

*Treball d'investigació
Programa de Doctorat en Medicina Interna*

Pronóstico de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Difusa que
ingresan por Insuficiencia Respiratoria en el Servicio Medicina Intensiva
del Hospital Vall d'Hebron.

Autora: Anna Sánchez Corral

Directora: Dra. Mercedes Palomar Martínez

Codirector: Dr. Antonio Román Broto

Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 2010.

Treball de recerca. Convocatòria Setembre 2010.

Paraules clau: fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia respiratoria aguda, trasplante pulmonar, Unidad de cuidados Intensivos.

ÍNDICE

	Pág.
1.- Resumen.....	3
2.- Introducción.....	5
3.- Objetivos.....	9
4.- Pacientes y métodos.....	10
5.- Resultados.....	12
6.- Discusión.....	17
7.- Conclusiones.....	20
8.- Bibliografía.....	21

1. RESUMEN

Introducción: el pronóstico global de los enfermos con enfermedad pulmonar difusa (EPD) que ingresan en unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es muy malo. El trasplante urgente puede ser una opción terapéutica.

Material y método: de 1998 a Junio de 2009, 34 pacientes con EPD, edad de 55 (21-76) años.

Resultados: 23 eran Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Del total de enfermos, un 79,4% requirieron ventilación mecánica. La mortalidad global fue del 76%. 16 pacientes se incluyeron en la lista de trasplante urgente y se transplantaron 12 con una supervivencia en UCI del 58,3%.

Conclusión: se confirma el mal pronóstico de los enfermos con EPD que ingresan en UCI. El TP urgente posiblemente es una opción válida en pacientes jóvenes seleccionados.

1. RESUM

Introducció: el pronòstic global dels malalts amb Malaltia Pulmonar Difusa (MPD) que ingressen a Unitats de Cures Intensives és dolent. El trasplantament urgent pot ser una opció terapèutica.

Material i mètode: de Gener 1998 a Juny de 2009, 34 pacients con MPD, edat de 55 (21-76) anys.

Resultats: 23 eren Fibrosis Pulmonar Idiopàtica (FPI). Del total de malalts, un 79,4% van requerir ventilació mecànica. La mortalitat global va ser del 76%. 16 pacients es van incloure a llista de trasplantament urgent i es van transplantar 12 amb una supervivència a UCI del 58,3%.

Conclusions: es confirma el mal pronòstic dels malalts amb MPD que ingressen a UCI. EL TP urgent possiblement és una opció vàlida en pacients joves seleccionats.

2. INTRODUCCIÓN

El término enfermedad pulmonar difusa (EPD) se refiere a un grupo heterogéneo de condiciones que se caracterizan por una progresiva destrucción del parénquima pulmonar que deriva en insuficiencia respiratoria crónica (1-2). La etiología es desconocida, caracterizada por el sustrato histológico de Neumonía Intersticial Usual (NIU). (3-4). Desde el punto de vista formal el término NIU es equivalente al de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

A pesar de que Hamman y Rich (5) ya describieron en 1944 las características anatomopatológicas de cuatro pacientes con neumonía intersticial de causa inexplicada, no fue hasta los años sesenta que empezó a estudiarse dicha enfermedad en profundidad. El interés creció ante la creciente disponibilidad de biopsias pulmonares. En 1969, Liebow y Carrington (6) fueron los primeros en examinar las características anatomopatológicas de las neumonías intersticiales y las dividieron en cinco grupos basándose en criterios histológicos. La clasificación de Liebow y Carrington ha sufrido varias modificaciones que se exponen en la Tabla 1.

TABLA 1. Clasificación de la Enfermedad Pulmonar Difusa

Liebow y Carrington (1969)(6)	Katzenstein (1997) (7)	Müller y Colby (1997) (8)
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	NIU	NIU
Neumonía Intersticial Descamativa (NID)	NID / BONI	NID
Bronquiolitis Obliterans con Neumonía Intersticial (BONI)	Neumonía intersticial aguda (NIA)	Bronquiolitis obliterans
Neumonía Intersticial Linfoides (NIL)	Neumonía Intersticial No Especificada (NINE)	NIA
Neumonía Intersticial de células gigantes (NIG)	(NINE)	NINE

La American Thoracic Society / European Respiratory Society (9) han establecido una nueva clasificación que define una serie de patrones histológicos que proporcionan las bases para el diagnóstico clínico-radiológico-patológico (Tablas 2 y 3).

