



ORIGINAL

Descripción y evolución de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática evaluados en una consulta monográfica

Description and evolution of patients with idiopathic pulmonary fibrosis evaluated in a monographical consultation

Autores: Marte Acosta D¹, Rodríguez de la Rubia Naveso G¹, Arias A², Mena Rodríguez MJ¹, Llorente Iñigo D³

¹Servicio de Neumología. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

²Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

³Sección de Neumología. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo.

Resumen:

Introducción. El objetivo de este estudio es describir el perfil de nuestros pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y evaluar su seguimiento durante 2 años.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se han incluido en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de FPI de la consulta monográfica de EPID del Hospital General Mancha Centro, que acudieron a dicha consulta entre 2017-2019.

Las variables recogidas fueron, entre otras, edad, sexo, tabaquismo, pruebas funcionales respiratorias, hallazgos radiológicos (TAC), tratamiento recibido, eventos adversos y exitus.

Resultados. Se incluyeron un total de 32 pacientes. La edad media global fue de 70.4 años (desviación estándar (DE): 11.6 años). La prevalencia de FPI en nuestra área en el año 2019 fue de 16,8 (IC95%: 10.6 – 25.1) casos por 100.000 habitantes. Del total, 14 eran no fumadores (43,8%), 13 eran ex – fumadores (40.6%) y 5 fumadores activos (15.6%). Los valores de la capacidad vital forzada (FVC), la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y la constante de difusión (KCO) se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento.

El tratamiento que se utilizó con más frecuencia en la primera visita fue Pirfenidona seguido de Nintedanib con 5 y 4 pacientes respectivamente. A lo largo del seguimiento se observó que 7 pacientes, que en algún momento fueron tratados con antifibróticos, reportaron algún tipo de evento adverso. La mediana de supervivencia observada de los pacientes incluidos en el estudio durante los dos años de seguimiento fue de 65.9 meses (IC95%: 36,3 – 95.6 meses).

Conclusiones. Los resultados observados muestran unas tasas de prevalencia y mortalidad acorde a los datos descritos en la literatura, así como el efecto beneficioso en cuanto a estabilización de función pulmonar en pacientes tratados con fármacos antifibróticos, que a su vez presentan efectos adversos frecuentes, pero tolerables.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática; función pulmonar; tratamiento antifibrótico; seguimiento.

Resume:

Introduction. The aim of this study is to describe the profile of our patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and evaluate their follow-up for 2 years.

Material and methods. A retrospective observational study was conducted. All patients diagnosed with IPF of the monographic consultation of ILD of the Mancha Centro General Hospital, who attended this consultation between 2017-2019, have been included in the study.

The variables collected were, among others, age, sex, smoking, pulmonary function tests, radiological findings (CAT), treatment received, adverse events and exitus.

Results. A total of 32 patients were included. The overall mean age was 70.4 years (standard deviation (SD): 11.6 years). The prevalence of IPF in our area in 2019 was 16.8 (95% CI: 10.6 - 25.1) cases per 100,000 population. Of the total, 14 were non-smokers (43.8%), 13 were ex – smokers (40.6%) and 5 active smokers (15.6%). The forced vital capacity (FVC), the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and the transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (KCO) values remained stable throughout the follow-up.

The most frequently used treatment at the first consultation was Pirfenidone followed by Nintedanib with 5 and 4 patients respectively. Throughout the follow-up, it was observed that 7 patients, who at some time were treated with antifibrotic, reported some type of adverse event. The median observed survival of the patients included in the study during the two years of follow-up was 65.9 months (95% CI: 36.3 - 95.6 months).

Conclusions. The observed results show prevalence and mortality rates according to data described in the literature, as well as the beneficial effect in terms of stabilization of pulmonary function in patients treated with antifibrotic drugs, which in turn present frequent but tolerable adverse effects.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary function, antifibrotic therapies, follow-up.

