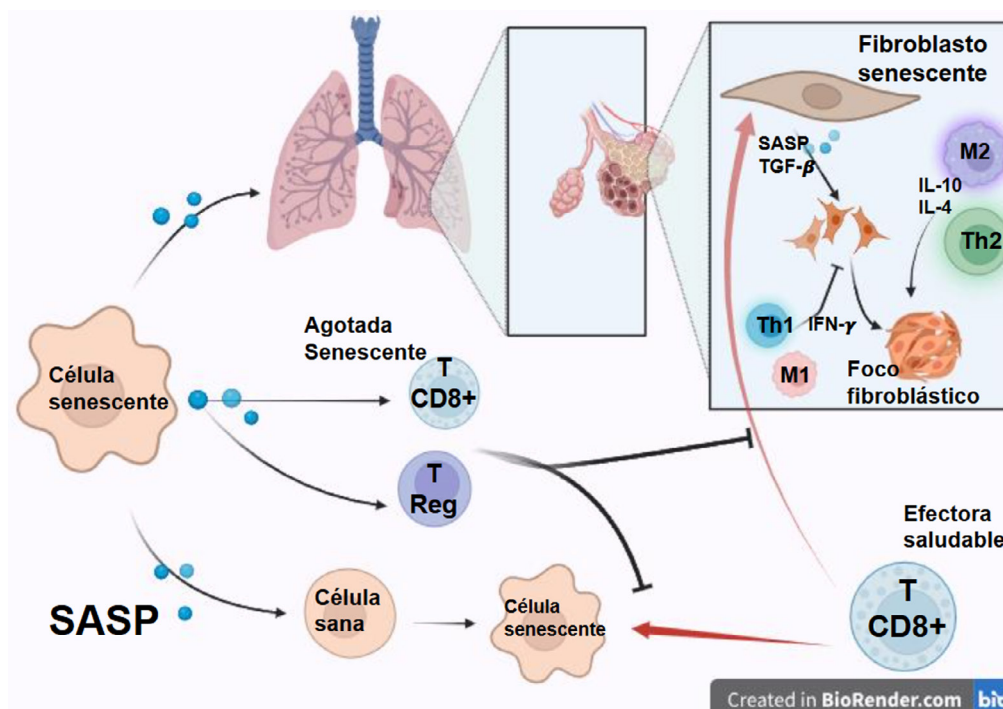
Las células senescentes tienen la capacidad de comunicarse de forma paracrina y autocrina con células de otros órganos y sistemas. Esto se ve reflejado en la comunicación que tienen a través del SASP con células que se encuentran sanas y que, debido a su estimulación, pasan a un fenotipo senescente. Durante las primeras fases, las células citotóxicas como los linfocitos T CD8⁺ tienen la capacidad de reconocer estas células senescentes y eliminarlas. No obstante, por la estimulación sostenida producto del SASP, se produce un estado de agotamiento o senescencia que imposibilita su acción citotóxica. Por otro lado, la estimulación con SASP sobre los linfocitos T reguladores genera un aumento de estos. Los fibroblastos senescentes en el pulmón estimulan el reclutamiento y cambio de fenotipo a miofibroblastos con una formación de focos fibroblásticos capaces de aumentar la deposición de colágeno y matriz extracelular. En toda esta respuesta, se destacan citoquinas que pueden estimular a células

del sistema inmune innato como los macrófagos a diferenciarse a un fenotipo inmuno-reparador (M2) o al sistema inmune adaptativo como los linfocitos T CD4⁺ a diferenciarse a un fenotipo inmuno-reparador (Th2).

