

Pronóstico de las exacerbaciones agudas idiopáticas en enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Seguimiento a un año

DANIEL RAMOS S.^{1,2}, MILJENKO LOLAS M.³, FELIPE CAYUPI G.³, ANDRÉS RAMÍREZ C.³, HI RU CHANG G.⁴, MARÍA FERNANDA AGUIRRE Z.⁴, FRANCISCO ARANCIBIA H.¹

Prognosis of idiopathic acute exacerbations in diffuse interstitial lung diseases, one year follow-up

Introduction: Acute exacerbations of interstitial lung diseases (AE-ILD) have been described for a long time. It was not until 2007 that the first definition was established, focusing exclusively on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by classifying it as either triggered or idiopathic AE. Numerous studies have extrapolated this definition to evaluate the prognosis of other types of ILD. **Objective:** The objective of the present study was to assess the one-year prognosis of idiopathic AE-ILD and to identify potential mortality predictors. **Patients and Methods:** This is a retrospective, observational study. Patients diagnosed with AE-ILD upon hospital admission between May 2021 and September 2022 were identified from the Chilean National Thoracic Institute registry. AE-ILD was diagnosed according to the criteria proposed in the 2016 International Working Group report on AE of IPF. Triggered AE were identified and excluded from the analysis, leaving only AEs that were categorized as idiopathic. All-cause mortality at one year after exacerbation diagnosis and mortality predictors during this period were analyzed. **Results:** 32 patients with idiopathic AE-ILD were hospitalized. Nineteen patients (59%) were men, with an average age of 61 years. The primary etiologies of ILD were hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. The in-hospital mortality rate was 40.6% (13 patients), and mortality in one year was 78.1% (25 patients). The median survival in IPF was 34 days and in non-IPF ILD was 51 days, and survival in one year was 10% and 27.3%, respectively. Upon analysis of the predictors of one-year mortality from AE diagnosis, no differences were identified between the variables. **Conclusions:** We report a high mortality rate in idiopathic AE-ILD (both IPF and non-IPF) without identifying the potential factors that determine changes in mortality.

Keywords: Lung diseases, interstitial; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Alveolitis. Extrinsic Allergic; Follow-up Studies; Prognosis; Disease exacerbation; Hospital Mortality.

Resumen

Introducción: Las exacerbaciones agudas (EA) en enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se han descrito hace largo tiempo. No obstante, solo el año 2007 se realizó la primera definición de ellas, enfocándose exclusivamente en fibrosis pulmonar idiopática (FPI), clasificándolas en EA gatilladas e idiopáticas. Muchos estudios han extrapolado esta definición para evaluar el pronóstico de otros tipos de EPID. **Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue evaluar el pronóstico a un año de EA idiopáticas en EPID e identificar posibles predictores de mortalidad. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional analítico retrospectivo. Desde el registro de hospitalización del Instituto Nacional del Tórax se identificaron los ingresos consecutivos de pacientes catalogados como EA de EPID entre mayo 2021 y septiembre 2022. El diagnóstico de EA fue definido según los criterios propuestos por

¹ Médico Broncopulmonar, Instituto Nacional del Tórax.

² Departamento de Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile.

³ Residente Enfermedades Respiratorias del Adulto, Universidad de Chile/Instituto Nacional del Tórax.

⁴ Residente Medicina Intensiva del Adulto, Universidad de Chile.

el reporte del grupo de trabajo internacional de EA FPI del año 2016. Se identificaron gatillantes de exacerbaciones, excluyéndolas del análisis, quedando sólo las EA catalogadas como idiopáticas. Se evaluó la mortalidad al año por todas las causas desde el diagnóstico de la exacerbación y predictores de mortalidad durante el periodo analizado. **Resultados:** 32 pacientes presentaron EA idiopáticas. 19 (59%) fueron hombres, con una edad promedio de 61 años. Las principales etiologías de EPID fueron la neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática. La mortalidad intrahospitalaria fue de 13 (40,6%) casos, y la mortalidad al año fue de 25 (78,1%) casos. La mediana de supervivencia en FPI fue de 34 días y en EPID No FPI de 51 días y la supervivencia al año de un 10% y 27,3%, respectivamente. Al análisis de predictores de mortalidad al año desde el diagnóstico de la EA, no se encontró ninguna variable con capacidad discriminativa significativa. **Conclusiones:** Reportamos una alta mortalidad en EA idiopáticas de pacientes con EPID (tanto FPI como no FPI), sin identificar posibles factores que determinan cambios en su mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial difusa; Fibrosis pulmonar idiopática; Alveolitis alérgica extrínseca; Estudios de seguimiento; Exacerbación de enfermedad; Pronóstico; Mortalidad intrahospitalaria.

