

Reporte de Caso/ Case report

<http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.03.148>

Síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema: albores del tratamiento antifibrótico en el Paraguay

*Domingo Pérez-Bejarano¹ 

¹Hospital General de Luque, Servicio de Neumología, Área Consultorio Externo.
Luque, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Pérez-Bejarano D. Síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema: albores del tratamiento antifibrótico en el Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(3): 148-154.

RESUMEN

La concomitancia de fibrosis pulmonar en regiones inferiores del pulmón y enfisema en lóbulos superiores caracterizan a una entidad poco frecuente denominada síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema, que usualmente se asocia a alta carga de tabaquismo, aunque se describen otras asociaciones y que conlleva un pronóstico sombrío. La hipertensión pulmonar, el cáncer de pulmón y la exacerbación aguda son complicaciones posibles. En el contexto de un enfoque multidisciplinar de manejo de tres casos, relatamos el curso del tratamiento con pirfenidona.

Palabras clave: Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, tabaquismo, hipertensión pulmonar.

Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: dawn of antifibrotic treatment in Paraguay

ABSTRACT

The concomitance of pulmonary fibrosis in the lower regions of the lung and emphysema in the upper lobes characterize a rare entity called combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, which is usually associated with a high burden of smoking, although other associations have been described and which carries a poor prognosis. Pulmonary hypertension, lung cancer, and acute exacerbation are possible complications. In the context of a multidisciplinary approach to the management of three cases, we report the course of treatment with pirfenidone.

Keywords: Combination of pulmonary fibrosis and emphysema, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, smoking, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

Desde antaño la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa el modelo paradigmático de patología consecutiva al hábito de fumar, pero dos nuevos fenómenos son actualmente perceptibles en la práctica clínica cotidiana. Por un lado, están las nuevas formas de consumo asociadas a una creciente diversidad de dolencias y por el otro una lista cada vez más numerosa de padecimientos respiratorios asociados al uso de cigarrillos convencionales.

Clasificada dentro del espectro de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a tabaquismo⁽¹⁾, o mencionada tangencialmente dentro del grupo de patrones coexistentes en documentos referenciales⁽²⁾, el síndrome

Fecha de recepción: octubre 2022. Fecha de aceptación: noviembre 2022

*Autor correspondiente: Domingo Pérez Bejarano. Hospital General de Luque. Dirección: Dora Gómez Bueno de Acuña C/ Campos Cervera.

Email: domineumo@yahoo.com



combinado de fibrosis pulmonar y enfisema (SCFPE) presenta algunas características llamativas que invitan a estudiarla con mayor profundidad.

Dos eventos inauguran una nueva era en el manejo de las EPID: la aprobación de la pirfenidona y al nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática⁽³⁾ y la definición de consenso de la fibrosis pulmonar progresiva o FPP, que comprende a una EPID con evidencia radiológica de fibrosis pulmonar que cumpla al menos con dos de los siguientes criterios: empeoramiento de los síntomas respiratorios y evidencia fisiológica o radiológica de progresión de la enfermedad⁽⁴⁾.

En este reporte se describen algunas aristas de la experiencia diagnóstica y aspectos de la terapéutica antifibrótica en nuestro medio, en pacientes con una entidad nosológica peculiar.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso 1. Varón de 63 años, comerciante, fumador de 86 caja/año. Portador de diabetes mellitus tratado con metformina desde hace 4 años, que refiere consultas previas en sanatorios por disnea de varios años de evolución, progresiva desde hace 6 meses hasta pequeños esfuerzos acompañada de palpitaciones ocasionales. Al examen físico presentaba frecuencia cardiaca 110xmin, frecuencia respiratoria 22xmin, saturación arterial de oxígeno (SatO₂)90% y crepitantes finos bilaterales bibasales. Datos de laboratorio: leucocitos 8900/mm³, creatinina 1,9 mg/dl, PCR (), HIV no reactivo. Electrocardiograma: taquicardia sinusal y desvío del eje eléctrico a derecha. La tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) muestra compromiso difuso del parénquima pulmonar (Figura 1). Espirometría: capacidad vital forzada (CVF) 48% previsto, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) 62% previsto y VEF₁/CVF 74. Ecocardiograma: aumento de cavidades derechas y presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) 60 mmHg. Diagnóstico: SCFPE e hipertensión pulmonar. Se sugiere tratamiento con oxigenoterapia domiciliar, tiotropio y se consensua con familiares el uso de antifibróticos (pirfenidona). A los 6 meses el paciente queda internado por neumotórax del lado derecho y posterior fistula bronco pleural de alto débito que ocasiona óbito después de 18 días de internación.



