

Artículo de revisión

Factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que favorecen el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes mayores de 65 años, revisión de la literatura
Intrinsic and extrinsic risk factors that favor the development of pulmonary fibrosis in patients over 65 years old patients over 65 years of age, review of the literature.

Tulmo Quimbita Joseline Estefanía*, Salinas Velastegui Verónica Gabriela**

*Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina, Orcid: 0009-0006-5158-0000

**Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina, Orcid: 0000-0002-6907-9840

vg.salinas@uta.edu.ec

Recibido: 21 de septiembre del 2023

Revisado: 16 de octubre del 2023

Aceptado: 5 de diciembre del 2023

Resumen.

La fibrosis pulmonar es una entidad patológica caracterizada por el daño del parénquima pulmonar, ocasionando una cicatrización de tejido anormal, esta patología tiene como origen a las infecciones respiratorias y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una patología frecuente en pacientes mayores de 40 años de edad, actualmente se localiza como la tercera causa de muerte a nivel mundial. Los factores de riesgo pueden ser extrínsecos como: ingestión de humo de biomasa, tabaco, contaminantes ocupacionales, entre otros, los factores intrínsecos dependen directamente del paciente como: factores genéticos, peso y edad gestacional al nacimiento, antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes en la infancia, la sintomatología suele recurrir desde leve hasta grave, esto dependerá del grado de lesión pulmonar presente, el tratamiento y las medidas a considerar para la mejora del individuo dependerán del daño y la sintomatología actual. Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que favorecen el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes mayores de 65 años a través de la búsqueda bibliográfica. Material y métodos: búsqueda de información sobre los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes >65 años en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, LILACS-BIREME y SciELO, incluyendo operadores AND y OR. Resultados: el principal factor desencadenante para la aparición de fibrosis pulmonar será la presencia de EPOC, una patología multifactorial. Conclusiones: la fibrosis pulmonar es una patología que acarrea complicaciones significativas en los pacientes, puede cursar con cuadros leves en donde el proceso ventilatorio es aún sostenido hasta cuadros en donde la ventilación es totalmente inefectiva.

Palabras clave: fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis.

Abstract

Pulmonary fibrosis is a pathological entity characterized by damage to the lung parenchyma, causing abnormal tissue scarring. This pathology originates from respiratory infections and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a common pathology in patients over 40 years of age. age, is currently the third cause of death worldwide. Risk factors can be extrinsic such as: ingestion of biomass smoke, tobacco, occupational pollutants, among others, intrinsic factors depend directly on the patient such as: genetic factors, weight and gestational age at birth, history of recurrent respiratory infections in childhood, the symptoms usually range from mild to severe, this will depend on the degree of lung injury present, the treatment and measures to be considered for the improvement of the individual will depend on the damage and the current symptoms. Objectives: To carry out a bibliographic review on the intrinsic and extrinsic risk factors that favor the development of pulmonary fibrosis in patients over 65 years of age through a bibliographic search. Material and methods: search for

information on the risk factors that favor the development of pulmonary fibrosis in patients >65 years of age in the following databases: Medline/PubMed, LILACS-BIREME and SciELO, including AND and OR operators. Results: the main triggering factor for the appearance of pulmonary fibrosis will be the presence of COPD, a multifactorial pathology. Conclusions: pulmonary fibrosis is a pathology that entails significant complications in patients; it can present with mild symptoms where the ventilatory process is still sustained to conditions where ventilation is totally ineffective.

Keywords: pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, bronchitis.

Introducción

La fibrosis pulmonar (FP) es un trastorno progresivo desencadenado por diversos factores que conducen a una serie de eventos como la remodelación arquitectónica, alteraciones en el intercambio de gases, insuficiencia respiratoria y consecuentemente la muerte (1). Esta patología constituye un problema de salud pública, ya que su incidencia va en aumento en relación con el envejecimiento de la población. Y el pronóstico de supervivencia oscila entre los 2 y 5 años desde el momento del diagnóstico. (2)

La fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar crónica progresiva que conduce a alteraciones en la arquitectura pulmonar. (3) Esta patología es el resultado de una inflamación pulmonar aguda previa, desencadenada por una amplia variedad de factores etiológicos genéticos y ambientales, su aparición se asocia a la exposición de partículas nocivas inhaladas, como el tabaquismo, humo de biomasa y la exposición ocupacional, en segundo plano tenemos la asociación con las infecciones virales y bacterianas, radiaciones ionizantes, quimioterapia. (4)(5)