Introducción:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años, y asociada al patrón radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual (NIU)¹.

La FPI es la enfermedad intersticial más frecuente, con una prevalencia del 17-37% de todas las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)². La incidencia y prevalencia real de la FPI es desconocida, dado que los estudios epidemiológicos realizados muestran cifras variables en función de los criterios para definir la enfermedad, la población de estudio, el método elegido y el diseño. Se estima una incidencia anual de 4,6-7,4 casos/100.000 habitantes. En España, se calcula una incidencia aproximada de 13 casos por 100.000 habitantes en mujeres y de 20 casos por 100.000 habitantes en hombres, afectando aproximadamente a 8.000-12.000 pacientes. Aunque en los distintos estudios epidemiológicos realizados varían considerablemente los números de un país a otro, se desconoce si la distribución geográfica, cultural o la raza influyen en la incidencia y prevalencia de la enfermedad^{1,2}.

El cuadro clínico de la FPI 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 historia natural de la FPI es variable e impredecible en el momento del diagnóstico. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante 2-3 años. No obstante, la mayoría presentan una lenta progresión con deterioro clínico y funcional que finalmente ocasiona insuficiencia respiratoria crónica. En otros casos existen periodos de relativa estabilidad con episodios de agudización (exacerbaciones agudas u otras complicaciones) que son causa de una alta morbimortalidad¹. En una minoría de pacientes la enfermedad es de corta duración, con una progresión más rápida³. En general, la supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas¹.

El diagnóstico definitivo de FPI requiere: a) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos) y b) la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica o bien la evidencia radiológica de patrón NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) o ambas⁴.

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 y, en el momento actual, es una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico⁵.

No existe, a día de hoy, ningún tratamiento curativo, pero, desde hace algo más de 5 años, dos fármacos para el tratamiento de la FPI están aprobados en España y otros países europeos. Estos fármacos, pirfenidona y nintedanib, tienen propiedades principalmente antifibróticas, reducen la pérdida de función pulmonar y enlentecen la progresión de la enfermedad⁶. Respecto a pirfenidona, un metaanálisis de los estudios CAPACITY-1 y CAPACITY-2 demostró la reducción en el descenso de FVC a las 72 semanas de tratamiento respecto al placebo⁷.

En 2011 fueron publicados los resultados de un ensayo fase II (TOMORROW)⁸. Demostró que nintedanib, a dosis de 150 mg/12h, enlentecía significativamente la caída de la función pulmonar a lo largo de un año en comparación con placebo y reducía la frecuencia de exacerbaciones agudas. Ello condujo a la realización de los estudios INPULSIS 1 y 2 en fase III, cuyos resultados fueron publicados en 2014. Demostraron que la reducción de la FVC era significativamente menor bajo tratamiento con nintedanib. En el ensayo INPULSIS-2 se observó un porcentaje menor de pacientes con exacerbaciones agudas a favor del tratamiento, así como un menor descenso del deterioro de la calidad de vida⁹.

El objetivo de este estudio es describir el perfil de nuestros pacientes con FPI en una consulta monográfica de EPID y su seguimiento durante 2 años.

Material y métodos:

Diseño y población de estudio. Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se han incluido en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de FPI seguidos en la consulta monográfica de EPID del Hospital General La Mancha Centro entre 2017 y 2019.

Variables y fuentes de información. Se recopilaban los datos de los pacientes de la visita basal, revisión a los 12 y 24 meses. Las principales variables se recogieron de las historias clínicas de los pacientes. Todas las variables se codificaron en una base de datos específica del estudio. Las variables recogidas fueron, entre otras, edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, profesión, consumo de tabaco, índice paquetes año (IPA), comorbilidades, tratamientos, pruebas funcionales respiratorias, TAC, métodos diagnósticos, eventos adversos, *exitus* y fecha de *exitus*.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables; las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante media o mediana acompañada de desviación estándar o rango intercuartílico (RIC), según la distribución de la variable. Para el cálculo de prevalencia de la enfermedad, la población de referencia del área de estudio fue obtenida del Instituto Nacional de Estadística (INE). La población de referencia fue de 137.299 habitantes en 2017. Finalmente, la prevalencia se estimó como el número acumulado de pacientes con FPI dividido por la población total de nuestra área en el año 2019. También fue estimado su intervalo de confianza (IC) del 95%.

