



Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

## De la exclusión a la certidumbre. El recorrido hacia el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática

Pedro J. Marcos<sup>a</sup>, Claudia Valenzuela<sup>b,c</sup> y Julio Ancochea<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (iP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Fibrosis pulmonar idiopática  
Neumonía intersticial usual  
Diagnóstico radiológico e histológico

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad diferenciada dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas. La FPI es progresiva y fibrosante, y está limitada a los pulmones. Afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y se asocia con un patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual. Clínicamente cursa con disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. Se auscultan estertores crepitantes de predominio en bases en la mayoría de los pacientes y hay acropaquias en el 50%. No existen alteraciones analíticas específicas. El lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial no proporcionan el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, pero son útiles para descartar otras entidades. El diagnóstico definitivo requiere: *a*) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades pulmonares difusas de causa conocida, y *b*) la presencia de un patrón histológico de neumonía intersticial usual en el examen de tejido pulmonar obtenido mediante biopsia quirúrgica, la evidencia radiológica de patrón definido de neumonía intersticial usual en la tomografía computarizada de alta resolución, o ambos.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### From exclusion to uncertainty: the route to diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Idiopathic pulmonary fibrosis  
Usual interstitial pneumonia  
Radiological and histological diagnosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a differentiated disease within the idiopathic interstitial pneumonias. IPF is progressive and fibrosing and is limited to the lungs. This entity generally affects persons older than 50 years old and is associated with the radiological and/or histological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). Clinically, IPF causes progressive exertional dyspnea and nonproductive cough. In most patients, physical examination reveals fine bibasilar inspiratory crackles and 50% of patients have digital clubbing. There are no specific laboratory alterations. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy will not establish the diagnosis of IPF but are useful to exclude other entities. Definitive diagnosis requires: *a*) exclusion of other, defined clinical entities or diffuse pulmonary diseases of known cause, and *b*) the presence of a histological pattern of UIP on analysis of pulmonary tissue from surgical biopsy, radiological evidence of the defined pattern of UIP on high-resolution computed tomography, or both.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julio.ancochea@uam.es (J. Ancochea).

## Introducción

Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, minoritarias o huérfanas son las enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de ellas.

Con una prevalencia estimada en España que se sitúa entre 13 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y 20 por cada 100.000 en varones, se cree que en España la FPI puede estar afectando a unas 7.000 personas. Esta enfermedad presenta, en el momento actual, unas características clínicas, radiológicas y patológicas bastante bien definidas. Esto ha sido posible, en gran medida, gracias al interés mostrado por la comunidad científica en los últimos años, y a las normativas y consensos realizados por distintas sociedades científicas<sup>1-3</sup>.

## Definición y terminología

La terminología aplicada a las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) ha sido históricamente muy confusa. En el pasado, el término FPI era ampliamente empleado en Estados Unidos y el de alveolitis fibrosante criptogénica en Reino Unido y otros países europeos. Ambos términos se referían a un conjunto de entidades que incluían un amplio rango de patrones histológicos. No sería hasta la publicación del documento de consenso entre la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) hace 1 década cuando se homogenizan conceptos y se empieza a hablar en un idioma común<sup>1</sup>.

La FPI es una enfermedad de etiología desconocida, limitada a los pulmones, que cursa con fibrosis progresiva y se caracteriza por una fisiología pulmonar restrictiva y alteraciones radiológicas e histológicas de neumonía intersticial usual (NIU). Se manifiesta habitualmente más allá de la quinta década de la vida. El diagnóstico de FPI requiere de la exclusión de otras formas de neumonía intersticial, tanto idiopáticas como asociadas a enfermedades sistémicas, exposicionales o por fármacos<sup>3</sup> (fig. 1).

## Epidemiología

Se estima que la FPI afecta a más de 5 millones de personas en el mundo. En los últimos años se ha observado un incremento en su incidencia<sup>4</sup>. Dentro del espectro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la FPI seguida de la sarcoidosis son las 2 más frecuentes<sup>5-7</sup>. La FPI representa un 50-60% de todas las NII<sup>2</sup>. A diferen-

