

## PAPEL DE LAS INFECCIONES EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

N. Fouz Rosón<sup>1</sup>, A.D. Romero Ortiz<sup>2</sup>, B. Jiménez Rodríguez<sup>2</sup>, A. López Bauzá<sup>3</sup>, Z. Palacios Hidalgo<sup>4</sup>, M. Ferrer Galván<sup>1</sup>, P. Guerrero Zamora<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Valme, Sevilla.

Proyecto financiado con la Beca Neumosur nº 13/2017

**Palabras clave:** fibrosis pulmonar idiopática, infecciones, exacerbaciones.

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis, infections, exacerbations.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) comprenden un amplio rango de patologías, algunas de ellas de etiología conocida y otras idiopáticas<sup>1</sup>. Dentro de las neumopatías intersticiales idiopáticas (NII), la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La FPI es una neumopatía fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta habitualmente a adultos mayores de 50 años y más frecuentemente a varones. Se asocia a patrón radiológico y/o histológico de neumopatía intersticial usual (NIU) y el diagnóstico se realiza por exclusión de otras entidades<sup>3,4</sup>.

En cuanto a las posibles etiologías de la FPI, no existe a día de hoy una causa clara, por lo que recibe el nombre de "idiopática"; sin embargo, se postula que un huésped susceptible en un ambiente propicio tiene mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad y, en este sentido, se han visto implicados varios factores predisponentes de tipo genético (complejo telomerasa [TERT y TERC], proteínas A2 y C del surfactante, mucinas MUC 5B, etc.)<sup>5,6</sup> y ambiental (tabaquismo >20 paquetes/año, exposición laboral a polvos minerales como sílice, metales como latón, acero, plomo, polvo de madera, ganadería y agricultura), reflujo gastro-esofágico (RGE) por microaspiraciones, autoinmunidad (factor reumatoide [FR] o anticuerpos antinucleares [ANA] + en hasta un 20% de FPI), así como las infecciones víricas<sup>7</sup> (**Tabla 1**)

El pronóstico de este tipo de patologías es muy variable, siendo la FPI la NII con peor pronóstico. También existen diferencias entre los pacientes con FPI, definiéndose una serie de fenotipos en función del curso clínico de la enfermedad<sup>8</sup>: asintomáticos durante 2 o 3 años, progresadores lentos (la mayoría), progresadores rápidos<sup>9</sup> (una minoría) y aquellos con periodos de

estabilidad alternados con agudizaciones, que conllevan una alta morbimortalidad.

La supervivencia media sin tratamiento es de 3 años (2 - 5 años desde el inicio de los síntomas, pero pudiendo variar desde unos meses hasta 10 años en algunos casos)<sup>10</sup>. La mortalidad es mayor que en la mayoría de los tipos de cáncer, sólo superada por el cáncer de páncreas y por el de pulmón. Las causas más frecuentes de muerte son, en primer lugar, la insuficiencia respiratoria (60%) bien por la propia progresión de la enfermedad o por exacerbación, así como otras causas, como el tromboembolismo pulmonar (TEP), enfermedad coronaria, infecciones y cáncer de pulmón. Las comorbilidades más frecuentes son: enfisema, hipertensión pulmonar (HTP), carcinoma broncogénico, patología cardiovascular, reflujo gastroesofágico (RGE) y síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)<sup>11</sup>.

**Papel de las infecciones:** Debido al mal pronóstico de estos pacientes, sería importante poder establecer si existe alguna causa reversible del empeoramiento de la función pulmonar o de los síntomas que presentan. Se han postulado varias teorías acerca del papel de los agentes infecciosos, tanto en la patogénesis de la FPI, como en las agudizaciones, funcionando como posibles desencadenantes<sup>12</sup>. Hasta el momento, se ha observado sobre todo una asociación con las infecciones víricas. Sin embargo, también existe cierta evidencia de que las infecciones bacterianas y fúngicas podrían verse implicadas.

