

# Caracterización clínica de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Quito-Ecuador

## *Clinical Characterization of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Tertiary Hospital of the City of Quito-Ecuador*

Calle, Catalina Alexandra<sup>1</sup>; Rosales, María Fernanda<sup>2</sup>; Macías Eddyn, Rubén<sup>2</sup>

Recibido: 16/05/2022  
Aceptado: 23/08/2022

### Correspondencia

Catalina Calle  
E-mail: cata2906@hotmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva y fatal caracterizada por el hallazgo de neumonía intersticial usual en tomografía de alta resolución o biopsia pulmonar, o en discusión multidisciplinaria y el descarte de otras etiologías como enfermedades del tejido conectivo o exposicionales.

En cuanto a los objetivos de este trabajo, consisten en conocer las características clínicas, la función pulmonar y la supervivencia del grupo de pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática evaluados en la clínica de intersticiales del Hospital Carlos Andrade Marín.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, observacional. La población de estudio la constituyeron los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática atendidos en la clínica de intersticiales del Hospital Carlos Andrade Marín entre enero del 2018 y febrero del 2020.

**Resultados:** De 35 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluidos para el análisis, el 85,7% fueron del sexo masculino. Al momento del diagnóstico, la edad promedio fue de 69,7 años (DE: 9,26, Rango: 38-87 años). El 20% y 37,1% presentaron disnea de grado 3 y grado 4, respectivamente. El 60% presentaron antecedentes de tabaquismo.

El 45,7% de los diagnósticos se hicieron tanto con evaluación clínica multidisciplinaria y tomografía axial computarizada de alta resolución.

**Conclusiones:** Hemos informado la mayor cohorte de fibrosis pulmonar idiopática en el Ecuador, nuestros resultados han identificado poblaciones similares con otros grupos de estudio en los que la tomografía computarizada de alta resolución y el análisis multidisciplinario son los métodos más utilizados en el diagnóstico.

**Palabras clave:** Fibrosis pulmonar idiopática; Enfisema; Sobrevida

### ABSTRACT

**Background:** Idiopathic pulmonary fibrosis is a progressive, fatal disease characterized by the findings of usual interstitial pneumonia in a high resolution tomography or

lung biopsy, or in a multidisciplinary discussion, also discarding other etiologies such as connective tissue diseases or diseases associated with toxic exposure.

The objective of this work was to know the clinical characteristics, lung function and survival of the group of patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis who were evaluated at the Interstitial Lung Disease Clinic of the Hospital Carlos Andrade Marín.

**Methods:** retrospective, cross-sectional, observational study. The study population consisted of patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis who had been treated at the Interstitial Lung Disease Clinic of the Hospital Carlos Andrade Marín between January, 2018 and February, 2020.

**Results:** 85.7% of the 35 patients with idiopathic pulmonary fibrosis included in the analysis were male. At the time of the diagnosis, the mean age was 69.7 years (SD [standard deviation]: 9.26, range: 38-87 years). 20% and 37.1% of patients showed dyspnea grade 3 and 4, respectively. 60% had smoking history.

45.7% of the diagnoses were made with a multidisciplinary clinical evaluation and high resolution computed axial tomography.

**Conclusions:** we have reported the largest cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Ecuador; our results identified similar populations with other study groups where the high resolution computed tomography and multidisciplinary analysis are the most used methods for the diagnosis.

**Key words:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Emphysema; Survival

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial fibrosante progresiva de origen desconocido y de pobre pronóstico, que oscila entre los 2 y 5 años de supervivencia desde el momento del diagnóstico. Es la forma más frecuente de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) con una prevalencia que fluctúa entre doce casos por cada 100 000 mujeres y 20 casos por cada 100 000 hombres.<sup>1</sup>

El cuadro clínico es de comienzo insidioso, con síntomas inespecíficos caracterizados por disnea progresiva, tos seca, ruidos crepitantes teleinspiratorios de tipo velcro y acropaquias.<sup>1</sup>

El diagnóstico se basa en el hallazgo de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) o biopsia pulmonar, o en discusión multidisciplinar y el descarte de otras etiologías, como enfermedades del tejido conectivo o exposicionales. El tratamiento está basado en antifibróticos, manejo sintomático y rehabilitación respiratoria.<sup>2, 3</sup>

En Latinoamérica, un primer estudio reportó 761 enfermos con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática en el cual Argentina y México tienen el mayor número de pacientes reportados, el 30,5% y el 27,3%, respectivamente. El 1,7% ( $n = 13$ ) de los casos corresponden a Ecuador.<sup>4</sup>