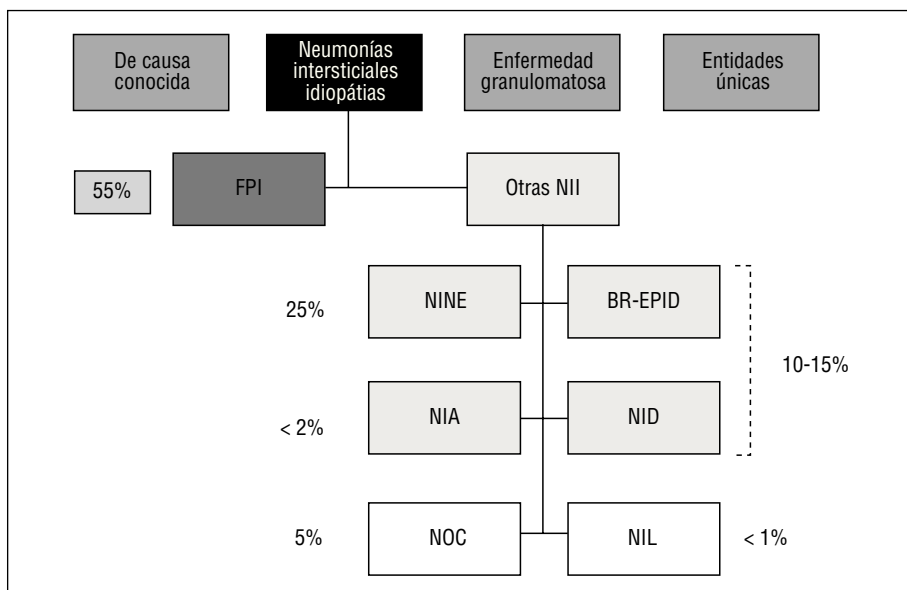
cia de la sarcoidosis, la FPI suele afectar con mayor frecuencia a varones y con una mayor edad media<sup>8</sup>. También es una enfermedad de fumadores, algunos estudios encuentran una mayor probabilidad de desarrollar FPI en pacientes con historia de tabaquismo (20-40 paquete-años), con una *odds ratio* de 2,3 (intervalo de confianza del 95%, 1,3-3,8)<sup>9</sup>. El número de muertes asociadas a esta enfermedad se ha incrementado de una manera muy significativa en los últimos 20 años<sup>10</sup>.

## Características clínicas y pruebas complementarias

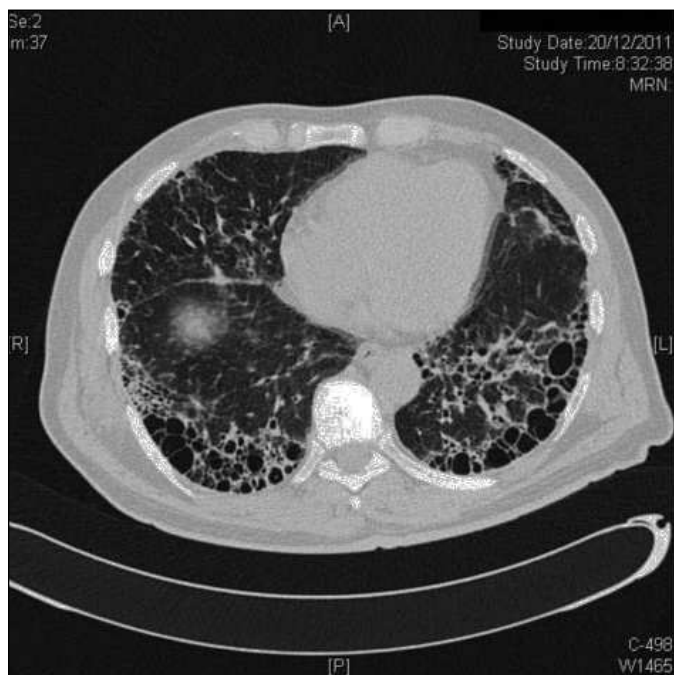
El cuadro clínico es de comienzo insidioso y se suele caracterizar por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos improductiva. El inicio de los síntomas es lento, pero van empeorando con el tiempo. La demora entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico final es variable y puede estar entre los 6 meses y los 2 años<sup>11</sup>. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los pacientes y se objetivan acropaquias en el 50%. Los datos obtenidos de la exploración física son poco específicos, por lo que la exploración en estos pacientes debe estar, en gran parte, dirigida a identificar otra serie de signos que puedan sugerir que estamos en presencia de una entidad diferente.