La FP se caracteriza por el engrosamiento de las paredes alveolares que conducen a una alteración en la transferencia de gases, patrones ventilatorios restringidos y como resultado la insuficiencia respiratoria (3)

Dada la complejidad en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar, este suele manejarse de manera interdisciplinaria tomando en cuenta diversos aspectos que incluyen los hallazgos clínicos, radiológicos y en ciertas ocasiones histológicos. (6) El manejo de la fibrosis pulmonar es aún controvertido, sin embargo, en 2014 la FDA aprobó le pirdenidona y nintedanib como fármacos de primera línea para el tratamiento directo de esta patología. (3)

Objetivos

General

Realizar una revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que favorecen el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes mayores de 65 años a través de la búsqueda bibliográfica.

Específicos

- Identificar los factores de riesgo presentes para el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes adultos mayores de 65 años.
- Establecer los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de fibrosis pulmonar en nuestro contexto.
- Determinar estrategias enfocadas en mejorar la calidad de vida de pacientes adultos mayores con fibrosis pulmonar.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de información actualizada sobre los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes >65 años en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, LILACS-BIREME y SciELO, incluyendo operadores AND y OR, y palabras clave como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, obstrucción de aire. Como criterios de inclusión se consideraron los artículos de texto completo (en idioma inglés o español), trabajos originales (cualitativos, cuantitativos o mixtos) y las revisiones bibliográficas; se excluyeron cartas al director/editor y los textos de opinión.

Resultados

La fibrosis pulmonar es un grupo de enfermedades pulmonares intersticiales crónicas, irreversibles y fatales que ocurren principalmente en personas de mediana edad y ancianas.

Suele presentarse como fibrosis y cambios significativos en forma de panal a nivel de las membranas subpleurales y basales, además, se produce el depósito de colágeno en la matriz extracelular (MEC) alrededor de los focos fibróticos. La FP conduce en última instancia a cambios estructurales potencialmente mortales en

el tejido pulmonar y a la pérdida de la ventilación y difusión pulmonar. (2,4)

PREVALENCIA

Tiene un inicio promedio alrededor de los 65 años con una tasa de supervivencia de 3 a 5 años después del diagnóstico, alrededor del 70% de los pacientes son hombres y el antecedente de tabaquismo es común. (7)

Uno de los principales factores de riesgo ambientales es el tabaquismo, los pacientes han sido clasificados en 5 subgrupos según la exposición:

Tabla 1. Clasificación según la exposición.

Exposición
1. Pacientes expuestos únicamente al tabaco
2. pacientes expuesto al tabaco en combinación con otros factores de riesgo que incluye el humo de biomasa y la exposición ocupacional
3. pacientes expuestos únicamente al humo de biomasa
4. pacientes expuestos exclusivamente a exposición ocupacional
5. pacientes expuestos a otros factores de riesgo excepto humo de biomasa, tabaco y exposición ocupacional

Al tener en cuenta la categorización que se menciona en la tabla 1 se plantea que el tabaquismo representa el 35% del riesgo atribuible para el desarrollo del EPOC y el riesgo va en ascenso en relación con los años paquete. (5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que la exposición al humo de biomasa o a su vez la contaminación del aire en los hogares es responsable de alrededor de 4,3 millones de muertes anuales en todo el mundo. (8)

ETIOLOGÍA

Se han identificado numerosos factores de riesgo relacionado con la patogenia de la fibrosis pulmonar que pueden ser intrínsecos o extrínsecos.