La patogénesis de la FPI puede explicarse por episodios repetidos de daño alveolar en un huésped predispuesto, con una disfunción de los mecanismos de reparación,

Recibido:30.08.2020 Aceptado:08.11.2020

Dra. Natalia Fouz Rosón  
[natalie15@hotmail.com](mailto:natalie15@hotmail.com)

lo que podría promover el desarrollo y progresión de la fibrosis. Ciertos factores ambientales podrían contribuir a esto, como la exposición laboral a polvos metálicos o de madera, las aspiraciones de contenido gástrico en pacientes con RGE y las infecciones. Sin embargo, no hay una evidencia clara que apoye el papel causal de las infecciones.

En cuanto a las exacerbaciones agudas, sólo se han demostrado agentes infecciosos en una minoría de los casos. Esto podría deberse a que muchos de los estudios han sido realizados en pacientes que estaban en tratamiento con inmunosupresores y corticoides a altas dosis; además, la posible asociación entre FPI e infecciones no tiene porqué ser una relación directa de causa-efecto.

**Virus:** es un hecho que muchos pacientes refieren episodios de posible infección viral como desencadenante del inicio de los síntomas crónicos y posterior diagnóstico de la FPI. En este sentido, el papel de los virus ha sido ampliamente estudiado. Se ha evaluado la asociación entre algunos virus y la FPI; por ejemplo, el virus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), adenovirus, hepatitis C (VHC) y herpes virus (HHV-7 y 8) podrían inducir y/o perpetuar el desarrollo de la fibrosis pulmonar<sup>13, 14</sup>.

El virus más frecuentemente identificado en pacientes con FPI (vs controles sin FPI) fue el EBV<sup>15, 16</sup>. La infección latente por CMV también se vio que era más prevalente, por lo que podría actuar como un estímulo antigénico crónico de daño pulmonar. Estos virus han sido identificados con mayor frecuencia en los casos de FPI esporádica que en la FPI familiar, lo que apoya el papel de estos virus en la patogénesis de la enfermedad.

El ADN del adenovirus, por otra parte, fue identificado más frecuentemente en aquellos que habían tomado corticoides, por lo que dependía mucho del estado inmune, no estando por tanto realmente asociado con la patogénesis de la EPID ni con las exacerbaciones agudas (EA).

En el trabajo de Wootton *et al.*, se estudiaron varios virus respiratorios como el rinovirus, coronavirus y parainfluenza y otros como el EBV, HSV y torque-tenovirus, también llamado "transfusión transmitted virus" (TTV). El TTV, se identificó más frecuentemente en EA de FPI y en SDRA que en controles con FPI estables, no encontrando diferencias entre grupos en el resto de los virus estudiados. Se emplearon técnicas complejas para determinar la presencia de virus en estos pacientes. En muestras de lavado broncoalveolar (BAL) y suero, se analizó el ADN vírico mediante PCR (multiplex polymerase chain reaction), pan-viral microarray y secuenciación de alto rendimiento de cDNA. Se demostró infección en 19 de los 43 pacientes incluidos y en 12 de ellos fue por TTV<sup>17</sup>.

**Bacterias:** El papel de las infecciones bacterianas en la FPI ha sido menos estudiado que el de los virus. Analizando el microbioma pulmonar en muestras de BAL, se han observado cultivos positivos para *Haemophilus ssp.*, *Streptococcus ssp.* Proteobacteria, *Bacteroides* y *Pseudomonas spp.* en pacientes estables<sup>18-20</sup>. No está claro si estos pacientes son más propensos a estar colonizados por dichos patógenos, debido al tratamiento con inmunosupresores, que era muy común hace unos años en la FPI, o también debido a tener un parénquima pulmonar alterado, con bronquiectasias de tracción.

Surge la duda de si estas bacterias podrían funcionar como desencadenantes del propio desarrollo de la enfermedad, así como de las exacerbaciones. En estudios longitudinales en pacientes con FPI, se observó en muestras de suero y BAL que la expresión de estos patógenos aumentaba con el tiempo, por lo que podrían actuar como estímulos antigénicos repetidos.

El hallazgo de una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con EPID, sobre todo con NII, no se relacionó con la toma de corticoides<sup>21</sup>. Parece que la mayor susceptibilidad de infecciones por micobacterias atípicas en estos pacientes es debida al hecho de tener un parénquima ya alterado, más que porque pudieran ser desencadenantes de la EPID.

**Hongos:** No hay mucha información disponible sobre el papel de los hongos en las EPID. En alguna ocasión se ha asociado el deterioro de estos pacientes con infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. Muchos pacientes tanto con FPI como con otras EPID están colonizados por *Pneumocystis jirovecii*<sup>22</sup>.