TABLA 2. Características radiológicas y diagnóstico diferencial de la EPD.

Diagnóstico clínico	Patrón histológico	Características radiológicas	Distribución típica de la TC	Hallazgos típicos en la TC	Diagnóstico diferencial en TC
FPI/ ACF	NIU	Patrón reticular basal + pérdida de volumen	Periférica, subpleural, basal	Reticular, panal de abejas, bronquiectasias, distorsión de la arquitectura. Vidrio deslustrado focal	Asbestosis, Enfermedad vascular colágeno, Neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis
NINE	NINE	Vidrio deslustrado y opacidades reticulares	Periférica, subpleural, basal, simétrico	Vidrio deslustrado, líneas irregulares, consolidación	NIU, NID, NOC, Neumonitis por hipersensibilidad
NOC	NO	Consolidación bilateral parcheada	Subpleural/ peribronquial	Consolidación parcheada y/ o nódulos	Infección, vasculitis, sarcoidosis, carcinoma alveolar, linfoma, neumonía eosinofílica, NINE
NIA	DAD	Vidrio deslustrado progresivo / consolidación	Difusa	Consolidación y vidrio deslustrado primero. Bronquiectasias	Edema hidrostático, Neumonía, Neumonía Eosinofílica Aguda
NID	NID	Vidrio deslustrado	Zonas inferiores, periferia	Vidrio deslustrado, líneas reticulares	EPID-BR, Neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, NPC
EPID-BR	BR	Engrosamiento de pared bronquial, vidrio deslustrado	Difusa	Engrosamiento de pared bronquial, nódulos centrolobulares, parcheado en vidrio deslustrado	NID, NINE, Neumonitis por hipersensibilidad
NIL	NIL	Opacidades resticulares, nódulos	Difusa	nódulos centrolobulares, vidrio deslustrado, Engrosamiento septal y de pared bronquial, quistes	Sarcoidosis, carcinoma linfangítico, histiocitosis de células de Langerhans

FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática; ACF: Alveolitis Criptogenética Fibrosante; NIU: Neumonía Intersticial Usual; NINE: Neumonía Intersticial No Especificada; NID: Neumonía Intersticial Descamativa; NOC: Neumonía Obliterante Criptogenética; NO: Neumonía Obliterante; NIA: Neumonía Intersticial Aguda; DAD: Daño Alveolar Difuso; NID: Neumonía Intersticial Descamativa; EPID-BO: Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Bronquiolitis Respiratoria; NPC: Neumonía por Pneumocystis carinii; NIL: Neumonía Intersticial Linfóide.

TABLA 3. Clasificación histológica y clínica de la EPD.

Patrón histológico	Diagnóstico clínico-radio-patológico
Neumonía Intersticial Usual	Fibrosis Pulmonar Idiopática
Neumonía Intersticial No Especificada	Neumonía Intersticial No Especificada
Neumonía Organizativa	Neumonía Organizativa Criptogenética
Daño alveolar difuso	Neumonía Intersticial Difusa
Bronquiolitis respiratoria	Enfermedad pulmonar intersticial por bronquiolitis respiratoria
Neumonía Intersticial Descamativa	Neumonía Intersticial Descamativa
Neumonía Intersticial linfóide	Neumonía Intersticial linfóide

En general, la EPD tiene un pronóstico pobre, en particular la NIU, que presenta una supervivencia media desde el diagnóstico de 2,8 a 3,2 años (10). Ninguno de los tratamientos actuales disponibles ha demostrado un incremento en la supervivencia de la NIU (11-17)

Existen dudas sobre si estos pacientes se benefician de ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En este sentido, las series publicadas muestran un pobre pronóstico en los pacientes afectos de EPD que requieren ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria, especialmente de los que precisan ventilación mecánica (VM) (18-19). Por lo tanto, si la causa no está bien definida, parece escaso el beneficio que estos pacientes pueden obtener de su ingreso en UCI (20). Conocido que el tratamiento médico es ineficaz hasta día de hoy, el trasplante pulmonar (TP) aparece como una opción a tener en cuenta en algunos de estos pacientes seleccionados aunque no es fácil definir el momento más adecuado para someterlos a dicha intervención (21).