Factores intrínsecos

- Genéticos: existe una serie de genes involucrados en el desarrollo de la FP, tal es el caso

de los genes que se encargan de la longitud telomérica, sin embargo es importante recalcar que este acortamiento telomérico no siempre es de carácter hereditario sino que también puede adquirirse por la exposición al humo del tabaco y el estrés, se han vinculado otros genes relacionados con la producción anómala de surfactante pulmonar y por otro lado, se ha identificado que el polimorfismo rs35705950 en la región promotora del gen que codifica la mucina en las vías respiratorias incrementa significativamente el riesgo de desarrollar FP. (6)

- Senescencia celular: la prevalencia e incidencia de esta enfermedad va en aumento en relación con la edad. La senescencia altera los procesos de división celular y apoptosis, por lo que se ha planteado la posibilidad de que este envejecimiento sea clave en la patogenia de la FP, la desregulación de las células alveolares epiteliales tipo II desempeñan un rol importante en el desarrollo de la fibrosis. (6)

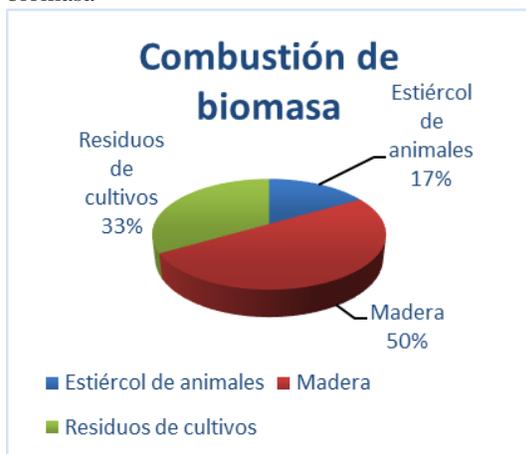
- Microbioma: las alteraciones en la microbiota de los pulmones, puede ser un factor de riesgo para la aparición y progresión de esta patología principalmente por especies como el Streptococcus y el Staphylococcus. (6)

Factores extrínsecos

- Tabaquismo: la inhalación de partículas se involucra en la patogénesis de la FP, es así que este hábito influye significativamente en la patogénesis.

- Exposición ocupacional y ambiental: afecta la inhalación de productos generados en la parte ocupacional de los pacientes, las partículas atrapadas en la vía respiratoria ocasionan una inflamación sostenida en el parénquima pulmonar, los productos inhalados más comunes son: polvos orgánicos, metales, minerales y polvos de madera. (6)

Gráfico 1. Factores extrínsecos – Generación de biomasa



Los factores extrínsecos como se menciona en el gráfico 1, involucrados en el desarrollo y aparición de esta enfermedad incluyen diversos hábitos tales como el tabaquismo el cual es el factor que se identifica con mayor frecuencia. Sin embargo, existen otros factores contaminantes del aire, tales como la exposición al humo de biomasa el cual se refiere básicamente a la energía que se genera por la combustión de productos orgánicos como el estiércol de los animales, la madera o los residuos de los cultivos. (5)

Por otra parte es importante definir que un fumador actual es aquel paciente que consume >10 paquetes de cigarrillos/año, la exposición a biocombustibles es una exposición continua durante al menos 2

horas/ día por 1 año y finalmente la exposición ocupacional como la exposición al polvo, sustancias químicas u otras sustancias ambientales por al menos 2 horas diarias por al menos 1 año. (9)

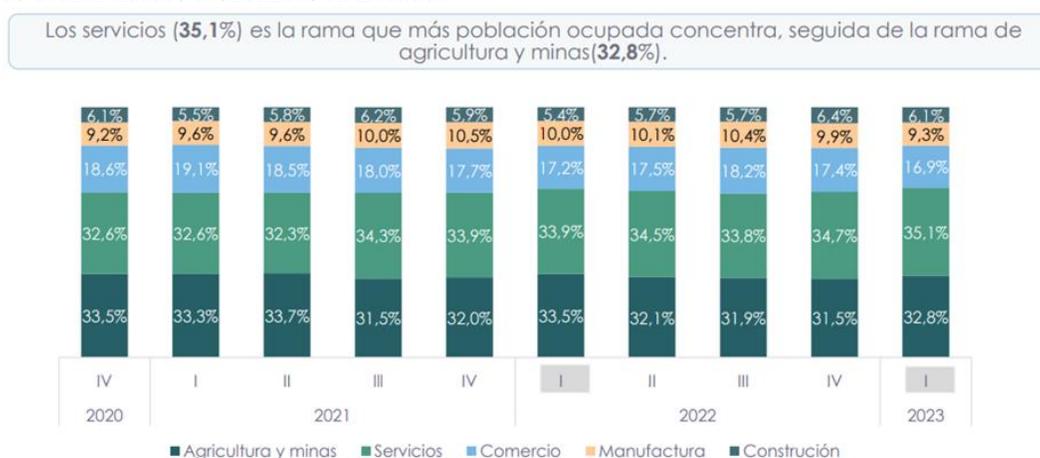
En Ecuador encontramos una amplia variedad de actividades que ocasionan la exposición y por ende el riesgo a presentar patologías pulmonares como la fibrosis pulmonar.