Las células epiteliales alveolares de tipo II senescentes promueven respuestas fibróticas a través del reclutamiento y la activación de células fibroproliferativas mediado por la comunicación paracrina del SASP¹¹. Este efecto produce una deposición de matriz extracelular y colágeno que genera focos fibroblásticos y áreas fibróticas proximales en el parénquima pulmonar normal⁹. No obstante, la FPI es una enfermedad con etiología y fisiopatología poco dilucidada⁴. Los conocimientos actuales acerca del desarrollo de la enfermedad se basan en identificar cambios en los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la aparición y avance de la fibrosis. Estos cambios se manifiestan por la expresión de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de quimiotaxis en el pulmón^{12,13}.

Heukels *et al.* han estudiado la asociación de diversas citoquinas y quimiocinas con el estado de gravedad de la enfermedad, y han analizado biomarcadores en el lavado broncoalveolar y el esputo de los pacientes con FPI⁹. Otros estudios más recientes como los de Sivakumar *et al.* muestran una amplia gama de quimiocinas que participan en la señalización, activación y migración de células inmunitarias, lo cual brinda información acerca

Figura 1. Participación de la inmunosenescencia y el inflammaging en la FPI (Elaboración propia, usando BioRender).



de la concentración de estas quimiocinas en el tejido pulmonar (*in situ*) y en plasma¹⁴.

La exploración de biomarcadores es una herramienta que aún está en desarrollo y se espera que esta información pueda usarse para diagnóstico y/o tratamiento, así como para dilucidar su patogénesis y cómo esta afecta al individuo¹⁵.

El objetivo del presente estudio fue identificar los cambios entre la concentración de citoquinas en el plasma de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y controles sanos en población colombiana que residen en Bogotá.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo con análisis exploratorio de diferencias entre subgrupos en el que se recopiló información de 26 sujetos. Grupo FPI los cuales fueron reclutados en la Fundación Neumológica Colombiana (FNC) y en el grupo control, que fue invitado a participar en el estudio.

Población y tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomaron como referencia los datos del estudio de Galati *et al.* (2014), que demostró diferencias significativas en las poblaciones de células T reguladoras en sangre periférica entre pacientes con FPI y sujetos control¹⁶. Con un nivel de confianza del 95 % y una potencia estadística del 90 %. Se estimó un tamaño de muestra de 26 sujetos: 13 pacientes con FPI y 13 controles.

El grupo de FPI consistió en pacientes de base hospitalaria que se encontraban en la base de datos de la FNC. Se incluyeron sujetos de ambos sexos, con 60 años de edad o más, con diagnóstico definitivo de FPI según la “Guía de Diagnóstico Médico” de la FNC y la Fundación Cardioinfantil. No hicieron parte del estudio pacientes con otras enfermedades pulmonares (EPOC, asma, tuberculosis), cáncer no tratado, en recaída o con tratamiento activo, ni aquellos que se hubieran sometido a trasplante pulmonar, emplearan inmunosupresores o presentaran inestabilidad clínica durante las últimas 8 semanas, definida por hospitalizaciones, exacerbaciones o cambios agudos en diabetes.

El grupo control consistió en sujetos sanos a los cuales se les invitó a participar del estudio. Se incluyeron sujetos de ambos sexos con 60 años de edad o más. No hicieron parte del estudio aquellos sujetos que tuvieran enfermedades activas o trastornos pulmonares, así como aquellos que tuviesen condición de obesidad y cambios agudos en diabetes.

Materiales

Para el proceso de centrifugado se utilizó una centrifuga con rotor de ángulo libre Thermo Scientific ST 16R. Se utilizaron crioviales estériles de 2 ml Simport para recolectar el plasma que posteriormente se almacenó a -20 °C. Para realizar el análisis de la concentración de citoquinas se utilizó el kit Human Th1/Th2 Cytometric Bead Array (CBA) (BD Biosciences) y un citómetro de flujo FACS Aria II (BD Biosciences). El análisis de los datos se llevó a cabo usando el programa FlowJo (plugin CBA) y el análisis estadístico y gráfico se elaboró en GraphPad Prism (v.10.2.1).