Los donantes son escasos y son la principal limitación para el TP. En este momento, la adecuada administración de este escaso recurso plantea ofrecer el TP a los pacientes que tengan posibilidades reales de beneficiarse del mismo. La manera clásica de acceder al TP desde la lista de espera ha sido por antigüedad en la misma. Sin embargo, en los últimos 10 años se han desarrollado diferentes métodos de priorización en la lista de espera. Parece claro que el orden de antigüedad no es idóneo por no tener en cuenta la distinta gravedad de los pacientes. Es por ello que los modernos sistemas de distribución de pulmones tienen en cuenta dicha gravedad y el beneficio previsible post-trasplante. En Estados Unidos, por ejemplo, se utiliza el Lung Allocation Score (LAS) (22-23) basado en el estado de gravedad en que se encuentra el paciente en lista activa y los resultados esperados en el postoperatorio de este paciente. En Europa, en el área Eurotransplant (24) compuesta por Austria, Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Países Bajos y Eslovenia así como en España (25) se realiza trasplante pulmonar urgente

en pacientes seleccionados. La decisión de priorizar un paciente se suele consensuar con todas y cada una de las áreas implicadas.

Desde 1998, en España se estableció que los pacientes que precisan de ventilación mecánica o presentan hipertensión pulmonar grave, son subsidiarios de trasplante pulmonar urgente. En los primeros datos publicados (25) sobre 73 pacientes transplantados de manera urgente se obtuvo una mortalidad perioperatoria (30días) del 30% lo cual contrasta con la mortalidad perioperatoria del TP electivo que, en los últimos 3 años, es menor del 10%. Esta mortalidad fue mayor en los pacientes mayores de 50 años, muchos de ellos con EPD. A pesar de esto, en España el TP urgente representa menos del 10% del total de la actividad.

Por todo lo expuesto anteriormente, es de sumo interés valorar el pronóstico de los pacientes con EPD que precisan ingreso en UCI en nuestro medio, la mayoría de los cuales precisará VM así como el impacto que ejerce el TP urgente en estos pacientes.

3. OBJETIVOS

En el presente estudio nos propusimos revisar los datos clínicos y evolutivos de los pacientes con EPD ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron, los resultados en términos de supervivencia y valorar el impacto que el trasplante urgente tiene en estos pacientes.

4. PACIENTES Y MÉTODO

- Población de estudio

Realizamos un estudio observacional entre Enero de 1998 y Junio de 2009 de todos los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron diagnosticados de EPD y que presentaban como motivo de ingreso insuficiencia respiratoria aguda.

Los criterios de ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva fueron: presentar insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de soporte ventilatorio ya fuera en forma de altos requerimientos de oxigenoterapia o ventilación mecánica invasiva/no invasiva.

Se incluyeron 34 pacientes adultos diagnosticados de EPD, 22 de los cuales (64,7%) eran hombres. La mediana fue de 55 (21-76) años.

Se recogió información sobre el diagnóstico de EPD, curso clínico, indicación de ventilación mecánica, días de estancia en UCI, pruebas de función respiratoria previas al ingreso, idoneidad para trasplante urgente, complicaciones y mortalidad perioperatoria. La mortalidad predecible se calculó mediante el score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Se siguieron los siguientes criterios de intubación: a) deterioro neurológico; b) claudicación respiratoria franca; c) fallo respiratorio progresivo sin mejoría con mascarilla con reservorio o ventilación mecánica no invasiva.

Los parámetros iniciales del respirador se ajustaron para mantener una correcta oxigenación. Para conseguir una adecuada ventilación protectora, se recurrió a la hipercapnia permisiva .

La indicación de trasplante pulmonar urgente se realizó en todos los pacientes que ingresaron en UCI en la situación antes mencionada y previamente habían sido

evaluados y aceptados para TP y se encontraban en la lista de espera activa. Cuando algún paciente era seleccionado, la Organización Nacional era informada y se establecía prioridad nacional. No existía tiempo límite para estar en la lista de espera.

- Análisis estadístico:

Los datos descriptivos están expresados como media (desviación estándar), excepto en aquellos casos en que mostraron una marcada dispersión, en que se expresan como mediana (rango).