**Exacerbaciones agudas (EA) en FPI:** Las EA se caracterizan por un empeoramiento subagudo (<1 mes habitualmente) e insidioso de la disnea y por la aparición de infiltrados pulmonares alveolares o en vidrio deslustrado<sup>23</sup>. Se suele observar un patrón radiológico de daño alveolar difuso (DAD)<sup>24-27</sup>. Estos episodios de EA son una causa importante de aumento de morbimortalidad, con una supervivencia a los 3 meses <50 % en pacientes con FPI<sup>28, 29</sup>. La incidencia de EA está entre un 4 y un 30% al año. Se ha intentado aclarar si la exacerbación se trata de una fase rápidamente progresiva de la propia enfermedad o bien de una respuesta exagerada a un daño pulmonar agudo por un agente externo, pudiendo ser éste infeccioso<sup>30, 31</sup>.

En primavera y en invierno se suelen dar más EA, lo que apoya epidemiológicamente su etiología infecciosa. Además, las EA en las EPID en general son más frecuentes en personas que toman inmunosupresores. Uno de los genes identificados en algunos casos de FPI es un

polimorfismo del gen de la mucina (MUC5B) y éste se relaciona con la respuesta inmune por parte de las mucosas<sup>5, 6, 32</sup>.

La definición de EA se ha ampliado recientemente<sup>33, 34</sup>. Antes se excluían todas las causas identificables o reversibles (infecciones, TEP, fallo cardiaco) y se tenían en cuenta sólo las exacerbaciones "idiopáticas"<sup>35</sup>. Actualmente, ha cambiado la definición de exacerbación de FPI y se incluyen las agudizaciones de causa infecciosa<sup>29</sup>. A pesar de los avances tecnológicos actuales y de la sospecha clínica evidente en muchos de los casos, sigue resultando difícil diagnosticar las infecciones en pacientes con FPI<sup>17, 36, 37</sup>. La fibrobroncoscopia es poco sensible en casos que han tomado antibióticos recientemente.

A pesar de que los datos actuales no nos permitan demostrar el papel de las infecciones en la mayoría de los casos de EA, los virus pueden ser, en muchos casos, desencadenantes de estas agudizaciones. Es posible que, al momento de diagnosticar la EA, el virus ya no sea detectable, ya que el curso de la exacerbación es insidioso, no agudo como en otras patologías. Además, en muchos pacientes puede ser que existan infecciones ocultas que no llegamos a identificar<sup>27</sup>.

Las técnicas empleadas para intentar identificar el origen infeccioso de las exacerbaciones son principalmente:

Hemocultivo, cultivo de esputo, broncoscopia con cultivo de BAL y BAS, PCR de virus, serologías, antígenos en orina. Cabe valorar también patógenos oportunistas en los pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes con FPI sufren un deterioro progresivo de la función pulmonar y probablemente cualquier tipo de agudización contribuye a empeorar dicho deterioro, empeorando el pronóstico. Un 46% de las muertes en la FPI se preceden de una EA<sup>29</sup>. La supervivencia media de los pacientes con FPI que presentan una EA es de 3 - 4 meses, lo que hace preciso clarificar el papel de las infecciones en el empeoramiento respiratorio y en las EA, pero también evaluar el papel del microbioma pulmonar y de los estímulos de infecciones repetidas en la patogénesis de la FPI.

En un estudio que comparaba pacientes con FPI con controles sanos no fumadores, fumadores y pacientes con EPOC, los microorganismos hallados más frecuentemente en los pacientes con FPI vs en los controles fueron *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria* y *Veillonella* spp<sup>38</sup>.

En los trabajos más recientes de Molyneaux *et al.*, comparando pacientes con FPI en periodo de exacerbación con pacientes con FPI estables, se observó un cambio en la microbiota pulmonar, al analizar ADN bacteriano de muestras de BAL<sup>19, 39</sup>. En las EA, se objetivó mayor neutrofilia en el BAL y mayor carga bacteriana. En los

controles estables, la flora observada estaba constituida por *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus* y *Pseudomonas*, similar a lo observado en otras patologías respiratorias crónicas. Sin embargo, en las exacerbaciones, a pesar de existir la misma microbiota, predominaba el % de Proteobacteria y, dentro de este grupo, se observaron más frecuentemente 2 microorganismos potencialmente patógenos (*Campylobacter* spp. y *Stenotrophomonas* spp.)