Introducción

El primer reporte de pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) con una exacerbación aguda (EA) fue realizado por Hamman y Rich en 1935¹. Sin embargo, tuvieron que pasar casi tres cuartos de siglo para que se realizara la primera definición de este fenómeno, la que fue publicada el año 2007 con una posterior actualización el año 2016^{2,3}. Aunque los criterios de EA se establecieron para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), en el año 2010 se publicaron informes de EA en pacientes con EPID No FPI^{4,5}. Posteriormente, se ha sugerido extender los criterios de EA a otros tipos de EPID⁶.

La actual definición de EA considera el diagnóstico previo o concomitante de FPI, asociado a un deterioro agudo o aparición de disnea típicamente en un periodo menor a un mes, con nuevas anomalías en vidrio esmerilado y/o consolidaciones en una tomografía computada de tórax de alta resolución con un basal de patrón reticular o panal consistente con neumonía intersticial usual. El deterioro clínico no debe ser completamente explicado por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Además, se divide a las EA en: 1. EA gatilladas (ej: infecciones, post-procedimientos, drogas, toxicidad, aspiración) y 2. EA idiopáticas sin un gatillante identificado³.

La incidencia de EA FPI se estima entre un 5 y 17% al año, siendo la mayoría de ellas idiopáticas^{5,7,8}. Mientras tanto, en las EA de EPID No FPI se cuenta con escasa información. En el estudio retrospectivo japonés llevado a cabo por Suzuki et al., en el cual se aplicó los criterios de EA FPI para EA en pacientes con EPID No FPI, se estimó una incidencia de EA de 8,38 y 3,21 episodios

por 100 pacientes/año en pacientes con FPI y No FPI, respectivamente⁷. Otro estudio realizado por Cao et al., también aplicando los criterios actuales de EA FPI, reportó que no existió una diferencia significativa en la incidencia entre las EA FPI y EA en EPID secundaria a enfermedad del tejido conectivo (EPID-ETC), siendo 6,67% y 5,99% por año, respectivamente⁹.

Las EA tienen un impacto importante en la evolución de los pacientes con EPID. Respecto a mortalidad en específico, el pronóstico de la EA FPI es pobre, con una supervivencia a los 3 meses estimada entre un 40 y 50%^{7,9-11}. En el caso de EA No FPI, las tasas de supervivencia son similares a las EA FPI, siendo entre un 50 y 60% a los 3 meses^{7,12}.

Dado el impacto que generan estas EA en pacientes con EPID, y teniendo en cuenta la escasa información en nuestro medio, realizamos el presente estudio con el objetivo de evaluar el pronóstico a un año de EA idiopáticas en EPID e identificar posibles predictores de mortalidad.

Pacientes y Métodos

Efectuamos un estudio observacional analítico retrospectivo. Se identificaron, desde el registro de hospitalización de la unidad de tratamiento intermedio del Instituto Nacional del Tórax, los ingresos consecutivos de pacientes catalogados como exacerbación aguda de EPID entre mayo 2021 y septiembre 2022. El diagnóstico de exacerbación aguda fue definido según los criterios propuestos por el reporte del grupo de trabajo internacional de exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática del año 2016³, pero siendo aplicables dichos criterios a todas las EPID ana-

lizadas (no tan sólo FPI): a) diagnóstico previo o actual de EPID b) deterioro agudo o disnea menor a un mes de duración c) tomografía computada de tórax de alta resolución con nuevas opacidades en vidrio esmerilado y/o consolidación superimpuestas a un basal de patrón reticular o panal d) deterioro no completamente explicado por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Se identificaron y excluyeron aquellas EA con gatillante identificado (V.gr.: infecciones, relacionada a procedimientos, toxicidad a drogas, aspiración, etc.), considerando para el análisis sólo aquellas EA catalogadas como idiopáticas.

Desde la ficha clínica se obtuvieron datos demográficos, clínicos, diagnóstico de EPID, terapias basales, laboratorio, tratamientos recibidos durante la exacerbación, mortalidad hospitalaria, mortalidad al año desde el diagnóstico de la exacerbación y trasplante pulmonar. La confirmación de la mortalidad al año se obtuvo del registro civil.