La edad y el índice de masa corporal se comparó entre hombres y mujeres mediante el test de T-Student o U de Mann-Whitney según su distribución. Dentro de los pacientes en tratamiento antifibrótico se comparó la evolución de los valores de FVC, DLCO y KCO desde la visita basal, a los 12 y 24 meses mediante el test de Wilcoxon para muestras apareadas. Finalmente se realizó una curva de supervivencia de todos los pacientes incluidos en el estudio para comprobar la mediana de supervivencia global mediante la curva de Kaplan-Meier. Todos los cálculos se realizaron en el programa SPSS v18. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados:

Se incluyeron un total de 32 pacientes, de los cuales 26 fueron hombres (81,3%) y 6 mujeres (18,8%). La edad media global fue de 70,4 años (desviación estándar (DE): 11,6 años). No hubo diferencias en la edad media entre hombres y mujeres ($69,9 \pm 12,3$ años vs $72,8 \pm 8$ años, respectivamente; $p = 0,583$). La prevalencia de FPI en nuestra área en el año 2019 fue de 16,8 (IC95%: 10,6-25,1) casos por 100.000 habitantes. El IMC medio fue de $30,9 \text{ Kg/m}^2$ (DE: $5,4 \text{ Kg/m}^2$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres

	Antifibrótico			No tratamiento		
	Basal	1 año	2 años	Basal	1 año	2 años
FVC mediano (RIC)	63 (14)	64,5 (22,2)	67 (27)	74,5 (16)	73 (23)	76 (33,8)
DLCO mediano (RIC)	60 (16,5)*	71,4 (28,3)*	58 (32,5)	61 (28,3)	57 (20)	49,5 (30)
KCO mediano (RIC)	73 (27,5)	82 (29)	83,8 (25,5)	71,5 (27,8)	66 (22)	66,5 (10)

Tabla 1. Evolución de los principales valores de la función pulmonar a lo largo del seguimiento

Resultados del test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En el TM6M la distancia media recorrida al momento del diagnóstico fue de 474,5m (DE: 94,4m; 195-600m), con una media de saturación de O_2 (SpO_2) inicial de 94,5% (DE: 2,1%; 91-97%) y con una media de SpO_2 mínima durante la prueba de 85,5% (DE: 4,2%; 78-95%); manteniéndose estable en los dos años de seguimiento, sin objetivarse cambios estadísticamente significativos en los pacientes que realizaron la prueba durante los dos años.

Tratamientos utilizados. El tratamiento que se utilizó con más frecuencia en la primera visita fue pirfenidona seguido de nintedanib con 5 y 4 pacientes respectivamente (15,6% y 12,5% respectivamente), seguido de corticoides en 2 pacientes (6,3%). La mayoría de los pacientes, el 56,3% (18 pacientes) no tenían ningún tratamiento, algunos por rechazo y otros por ser la visita inicial, tanto al año como a los 2 años; 4 pacientes se mantuvieron sin ningún tratamiento. De los 4 pacientes que empezaron con nintedanib uno se cambió a pirfenidona al año de seguimiento y lo mismo pasó con uno de los 5 pacientes que comenzó con pirfenidona, que al año se cambió a nintedanib. Al año de seguimiento se iniciaron 4 tratamientos nuevos con nintedanib y uno con pirfenidona en pacientes que estaban sin tratamiento previamente. Entre el primer y segundo año de seguimiento 3 pacientes más iniciaron tratamiento con nintedanib. Por lo que, finalmente, hubo 17 pacientes que estuvieron en algún momento con tratamiento antifibrótico durante el periodo de estudio, de los cuales 9 tuvieron el tratamiento durante los 2 años.