Figura 1. (a) TACAR tórax y vista transversal donde se observa enfisema paraseptal en región apical; (b) penalización periférica y áreas de agrandamiento de espacio aéreo (AEA) así como también bullas dispersas; (c) vista frontal de la TAC donde se aprecia la distribución del enfisema en regiones superiores y el patrón de quistes heterogéneos en regiones inferiores siendo notorio el aumento del tamaño de la rama descendente de la arteria pulmonar.

Caso 2. Varón de 77 años, agricultor, ex-fumador de 60 cajas/año hasta hace 5 años portador de hipertensión arterial y dislipidemia, tratado con losartán y rosuvastatina que consulta reiteradamente en varios hospitales y sanatorios por historia de disnea de 4 años que insidiosamente progresa hasta moderados esfuerzos sumada a tos seca desde hace 3 meses. Al examen físico se constata frecuencia respiratoria 22xmin, frecuencia cardiaca 86xmin, SatO₂ 92% y crepitantes "en velcro" en región posterior y basal de tórax. Laboratorio: ANA, AntiDNA y FR negativos. Los hallazgos en la TACAR de tórax se describen en la Figura 2. La espirometría mostró CVF 83% del previsto y la prueba de difusión de monóxido de carbono ajustada a hemoglobina (D_{LCOaj}) =41% del previsto. La

prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) constata 85% de distancia recorrida prevista y disminución de 8% en la SatO_2 basal. La sintomatología va progresando con el transcurrir del tiempo y al año la disnea se hace a pequeños esfuerzos, los crepitantes son audibles hasta campo medio y la SatO_2 en reposo 89%. Los estudios funcionales de este lapso objetivan el declive respiratorio (CVF 75% previsto, D_{LCOaj} 25% previsto), constatándose además una PSAP de 52 mmHg a la ecocardiografía. Los controles tomográficos denotan ya un patrón franco de panalización que confirman el avance de la enfermedad. Al establecer el diagnóstico de SCFPE e hipertensión pulmonar se plantea tratamiento con tiotropio, oxigenoterapia y rehabilitación pulmonar más uso compasivo de pirfenidona (antifibrótico) consensuado con paciente y familiares. Se muestra clínicamente estable tolerando bien fármaco hasta el 9no. mes de tratamiento, tiempo en que sus actividades se tornan más limitadas progresando paulatinamente hasta la insuficiencia respiratoria refractaria.



Figura 2. (a) TACAR de tórax que denota enfisema centrilobular en región apical; (b) espesamiento de septos interlobulares, bronquiectasia de tracción, bullas y panalización periférica en campo medio; (c) en las bases se hacen patentes las áreas de panalización, con vidrio esmerilado y evidente distorsión de la arquitectura.

Caso 3. Varón de 64 años, carpintero, ex fumador de 71 cajas/año hasta hace 2 años que consulta por disnea a grandes esfuerzos de 6 meses de evolución. Signos vitales en rango normal. En la Figura 3 se muestran hallazgos en la TACAR. Espirometría: CVF 101% del valor previsto, VEF1 72% del previsto y VEF1/CVF 54; TM6M: 100% distancia prevista pero con disminución de 9% en la SatO_2 , y D_{LCOaj} 39% del previsto. Medida de volúmenes pulmonares, volumen residual (VR) y capacidad pulmonar total (CPT) 119 % y 118 % del valor previsto respectivamente. El ecocardiograma informaba dilatación leve de aurícula izquierda y de raíz aórtica con PSAP normal. Al tratamiento convencional de EPOC el paciente asiente a tratamiento con pirfenidona que produce intolerancia gástrica manejada con omeprazol. Cumple 18 meses de estabilidad clínica y funcional pero con adherencia irregular al tratamiento (costes).