El desenlace primario fue la mortalidad al año por todas las causas desde el diagnóstico de la exacerbación. Se calculó el periodo de supervivencia desde el momento del diagnóstico de la exacerbación aguda hasta la muerte por cualquier causa. Como desenlace secundario se analizaron predictores de mortalidad durante el periodo analizado.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos fueron presentados como promedio y desviación estándar para variables continuas y número y porcentaje para variables categóricas. Las variables categóricas fueron comparadas usando test de χ^2 y test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron analizadas usando el test de t-Student. Se construyó curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el periodo de observación. Evaluamos posibles predictores de mortalidad mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS 29.0 para Windows.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Resultados

De un total de 34 pacientes exacerbados con EPID, se excluyeron 2 (6%) en los cuales se identificó infección como gatillante, quedando

32 (94%) casos que fueron considerados como EA idiopáticas.

De ellos, 19 (59%) fueron hombres, con una edad promedio de 61 ± 10 años. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus. En la mitad de los casos se tenía el antecedente de tabaquismo.

Las principales etiologías de EPID fueron la neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHC) con 12 casos (37,5%), seguida por la fibrosis pulmonar idiopática, con 10 casos (31,3%). De las terapias basales destaca el uso de inmunosupresores en 15 casos (46,9%) y antifibróticos en 10 casos (31,3%), 9 con Pirfenidona y 1 con Nintedanib. 19 pacientes (59,4%) eran usuarios de oxigenoterapia domiciliaria (Tabla 1).

De las terapias realizadas durante la hospitalización, destaca el uso de inmunosupresión en

Tabla 1. Características generales de 32 pacientes con exacerbaciones agudas idiopáticas de enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Variables	n (%)
Sexo (hombre)	19 (59,4)
Edad (años)	61,28 ± 10,6
<i>Comorbilidades</i>	
Hipertensión arterial	15 (46,9)
Diabetes mellitus 2	9 (28,1)
Cardiopatía coronaria	4 (12,5)
<i>Etiología EPID</i>	
Fibrosis pulmonar idiopática	10 (31,3)
EPID asociada a ETC	5 (15,6)
Neumonitis por hipersensibilidad crónica	12 (37,5)
EPID Inclasificable	5 (15,6)
Tabaquismo	16 (50)
Oxígeno domiciliario	19 (59,4)
<i>Terapia basal</i>	
Antifibrótico	10 (31,3)
Inmunosupresión	15 (46,9)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,9 ± 4,14*
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	57,2 ± 18*

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa; ETC: Enfermedad del tejido conectivo. * media ± DS.

15 casos (46,9%), de los cuales en 13 (40,6%) se utilizó bolos de Metilprednisolona (dosis mediana de 500 mg, Mín 80 mg - Máx 1000 mg) y en 4 (12,5%) inducción con Rituximab.

Respecto a las terapias ventilatorias, se utilizó cánula nasal de alto flujo en 25 (78,1%) casos, ventilación mecánica no invasiva en 14 (43,8%) y ventilación mecánica invasiva en 3 (9,4%) casos.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 13 (40,6%) casos y la mortalidad al año fue de 25 (78,1%) casos. Tres (9,4%) pacientes fueron sometidos a trasplante de pulmón durante el periodo de seguimiento. La supervivencia acumulada al año del diagnóstico de la EA fue de 21,9% (7 pacientes) (Tabla 2, Figura 1).

La mediana de supervivencia en FPI fue de 34 días y en EPID No FPI de 51 días y la supervivencia al año de un 10% y 27,3%, respectivamente (Figura 2). La mediana de supervivencia en los subgrupos de EPID No FPI fue de 144 días en EPID-ETC, 51 días en NHC y 16 días en EPID inclasificable; la supervivencia al año fue de un 40%, 25% y 20%, respectivamente. (Figura 3).

Se analizó el impacto de las terapias en la evolución de los pacientes. No hubo diferencias de mortalidad intrahospitalaria y al año con el uso basal de antifibrótico ni con la administración en la hospitalización de bolos de metilprednisolona o inmunosupresión más intensa como el Rituximab o Ciclofosfamida. Estos resultados fueron constantes tanto en el subanálisis de FPI, EPID No FPI y etiologías en específico de EPID No FPI.

Al realizar un análisis de predictores de mortalidad al año desde el diagnóstico de la EA, no se encontró ninguna variable con capacidad discriminativa significativa (Tabla 3).

Tabla 2. Características de las terapias y desenlaces de 32 pacientes con exacerbaciones agudas idiopáticas de enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Variables	n (%)
<i>Inmunosupresión</i>	
Cualquier inmunosupresión	15 (46,9)
Metilprednisolona	13 (40,6)
Rituximab	4 (12,5)
Ciclofosfamida	1 (3,1)
<i>Terapia ventilatoria</i>	
CNAF	25 (78,1)
VMNI	14 (43,8)
VMI	3 (9,4)
<i>Desenlaces</i>	
Mortalidad intrahospitalaria	13 (40,6)
Mortalidad al año	25 (78,1)
Trasplante	3 (9,4)
Supervivencia acumulada	7 (21,9)

CNAF: Cánula nasal de alto flujo, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, VMI: Ventilación mecánica invasiva.