Actividades y procedimientos

Se tomaron muestras de sangre periférica con previa asepsia y antisepsia de 13 pacientes con FPI y 13 contrapartes sanas posterior a consulta de neumología. Este procedimiento fue realizado por personal de la FNC. Después, el grupo de Inmunología & Medicina Tradicional (I&MT) realizó el transporte de las muestras al Laboratorio de Equipos Comunes (LEC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, para su procesamiento.

Para la separación del plasma, congelamiento y descongelamiento se usaron los protocolos del grupo de I&MT, los cuales requieren de aplicación de prácticas de nivel 2 de bioseguridad.

Las muestras se llevaron a centrifugar a temperatura ambiente a 700 x g durante 10 minutos, sin freno. Se recolectó el plasma en crioviales y se llevaron a los congeladores del LEC, conservando las muestras a una temperatura de -20 °C.

Una vez se contó con todas las muestras, se sacaron las gradillas que contenían los crioviales y se expusieron a temperatura ambiente para procesar las muestras.

Procesamiento de muestras

Una vez descongeladas las muestras, se siguió el protocolo para la medición de citoquinas del kit “Human Th1/Th2 Cytometric Bead Array (CBA) (BD Biosciences)”. Las muestras se procesaron en un citómetro FACS Aria II (BD Biosciences) siguiendo los protocolos de uso del citómetro de flujo del grupo de I&MT.

Análisis estadísticos

Se realizó un análisis univariado de las variables recolectadas. Para las variables cuantitativas, se emplearon medidas de tendencia central; y para las variables cualitativas, se determinaron frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar la diferencia en las variables continuas

entre sujetos con FPI y controles, se usó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % y un alfa del 5 %.

Aspectos éticos

Este proyecto de investigación se desarrolló de acuerdo con lo estipulado en las normas de “Buenas prácticas clínicas”, bajo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki (versión 2013) “Principios éticos para la investigación médica en seres humanos”. De acuerdo con la resolución No. 008430 de 1993, por la cual se establecen las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, este estudio se clasifica como “investigación con riesgo mínimo” (cap. I, art. 11b).

Los objetivos, métodos, riesgos, beneficios y alcances del proyecto se explicaron a los participantes, se resolvieron todas las dudas y se les dio una copia del consentimiento informado, previo a la participación voluntaria en la investigación. Se mantuvo la confidencialidad de todos los sujetos en el estudio, reemplazando sus nombres por códigos numéricos asignados únicamente para fines de la investigación. Los participantes no recibieron ningún tipo de bonificación o recompensa económica por su aporte al estudio.

Para el desarrollo de esta investigación se contó con el aval del Comité de Ética de Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana. Acta n.º 243 del 5 de abril de 2019.

RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de la población a estudiar después de la consulta neumológica en la Fundación Neumológica Colombiana de Bogotá. Durante el periodo de recolección se evaluaron 13 sujetos como controles sanos y 13 pacientes con FPI. El promedio de edad para el grupo control sano fue de 68,5 años, mientras que para el grupo FPI fue de 77,3 años. La proporción de hombres y mujeres para el grupo FPI mantuvo una relación 5,5:1 mientras que el grupo control fue de 1,16:1 (Tabla 1).

Después de realizar la medición de citoquinas en el plasma de los pacientes con FPI y los controles sanos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de citoquinas IFN- γ ($p < 0.05$) e IL-4 ($p < 0.01$) en pacientes con FPI en comparación con los adultos mayores sanos (Figura 2.a y 2.e). También se encontró una tendencia en el aumento de la concentración de IL-6 en el plasma de los pacientes con FPI (Figura 2.d). Además, llama la atención el aumento en la concentración de citoquinas proinflamatorias IFN- γ ,

Tabla 1. Distribución sociodemográfica de la población a estudiar

	Grupo control n = 13	Grupo FPI n = 13
Edad (años)	68,5 ± 6,1	77,3 ± 7,5
Sexo M/F	7/6	11/2

Nota: características demográficas de los grupos. Los valores se presentan como medias ± DE (Desviación Estándar).