En otro estudio se relacionaron *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. con la progresión de la FPI, pero no había diferencias significativas comparando las concentraciones en pacientes estables vs exacerbaciones<sup>40</sup>.

En otro trabajo también reciente se analizaron ingresos de causa infecciosa en pacientes con FPI (tanto neumonías como bronquitis)<sup>41</sup>. Los patógenos más frecuentemente hallados, en caso de ser el primer ingreso del paciente tras el diagnóstico de FPI, fueron *Haemophilus influenzae*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* y *Klebsiella pneumoniae*. En el total de ingresos a lo largo del estudio, el más frecuente fue *P. aeruginosa*, seguido de *H. influenzae*, *S. aureus* y *E. coli*. Probablemente la mayor frecuencia de *Pseudomonas* se explique porque ésta se suele encontrar más habitualmente en casos de anomalías pulmonares estructurales preexistentes, como bronquiectasias o panalización.

En autopsias de pacientes con FPI fallecidos tras una infección que había sido confirmada se observó un patrón histológico de DAD idéntico al descrito como típico de las EA.

**Tratamiento:** hay que tener en cuenta posibles infecciones cuando diagnosticamos una EPID, tanto al inicio (tener en cuenta infecciones previas) como en el curso de la enfermedad, sobre todo antes de plantear tratamiento inmunosupresor.

Se ha demostrado que las infecciones pueden ser desencadenantes de hasta un 10 - 30% de las EA de las EPID<sup>24, 28</sup>, aunque no se ha establecido claramente que tratar estos patógenos específicamente haya modificado el pronóstico posterior a la exacerbación.

Estudios recientes sugieren un papel potencial del tratamiento antibiótico de las exacerbaciones, así como posiblemente de la propia enfermedad en el caso de la FPI. El tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con FPI parece aportar beneficios y un riesgo mínimo<sup>42</sup>. Parece que la azitromicina da mejores resultados en cuanto a mejorar la mortalidad respecto a las fluoroquinolonas, lo que podría atribuirse a las propiedades antiinflamatorias de la azitromicina<sup>43</sup>. Se

ha valorado el papel del cotrimoxazol para disminuir las infecciones y la mortalidad<sup>44</sup> y también se ha estudiado el uso de la polimixina B<sup>45</sup>.

**Conclusión:** en resumen, el papel de las infecciones en la patogénesis de la FPI y en las EA sigue sin estar claro. Probablemente en algunos casos estén implicadas en el desarrollo y/o en la progresión de la propia FPI, en caso de presentarse en un huésped susceptible en contexto de un ambiente propicio. Son necesarios más estudios al respecto para determinar la relación entre infecciones y FPI, así como las implicaciones pronósticas de su correcto diagnóstico y tratamiento.

**Tabla 1: Factores predisponentes implicados en la aparición o desarrollo de FPI**

<b>Genéticos</b>	complejo telomerasa [TERT y TERC] mucinas MUC 5B proteínas A2 y C del surfactante
<b>Ambientales</b>	tabaquismo > 20 paquetes/año polvos minerales: sílice metales: latón, acero, plomo polvo de madera ganadería agricultura reflujo gastro-esofágico (RGE) por microaspiraciones autoinmunidad: factor reumatoide [FR] + o anticuerpos antinucleares [ANA] + infecciones víricas

**Microorganismos aislados en FPI**

<b>Virus</b>	adenovirus citomegalovirus (CMV) coronavirus Epstein-Barr (EBV) hepatitis C (VHC) herpes virus (HSV: HHV-7 y 8) parainfluenza rinovirus torque-teno-virus(TTV)
<b>Bacterias</b>	Bacteroides Branhamella catarrhalis Escherichia coli Haemophilus Klebsiella pneumoniae Mycobacterias atípicas y tuberculosis (TBC) Neisseria Prevotella Proteobacteria: Campylobacter y Stenotrophomonas Pseudomonas Staphylococcus aureus Streptococcus Veillonella
<b>Hongos</b>	Pneumocystis jirovecii