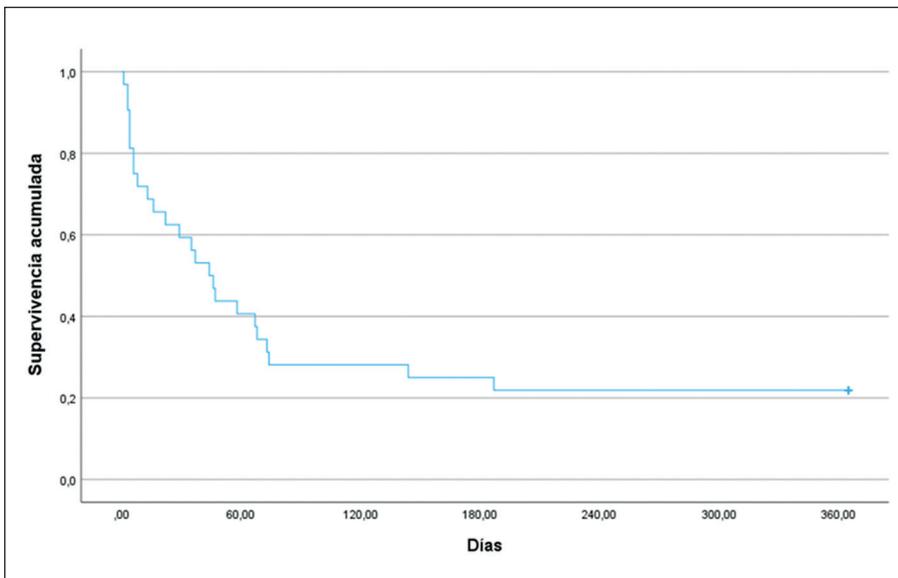


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada al año del diagnóstico de exacerbación aguda en 32 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa.

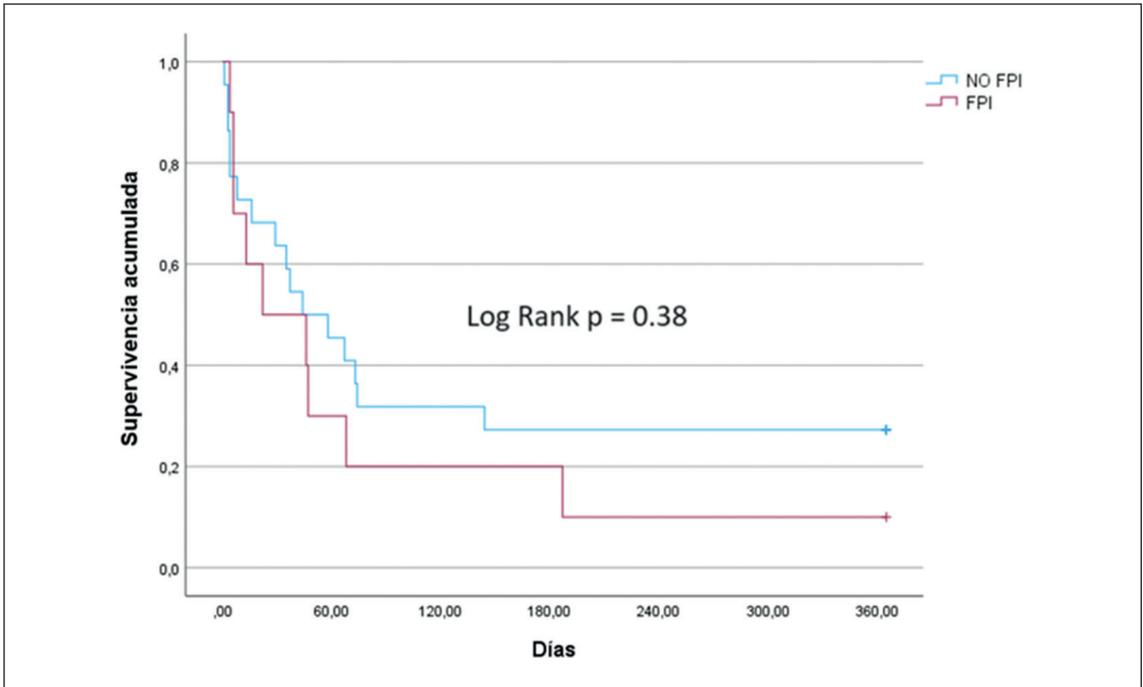


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia al año del diagnóstico de exacerbación aguda en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa por fibrosis pulmonar idiopática: FPI versus NO FPI.