Para el análisis de comparación de grupos se utilizó el test de χ^2 para variables cualitativas y el test *T de Student* para variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0'05$. Como prueba no paramétrica se utilizó el test de U Mann-Whitney.

Los datos fueron analizados con el programa SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.)

5. RESULTADOS

De los 34 pacientes incluidos, 20 (58,8%) pacientes eran no fumadores y el resto eran ex-fumadores. La causa de la EPD se detalla en la *Figura 1*. La duración media de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el ingreso fue de 3,85 (4,5) años. El APACHE-II score fue de 15,64 (5,38) puntos.

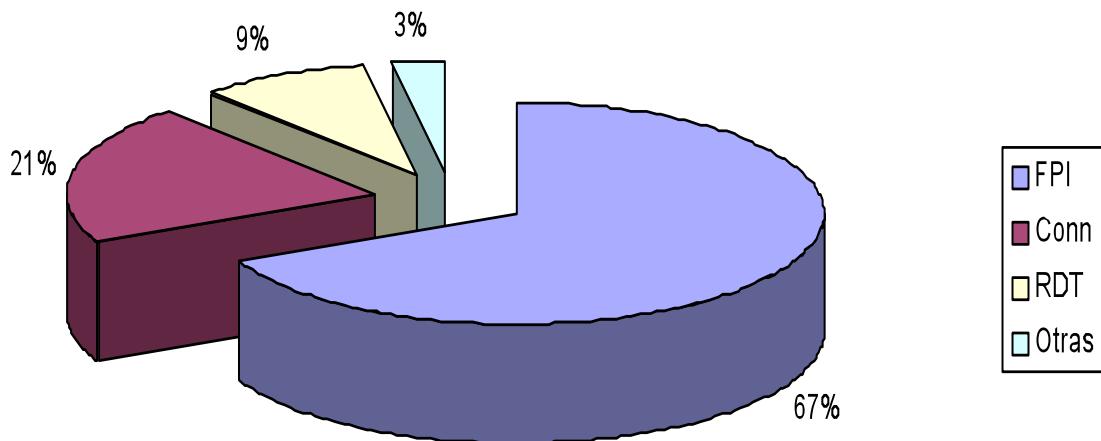


Figura 1. Etiología de la EPD (FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática; Conn: Connectivopatía; RDT: Radioterapia.)

Todos los pacientes fueron ingresados por insuficiencia respiratoria aguda. En el presente estudio, el diagnóstico de la EPD se realizó basándose en la presencia de biopsia quirúrgica en 19 (56%) pacientes y en el resto de los casos se había realizado mediante criterios clínico-radiológicos.

La causa precipitante de dicho fallo respiratorio se identificó en 12 casos (33%): en 10 casos se documentó neumonía bacteriana como la causa de ingreso en UCI, 1 caso de infección fúngica y 1 caso de embolia pulmonar. En los 22

restantes la causa precipitante fue etiquetada como progresión de la misma enfermedad.

En todos los pacientes se tomó muestra de gases arteriales en el momento del ingreso. Los valores medios mostraron una hipoxemia severa con relación PaFiO₂ de 105,4 (59,5 mmHg) e hipercapnia PaCO₂ 59,8 (25,6) mmHg. La espirometría previa al ingreso (16 pacientes) mostró un FEV1 de 1,54 (0,73) l y una FVC de 1,85 (0,86) l.

Durante el ingreso y a pesar de las medidas terapéuticas adoptadas, 27 pacientes (79,4%) requirieron intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica y 21 (61,8%) presentaron inestabilidad hemodinámica precisando perfusión de drogas vasoactivas. La duración de la ventilación mecánica en estos 27 pacientes fue de una media de 14,1 (14,3) días.

Durante su estancia en UCI fallecieron un total de 26 pacientes (76%). Las causas de muerte se detallan en el gráfico 1. La principal causa de muerte, en un 42,3%, fue hipoxemia refractaria a todas las medidas realizadas (ver Figura 2). La estancia media fue de 16,7 (17,3) días.