Tampoco hay alteraciones de laboratorio específicas para esta enfermedad. Aún en ausencia de signos o síntomas específicos de enfermedades del tejido conectivo se deben realizar determinaciones serológicas en todos los pacientes<sup>3</sup>. Se puede detectar positividad en los anticuerpos antinucleares o factor reumatoide hasta en un 20% de los casos de FPI. Por otra parte, en los últimos años ha cobrado interés la posibilidad de emplear nuevos biomarcadores en el diagnóstico y caracterización de esta enfermedad. Algunos como KL-6, SP-A y SP-D, fibrocitos circulantes y metaloproteinasas 1 y 7 están bajo investigación en el momento actual<sup>12-14</sup>. Se han detectado valores elevados incluso en pacientes asintomáticos. Mientras que ningún marcador de manera individual es capaz de predecir con seguridad la presencia o ausencia de FPI, es posible que un panel compuesto de distintos biomarcadores pueda emplearse en el futuro con utilidad diagnóstica<sup>15</sup>.

El lavado broncoalveolar (BAL) es una técnica que ha sido ampliamente empleada en el estudio de las EPID. Su análisis en la FPI suele mostrar neutrofilia discreta, con o sin eosinofilia, y su empleo clásicamente ha estado relacionado con su capacidad para descartar otras entidades. En el último consenso ATS-ERS-JRS-ALAT se recomienda que el BAL con análisis celular no debería realizarse rutinariamente a



**Figura 1** Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) (en revisión). BR-EPID: bronquiolitis respiratoria asociada a EPID; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa; NII: neumonías intersticiales idiopáticas; NIL: neumonía intersticial linfoide; NINE: neumonía intersticial no específica; NOC: neumonía organizada criptogénica.



**Figura 2** Patrón neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía computarizada de alta resolución torácica. TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

todos los pacientes en el proceso diagnóstico pero, sin embargo, podría ser apropiado para una minoría<sup>3</sup>. No obstante, en ocasiones, el análisis celular del BAL puede ayudarnos a valorar otras posibilidades que nos lleven a descartar una FPI. Así, Oshimo et al, en una serie de 74 pacientes con diagnóstico previo de FPI basada en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y que fueron sometidos a una biopsia pulmonar quirúrgica, entre otras investigaciones, observaron que 6 de los pacientes con una linfocitosis mayor del 30% en el BAL presentaron como diagnósticos finales neumonitis por hipersensibilidad (NH) o neumonía intersticial no específica (NINE)<sup>16</sup>.

## Diagnóstico

El consenso ATS/ERS<sup>1</sup> sentó las bases del diagnóstico de la enfermedad apoyándose en una serie de criterios mayores y menores que combinaban datos clínicos, fisiológicos, radiológicos y patológicos. Debido a la insuficiente sensibilidad y especificidad de estos criterios a la hora de realizar el diagnóstico de FPI y a la alta correlación

existente entre determinados hallazgos del TCAR y la biopsia, en la última revisión del consenso<sup>3</sup> los criterios previos han sido eliminados y se refuerza el papel esencial de los hallazgos de la TCAR en el diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de FPI requiere: *a*) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (p. ej., exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos, etc.), y *b*) la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica, la evidencia radiológica de patrón NIU en la TCAR o ambos<sup>3</sup>.

Una valoración multidisciplinar en la que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica, siendo en el momento actual una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico<sup>3,17</sup>.

## Radiología

El patrón definitorio de NIU incluye la presencia de alteraciones reticulares de predominio subpleural y basal acompañadas de áreas de panalización, con o sin bronquiectasias de tracción (fig. 2). En estos casos, siempre que no existan datos inconsistentes, se puede definir como un patrón radiológico tipo NIU. Entre los hallazgos radiológicos inconsistentes estaría un predominio en campos medios o superiores, un predominio de las lesiones a nivel peribroncovascular, abundante vidrio deslustrado o micronódulos, presencia de quistes (especialmente si son múltiples, bilaterales y alejados de las áreas de panalización), patrón en mosaico o datos de atrapamiento aéreo y consolidaciones segmentarias con broncograma aéreo<sup>3</sup> (tabla 1).

## Patrón histopatológico

El patrón histológico de NIU viene definido por el cumplimiento de 4 criterios: *a*) evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar, asociada o no a panalización y con un predominio subpleural y paraseptal; *b*) presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan áreas fibróticas con zonas de pulmón sano; *c*) presencia de focos fibroblásticos, y *d*) ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes con NIU. Entre las características no compatibles con patrón NIU estaría la presencia de membranas hialinas, la presencia de focos con neumonía organizada, granulomas, marcado infiltrado inflamatorio intersticial alejado de las zonas de panalización, cambios predominantemente centrados en la vía aérea o la presencia de otros hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo (tabla 2).