TNF- α e IL-6 en ambos grupos, en relación con el nivel conocido como basal (Figuras 2.a, 2.b y 2.d).

En cuanto a la concentración plasmática de IL-10 (Figura 2.c) e IL-2 (Figura 2.f), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con FPI y los controles sanos.

Se realizó un análisis de la concentración de citoquinas en plasma de hombres y mujeres (Figura 3), en el que se observó que independientemente del sexo se mantuvo la tendencia del IFN- γ (Figura 3.a y 3.b) así como la concentración de IL-4 (Figura 3.c y 3.d).

Debido a la desproporción entre pacientes con FPI hombres y mujeres 5,5:1 (Tabla 1) no fue posible realizar un análisis por sexo biológico dentro del grupo FPI.

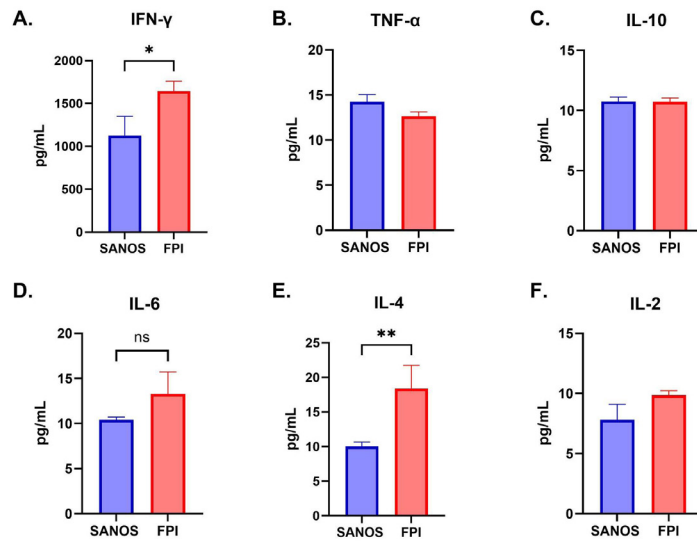
DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de las citoquinas IFN- γ e IL-4 (Figura 2.a y 2.e) en el grupo FPI. Asimismo, estas concentraciones se encuentran elevadas en comparación con los valores de referencia estándar de 4,41 pg/ml y 5 - 10 pg/ml, respectivamente¹⁷⁻²⁰.

La medición de citoquinas resulta relevante por su papel fundamental en la regulación de la respuesta del huésped al daño, así como su rol en la patogénesis de enfermedades pulmonares como la FPI²¹.

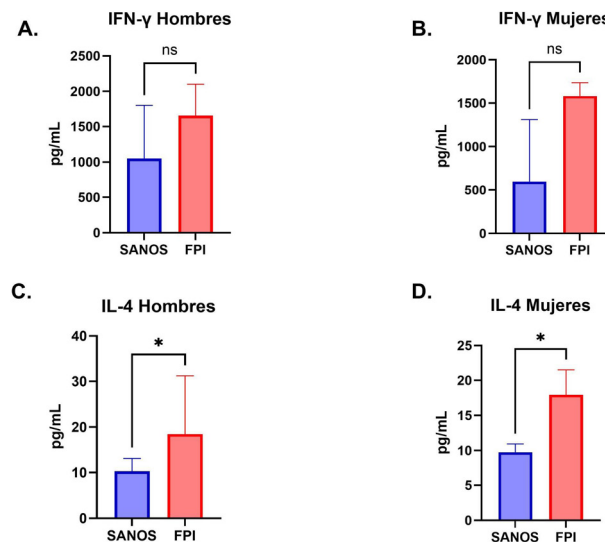
La concentración plasmática de IL-4 en el grupo FPI coinciden con lo reportado en diversos estudios, los cuales han descrito la participación de macrófagos M2 y linfocitos Th2 —activados por IL-4, IL-10, TGF- β — en la patogénesis de la fibrosis. Además, estos hallazgos constituyen lo que se conoce como la primera réplica experimental en población colombiana^{4,9,22}. Asimismo, se ha reconocido al envejecimiento como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la FPI²³. Por ejemplo, Terekhova *et al.* reportan una predisposición relacionada con la edad a generar una respuesta aumentada de linfocitos Th2 estimulados por IL-4, lo cual se

Figura 2. Medición de citoquinas en plasma.