($31 \pm 5,2$ vs $30,4 \pm 6,7$, respectivamente; $p = 0,804$). Del total, 14 eran no fumadores (43,8%), 13 eran ex-fumadores (40,6%) y 5 fumadores activos (15,6%). La profesión más frecuente fue agricultor/a, en 5 pacientes (15,6%), seguida de carpinteros en 4 pacientes (12,5%), además de otras como ama de casa y carnicero, en 3 pacientes cada una (9,4%).

El método diagnóstico más utilizado en nuestros pacientes fue el clínico/radiológico, utilizado en 23 pacientes (71,9%). El resto se realizó mediante biopsia, en 9 pacientes (28,1%).

Respecto a las comorbilidades asociadas predomina la cardiopatía en 17 pacientes (53,1%), SAHS en 13 pacientes (40,6%) y EPOC en 2 pacientes (6,3%).

De los hallazgos radiológicos en el TAC predominan engrosamientos de septos en 25 pacientes (78,1%), panalización en 21 pacientes (65,6%) y bronquiectasias en 19 pacientes (59,4%).

Los valores de la función pulmonar pueden observarse en la Tabla 1. Brevemente, la media global basal de FVC fue de 67,7% (DE: 10,8%), DLCO 58,2% (DE: 16,4%) y KCO 73,2% (DE: 18,7%). Todos los valores se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento.

- Tratamiento con antifibróticos. Hubo 9 pacientes tratados con antifibróticos (nintedanib o pirfenidona) durante los dos años de seguimiento. Se observa que los valores de la función pulmonar se mantienen estables a lo largo del seguimiento (FVC, DLCO, KCO). Solamente se observa una mejoría significativa en los valores de DLCO, entre los valores basales y los valores al año ($60\% \pm 16,5\%$ vs $71,4\% \pm 28,3\%$; $p = 0,033$) (Figura 1 y Tabla 2).

Efectos secundarios. A lo largo del seguimiento, se observó que 7 de los 17 (41,2%) pacientes que en algún momento fueron tratados con antifibróticos reportaron algún tipo de evento adverso. Los principales eventos adversos observados fueron: 1 paciente presentó anorexia y otro diarrea a los 6 meses de tratamiento con pirfenidona; 1 paciente presentó diarrea y otro fotosensibilidad al año de tratamiento. En el caso de los pacientes tratados con nintedanib, 3 presentaron diarrea a los 2 años del tratamiento.

Supervivencia global. La mediana de supervivencia observada de los pacientes incluidos en el estudio durante los dos años de seguimiento fue de 65,9 meses (IC95%: 36,3-95,6 meses). Se produjeron 9 *exitus* durante el seguimiento (28,2%), todos ellos entre el primer y segundo año de seguimiento (Figura 2).