Las actividades varían si se realizan en las zonas urbanas y rurales, teniendo una mayor predisposición a la patología cuando se encuentran en el área rural ya que ahí predominan actividades con mayor exposición laboral como son: inhalación de partículas en el ámbito de la construcción, inhalación de gases de biomasa por la combustión de productos de desecho de los animales principalmente para los cultivos y además el consumo de alimentos que han sido preparados en base a la combustión de maderas.

Todos estos representan un riesgo para el desarrollo de la enfermedad y por consiguiente en cuanto a los pacientes con fibrosis pulmonar de origen laboral se encuentran distribuidos en las zonas rurales.

Por ello unas de las principales metas será la educación a los individuos, el uso de prendas de protección adecuadas mientras realizan sus actividades laborales, disminución de exposición a pacientes en riesgo y seguimiento a pacientes que se encuentren ya con la enfermedad.

Gráfico 1. Actividades económicas en Ecuador



Fuente: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos, 2023.

Gráfico 2. Actividades económicas en el área rural



Fuente: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos, 2023.

PATOGENIA

El epitelio que recubre las vías respiratorias cumple un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria además de participar en la organización de las respuestas innatas y adaptativas de los pulmones frente a las agresiones tanto inhaladas como patógenas. (10)

El estrés oxidativo se ha relacionado con diversos estados patológicos, y dado que los pulmones están expuestos a un ambiente altamente oxidante, estos órganos han desarrollado varios mecanismos para atenuar el estrés oxidativo. La patogénesis de la fibrosis pulmonar está vinculada al estrés oxidativo con la biología del envejecimiento que involucra repuestas de daño del ADN, disfunción mitocondrial y la pérdida de proteostasis. Es por ello, que los procesos fibroticos específicos como la polarización e inmunosenescencia de macrófagos, la apoptosis y senescencia de células epiteliales alveolares, así como la diferenciación y senescencia de miofibroblastos y las alteraciones en la matriz extracelular acelular están desencadenados por las especies reactivas de oxígeno (ROS). (11)

La inhalación del humo de tabaco y otros gases nocivos que están relacionados con la fibrosis pulmonar inducen una respuesta inflamatoria y mantenida de la vía respiratoria con la consecuente destrucción del parénquima pulmonar. (12)

La activación de los péptidos formilados FPR1 y FPR2, son secretados activamente por bacterias o liberados pasivamente por células muertas del huésped posterior a una lesión tisular y participan en la migración de neutrófilos, fagocitosis, desgranulación y producción de especies reactivas de oxígeno. (13)

El estrés oxidativo, desequilibrio proteasa/antiproteasa y el aumento de células inflamatorias como neutrófilos son los principales impulsores de la hiperplasia de células caliciformes (14) (15)

El fumar tabaco altera el aclaramiento mucociliar y así como las células epiteliales alveolares, estas células lesionadas pueden secretar diversas citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estas citosinas facilitan el desarrollo de un foco de fibroblastos a través de múltiples vías como la proliferación de células mesenquimales y el reclutamiento de fibroblastos cíclicos, estos eventos conducen a la deposición masiva de colágenos y eventualmente afecta la estructura y funcionalidad del tejido pulmonar. (16)(2)

SÍNTOMAS

La sintomatología va en dependencia de los factores de riesgo, teniendo así que, aquellos pacientes que han experimentado exposición al

tabaco sumado otros factores de riesgo presenta signos y síntomas clínicos de mayor gravedad. (5) La sintomatología típica son inespecíficas e incluyen disnea crónica progresiva, fatiga, tos seca. (7) Al examen físico es detectable crepitantes inspiratorios secos bibasales y uñas en palillos de tambor. (17)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de la fibrosis pulmonar suele ser difícil porque los síntomas iniciales suelen ser leves e inespecíficos y superponen a otras infecciones comunes, una vez que los síntomas se vuelven más pronunciados se puede establecer el diagnóstico. (7)