Nota: **A.** Medición de Interferón gamma en plasma. **B.** Medición de Factor de Necrosis Tumoral alfa en plasma. **C.** Medición de Interleucina 10 en plasma. **D.** Medición de Interleucina 6 en plasma. **E.** Medición de Interleucina 4 en plasma. **F.** Medición de Interleucina 2 en plasma. Los controles sanos están representados por la barra azul y los pacientes con FPI están representados por la barra roja. Se realizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes, con un nivel de confianza del 95%. (** $p < 0,01$; * $p < 0,05$) $n = 13$ /grupo.

Figura 3. Citoquinas en plasma de hombres y mujeres.



Nota: **A.** Medición de interferón gamma en plasma de hombres. **B.** Medición de interferón gamma en plasma de mujeres. **C.** Medición de interleucina 4 en plasma de hombres. **D.** Medición de interleucina 4 en plasma de mujeres. Los controles sanos están representados por la barra azul y los pacientes con FPI están representados por la barra roja. Se realizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes, con un nivel de confianza del 95%. (* $p < 0,05$).

asocia con la gravedad en las respuestas fibróticas²⁴, al igual que en el grupo de pacientes con FPI (Figura 2.e).

Liu *et al.* describen la participación del IFN- γ e IL-6 en la activación sostenida de la respuesta inflamatoria y reprogramación fenotípica de las células mieloides periféricas^{4,25}. Además, estas citoquinas promueven una diferenciación en células madre y progenitoras hematopoyéticas hacia el linaje mieloides, lo que genera un desequilibrio entre la mielopoyesis y linfopoyesis, lo cual favorece un entorno profibrótico²⁶. Aunque no se observó un aumento estadísticamente significativo para la IL-6 (Figura 2.d), la investigación de Lauretis *et al.* y Zheng *et al.* muestran que la concentración sérica de esta citoquina se encuentra aumentada en población con FPI con respecto al grupo control, además de correlacionarse con la reducción en la función pulmonar^{27,28}.

La fisiopatología de la FPI se ha descrito como un entorno pulmonar en el que, inicialmente, se presentan respuestas inflamatorias, las cuales, luego, evolucionan hacia un predominio de respuestas celulares profibróticas²⁹. Parte de esta respuesta está dada por las células madre mesenquimales, quienes muestran un fenotipo senescente y una alta capacidad secretora para inducir senescencia en fibroblastos normales, y esto contribuye a la respuesta fibrótica mencionada^{4,11}.

La estimulación celular por IFN- γ , mediada por linfocitos Th1, produce una lesión pulmonar que suprime la deposición de colágeno por parte de los fibroblastos. Es decir, el IFN- γ promueve la diferenciación de linfocitos T colaboradores hacia el fenotipo Th1 y la activación clásica de monocitos a macrófagos tipo 1 (M1)^{4,9}, lo cual moviliza tanto la inmunidad innata como la adaptativa²². En etapas iniciales, los macrófagos M1 y linfocitos Th1 suprimen toda la respuesta fibroproliferativa mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, las cuales pueden conducir a la muerte de células epiteliales, promover la lesión pulmonar y destruir la matriz extracelular^{9,22}. Asimismo, los neutrófilos pueden participar en esa fase inicial, promoviendo la liberación de la enzima elastasa neutrófilos (EN) y después participar en la fase prefibrótica mediante la activación de las vías de reparación tisular que favorecen la liberación de TGF- β . Este último puede inducir el cambio fenotípico de los macrófagos M1 a un fenotipo M2 de reparación tisular⁹. No obstante, en la FPI predomina un fenotipo profibrótico, mediado por los linfocitos Th2 que promueven la proliferación de fibroblastos y estimulan la diferenciación de macrófagos hacia el fenotipo reparador M2³⁰.