En Ecuador, no existen datos relativos a las EPID, por lo cual, es compleja la caracterización epidemiológica nacional. Habiendo considerado esta situación, el Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín ha creado una clínica de EPID de referencia nacional, la cual está constituida de forma multidisciplinaria, lo que ha permitido la optimización de los procesos de diagnóstico, tratamiento y registro. Además, el acceso al tratamiento antifibrótico en el país es limitado, tanto por la disponibilidad en centros de atención especializada como por el costo que implican estos fármacos, lo que impacta negativamente en la supervivencia a la enfermedad, así como lo demuestra Cottin.<sup>5</sup>

Los objetivos de este trabajo son conocer las características clínicas, la función pulmonar y la supervivencia del grupo de pacientes con diagnóstico de FPI evaluados en la clínica de intersticiales del Hospital Carlos Andrade Marín.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, observacional. La población de estudio la constituyeron los pacientes con diagnóstico de FPI atendidos en la clínica de intersticiales del Hospital Carlos Andrade Marín entre enero del 2018 a febrero del 2020.

Los criterios de inclusión comprendieron pacientes adultos que cumplen los criterios diagnósticos de la Guía

ATS/ERS/JRS/ALAT 2012 y 2018 de NIU por tomografía o biopsia pulmonar en quienes se descartó una patología secundaria y aquellos que fueron analizados en comité multidisciplinar, historiales clínicos con información completa. Los criterios de exclusión señalaban a pacientes pediátricos, otras enfermedades intersticiales secundarias, pacientes con neoplasias y pacientes que no dispusieran de funcionalismo respiratorio.

Las variables estudiadas incluyeron edad, sexo, consumo de tabaco, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfisema pulmonar, antecedente familiar de fibrosis pulmonar, características clínicas (tos, grado de disnea, ruidos crepitantes tipo velcro, acropaquias), características funcionales respiratorias, como capacidad vital forzada (CVF) en litros y expresada en porcentaje del valor predictivo, capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en porcentaje del valor predictivo, prueba de caminata de seis minutos, método diagnóstico (TCAR, biopsia pulmonar o multidisciplinar) y tratamiento.

En pacientes fumadores, se calculó el índice tabáquico en función del número de paquetes consumidos por año. El índice de Charlson se utilizó para la descripción de comorbilidades.<sup>6</sup>

#### Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se llevó a cabo mediante la estimación de frecuencias absolutas y relativas. Los resultados de variables cuantitativas se expresaron en medias debido a que la distribución de los datos fue normal según la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Los factores considerados para el análisis de supervivencia fueron el sexo, la edad, el antecedente de tabaquismo, el diagnóstico de enfisema pulmonar, el índice de Charlson, el grado de disnea, la presión sistólica de la arteria pulmonar y el tratamiento con modificadores de la enfermedad. La supervivencia general y por factores se valoraron con modelos de Kaplan-Meier y se utilizó la prueba Log Rank Mantel Cox para establecer diferencias entre las brechas de supervivencia. La asociación de los factores con la mortalidad se estimó mediante la aplicación de Regresión Cox, del cual, se obtuvieron valores correspondientes al *hazard ratio* con sus respectivos intervalos de confianza. Un *p*-valor inferior a 0,05, se consideró para significancia estadística.

## RESULTADOS

De un total de 36 pacientes potencialmente elegibles uno fue excluido al no disponer de funcionalismo completo.

Las características generales de los participantes se muestran en la Tabla 1. El 85,7% fueron del sexo masculino. Al momento del diagnóstico, la edad promedio fue de 69,7 años (DE: 9,26, rango: 38-87 años). El 20% y 37,1% presentaron disnea de grado 3 y grado 4, respectivamente. El 60% presentaron antecedentes de tabaquismo. La media de paquetes/año entre los fumadores fue de

**TABLA 1.** Características demográficas y clínicas de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	30	85,7%
Femenino	5	14,3%
Edad		
< 65 años	11	31,4%
> 65 años	24	68,6%
Tos seca		
Sí	34	97,1%
No	1	2,9%
Disnea (mMRC)		
Grado 1	5	14,3%
Grado 2	10	28,6%
Grado 3	7	20,0%
Grado 4	13	37,1%
Crepitantes velcro		
Sí	35	100,0%
No	0	0,0%
Acropaquias		
Sí	18	51,4%
No	17	48,6%
Tabaquismo		
Sí	21	60,0%
No	14	40,0%
Estado		
Vivo	19	54,3%
Fallecido	16	45,7%

mMRC: Escala modificada de la Medical Research Council

9,1 (DE: 11,45). El 45,7% fallecieron en el periodo de seguimiento.