En los estudios de imagen la FP se reconoce con seguridad cuando se detectan las bronquiectasias por tracción y en panal de abeja, este último corresponde a quistes bronquiolares desarrollados después del colapso de los tabiques alveolares fibróticos y la dilatación de las vías respiratorias terminales. (18)(19)

En el histopatológico la FP aparece como un mosaico heterogéneo de áreas focales de fibrosis con células epiteliales alveolares hiperplásicas adyacentes a estos focos fibroblásticos, alternando con áreas menos afectadas del pulmón. (7)

TRATAMIENTO

La indagación acerca de la patogenia de la enfermedad contribuye en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento. (20), el tratamiento básico es la terapia antifibrótica, rehabilitación pulmonar, cuidado para una nutrición adecuada, educación, entrenamiento inhalatorio y apoyo psicosocial. (21)

Se han propuesto dos terapias antifibróticas:

- Pirfenidona: disminuye la producción de colágeno, relentiza el proceso fibrótico al suprimir la citocina TGF- β , y disminuye la tasa de reducción de la FVC. (7)
- Nintedanib: es un inhibidor de la tirosina quinasa intracelular que conduce a la disminución de la actividad de los fibroblastos. (7)

La rehabilitación pulmonar es una intervención que involucra el autocuidado, entrenamiento físico y la autoeducación que permite mejorar los síntomas de ansiedad, disnea y tolerancia al ejercicio, con el objetivo de optimizar la adherencia de los pacientes a conductas saludables. (22)

Discusión

Otupalova indica que las especies reactivas de oxígeno (ROS) participan activamente en los procesos fibróticos específicos que dan lugar a la fibrosis pulmonar, Rumende señala que la infección grave por síndrome de distres respiratorio agudo, la edad avanzada, la ventilación mecánica debido a una lesión pulmonar inducida por el ventilador, tabaquismo y alcoholismo crónico son factores para la fibrosis pulmonar. (23) Por su parte León define a la fibrosis pulmonar como una neumonía intersticial fibrosante crónica progresiva y que se desencadena por factores de riesgos intrínsecos y extrínsecos que favorecen el desarrollo de la enfermedad en individuos con predisposición genética. (24).

Los virus como el COVID 19 pueden producir secuelas pulmonares secundarias considerándose así una etiología potencial en el desarrollo de la fibrosis pulmonar. (25). En el estudio realizado por Glas se enfatiza que la FP es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales y considera que las microlesiones constantes al epitelio alveolar envejecido provoca una interrupción de la comunicación epitelial-fibroblastos, culminando en el reclutamiento de miofibroblastos los cuales generan una matriz extracelular rica en colágeno dando como resultado que los alveolos colapsen irreversiblemente y pierdan su funcionalidad. (7).

Se considera a la fibrosis pulmonar como una enfermedad ampliamente heterogénea producto del daño recurrente del epitelio respiratorio que conlleva a intentos inadecuados de reparación del tejido pulmonar que finalmente da lugar a la proliferación exagerada de fibroblastos, culminando en la desestructuración del parénquima pulmonar.

Benegas aclara que la FP es una enfermedad que afecta principalmente a personas entre 50 y 60 años y es dos veces más común en el sexo masculino planteando como factores de riesgo la edad avanzada, antecedentes familiares tabaquismo y algunas exposiciones ambientales. (17). Por otro lado, Song indica que la exposición a los biocombustibles es uno de los principales factores de riesgo del para el desarrollo de la fibrosis pulmonar, ya que se ha demostrado que en comparación con los fumadores, los pacientes con EPOC expuestos a los combustibles

experimentaron más disnea y que son más susceptibles a desarrollar síntomas respiratorios. (9)

Son diversos los factores predisponentes para el desarrollo de la FP los cuales incluyen factores endógenos y exógenos relacionados entre sí como son: edad, herencia genética y exposición ambiental, el tabaco es el principal factor de riesgo extrínseco responsable de esta patología y en edades que van entre la quinta y sexta década es más común.