**Tabla 1**

Criterios de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía computarizada de alta resolución

Patrón de NIU (las 4 características)	Posible patrón de NIU (las 3 características)	No concordante con patrón de NIU (cualquiera de las 7 características)
1. Predominio basal, subpleural	1. Predominio basal, subpleural	1. Predominio en campos superior o medio
2. Anomalía reticular	2. Anomalía reticular	2. Predominio peribroncovascular
3. Panalización con o sin bronquiectasias por tracción	3. Ausencia de características incompatibles con el patrón NIU	3. Alteración extensa en vidrio esmerilado (extensión > alteración reticular)
4. Ausencia de características incompatibles con el patrón NIU		4. Abundantes micronódulos (bilateral, predominantemente en lóbulos superiores)
		5. Quistes discretos (múltiples, bilaterales, además de las áreas de panalización)
		6. Discreta atenuación en mosaico/atrapamiento aéreo (bilateral, en 3 o más lóbulos)
		7. Consolidación en segmento(s)/lóbulo(s)

Modificada de Raghu et al<sup>3</sup>.

**Tabla 2**  
Patrón de neumonía intersticial usual (NIU): criterios histopatológicos

Patrón de NIU (los 4 criterios)	Patrón probable de NIU	Patrón de posible NIU (los 3 criterios)	No patrón de NIU (alguno de los 6 criterios)
1. Evidencia de marcada fibrosis/ deformación de la arquitectura +/- panalización con distribución predominantemente subpleural/ paraseptal	1. Evidencia de marcada fibrosis/ deformación de la arquitectura, +/- panalización	1. Afectación parcheada o difusa del parénquima pulmonar por fibrosis, con o sin inflamación intersticial	1. Membranas hialinas
2. Afectación parcheada del parénquima pulmonar por fibrosis	2. Ausencia de la afectación parcheada o de los focos fibroblásticos, pero no de ambos	2. Ausencia de otros criterios de NIU (v. columna "Patrón NIU")	2. Neumonía organizativa
3. Presencia de focos fibroblásticos	3. Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	3. Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	3. Granulomas
4. Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	4. Sólo cambios tipo panalización		4. Marcado infiltrado celular inflamatorio intersticial, además de panalización
			5. Cambios centrados predominantes en las vías aéreas
			6. Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo

Modificada de Raghu et al<sup>3</sup>.

*Diagnóstico diferencial*

El diagnóstico de FPI debe ser preciso y riguroso. La aproximación diagnóstica, basada en el algoritmo que se presenta en la figura 3, ha de ser dinámica, integrada y multidisciplinar (clínicos, radiólogos y patólogos expertos).

El actual consenso define, según los hallazgos de la TCAR, un patrón radiológico característico de NIU, un patrón de "posible" NIU y concreta los "hallazgos no concordantes" con un patrón NIU radiológico<sup>3</sup>.

De la misma manera, la anatomía patológica de las muestras obtenidas mediante biopsia pulmonar, permiten definir un patrón histológico de NIU característico, un patrón de "probable" NIU y un patrón de "posible" NIU, en función de los datos histológicos<sup>3</sup>.

La integración de los hallazgos de la TCAR con el patrón histopatológico nos sirve para establecer el diagnóstico de FPI, excluirlo o, si los datos no son concluyentes, mantenerlo como probable o posible (tabla 3).

A pesar de lo anteriormente expuesto, el diagnóstico diferencial de la FPI nos sigue planteando importantes desafíos.

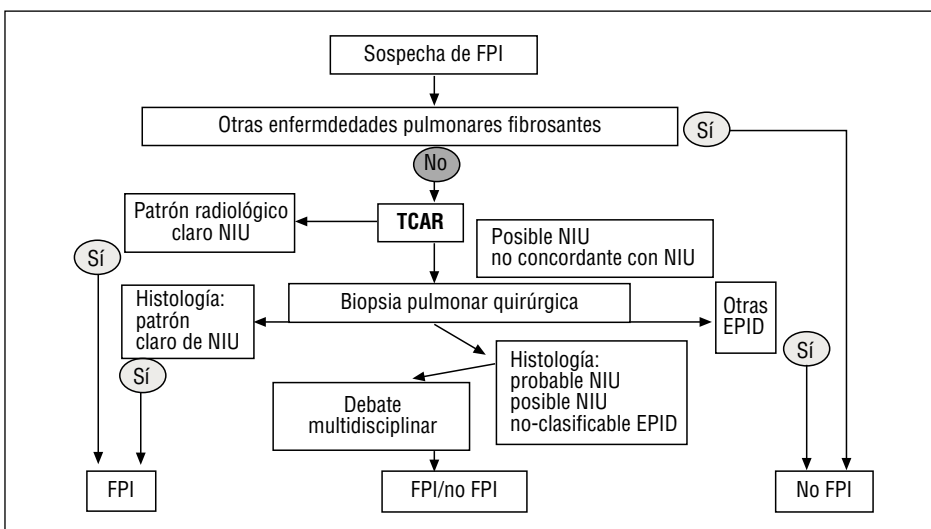
Así, pueden haber hallazgos patológicos compatibles con NIU en pacientes con NINE (principalmente en su forma fibrótica), enfermedades del tejido conectivo, neumopatía intersticial secundaria a exposición al asbesto o a determinados fármacos, y en la NH.