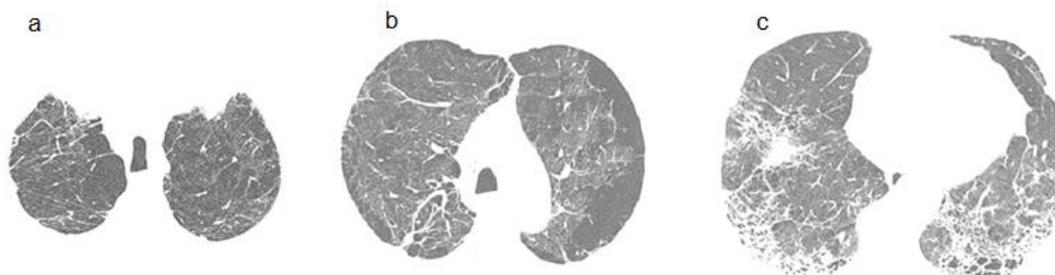


Figura 3. (a) y (b) TACAR de tórax que muestra enfisema panlobular en región apical y campo medio; (c) panalización en bases con distorsión de arquitectura pulmonar.

DISCUSIÓN

Fueron Auerbach *et al.* en 1974 los primeros en describir la asociación histopatológica de fibrosis pulmonar y enfisema al examinar pulmones de fumadores durante autopsias⁽⁵⁾. Posteriormente Wiggins *et al.* describieron las características sintomáticas, radiográficas y funcionales de 8 casos de alveolitis fibrosante criptogénica y dilatación distal de espacios aéreos en 1990⁽⁶⁾, aunque recién desde el año 2005, Cottin propone el empleo del nombre CFPE⁽⁷⁾.

El SCFPE en conjunción con la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, la neumonía intersticial descamativa, la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, la neumonía eosinofílica aguda, la lesión pulmonar aguda por cigarrillo electrónico (EVALI), la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide y los síndromes de hemorragia pulmonar conforman un grupo heterogéneo denominado enfermedades pulmonares difusas relacionadas con el tabaquismo⁽⁸⁾. No obstante se han publicado asociaciones del SCFPE con artritis reumatoide, esclerodermia, enfermedad relacionada a IgG4 y con trabajo en industria de neumáticos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los hombres tienen 9 veces más probabilidades de padecer esta entidad y al parecer existe una relación tipo dosis-respuesta con el tabaquismo pues se cita una exposición media de 40 cajas/año⁽¹²⁻¹³⁾. La serie citada aquí se encuadra dentro de este perfil aunque es interesante mencionar que el síndrome puede verse también en no fumadores.

La disnea progresiva y la caída de la saturación de oxígeno al ejercicio en un paciente con crepitantes posterobasales a la auscultación constituyen el escenario clínico habitual, pese a que pueden coexistir tos productiva, dolor torácico, dedos en palillo de tambor y signos de insuficiencia cardíaca derecha⁽¹⁴⁾. Denominador común de los casos presentados aquí es la poli consulta y el tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Cosgrove *et al.* encontraron que 58% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) consultan previamente con un mínimo de tres médicos y sufren un retraso de un año y medio para el diagnóstico apropiado⁽¹⁵⁾. Esta dilación ocurre en varios niveles pero es mayoritaria en la atención primaria y se debe a múltiples factores que las instituciones sanitarias deberían tener siempre en cuenta, ya que impacta definitivamente en el desenlace de ciertos grupos de EPID⁽¹⁶⁾.