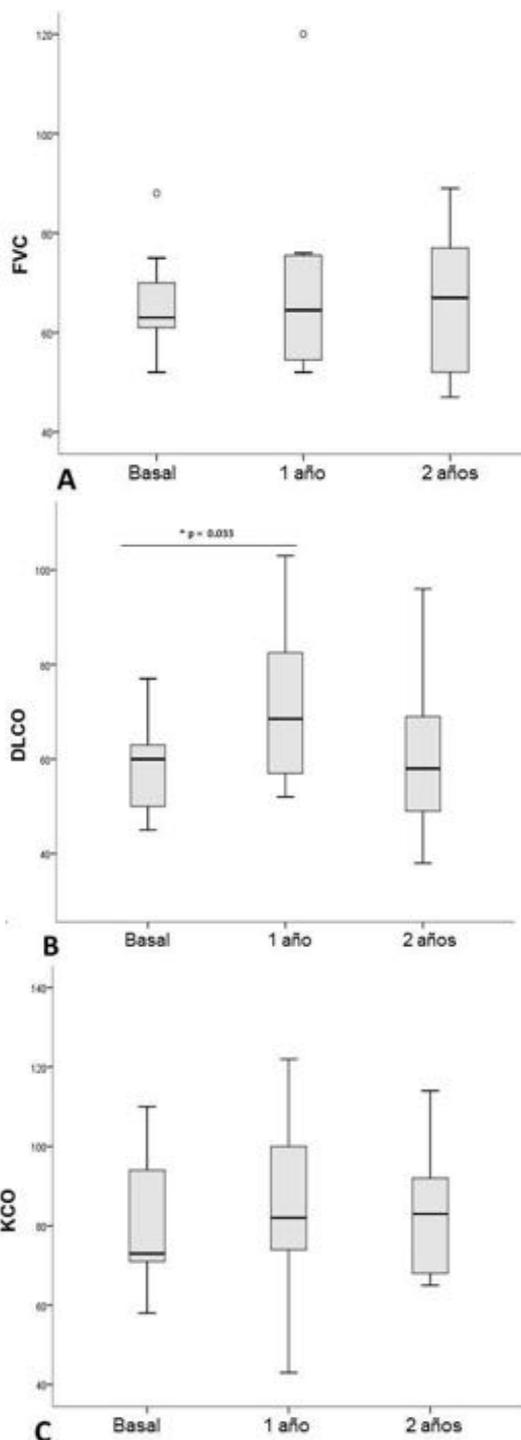


Figura 1. Evolución de los principales valores de la función pulmonar de los pacientes tratados con antifibróticos. **A.** Evolución de FVC. **B.** Evolución de DLCO. **C.** Evolución KCO

	Basal	1 año	2 años
FVC mediano (RIC)	63 (14)	64.5 (22.2)	67 (27)
DLCO mediano (RIC)	60 (16.5)*	71.4 (28.3)*	58 (32.5)
KCO mediano (RIC)	73 (27.5)	82 (29)	83.8 (25.5)

Tabla 2. Evolución de los principales valores de la función pulmonar de los pacientes tratados con antifibróticos (* p = 0.033)

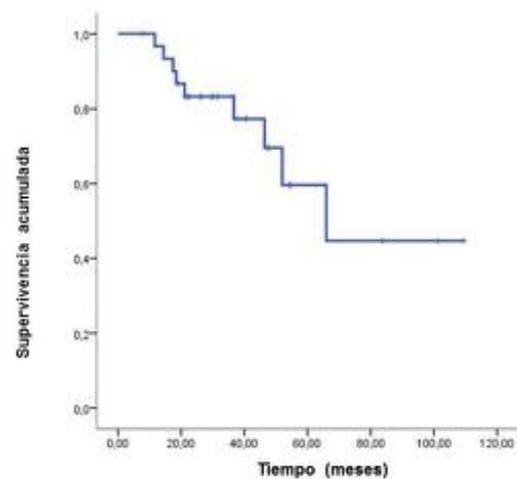


Figura 2. Curva de supervivencia de los pacientes con FPI

Discusión:

La prevalencia de FPI en nuestra área fue de 16,8 (IC95%: 10.6-25.1) casos por 100.000 habitantes, con marcado predominio en hombres (81,3%), acorde con lo descrito en la guía internacional publicada en el 2011 por la *American Thoracic Society*, la *European Respiratory Society*, la *Japanese Respiratory Society* y la *Latin American Thoracic Association*¹⁰, en la que se describe una prevalencia mayor en hombres que en mujeres.

Los resultados de nuestro estudio también muestran que más de la mitad de los pacientes habían fumado o eran fumadores activos, datos concordantes con la fuerte asociación entre el hábito tabáquico y la FPI documentada repetidamente en la bibliografía; esta asociación se mantiene aún dejando de fumar¹¹⁻¹³.