**BIBLIOGRAFÍA**

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ 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.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–748.
- Wilson KC, Raghu G. The 2015 guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis: An important chapter in the evolution of the management of patients with IPF. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society, pp. 883–886.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. JAPANESE Respir Soc. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Peljto AL, Selman M, Kim DS et al. The MUC5B Promoter Polymorphism Is Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Mexican Cohort but Is Rare Among Asian Ancestries. Chest 2015; 147: 460–464.
- Stock CJ, Sato H, Fonseca C et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. Thorax 2013; 68: 436–441.
- Macneal K, Schwartz DA. The genetic and environmental causes of pulmonary fibrosis. In: Proceedings of the American Thoracic Society. Proc Am Thorac Soc, pp. 120–125.
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol 2013; 49: 343–353.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A et al. Accelerated Variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Behavior and Gene Expression Pattern. PLoS One 2007; 2: e482.
- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011; 183: 431–440.
- Oldham JM, Collard HR. Comorbid conditions in idiopathic pulmonary fibrosis: Recognition and management. Frontiers in Medicine; 4. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3389/fmed.2017.00123.
- Spagnolo P, Molyneaux PL, Bernardinello N et al. The role of the lung’s microbiome in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. International Journal of Molecular Sciences; 20. Epub ahead of print 2 November 2019. DOI: 10.3390/ijms20225618.
- Tang Y-W, Johnson JE, Browning PJ et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Microbiol 2003; 41: 2.633–40.

14. Saraya T, Kimura H, Kurai D et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med* 2018; 136: 88–92.
15. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ et al. The Detection of Epstein-Barr Virus DNA in Lung Tissue from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1.336–1.341.
16. Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus replicating in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16.242–3.
17. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y et al. Viral Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1.698–1.702.
18. Molyneaux PL, Maher TM, Chilvers E et al. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 511–3.
19. Molyneaux PL, Willis Owen SAG, Cox MJ et al. Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1.640–1.650.
20. Richter AG, Stockley RA, Harper L et al. Pulmonary infection in Wegener granulomatosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 692–7.
21. Shachor Y, Schindler D, Siegal A et al. Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. *Thorax* 1989; 44: 151–3.
22. Vidal S, de la Horra C, Martín J et al. Pneumocystis jirovecii colonisation in patients with interstitial lung disease. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 231–235.
23. Saydain G, Islam A, Afessa B et al. Outcome of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 839–842.
24. Moua T, Westerly BD, Dulohery MM et al. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening. *Chest* 2016; 149: 1.205–1.214.
25. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest* 2005; 128: 3.310–3.315.
26. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology* 2011; 58: 525–530.
27. Maher TM, Whyte MKB, Hoyles RK et al. Development of a Consensus Statement for the Definition, Diagnosis, and Treatment of Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using the Delphi Technique. *Adv Ther* 2015; 32: 929–943.
28. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: Aetiology and outcomes. *Respirology* 2010; 15: 909–917.
29. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
30. Maher TM. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and its complications. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 1.317–1.331.
31. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 376–381.
32. Wang C, Zhuang Y, Guo W et al. Mucin 5B Promoter Polymorphism Is Associated with Susceptibility to Interstitial Lung Diseases in Chinese Males. *PLoS One* 2014; 9: e104919.
33. Ryerson CJ, Collard HR. Acute exacerbations complicating interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 436–441.
34. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512–520.
35. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643.
36. Workentine M, Surette MG, Molyneaux PLPL et al. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1.581–1.583.
37. Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 Suppl 2: S186–92.
38. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 906–13.
39. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017; 18: 29.
40. Han MK, Zhou Y, Murray S et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 548–556.
41. Yamazaki R, Nishiyama O, Sano H et al. Clinical Features and Outcomes of IPF Patients Hospitalized for Pulmonary Infection: A Japanese Cohort Study. *PLoS One*; 11. Epub ahead of print 13 December 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0168164.
42. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J* 2007; 30: 835–839.
43. Kawamura K, Ichikado K, Suga M et al. Efficacy of Azithromycin for Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Fibrosing Interstitial Pneumonia: A Prospective, Open-Label Study with Historical Controls. *Respiration* 2014; 87: 478–484.
44. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 155–162.
45. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apher* 2002; 17: 97–102.