La TACAR de tórax es pilar diagnóstico del SCFPE y se deben realizar las siguientes consideraciones en relación al componente enfisematoso: distintos tipos pueden observarse (paraseptal, centrilobular y panlobular) y se desconoce si algún subtipo morfológico proyecta significado pronóstico *per se* o si se diferencian evolutivamente de la EPOC. Se propone el nombre de enfisema por tracción a espacios aéreos dilatados resultantes de la concomitancia de lesiones quísticas de paredes gruesas que predominan en regiones posterobasales y que son más prevalentes en esta entidad que en la FPI⁽¹⁷⁾. En lo que se refiere al componente intersticial, el patrón más frecuente es la conjunción de panalización, bronquiectasias de tracción y distorsión de la arquitectura en regiones basales (patrón de neumonía intersticial usual o NIU), pese a que áreas de vidrio esmerilado respetando o no zonas subpleurales (patrón de neumonía intersticial no específica o neumonía intersticial descamativa) también se relatan en la literatura. Resulta de sumo interés que el modelo clásico propuesto de enfisema en regiones superiores y fibrosis en segmentos declives es rebatido por el trabajo histológico de Kinoshita *et al.* que encontraron más bien una colisión de ambas patologías en todos los lóbulos⁽¹⁸⁾. En nuestro reporte se observan diferentes morfologías del componente enfisematoso y variable profusión y simetría de la panalización, encontrando áreas de vidrio esmerilado.

El contrapeso de la restricción fisiológica secundaria a la fibrosis pulmonar a los efectos del enfisema en las vías respiratorias podría explicar que los valores de CVF, CPT y VR estén preservados y superiores a los observados en la FPI (ajustando la extensión del compromiso orgánico). La relación VEF₁/CVF está preservada en comparación con los pacientes con EPOC aislada. Por otro lado la reducción de la D_{LCO} y la hipoxemia al ejercicio son más intensas en el SCFPE⁽¹⁹⁾. La

diferenciada expresión de los datos espirométricos versus las pruebas de difusión se constató en dos de los pacientes aquí relatados que pudieron acceder a dichos exámenes. La presencia de vasculopatía y/o la variabilidad de medida en la D_{LCO} pueden incidir en su utilidad como marcador de progresión. Hasta la fecha ningún parámetro funcional se considera óptimo para monitorear el curso del SCFPE.

Un grupo de expertos propone identificar a esta entidad como un síndrome, dado que la progresión y las complicaciones (hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón exacerbación aguda y mortalidad) devienen de vías patogénicas similares al enfisema y a la fibrosis pulmonar con quien comparte además el pronóstico sombrío⁽²⁰⁾. La sospecha de hipertensión pulmonar debe ser siempre alta en este grupo de pacientes como se vio en dos de los casos relatados. Es llamativo que en un documento referencial no se cite al SCFPE como causa de FPP⁽⁴⁾. Es difícil confirmar que el segundo caso presentado aquí haya sido víctima de una FPP pues complicaciones tromboembólicas o mismo la exacerbación aguda pudieron haber sellado el desenlace.

Hasta la fecha, datos extrapolados de la terapéutica de la EPOC aislada y de ensayos en algunos subgrupos de pacientes con FPI construyen las bases del manejo del síndrome aquí presentado. Como parte de las medidas generales siempre hay que incluir la cesación tabáquica, la rehabilitación pulmonar, una adecuada y regular plataforma de vacunaciones (influenza, neumococo, SARS-CoV2), oxigenoterapia suplementaria y no perder siempre la posibilidad de contemplar el trasplante pulmonar pese a que este último aún está en el horizonte de la medicina paraguaya. En lo que atañe al componente enfisematoso podría analizarse el uso de broncodilatadores y corticoides inhalados según estén indicados, así como también los procedimientos broncoscópicos o quirúrgicos de reducción pulmonar. Existen experiencias sobre el tratamiento de la exacerbación aguda con corticoides con dispares resultados, al igual que el enfoque de la hipertensión pulmonar con vasodilatadores⁽²¹⁾.