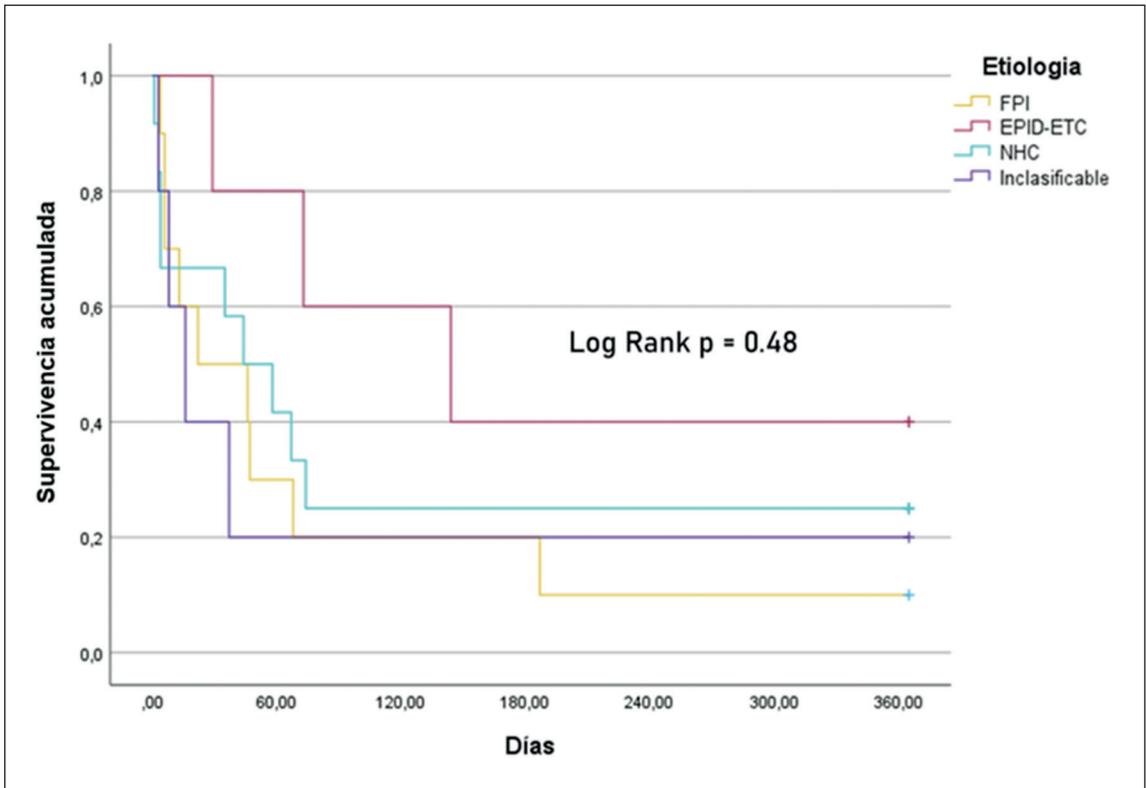


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia al año del diagnóstico de exacerbación aguda según la etiología de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). FPI: Fibrosis pulmonar idiopática; EPID-ETC: EPID por enfermedad del tejido conectivo; NHC: Neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Tabla 3. Análisis univariado de supervivencia por regresión de Cox para mortalidad por todas las causas al año del diagnóstico de exacerbación aguda en 32 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa

VARIABLES	HR	IC al 95%	Valor de p
Sexo	0,98	0,44 – 2,18	0,96
Edad	1,22	0,87 – 1,72	0,23
Fibrosis pulmonar idiopática	1,44	0,63 – 3,28	0,38
Tabaquismo	0,91	0,41 – 2,0	0,82
Oxígeno domiciliario	1,24	0,54 – 2,82	0,6
Antifibrótico	0,63	0,26 – 1,54	0,31
Inmunosupresión basal	0,89	0,4 – 1,96	0,78
Índice de masa corporal	0,76	0,42 – 1,36	0,36
Presión sistólica arteria pulmonar	0,92	0,69 – 1,23	0,59
Cualquier inmunosupresión	0,76	0,34 – 1,68	0,5
Metilprednisolona	0,98	0,44 – 2,2	0,97
Rituximab	0,68	0,2 – 2,29	0,53
CNAF	1,82	0,53 – 6,14	0,33
VMNI	1,52	0,68 – 3,41	0,3
VMI	0,22	0,02 – 1,65	0,14

Abreviaturas: HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; CNAF: Cánula nasal de alto flujo, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, VMI: Ventilación mecánica invasiva.