En cuanto a los antecedentes clínicos, diagnóstico y tratamiento, el 22,9% y el 8,6% presentaron diagnóstico de reflujo gastroesofágico y enfisema pulmonar, respectivamente. El 45,7% de los diagnósticos se hicieron tanto con evaluación clínica multidisciplinaria y TCAR. El 28,6% recibieron tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad (el 17,1%, nintedanib; y el 11,4%, pirfenidona) (Tabla 2).

En la Tabla 3, se presentan los parámetros fisiológicos evaluados en los pacientes con FPI. La CVF promedio obtenida fue del 72,74% (rango: 40 a 115), en tanto que, DLCO fue del 67,57% (rango: 35-129). La distancia media recorrida en la prueba de caminata de seis minutos fue de 447,23 m (DE: 85,60). El valor medio de la presión arterial de oxígeno (mmHg) fue de 52,27 (DE: 13,72) a la altura de Quito (2850 m). El valor medio de la presión sistólica de arteria pulmonar fue de 42,44 mmHg (DE: 16,47).

**TABLA 2.** Antecedentes clínicos, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Variable	n	%
Antecedente familiar de fibrosis pulmonar		
Sí	8	22,9%
No	27	77,1%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Sí	8	22,9%
No	27	77,1%
Enfisema		
Sí	3	8,6%
No	32	91,4%
Índice de Charlson		
< 3 puntos	18	51,4%
> 3 puntos	17	48,6%
Método de diagnóstico		
Biopsia	2	5,7%
Método de diagnóstico multidisciplinario	1	2,9%
Diagnóstico multidisciplinario	16	45,7%
TCAR	16	45,7%
Tratamiento		
Manejo expectante	26	71,4%
Nintedanib	6	17,1%
Pirfenidona	4	11,4%
Abandono de tratamiento		
Sí	1	2,9%
No	34	97,1%

TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución

**TABLA 3.** Parámetros fisiológicos de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Parámetro	Media (DE)	Rango
CVF (litros)	2,52 (0,72)	(1,58-4,20)
CVF (%)	72,74 (18,17)	(40-115)
DLCO (%)	67,57 (21,14)	(35-129)
Caminata de 6 min (metros)	447,23 (85,60)	(245-587)
Presión arterial de oxígeno (mmHg)	52,27 (13,72)	(23-95)
Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg)	35,69 (11,55)	(28-93)
Presión sistólica de arteria pulmonar (mmHg)	42,44 (16,47)	(25-97)

CVF: Capacidad vital forzada; DLCO: Capacidad de difusión pulmonar.

En los pacientes analizados, la media de supervivencia fue de 57,24 meses (IC 95%: 45,07%-69,41%, DE: 6.21). Hacia los 15 meses de seguimiento, alrededor del 15% ( $n = 5$ ) de los pacientes fallecieron. A los 30 y 45 meses, la mortalidad acumulada fue del 24% ( $n=8$ ) y 36% ( $n=13$ ). Hasta los 65 meses, la mortalidad acumulada alcanzó el 63% ( $n=22$ ) (Figura 1).

Los factores asociados a supervivencia se explican en la Tabla 4. El diagnóstico de enfisema pulmonar se asoció significativamente a una disminución en el tiempo de supervivencia (HR: 4,210, IC 95%: 1,133-15,643,  $p = 0,032$ ). Además, aquellos pacientes mayores de 65 años (HR: 2,559, IC 95%: 0,779-8,409,  $p = 0,122$ ), no fumadores (HR: 2,518 0,913-6,948,  $p = 0,075$ ) e hipertensión pulmonar