Rumende enfatiza que el diagnóstico de fibrosis pulmonar pos-COVID19 se lo puede realizar mediante los síntomas clínicos y los hallazgos característicos en la tomografía computarizada de pulmón. (23) Sin embargo, Podolanczuk es su estudio plantea que el diagnóstico se basa principalmente en el empeoramiento de los síntomas respiratorios y que en conjunto con los parámetros fisiológicos y las características radiológicas es imprescindible evaluar el curso natural de la enfermedad y que de esta manera se puedan detectar las principales complicaciones. (26)

Para el manejo de la fibrosis pulmonar es imprescindible un enfoque multidisciplinario que abarque el estado emocional, nutricional, acondicionamiento físico, tratamiento de las comorbilidades, así como el trasplante de pulmón y cuidados paliativos es estadíos muy avanzados. (24) Por su parte Rai en su estudio de fibrosis pulmonar post COVID 19 propone que el uso prolongado de fármacos antivirales, antiinflamatorios y antifibróticos disminuye la probabilidad de desarrollar fibrosis pulmonar. Indica además que los medicamentos antifibróticos como pirfenidona y nintedanib poseen efectos antiinflamatorios. (27). Finnerty indica que la terapia antifibrótica ofrece protección contra la tasa de disminución de la FVC en el manejo de la fibrosis pulmonar. (28)

En base a la revisión de la literatura se deduce que el diagnóstico y pronóstico se enfoca en las alteraciones clínicas radiológicas y funcionales que presenten los pacientes.

En cuanto al manejo terapéutico se enfoca en el uso de antifibróticos los cuales ayudan significativamente a la disminución de la progresión de la enfermedad.

Conclusiones

Los pacientes mayores de 65 años son más susceptibles a desarrollar enfermedades pulmonares progresivas como la fibrosis pulmonar, ya que son diversos los factores de riesgo extrínsecos a los cuales están expuestos principalmente por la inhalación de partículas nocivas como el humo del tabaco, exposición a partículas del medio ocupacional, ingestión del humo proveniente de combustión de las biomasas, las mismas que generan cambios estructurales a nivel del epitelio alveolar y el parénquima pulmonar, provocando lesiones inflamatorias sostenidas y por lo tanto desencadenan fibrosis pulmonar, por otro lado, también están los factores de riesgo intrínsecos como: el envejecimiento, por lo tanto a mayor edad mayor riesgo de presentar lesiones en el parénquima pulmonar, alteraciones genéticas y cambios en la microbiota, principalmente cuando existen infecciones del tracto respiratorio de forma recurrente o prolongada, en conjunto estos predisponentes desencadenan esta patología pulmonar.

Su presentación clínica no suele ser clara, por lo que es necesario el apoyo de estudios clínicos que permitan corroborar el diagnóstico de la FP, y de esta manera se pueda instaurar el manejo adecuado e individualizado para cada paciente con la finalidad de mejorar la calidad de vida y brindar una opción terapéutica que beneficie al paciente y a su entorno.

En Ecuador la diversidad laboral ha permitido que se presente esta patología con una mayor frecuencia, sin duda los pacientes con mayor afectación son los individuos dedicados a las actividades agrícolas, preparación de alimentos con combustión de biomasas, exposición laboral a sustancias nocivas como polvos provenientes de la manera, industria algodonera, entre otras actividades que provoquen la inhalación de partículas.

Conflictos de interés

Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Otoupalova E, Smith S, Cheng G, Thannickal VJ. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Compr Physiol*. 2020 Mar 12;10(2):509-547. doi: 10.1002/cphy.c190017.