Discusión

El presente estudio reporta un pobre pronóstico de los pacientes con EPID que presentan una exacerbación aguda idiopática. Takei et al. ha reportado una mortalidad en EA en EPID a 90 días del 63%¹³, lo cual va en la línea de nuestros hallazgos.

Respecto a la mortalidad intrahospitalaria, reportamos un 40,6%. Esto es mayor a lo publicado. Yamazaki et al.¹⁴ el año 2019 en Japón reporta una mortalidad intrahospitalaria de un 17,5% y Farrand et al.¹⁵ en EE.UU. reporta un 21% de mortalidad intrahospitalaria.

Dentro de las distintas EPID, la FPI es la que tiene el peor pronóstico. Esto es concordante con lo previamente publicado. Las mortalidades reportadas van de un 27% a un 69% a los 90 días de seguimiento^{11,16}, y de los escasos seguimiento al año, se reportan una mortalidad de un 100%⁵.

Las EPID No FPI mostraron un mejor pronóstico, lo cual también se ratifica en estudios previamente publicados. La mayoría de los estudios reportan mortalidad a 90 días, la cual va de 36% a 44%^{12,16} y en los reportes a un año de 71,4%⁵. (Tabla 4).

El análisis de posibles predictores de mortalidad no mostró variables significativas, sin embar-

go, se han identificado algunos predictores en la literatura. La insuficiencia respiratoria grave, la necesidad de soporte ventilatorio, tanto invasivo como no invasivo, se han descrito como predictores importantes de mortalidad^{5,7,9,11,14,16}.

Otros predictores reportados son la presencia de un patrón tomográfico de neumonía intersticial usual, la extensión del panal y extensión combinada de fibrosis asociado a opacidades en vidrio esmerilado sobreagregados^{10,11,17}. Solo un estudio identifica la edad avanzada (> 80 años) y al género masculino como predictores de mal pronóstico^{12,18}.

Los tiempos de respuesta también se han identificado como factores que empeoran el desenlace, en específico el retraso del diagnóstico de la EA, tiempos prolongados desde la admisión hasta el inicio del tratamiento y el tiempo de instauración de los síntomas previos a la admisión^{11,17}.

Las terapias basales y las instauradas durante la hospitalización de la EA no tuvieron impacto significativo en la evolución de los pacientes. Faltan ensayos clínicos que evalúen la eficacia de corticoides a altas dosis, antibióticos o uso de agentes citotóxicos en estos pacientes³.

En un estudio donde encuestaron a 509 neumólogos de 66 países respecto a las terapias utilizadas para EA en FPI, ellos informaron el uso

Tabla 4. Resumen de supervivencia de exacerbación aguda de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)*

Referencia	Tipo de EPID	Supervivencia
Huie et al. 2010 ⁵	FPI, EPID-ETC, otras EPID	Supervivencia 28 días: 37%, Supervivencia a 1 año: FPI 0%, EPID NO FPI 28,6%
Tachikawa et al. 2012 ¹⁶	FPI, otras EPID	Mortalidad a 90 días: EPID-ETC 33%, EPID NO FPI 44%, FPI 69%
Usui et al. 2013 ¹⁷	FPI, otras EPID	Mortalidad 90 días: 40%
Arai et al. 2016 ¹⁰	FPI, otras EPID	Mediana supervivencia FPI 68 días, posible NIU 13 días, inconsistente con NIU 39 días
Oda et al. 2016 ¹⁸	FPI	Mortalidad a 90 días: 75%
Takei et al. 2017 ¹³	EPID	Mortalidad a 90 días: 32%
Enomoto et al. 2018 ¹¹	FPI	Mortalidad a 90 días: 27%
Kato et al. 2019 ³²	FPI, otras EPID	Mortalidad a 90 días 63%
Murohashi et al. 2019 ¹²	FPI, otras EPID	Mortalidad a 90 días: FPI 35%, otras EPID 36%, EPID-ETC 19%
Cao et al. 2019 ⁹	FPI, EPID-ETC	Mortalidad a 90 días: FPI 78%, EPID-ETC 73%
Enomoto et al. 2019 ¹¹	FPI, EPID-ETC	Mortalidad a 90 días: FPI y EPID-ETC 45%
Yamazaki et al. 2019 ¹⁴	FPI, otras EPID	Mortalidad hospitalaria: 17,5%
Suzuki et al. 2020 ⁷	FPI, otras EPID	Mortalidad a 90 días: FPI 47%, otras EPID 38%
Farrand et al. 2020 ¹⁵	FPI	Mortalidad hospitalaria: 21%
Miyashita et al. 2021 ³³	FPI, otras EPID	Mortalidad a 90 días: FPI 57%, otras EPID 29%

*Modificado de Salonen et al.³¹ FPI:Fibrosis pulmonar idiopática; ETC: Enfermedad del tejido conectivo.

de Metilprednisolona a altas dosis endovenosa en un 63%, Prednisolona en 31%, antibióticos de amplio espectro combinado a macrólidos en un 56%, ciclofosfamida en un 19% y uso de Ciclosporina, Tacrolimus o Rituximab en menos del 10% de los casos¹⁹.