Por otra parte puede observarse un patrón de NIU en la TCAR en todas estas entidades y en formas avanzadas y poco habituales de sarcoidosis<sup>18,19</sup>.

En pacientes de edad avanzada debe considerarse la posible inhalación de tóxicos (trabajo, ambiente, *hobbies*), la afectación pulmonar en el seno de una enfermedad sistémica, el reflujo gastroesofágico crónico, la enfermedad infecciosa residual y la toma de fármacos.

**Sospecha diagnóstica de fibrosis pulmonar idiopática en la práctica clínica diaria**

El diagnóstico de FPI no es siempre sencillo y está rodeado de una serie de dificultades. Por un lado, debido posiblemente a su baja incidencia, la FPI es una enfermedad que habitualmente se sospecha poco y tarde, particularmente en el ámbito de la atención primaria. La inespecificidad de sus síntomas unida, en ocasiones, al factor confusor del



**Figura 3** Algoritmo diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; NIU: neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

**Tabla 3**

Integración de los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con el patrón histopatológico

		Patrón histopatológico				
		NIU	Probable NIU	Posible NIU	Fibrosis no clasificable	No NIU
Patrón TCAR	NIU	Sí	Sí	Sí	Sí	No
	Posible NIU	Sí	Sí	Probable	Probable	No
	No concordante NIU	Posible	No	No	No	No

NIU: neumonía intersticial usual.

Modificada de Raghu et al<sup>3</sup>.

tabaquismo, hace que, a menudo, los pacientes sean diagnosticados de forma errónea de otros procesos como enfermedad pulmonar obstructiva crónica e, incluso, reciban tratamiento con broncodilatadores inhalados de manera empírica. Suele ser a raíz de la sintomatología persistente, o tras la realización de una radiografía de tórax o una espirometría, cuando surge la sospecha clínica. Por otro lado, y quizás en parte debido a la falta de una definición previa precisa de esta entidad, algunos médicos tienden a diagnosticar la FPI dentro de un síndrome general de neumonitis fibrótica, sin entrar a valorar las posibles implicaciones terapéuticas o pronósticas derivadas de un diagnóstico correcto. Además, el diagnóstico de FPI puede requerir la práctica de una serie de pruebas y procedimientos que retrasan el diagnóstico final, lo que suele provocar un estado de ansiedad a los pacientes, cuidadores y familiares. En general podemos decir que faltan estudios que nos permitan conocer con una mayor precisión los tiempos medios de retraso diagnóstico, pero es necesario acortarlos.

### Confirmación de fibrosis pulmonar idiopática en la práctica clínica

Además hay una serie de factores que hacen que la confirmación de FPI en la práctica clínica sea, a menudo, dificultosa. En general, las recomendaciones para la FPI<sup>3</sup>, a diferencia de otras normativas en enfermedades más prevalentes como la EPOC<sup>20</sup>, no son suficientemente conocidas y seguidas. En ocasiones, los datos obtenidos de la anamnesis orientados, por ejemplo, a detectar causas exposicionales y secundarismos son insuficientes. Otras veces, los radiólogos y/o patólogos no tienen una formación específica o la experiencia adecuada en el campo de las EPID, no respetándose los criterios diagnósticos establecidos, lo que genera confusión. La calidad de las pruebas radiológicas, de las pruebas de función pulmonar o de las biopsias son otras causas que pueden dificultar el proceso. Finalmente, las discrepancias interobservador a la hora de establecer el diagnóstico pueden ser altas, y se dan entre radiólogos, patólogos y clínicos<sup>17,21</sup>.