La respuesta fibroproliferativa en el parénquima pulmonar puede estar mediada por la liberación de IL-4 por parte de macrófagos M1, células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), fibroblastos, linfocitos, entre otros. Esta citoquina participa en la activación y diferenciación de

monocitos a macrófagos M2 y de linfocitos T cooperadores a linfocitos Th2, y esto promueve el reclutamiento celular hacia el epitelio dañado, lo que contribuye a la cicatrización y síntesis de colágeno fibrilar⁹. Además, promueve la síntesis de factores de crecimiento, como VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), el CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo) y el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), que favorecen un estado proangiogénico que fomenta el microambiente profibrótico³¹. También participa en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, junto con el reclutamiento de las ILC-2, que a través de la producción de anfiregulina, estimula la proliferación de fibroblastos y favorece la acumulación de colágeno^{9,29}.

Por otro lado, este análisis destaca la prevalencia de pacientes masculinos con FPI, en concordancia con la literatura, que reporta una mayor frecuencia de esta enfermedad en hombres³¹. En esta muestra, la proporción fue de 5,5 hombres por cada mujer, en un grupo de 13 pacientes. A pesar del tamaño de la población femenina, los resultados sugieren que sin distinción del sexo, la tendencia al aumento del IFN- γ (Figura 3.a y 3.b) así como la concentración de IL-4 (Figura 3.c y 3.d), se mantiene. Aun así, cabe destacar que hasta la fecha no hay literatura de libre acceso que relacione directamente el sexo y las concentraciones de citoquinas en plasma de pacientes con FPI.

Aunque se trata de una fase preliminar y con un tamaño muestral reducido, en este estudio se identificaron diferencias en las concentraciones de citoquinas circulantes entre los grupos con FPI y adultos mayores sanos.

Los cambios observados guardan concordancia con lo reportado en la literatura reciente sobre los procesos asociados al envejecimiento, como el *inflammaging*, la inmunosenescencia y la FPI. Si bien el objetivo principal no fue establecer una relación causal, este estudio aporta datos concretos sobre el estado de inflamación circulante presente tanto en pacientes con FPI como en controles sanos.