Existe una recomendación débil para el uso de corticoesteroides para la EA-FPI en las guías internacionales del año 2011, la que se basa en reportes anecdóticos de eficacia²⁰. Algunos estudios recientes han reportado supervivencias más cortas en pacientes con EA-FPI tratados con corticoesteroides en comparación a casos sin este tratamiento^{9,15}. El primer ensayo clínico en EA-FPI fue realizado el año 2020 por Konhoh et al. Se evaluó la eficacia de la trombomodulina alfa, que tiene efectos anticoagulantes y antiinflamatorios, no demostrando cambios en mortalidad a los 90 días en comparación a placebo²¹. El año 2021 se publicó el ensayo donde se evaluó la eficacia de ciclofosfamida más esteroides en EA FPI, demostrando un aumento de la mortalidad en la rama de tratamiento²².

En la actualidad no existen guías de tratamiento para EA No PFI. En estos casos los inmunosupresores parecieran ser más efectivos. En

específico, el uso de esteroides y otros tipos de inmunosupresores han tenido una buena respuesta en EPID asociada a miopatías inflamatorias²³, al igual que otros tipos de EPID-ETC²⁴.

Tanto la Pirfenidona como el Nintedanib estarían asociadas a un mejor desenlace en aquellos casos donde su uso es previo a la aparición de la exacerbación²⁵⁻²⁷. Recientemente se ha publicado que el uso de Nintedanib posterior al inicio de una exacerbación podría tener un aumento de la supervivencia y aumento del tiempo hasta la próxima exacerbación²⁸.

Tres pacientes fueron trasplantados en el contexto de una EA en nuestro estudio. Al año de la intervención los tres pacientes estaban vivos. Guidot et al. describió a 41 pacientes trasplantados con EA, donde no existió diferencias en la supervivencia al año en comparación a pacientes trasplantados sin EA²⁹. De la misma forma, Chizinga et al. reportó 25 pacientes trasplantados en EA; la supervivencia al año fue similar en el grupo de EA vs trasplante en pacientes con EPID estable (96% vs 92,5% respectivamente)³⁰.

En conclusión, reportamos una alta mortalidad en EA idiopáticas de pacientes con EPID (tanto FPI como no FPI), sin identificar posibles fac-

tores que determinen cambios en su mortalidad. Son necesarios registros prospectivos que permitirían disminuir posibles sesgos en la recolección y análisis de datos con el fin de comprender de mejor forma este complejo fenómeno.