En nuestro estudio se observó que los valores de la FVC se mantuvieron constantes al año y a los dos años. Adicionalmente, en el estudio CAPACITY, se describe una disminución de la FVC del 8% a las 72 semanas en los pacientes tratados con pirfenidona frente a los tratados con placebo, sin que fuese significativo al compararlo con placebo¹³.

Respecto a la pirfenidona se presentaron los efectos secundarios ya descritos en la literatura (diarrea, fotosensibilidad y anorexia), que sólo en un caso obligó a cambiar el tratamiento. En el estudio CAPACITY la interrupción del tratamiento por efectos secundarios se produjo en el 15% de los pacientes tratados con pirfenidona¹³.

La mayoría de los pacientes tratados con nintedanib presentaron como efecto adverso diarrea leve-moderada, pero solamente un caso precisó cambio a pirfenidona. En los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 los eventos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes, siendo la diarrea el más habitual (62.4% de los pacientes que recibieron nintedanib vs 18.4% de los que recibieron placebo), con menor frecuencia vómitos, náuseas y disminución del apetito. En estos estudios, la mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve o moderada y esto condujo a la interrupción permanente del tratamiento en el 19,3% de los pacientes en el grupo de nintedanib frente al 13,0% de los pacientes trata-

dos con placebo; a pesar de la alta frecuencia de diarrea, se requirió la interrupción permanente del tratamiento por esta causa en sólo el 4.4% de los pacientes¹⁴.

En nuestros pacientes se observó una supervivencia global de 5.4 años, similar a datos recogidos en la literatura. En general, la supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas. Se desconoce si las diferentes formas de historia natural representan fenotipos diferentes de la enfermedad¹.

Nuestro estudio tiene limitaciones; el tamaño muestral es escaso y las pruebas funcionales no se han podido realizar en todas las visitas, puesto que algunos pacientes dejaron de realizarlas durante el seguimiento debido al deterioro clínico que presentaban o por no acudir a la visita. Nuestro estudio también tiene puntos fuertes; todos los datos han sido recogidos de una consulta monográfica de pacientes con FPI y han sido revisados por un comité multidisciplinar compuesto por neumología, radiología y anatomía patológica.

Conclusiones:

La prevalencia de FPI se sitúa en torno a 17 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres. Existe asociación entre el hábito tabáquico y la FPI. Los efectos secundarios descritos en los pacientes con tratamiento antifibrótico se encuentran en más del 40% de los mismos, pero son eventos adversos leves o moderados en la mayoría de los casos. Debido al pequeño tamaño de la muestra no es posible obtener datos concluyentes en relación a la función pulmonar, aunque parece que los pacientes tratados con tratamientos antifibróticos tienen valores estables de función pulmonar a lo largo de su seguimiento. La supervivencia media en nuestra zona es similar a la de otros estudios, situándose en más de 5 años.

Bibliografía:

1. 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*, 183 (2011), pp. 788-824.
2. Ancochea J, Xaubet A, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol* 2013, 49(8):343-53.
3. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE*, 2 (2007), pp. e482.
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(8):343-353.
5. Flaherty KR, Andrei AC, King Jr. TE, 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*, 175 (2007), pp. 1054-1060.
6. Cottin V, Valenzuela C. Pharmacological management. En: Costabel U, Crestani B, Wells A, editores. *Idiopathic pulmonary fibrosis. ERS monograph*. UK: European Respiratory Society; 2016; p196-217.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J, Valeyre D, du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-9.
8. L. Richeldi, U. Costabel, M. Selman, D.S. Kim, D.M. Hansell, A.G. Nicholson, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 1079-1087.
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-82.
10. 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;155:242-248.
11. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259-265.
12. Macneal K, Schwartz DA. The Genetic and Environmental Causes of Pulmonary Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9(3):120-125. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.201112-055AW>.
13. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J, Valeyre D, du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-9.
14. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-82.