Es necesario realizar más estudios que permitan identificar otros marcadores de inmunosenescencia que se correlacionen con la FPI. Así como ampliar los datos sobre población adulta mayor, evaluando la concentración de citoquinas a lo largo del tiempo y diferenciando factores de riesgo para lograr identificar los cambios e influencia de estas variables sobre el *inflammaging* y su relación con la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Departamento Nacional de Planeación. Visión Colombia 2050: Discusión sobre el país del futuro [Internet]. Planeta Colombiana S. A., editor. 2022 [Fecha de consulta: 2023 Sep 14]. Disponible en: https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Prensa/Publicaciones/Documento_vision_colombia_2050.pdf
2. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Envejecimiento demográfico. Colombia 1951-2020: dinámica demográfica y estructuras poblacionales ministerio de salud y protección social oficina de promoción social [Internet]. 2013 [Fecha de consulta: 2023 Oct 24]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/Envejecimiento-demografico-Colombia-1951-2020.pdf>
3. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Proyecciones demográficas con base CNPV 2018 [Internet]. 2021 [Fecha de consulta: 2023 Sep 17]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
4. Venosa A. Senescence in pulmonary fibrosis: between aging and exposure. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:606462.
5. Kim NH, Sim SJ, Han HG. Immunosenescence and age-related immune cells: causes of age-related diseases. *Arch Pharm Res*. 2025;48(2):132-149.
6. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020;42(5):545-557.
7. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol*. 2022;13:942796.
8. Ajoobabady A, Pratico D, Tang D, Zhou S, Franceschi C, Ren J. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and role in diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102540.
9. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79-91.
10. Mura I, Franco JF, Bernal L, Melo N, Díaz JJ, Akhavan-Tabatabaei R. A decade of air quality in Bogotá: a descriptive analysis. *Front Environ Sci*. 2020;8:65.
11. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Erratum: Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(11):755-772.
12. Sadek S, Kasem SM. Pulmonary haemodynamics and gasometric parameters associated with exercise induced oxygen desaturation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017 Jul;66(3):505-507.
13. Lozo Vukovac E, Lozo M, Mise K, Gudelj I, Puljiz Ž, Jurcev-Savicevic A, Bradaric A, Kokeza J, Mise J. Bronchoalveolar pH and inflammatory biomarkers in newly diagnosed IPF and GERD patients: A case-control study. *Med Sci Monit*. 2014;20:255-261.
14. Sivakumar P, Ammar R, Thompson JR, Luo Y, Streltsov D, Porteous M, *et al*. Integrated plasma proteomics and lung transcriptomics reveal novel biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021;22(1):273.
15. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273-280.
16. Galati D, De Martino M, Trotta A, *et al*. Peripheral depletion of NK cells and imbalance of the Treg/Th17 axis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Cytokine*. 2014;66(2):119-126.
17. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-6.
18. Peng Y, Qi Q, Zhu M, Zhang Y, Bao Y, Liu Y. Plasma levels of 12 different cytokines correlate to PD-1 inhibitor combined chemotherapy responses in advanced non-small-cell lung cancer patient. *Int Immunopharmacol*. 2023;124:110888.
19. Guo S, Yin H, Zheng M, Tang Y, Lu B, Chen X, *et al*. Cytokine profiling reveals increased serum inflammatory cytokines in idiopathic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*. 2019;24:19(1):94.
20. Madera Rojas A, Cuervo Maldonado S, Sánchez R, Rincón JG, Bermúdez C. Cuantificación de citoquinas y su relación con la presencia de bacteriemia en leucemias agudas y neutropenia febril postquimioterapia. *Rev Colomb Canc*. 2017;21(3):152-159.
21. Chavda VP, Bezbaruah R, Ahmed N, Alom S, Bhattacharjee B, Nalla LV, Rynjah D, Gadanec LK, Apostolopoulos V. Proinflammatory Cytokines in Chronic Respiratory Diseases and Their Management. *Cells*. 2025;9;14(6):400.
22. Desai O, Winkler J, Minasyan M, Herzog EL. The Role of Immune and Inflammatory Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:43.
23. Blairando BioConsult K. A review of cellular senescence and senolytic drugs use in idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/339626771>
24. Terekhova M, Swain A, Bohacova P, Aladyeva E, Arthur L, Laha A, *et al*. Single-cell atlas of healthy human blood unveils age-related loss of NKG2C+GZMB-CD8+ memory T cells and accumulation of type 2 memory T cells. *Immunity*. 2023;56(12):2836-2854.e9.

25. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, *et al.* Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;13;8(1):200.
26. Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8;8(1):239.
27. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NSL, *et al.* Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):435–446.
28. Zheng B, Keen KJ, Fritzler MJ, Ryerson CJ, Wilcox P, Whalen BA, *et al.* Circulating cytokine levels in systemic sclerosis related interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):6647.
29. Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2022;24;17(1):515–546.
30. Deng L, Huang T, Zhang L. T cells in idiopathic pulmonary fibrosis: crucial but controversial. *Cell Death Discov.* 2023;14;9(1):62.
31. Karande S, Sharma K, Kumar A, Charan S, Patil C, Sharma A. Potential role of biopeptides in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Health Sciences Review.* 2023 Mar;6:100081.