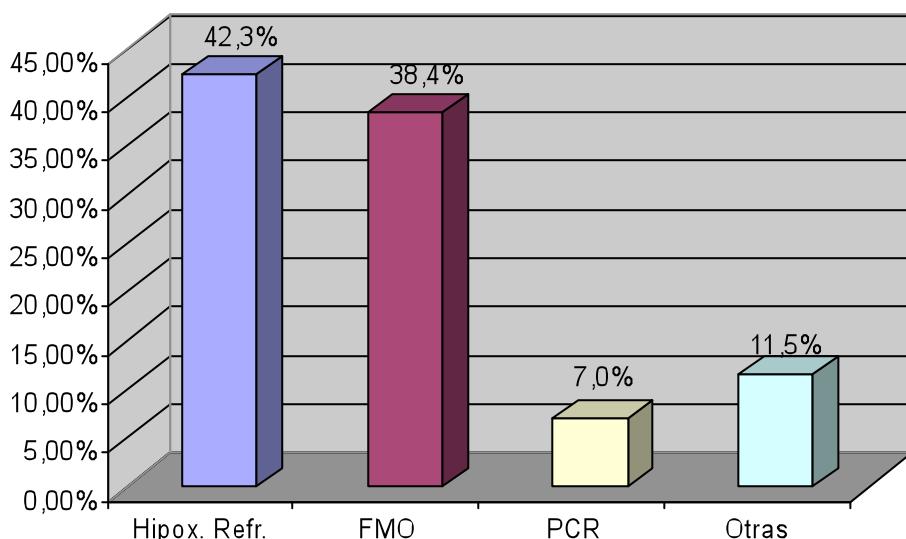


Figura 2. Principales causas de muerte. Hipox refr: Hipoxemia Refractaria; FMO: Fracaso Multiorgánico; PCR: parada cardiorespiratoria.

Las características generales de la población estudiada, comparando supervivientes y no supervivientes, se resumen en la *Tabla 1*.

	Supervivientes	No supervivientes	p
N pacientes	8 (24%)	26 (76%)	NS
Edad Años)	53 (12.9)	54 (15)	NS
Sexo	H 6 (75%) M 2(25%)	H15 (75%) M 10(40%)	NS
APACHE-II	13.3 (5)	16.6 (5.4)	NS
Causa de ingreso			
- Progr. Enf.	4 (50%)	11 (44%)	NS
- Inf. Bact.	2 (25%)	8 (32%)	NS
PaFiO ₂ ingreso (mmHg)	103 (29)	106 (68)	NS
PaCO ₂ ingreso (mmHg)	59 (21)	60 (27)	NS
Necesidad VM	4 (50%)	18 (81%)	0.02
Necesidad aminas	3 (50%)	18 (81%)	NS
Trasplantados	5 (31.3%)	7 (28%)	NS

Tabla 1. Características generales de la población en relación al pronóstico.

Durante su evolución en UCI, 16 pacientes se incluyeron en lista de trasplante urgente. En la *Tabla 2* resumimos las características generales de estos dos grupos de pacientes.

	Lista trasplante urgente	No lista trasplante urgente	p
N pacientes	16	17	
Edad (años)	46.2 (13.8)	60.8 (11.5)	0.02
Sexo	H 11(68.8%) M 5(31.3%)	H 10(58.8%) M 7(41%)	NS
APACHE-II	15.8 (16.6)	15.5 84.2)	NS
Causa de ingreso			
- Progr. Enf.	4 (50%)	11 (44%)	NS
- Inf. Bact.	2 (25%)	8 (32%)	NS
PaFiO2 ingreso (mmHg)	104 (52)	106 (67)	NS
PaCO2 ingreso (mmHg)	70 (28)	50 (19)	NS
Necesidad VM	12 (75%)	15 (88.2%)	NS
Necesidad de aminas	11 (92%)	10 (62.5%)	NS
T diagn-ingreso (años)	3.8 (3.5)	4 (5.5)	NS