Referencias bibliográficas

- HAMMAN L, RICH AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1935;51:154-63
- COLLARD HR, MOORE BB, FLAHERTY KR, BROWN KK, KANER RJ, KING TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:636-43.
- COLLARD HR, RYERSON CJ, CORTE TJ, JENKINS G, KONDOH Y, LEDERER DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:265-75.
- KAARTEENAHO R, KINNULA V. Diffuse alveolar damage: A common phenomenon in progressive interstitial lung disorders. *Pulmonary Medicine.* 2011.
- HUIE TJ, OLSON AL, COSGROVE GP, JANSSEN WJ, LARA AR, LYNCH DA, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: Aetiology and outcomes. *Respirology.* 2010;15(6):909-17.
- KOLB M, BONDUE B, PESCI A, MIYAZAKI Y, SONG JW, BHATT NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180071.
- SUZUKI A, KONDOH Y, BROWN KK, JOHKOH T, KATAOKA K, FUKUOKA J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology.* 2020;25(5):525-34.
- YAMAZOE M, TOMIOKA H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A 10-year single-centre retrospective study. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1).
- CAO M, SHENG J, QIU X, WANG D, WANG D, WANG Y, et al. Acute exacerbations of fibrosing interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: a population-based study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1): 215.
- ARAI T, KAGAWA T, SASAKI Y, SUGAWARA R, SUGIMOTO C, TACHIBANA K, et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology.* 2016;21(8):1431-7.
- ENOMOTO N, OYAMA Y, ENOMOTO Y, YASUI H, KARAYAMA M, KONO M, et al. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2018;16:1479972318809476.
- MUROHASHI K, HARA Y, SAIGUSA Y, KOBAYASHI N, SATO T, YAMAMOTO M, et al. Clinical significance of charlson comorbidity index as a prognostic parameter for patients with acute or subacute idiopathic interstitial pneumonias and acute exacerbation of collagen vascular diseases-related interstitial pneumonia. *J Thorac Dis.* 2019;11(6):2448-57.
- TAKEI R, ARITA M, KUMAGAI S, ITO Y, NOYAMA M, TOKIOKA F, et al. Impact of lymphocyte differential count > 15% in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):67
- YAMAZAKI R, NISHIYAMA O, SAEKI S, SANO H, IWANAGA T, TOHDA Y. The utility of the Japanese Association for Acute Medicine DIC scoring system for predicting survival in acute exacerbation of fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *PLoS One.* 2019;14(8):e0212810.
- FARRAND E, VITTINGHOFF E, LEY B, BUTTE AJ, COLLARD HR. Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF. *Respirology.* 2020;25(6):629-35.
- TACHIKAWA R, TOMII K, UEDA H, NAGATA K, NANJO S, SAKURAI A, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: Collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012;83:20-7.
- USUI Y, KAGA A, SAKAI F, SHIONO A, KOMIYAMA KI, HAGIWARA K, et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *BMJ Open.* 2013;3(7):e002971.
- ODA K, YATERA K, FUJINO Y, ISHIMOTO H, NAKAO H, HANAKA T, et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: An analysis of a national administrative database in Japan. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):91.
- KREUTER M, POLKE M, WALSH SLF, KRISAM J, COLLARD HR, CHAUDHURI N, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: International survey and call for harmonisation. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901760.
- RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, MARTINEZ FJ, BEHR J, BROWN KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
- KONDOH Y, AZUMA A, INOUE Y, OGURA T, SAKAMOTO S, TSUSHIMA K, et al. Thrombomodulin Alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1110-9.

22. NACCACHE JM, JOUNEAU S, DIDIER M, BORIE R, CACHANADO M, BOURDIN A, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):26-34.
23. LIANG J, CAO H, KE Y, SUN C, CHEN W, LIN J. Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease in Adult Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Retrospective Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:12.
24. TOYODA Y, HANIBUCHI M, KISHI J, KAWANO H, MORIZUMI S, SATO S, et al. INTRODUCTION Statistical analyses Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):294-9.
25. KREUTER M, KOEGLER H, TRAMPISCH M, GEIER S, RICHELDI L. Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Insights from the INPULSIS® trials. *Respir Res*. 2019;20(1):71
26. VIANELLO A, MOLENA B, TURATO C, BRACCIONI F, ARCARO G, PALADINI L, et al. Pirfenidone improves the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis hospitalized for acute exacerbation. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(7):1187-90.
27. FURUYA K, SAKAMOTO S, SHIMIZU H, SEKIYA M, KINOSHITA A, ISSHIKI T, et al. Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respir Med*. 2017;126:93-9.
28. KATO M, SASAKI S, MORI W, KOHMARU M, AKIMOTO T, HAYAKAWA E, et al. Nintedanib administration after the onset of acute exacerbation of interstitial lung disease in the real world. *Sci Rep*. 2023;13(1):12528.
29. GUIDOT DM, WEBER JM, SWAMINATHAN AC, SNYDER LD, TODD JL, FRANKEL C, et al. Lung transplantation during acute exacerbations of interstitial lung disease and post-transplant survival. *JHLT Open*. 2023;2:100011.
30. CHIZINGA M, MACHUCA TN, SHAHMOHAMMADI A, PATEL DC, INNABI A, ALZGHOUL B, et al. Lung transplantation for acute exacerbation of interstitial lung disease. *Thorax*. 2022;77(4):364-9.
31. SALONEN J, PUROKIVI M, BLOIGU R, KAARTEENAHO R. Prognosis and causes of death of patients with acute exacerbation of fibrosing interstitial lung diseases. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000563.
32. KATO M, YAMADA T, KATAOKA S, ARAI Y, MIURA K, OCHI Y, et al. Prognostic differences among patients with idiopathic interstitial pneumonias with acute exacerbation of varying pathogenesis: A retrospective study. *Respir Res*. 2019;20(1):287.
33. MIYASHITA K, KONO M, SAITO G, KOYANAGI Y, TSUTSUMI A, KOBAYASHI T, et al. Prognosis after acute exacerbation in patients with interstitial lung disease other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Respiratory Journal*. 2021;15(3):336-44.

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