La demostración de que la pirfenidona y del nintedanib retrasan la progresión en algunos pacientes con FPI leve a moderada y otros tipos de FPP ha marcado una nueva era en el enfoque de esta entidad que antes se consideraba intratable. Los resultados del tratamiento con pirfenidona en el SCFPE relatados en el presente trabajo son difíciles de evaluar ya sea por tratarse de entidades muy avanzadas o por la heterogeneidad de los estadios y hasta por la irregularidad en la adherencia debido a cosas suscitadas en uno de los casos. Se debe recalcar que aún faltan trabajos sólidos para evaluar la efectividad de este nuevo grupo de fármacos en determinados subtipos de EPID^(22,23), quedando muchas respuestas que trabajar: ¿Es mejor la pirfenidona? ¿Se debería optar por el nintedanib?, ¿Mejorarán los desenlaces con ambas drogas utilizadas en conjunto?, ¿Los diferentes tipos de enfisema o las distintas enfermedad intersticiales que comprenden al síndrome, conllevan pronósticos disimiles?, ¿Es más eficaz la terapéutica en formas tempranas?.

En conclusión, presentamos la primera serie de casos de SCFPE y el uso terapéutico de pirfenidona en nuestro país. Es relevante mencionar que los casos relatados testimonian el largo proceso que atraviesan los pacientes antes de su diagnóstico y terapéutica, aspecto que debe cambiar radicalmente. Por último, se debería contemplar la inclusión de equipos multidisciplinares en diferentes hospitales así como la disponibilidad de nuevas drogas para mejorar el manejo del SCFPE y otros grupos de EPID.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dawod YT, Cook NE, Graham W, Madhani-Lovely F, Thao C. Smoking associated interstitial lung disease: update and review. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2020, 14(8): 825-34. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1766971>
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson A et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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 Sep 15; 188(6):733-48. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST> .
3. Raghu G, Selman M. Nintedanib and Pirfenidone: New Antifibrotic Treatments Indicated for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Offer Hopes and Raises Questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (3): 252-254. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2044ED> .
 4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thompson C, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205 (9); e15-e47. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
 5. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest.* Jan 1974; 65(1):29-35. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.65.1.29> .
 6. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosingalveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med.* 1990; 84(5):365-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(08\)80070-4](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(08)80070-4) .
 7. Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005; 6: 586-93. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
 8. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KA. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: a review. *Respirology* 2016; 21, 57-64. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12576> .
 9. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Connective Tissue Diseases. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63 (1): 295-304. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30077> .
 10. Konoa M, Nakamura Y, Oyama Y, Saito G, Koyanagi Y, Miyashita K, et al. IgG4-related disease presenting with combined pulmonary fibrosis and emphysema. (CPFE). *Resp Med Case Reports* 2018; 25: 257-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.09.017>
 11. Karkhanis V, Joshi J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in a Tyre Industry Worker. *Lung India* 2012; 29(3): 273-6. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.99116>
 12. Jankowich MD, Rounds IS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222-231. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-1062>
 13. Champtiaux N, Cottin V, Chassagnon G, Chaigne B, Valeire D, Nunes H, et al.; Grouped' Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines»pulmonaires (GERM«O»P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: a syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 98-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.011>
 14. Papaioannou A, Kostikas K, Manali E, Papadaki G, Roussou G, Kolilekas L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respiratory Medicine* 2016; 117: 14-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.005>
 15. Cosgrove GP, Bianchi P, Canese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18: 9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0560-x>
 16. Cano-Jiménez E, Vázquez-Rodríguez T, Martín-Robles I, Castillo-Villegas D, García JJ, Bollo de ME, et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Scientific Reports* 2021 11:9184. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88734-2>
 17. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 104. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-104> .

18. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, Kushima H, Fujita M, Nabeshima K et al. Distribution of emphysema and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis with coexisting emphysema. *Histopathology* 2019; 74: 1103–08. <https://doi.org/10.1111/his.13831>
19. Ciftci F, Gulpinar B, Atasoy C, Kayacan O, Saryal S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: how does cohabitation affect respiratory functions? *Adv Med Sci* 2019; 64: 285–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.03.005>
20. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong A, Corte T, Flaherty K et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206 (4): e7–e41. doi: https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1041ST
21. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Clinical Features and Management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 28 (16):167-77. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S286360>
22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4) .
23. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584> .