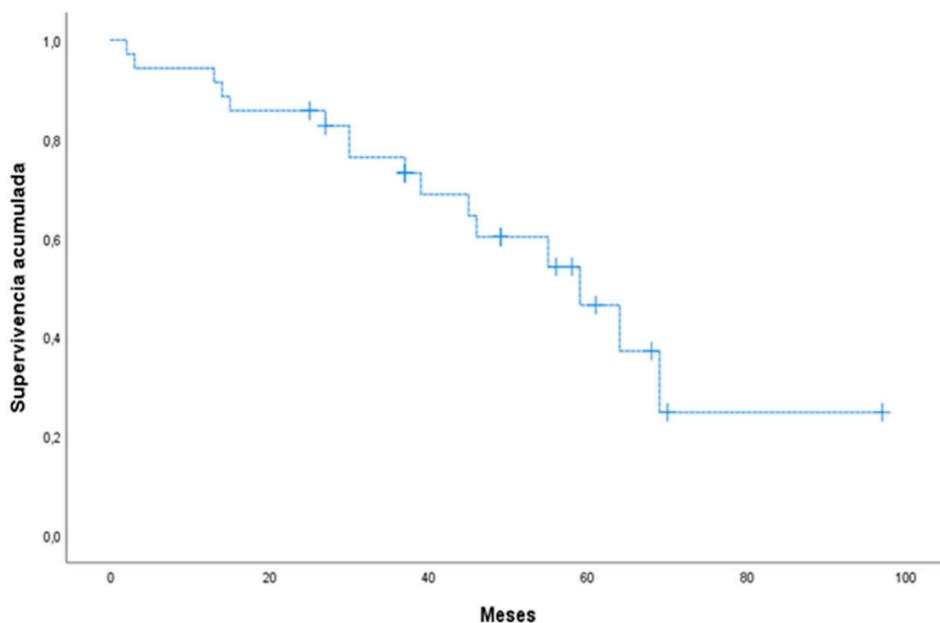


Figura 1. Modelo Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

TABLA 4. Factores asociados a la mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

	Media (DE)*	HR (IC95%) (p)	HRa (IC95%) (p)
Sexo			
Masculino	58,33 (7,89)	Ref	Ref
Femenino	54,68 (6,38)	2,664 (0,348-20,403) (0,346)	2,664 (0,348-20,403) (0,346)
Edad			
< 65 años	69,30 (8,85)	Ref	Ref
> 65 años	44,67 (4,87)	2,559 (0,779-8,409) (0,122)	3,649 (0,450-29,572) (0,225)
Tabaquismo			
Sí	71,77 (8,85)	Ref	Ref
No	45,44 (4,87)	2,518 (0,913-6,948) (0,075)	4,547 (0,511-40,430) (0,174)
Disnea			
Grado 1-2	64,23 (9,76)	Ref	Ref
Grado 3-4	49,23 (5,20)	1,534 (0,542-4,346) (0,420)	1,125 (0,188-6,744) (0,897)
Enfisema			
Sí	29,00 (13,65)**	4,210 (1,133-15,643) (0,032)	3,712 (0,918-10,717) (0,067)
No	60,87 (6,56)**	Ref	Ref
Presión sistólica de arterial pulmonar			
< 40 mmHg	72,15 (9,48)**	Ref	Ref
> 40 mmHg	33,14 (8,93)**	3,947 (0,926-16,832) (0,063)	6,493 (0,812-51,923) (0,078)
Tratamiento con modificadores de enfermedad			
Sí	56,02 (6,76)	Ref	Ref
No	52,49 (6,56)	1,868 (0,531-6,575) (0,331)	0,819 (0,096-6,998) (0,885)

\*Supervivencia expresada en meses, \*\*Log-Rank Mantel Cox ( $p < 0,05$ ), HRa: Hazard ratio ajustado

(HR: 3,947, IC 95%: 0,926-16,832,  $p = 0,063$ ) muestran asociaciones de mortalidad clínicamente relevantes (Tabla 3).

Las brechas más amplias en las medias de supervivencia en los análisis Kaplan-Meier se observaron en los siguientes factores: edad (< 65 años: 69,3 meses versus > 65 años: 44,67), tabaquismo (no fumadores: 45,44 meses versus fumadores: 71,77 meses), diagnóstico de enfisema (Sí: 29 meses versus No: 60,87 meses) y valor en la presión sistólica de la arteria pulmonar (<40 mmHg: 72,15 meses versus >40 mmHg: 33,14 meses). Tanto el antecedente de enfisema pulmonar como el valor de presión sistólica de la arteria pulmonar mostraron significancia estadística en la prueba de Log-Rank Mantel Cox ( $p = 0,019$ ) y ( $p = 0,046$ ), respectivamente.

## DISCUSIÓN

La evaluación de esta cohorte de pacientes con FPI en un país en vías de desarrollo como es el Ecuador mostró las características habituales debidas a esta patología en cuanto a sus parámetros clínicos, funcionales y métodos diagnósticos.