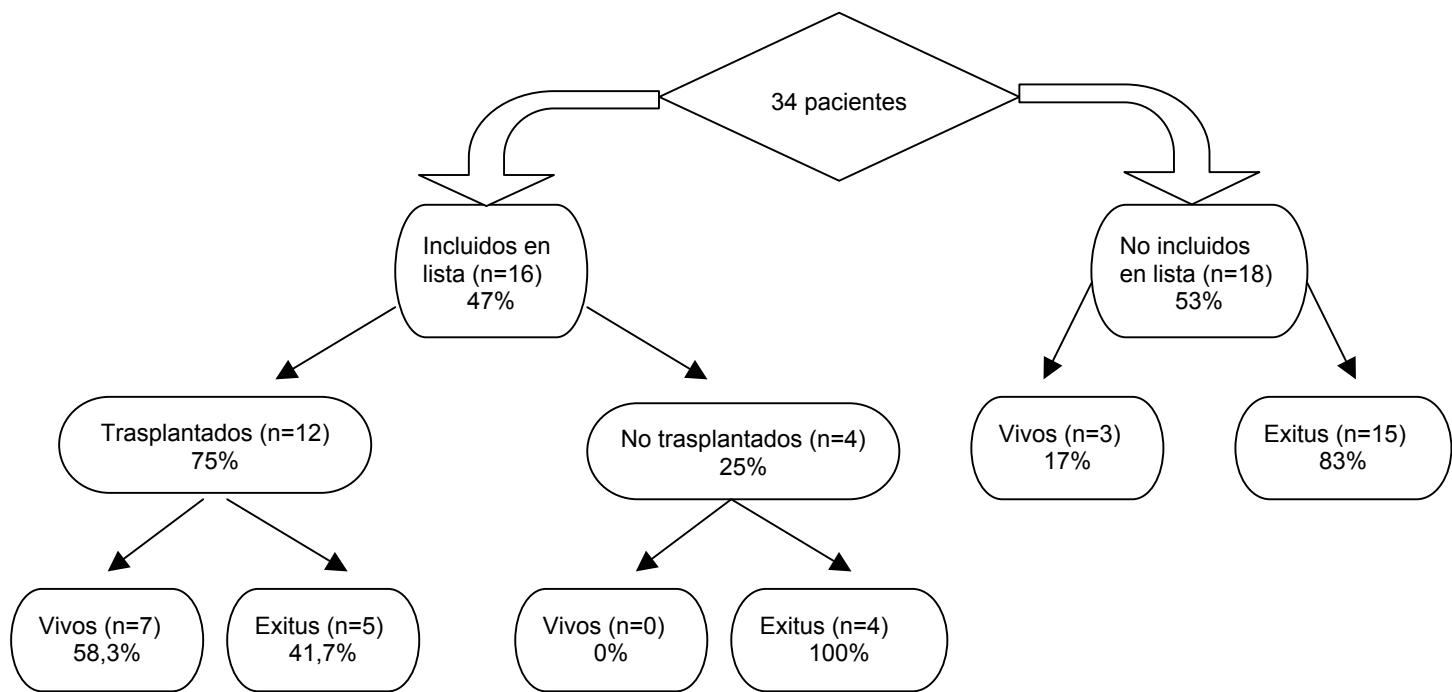
Tabla 2. Características generales de la población en relación a la inclusión en lista de trasplante en Urgencia 0.

Una vez incluidos en la lista de trasplante urgente, los pacientes permanecieron durante una media de 7,92 (6) días hasta la aparición del órgano. Durante su estancia en UCI murieron 11 (68,8%) de los pacientes incluidos en lista, de los cuales en 3 casos ocurrió durante el acto quirúrgico.

Se trasplantaron 12 (75%) de los 16 pacientes incluidos en lista. Uno de los pacientes se retiró de la lista por empeoramiento de su estado clínico, en 2 casos no se encontró donante y murieron en la lista de espera y en un caso, el paciente presentó muerte cerebral mientras esperaba el trasplante. Se realizaron 9 trasplantes bipulmonares y 3 unipulmonares. La edad media de los receptores fue de 45,6 (12,9) años.

Dentro del grupo de pacientes trasplantados, se registró una mortalidad intraUCI del 58,3%, sobreviviendo finalmente 5 pacientes. De éstos, actualmente siguen con vida 3 de ellos. Los otros dos tuvieron una supervivencia de 1.5 y 4.2 años respectivamente.

En el siguiente diagrama de flujo se resume la evolución de los pacientes.



6. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra, por un lado, que los pacientes con fibrosis pulmonar que ingresan en la UCI por insuficiencia respiratoria tienen, a priori, un pronóstico pobre como ya se ha demostrado de manera amplia en la literatura. A lo largo de los últimos años se ha revisado el pronóstico de algunos grupos de pacientes con mal pronóstico, como es el de los hematooncológicos, viendo que éste ha mejorado sustancialmente e incluso algunos autores (26) recomiendan su ingreso en UCI sin reservas. Por otro lado, en nuestra serie la mortalidad global es del 76%, algo menor a la publicada. En la mayoría de los casos, la etiología del deterioro fue la progresión de la misma enfermedad o no pudo identificarse el desencadenante. Este punto ya se trata en el estudio de Panos et al de 1990 (4) describiendo la dificultad para diferenciar entre progresión de la enfermedad e infección respiratoria. En los casos restantes se pudo identificar el agente microbiológico causal. Diversos estudios (27) postulan que dicha infección podría ser el detonante de un proceso inflamatorio agudo importante que causaría desestructuración y lesión del parénquima pulmonar.

El principal problema es que, a pesar de la extensa bibliografía existente sobre la EPD, no se ha podido establecer un patrón evolutivo que pueda aplicarse a la totalidad de los pacientes, por lo que es impredecible el curso que seguirá la enfermedad en cada caso. Asimismo existe una respuesta diversa a los tratamientos farmacológicos que hace que se dé especial importancia al momento en que estos pacientes se deben derivar para la valoración para realizar un trasplante pulmonar de manera electiva.

El trasplante pulmonar está aceptado como una terapia adecuada en aquellos pacientes que se encuentran en una situación de enfermedad terminal. Llegado este punto se realizan una serie de pruebas complementarias para establecer la idoneidad del receptor.

El papel del trasplante pulmonar urgente en los pacientes con EPD es un tema controvertido, existiendo muy poca bibliografía al respecto ya que está aceptado en pocos países. En España supone un 10 % de la actividad total. En el trabajo de Roman et al. (26) en que se analiza el trasplante pulmonar urgente en España entre los años 1998 y 2005 ya se expone que el grupo con peores resultados es el de los pacientes con EID. Este punto es compartido por el trasplante electivo en que la mortalidad es menor que en la lista de espera pero, por razones desconocidas, los resultados en cuanto a supervivencia son peores que en los pacientes con EPOC o Fibrosis Quística. Este hecho hace que, como ya se ha apuntado previamente, sea muy importante derivar de manera precoz a estos pacientes para su valoración ya que no podemos predecir la evolución natural de la enfermedad.

Pese al tratamiento intensivo recibido al ingreso, la evolución de los pacientes en casi un 82% de los pacientes derivó en la necesidad de intubación orotraqueal sin que esta medida por sí sola fuera suficiente para mejorar la supervivencia. En estudios anteriores (28-31), prácticamente todos los pacientes que precisaron ser intubados y conectados a ventilación mecánica fallecieron. Estos datos evidencian la necesidad de aportar nuevas medidas terapéuticas a estos pacientes. Ya el estudio de Molina et al. (29) se apunta la posibilidad de incluir a estos pacientes en lista de trasplante urgente y que las medidas invasivas supongan una manera para mantener al paciente hasta la aparición del órgano. Es evidente que el candidato

debe ser escogido cuidadosamente ya que partimos de la base que los órganos son escasos y todos los pacientes que se encuentran en la lista de espera se encuentran en una situación crítica.

En el estudio de Stern et al (27) se incluyó a varios pacientes en lista de trasplante pulmonar (5, de 16 potenciales candidatos), pero sólo sobrevivió uno que fue intervenido a las 6h de la intubación. En nuestra serie, se incluyeron 16 pacientes en lista de trasplante urgente, de los cuales se llegan a trasplantar un 75%, resultando en una supervivencia final en el grupo de los trasplantados del 58.3%.

Una limitación en los datos presentados ha sido el número de pacientes incluidos. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a las escasas ocasiones en que se plantea su ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva, es difícil reunir mayores series. Asimismo creemos que los datos aportados son útiles y relevantes para el manejo de estos pacientes y para ayudar a definir la actitud a seguir.