2. Wu Q, Zhang KJ, Jiang SM, Fu L, Shi Y, Tan RB, Cui J, Zhou Y. p53: A Key Protein That Regulates Pulmonary Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:6635794. doi: 10.1155/2020/6635794.
3. Savin A, Zenkova A, Sen'kova V. Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant In Vivo Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23):14959. doi: 10.3390/ijms232314959.
4. Christenson A, Smith M, Bafadhel M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022; 399(10342):2227-2242. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6
5. Duan X, Cheng W, Zeng Q, Chen Y, Cai S, Li X, Zhu Q, Chen M, Zhou L, Ma B, Liu M, Chen P. Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exposed to Different Environmental Risk Factors: A Large Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020; 6(15):2857-2867. doi: 10.2147/COPD.S267114.
6. Margallo J, Churruca M, Matesanz C, Pérez R. Enfermedad pulmonar intersticial difusa [Interstitial Lung Disease]. *Open Respir Arch.* 2023; 5(2):100248. Spanish. doi: 10.1016/j.opresp.2023.100248.
7. Glass S, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, Reiss B. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J.* 2022; 16(2):84-96. doi: 10.1111/crj.13466.
8. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica A, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.". *Pulmonology.* 2023; 26(2):95-100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006.
9. Song Q, Lin L, Cheng W, Li XS, Zeng YQ, Liu C, Deng MH, Liu D, Yu ZP, Li X, Ma LB, Chen Y, Cai S, Chen P. Clinical-functional characteristics and risk of exacerbation and mortality among more symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2023; 13(3):e065625. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065625
10. Guo P, Lu J, Lei Y. Significant role of circRNA BBS9 in chronic obstructive pulmonary disease via miRNA-103a-3p/BCL2L13. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1):257. doi: 10.1186/s12890-023-02540-2
11. Otoupalova E, Smith S, Cheng G, Thannickal VJ. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Compr Physiol.* 2020 Mar 12;10(2):509-547. doi: 10.1002/cphy.c190017.
12. Guo-Parke H, Linden D, Weldon S, Kidney JC, Taggart CC. Deciphering Respiratory-Virus-Associated Interferon Signaling in COPD Airway Epithelium. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(1):121. doi: 10.3390/medicina58010121.
13. Soler J, Izquierdo L, Juárez M, Sicras A, Nuevo J. Impact of COPD Exacerbations and Burden of Disease in Spain: AVOIDEX Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023; 8(18):1103-1114. doi: 10.2147/COPD.S406007.
14. Guo-Parke H, Linden D, Weldon S, Kidney C, Taggart CC. Mechanisms of Virus-Induced Airway Immunity Dysfunction in the Pathogenesis of COPD Disease, Progression, and Exacerbation. *Front Immunol.* 2020; 16(11):1205. doi: 10.3389/fimmu.2020.01205.
15. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, Volakova E, Hejduk K, Kocova E, Kudela O, Kopecky M, Plutinsky M, Koblizek V. Chronic obstructive pulmonary disease - diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020; 164(4):325-356. doi: 10.5507/bp.2020.056.
16. Gao J, Liang Y, Chen J, Shen H, Liu H. CXCR4 enhances the inhibitory effects of bone mesenchymal stem cells on lung cell apoptosis in a rat model of smoking-induced COPD. *Apoptosis.* 2023; 28(3-4):639-652. doi: 10.1007/s10495-022-01800-6.
17. Benegas M, Ramírez J, Sánchez M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiologia (Engl Ed).* 2022; 64 (3):227-239. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.10.009.
18. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.

- Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
19. Moran O. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Update: Reconciliation with Hypersensitivity Pneumonitis Guidelines Required? Am J Respir Crit Care Med. 2022; 206(10):1293. doi: 10.1164/rccm.202205-0989LE.
20. Su X, Lei T, Yu H, Zhang L, Feng Z, Shuai T, Guo H, Liu J. NT-proBNP in Different Patient Groups of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023; 10(18):811-825. doi: 10.2147/COPD.S396663
21. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, Volakova E, Hejduk K, Kocova E, Kudela O, Kopecky M, Plutinsky M, Koblizek V. Chronic obstructive pulmonary disease - diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020; 164(4):325-356. doi: 10.5507/bp.2020.056.
22. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. Res Social Adm Pharm. 2021; 17(1):1934-1937. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.06.002.
23. Rumende M, Susanto C, Sitorus TP. The Management of Pulmonary Fibrosis in COVID-19. Acta Med Indones. 2021;53(2):233-241. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251354/>
24. León F, Valenzuela C, Molina M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Med Clin (Barc). 2022; 159(4):189-194. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.02.020.
25. Tanni E, Fabro T, de Albuquerque A, Ferreira M, Verrastro Y, Sawamura Y, Ribeiro M, Baldi G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. Expert Rev Respir Med. 2021; 15(6):791-803. doi: 10.1080/17476348.2021.1916472.
26. Podolanczuk J, Thomson C, Remy M, Richeldi L, Martinez J, Kolb M, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. Eur Respir J. 2023; 61(4):2200957. doi: 10.1183/13993003.00957-2022.
27. Rai K, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? Indian J Tuberc. 2021; 68(3):330-333. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
28. Finnerty P, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2021; 21(1):411. doi: 10.1186/s12890-021-01783-1.