### De la exclusión a la certidumbre: cómo llegar a una mayor confianza en el diagnóstico

Para optimizar el diagnóstico de FPI ante su sospecha clínica es preciso tener en cuenta una serie de consideraciones:

- Aplicar de forma adecuada las recomendaciones. Es fundamental realizar una exhaustiva historia exposicional para evitar sobrediagnósticos, así como establecer probabilidades de patrón NIU al analizar la TCAR o las piezas de biopsia. Es preciso, de forma dinámica, llevar a cabo una discusión multidisciplinar y consensuar el diagnóstico. Este proceso debe llevarse a cabo en unidades especializadas.
- Mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas de imagen: imágenes en pronación, aplicación de herramientas de posprocesamiento de imagen, como la proyección de mínima intensidad, determinar scores de fibrosis o aplicación de nuevas herramientas como el análisis de texturas o del umbral de método de segmentación<sup>22-24</sup>.

- Emplear predictores de diagnóstico clínico. Es lo que se apunta en un estudio de Fell et al<sup>25</sup>, en donde analizaron a un grupo de pacientes sin panalización en la TC. Determinaron que una edad elevada y un score de enfermedad intersticial en la TCAR elevado eran factores predictores de FPI. En pacientes mayores de 50 años, con una TCAR score > 0,8, el valor predictivo positivo de FPI que encontraron fue del 97%. Estos resultados, aunque pendientes de ser confirmados en una cohorte de validación, es posible que abran la puerta para conseguir una mayor certeza en la estimación del diagnóstico de la FPI. Por otra parte, es posible que un panel determinado de biomarcadores pueda ser de utilidad diagnóstica en un futuro próximo.
- Optimizar las pruebas diagnósticas clásicas. El lavado broncoalveolar, en casos determinados, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con otras entidades como la NH o la NINE<sup>16</sup>. El seguimiento estricto y protocolizado de la función pulmonar, fundamentalmente de la capacidad vital forzada (FVC) y de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) pueden orientarnos a una u otra patología. Así, se ha visto que un descenso mayor del 5% en la FVC y mayor del 7,5% de la DLCO en un seguimiento longitudinal de 6 meses, es más frecuente en los pacientes con FPI que con NINE<sup>26</sup>.
- Mejorar el rendimiento de la biopsia pulmonar. En este sentido, cada vez disponemos de mayor experiencia sobre los beneficios y seguridad de la utilización de criosondas en la biopsia pulmonar transbronquial en las EPID. Por otra parte, en caso de indicarse, debe optimizarse la técnica para obtener la mejor rentabilidad diagnóstica de la biopsia pulmonar quirúrgica por videocirugía toracoscópica.

### Conflicto de intereses

El Dr. Ancochea ha realizado trabajos de consultor para InterMune. El Dr. Marcos y la Dra. Valenzuela declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
2. Ancochea J, Gómez J, Villar J, Xaubet A; on behalf of the SEPAR/SEICAT/SEAP Committee. Consensus on the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2010;46 Suppl 5:1-21.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez 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;183:788-824.
4. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61:980-5.
5. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:580-600.
6. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Resp Med.* 2009;103:1122-9.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810-6.
8. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St. Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis a population-based study. *Chest.* 2010;137:129-37.

9. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:242-8.
10. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax.* 1996;51:711-6.
11. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:285-92.
12. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008;29:e93.
13. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:378-81.
14. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;179:588-94.
15. Van den Blink B, Wijsenbeek MS, Hoogsteden HC. Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:515-20.
16. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:514-24.
17. Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: Do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1054-60.
18. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232:560-7.
19. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:691-7.
20. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011). 2011.
21. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J.* 2008;31:585-91.
22. Beigelman-Aubry C, Hill C, Guibal A, Savatovsky J, Grenier PA. Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease. *Radiographics.* 2005;25:1639-52.
23. Boehm HF, Fink C, Attenberger U, Becker C, Behr J, Reiser M. Automated classification of normal and pathologic pulmonary tissue by topological texture features extracted from multi-detector CT in 3D. *Eur Radiol.* 2008;18:2745-55.
24. Marten K, Dicken V, Kneitz C, Höhmann M, Kenn W, Hahn D, et al. Interstitial lung disease associated with collagen vascular disorders: disease quantification using a computer-aided diagnosis tool. *Eur Radiol.* 2009;19:324-32.
25. Fell CD, Martínez FJ, Liu LX, Murray S, Han MK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:832-7.
26. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J.* 2010;35:830-6.