7. CONCLUSIONES

A pesar de la limitación del estudio en cuanto al número de pacientes incluidos, se debe tener en cuenta la baja prevalencia de la enfermedad así como las escasas ocasiones en que se plantea la inclusión de estos pacientes para trasplante urgente. A pesar de eso, la presentada en este trabajo es de las más amplias de la bibliografía y demuestra que el pronóstico de los pacientes con EPD es pobre. La aplicación de la ventilación mecánica no supuso un aumento en la supervivencia de los pacientes.

En los pacientes que ingresan por insuficiencia respiratoria aguda en el Servicio de Medicina Intensiva y sometidos a ventilación mecánica el pronóstico es fatal en prácticamente el 100% de las series. Por otro lado, en nuestro centro, en aquellos pacientes jóvenes que cuentan con la evaluación para trasplante pulmonar y se encuentran en lista activa, los resultados avalan por lo menos la posibilidad de tener en cuenta el trasplante urgente como una alternativa a un desenlace que si no, sería fatal, habiéndose de individualizar, por supuesto, en cada caso.

Sin embargo, en los pacientes con EPD que presentan durante su evolución la necesidad de ingreso en UCI y no están aceptados para trasplante pulmonar electivo, el beneficio sigue siendo dudoso.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Anto JM, Cullinan P. Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: concepts, methods and critical reflections. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32: 101s-106s
2. Demedts M, Wells AU, Anto JM et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32: 2s-16s.
3. American Thoracic Society and the European Respiratory Society 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 161: 646-64
4. Panos RJ, Mortenson RL, Nicoll SA, Ding TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am J Med.* 1990; 88:396-404.
5. Hamman L and Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1944. 74:177-212.
6. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. *Frontiers of pulmonary radiology*, 1st edition. New Cork: Grune & Stratton, 1969: 102-141.
7. Katzenstein A-LA. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997.
8. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics.* 1997; 17: 1016-1022.
9. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society. European Respiratory Society. International Multidisciplinary

Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 277-305.)

10. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164 (7): 1171-81.
11. King TE, Safrin S, Starko KM et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2005; 127 (1): 171-77
12. Selman M, Carrillo G, Salas J et al. Colchicine, D-penicillamine and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. Chest. 1998; 114: 507-12
13. Raghu G, King Jr TE, Behr J et al. Impact of bosentan on health-related quality of life and dyspnoea in idiopathic pulmonary fibrosis: the BUILD-1 trial. Eur Resp J. 2010 Jan; 35 (1): 118-23
14. Raghu G, Brown KK, Costabel U et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 (9): 948-55
15. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2004; 350 (2): 125-33
16. Raghu G, Jonson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159 (4 pt 1): 1061-69

17. Raghu G, Depaso WJ, Cain K et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144 (2): 291-96
18. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc.* 2009 Jun; 11 (2): 102-109
19. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis ventilated in Intensive Care Unit. *Respir Med.* 2008 Oct; 102 (10): 1355-59.
20. Mollica C, Paone G, Conti V et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir.* 2010; 79 (3):209-15.
21. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jul; 25(7): 745-55.
22. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2009 (Dec); 88 (6): 1757-64
23. Takahashi SM, Garrity ER. The impact of the lung allocation score. *Semin Respir Crit Care.* 2010 Mar; 63 (3): 189-93.
24. Smits JM, Mertens BJ, Van Houwelingen HC, Haverich A, Persijn GG, Laufer G. Predictors of lung transplant survival in eurotransplant. *Am J Transplant.* 2003 Nov; 3 (11); 1400-7.
25. Roman A, Calvo V, Usetti et al. Urgent lung transplantation in Spain. *Transplant Proc.* 2005 Nov; 37 (9): 3987-90

26. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admisión policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med. 2007; 35 (3): 808-14.
27. Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugi  re O, Marceau A, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. Chest. 2001; 120(1):213-8.
28. Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugi  re O, Marceau A, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. Chest. 2001; 120(1):213-8.
29. Molina-Molina M, Badia JR, Mar  n-Arguedas A, Xaubet A, Santos MJ, Nicol  s JM, Ferrer M, Torres A. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an Intensive Care Unit. Study of 20 cases. Med Clin (Barc). 2003; 121 (2): 63-7.
30. Fumeaux T, Claudia R, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. Int Care Med. 2001; 27: 1868-74.
31. Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scout J, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. Am J Resp Care Med. 2002; 166: 839-42.