La edad media al diagnóstico es consistente con lo que se describe en la bibliografía, así como la mayor prevalencia en el género masculino.<sup>4, 5, 7</sup>

Acorde con las guías actuales ATS/ERS, la biopsia pulmonar no es requerida para establecer el diagnóstico de FPI en pacientes con características tomográficas definitivas de NIU e incluso deberían ser evitadas por el riesgo significativo de morbilidad. De acuerdo con este razonamiento y con las guías actuales, en el estudio, se observa una disminución de biopsias pulmonares de tan solo un 3%. Este porcentaje parece mucho menor que lo observado en otras series.<sup>8</sup> En todo caso, como se ha informado en la bibliografía en los últimos años existe una tendencia a disminuir las biopsias en esta enfermedad como lo reporta la cohorte coreana analizada por Sung Woo Moon.<sup>9</sup>

El estudio de Wuyts, en el cual se analizó a 277 pacientes con diagnóstico de FPI, el antecedente de historia familiar se encontró en un 7%, un porcentaje bajo al correlacionarlo con nuestra investigación. A largo plazo, sería interesante poder analizar genéticamente a esta población.<sup>10</sup>

La FVC fue similar a PANTHER-NAC, mayor que en ASCEND, y menor que en INPULSIS-1 e INPULSIS-2.<sup>11-13</sup> Además, la DLCO, expresada en porcentaje y otros parámetros de la función pul-

monar, indicaron una enfermedad menos grave en nuestro grupo de estudio.<sup>14</sup>

Las condiciones comórbidas se describen cada vez más entre los pacientes con EPID. Los datos sugieren una mayor prevalencia de varias comorbilidades en pacientes con FPI en comparación con la población general. El 48,6% del grupo de estudio tiene un índice de Charlson mayor de 3 que representa un valor menor en relación con el estudio de Cottin que reporta un 47,3% con índice de Charlson mayor de 5. Podría explicarse en parte por una menor edad de nuestra cohorte de pacientes.<sup>4</sup> La hipertensión pulmonar y el enfisema pulmonar se asocian con una disminución en el tiempo de supervivencia al igual que reporta el estudio mexicano de Mejía y cols. con un HR para enfisema de 1,99 (1,12-3,53)  $p = 0,018$  y para hipertensión pulmonar con una PSAP mayor de 75 mmHg un HR 1,88 (1,01-3,48)  $p = 0,04$ .<sup>15</sup>

La FPI es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad que, gracias a las guías de ATS/ERS, se ha logrado estandarizar un método diagnóstico, lo que permite tratamientos oportunos. Por otro lado, se han conseguido datos epidemiológicos a nivel mundial, con lo que se alcanzan avances en la investigación de esta patología.

Con base en lo anterior, es momento de que en Ecuador se establezcan las medidas necesarias que permitan un mejor abordaje diagnóstico/terapéutico en enfermedades intersticiales del pulmón y, con ello, el conocimiento del impacto epidemiológico que representan para lo que proponemos un registro nacional de pacientes con EPID y, a su vez, la creación de comités multidisciplinarios con el objetivo de que a largo plazo se pueda canalizar el acceso al tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Hemos informado la mayor cohorte de FPI en el Ecuador. Nuestros resultados han identificado poblaciones similares con otros grupos de estudio en donde la TCAR y el análisis multidisciplinar es el mayor método utilizado en el diagnóstico. Las comorbilidades, como la hipertensión pulmonar y el enfisema, demuestran disminución en el tiempo de supervivencia. Apenas el 29% de la población estudiada recibió tratamiento antifibrótico, por lo que, además de proporcionar información sobre la caracterización, nos permite observar el curso natural de la enfermedad.

Es indispensable tener registros bien organizados y unificados para pacientes con FPI para lograr mejores resultados.

#### Conflicto de interés

Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Raghu G, Collard H, Egan J, 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.1925erratum>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
- Caro F, Buendía-Roldan I, Noriega-Aguirre L, et al, Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIPI): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2022;S0300-2896(22)00329-5.
- Cottin V, Spagnolo P, Bonniaud P, et al. Mortality and Respiratory-Related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Not Treated With Antifibrotics. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:802989. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.802989>
- Charlson M, Carrozzi D, Guidib J, Patierno C, Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties *Psychother Psychosom* 2022;91:8-35. <https://doi.org/10.1159/000521288>
- Gao Jing, Kalafatis D, Carlson L, et al. Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. *Respir Res*. 2021;22:40. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01634-x>
- Fisher J, Kolb M, Algamdi, et al. Baseline characteristics and comorbidities in the Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0986-4>
- Moon S, Kim S, Chung M, et al. Longitudinal Changes in Clinical Features, Management, and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Nationwide Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:780-7. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-451OC>
- Wuyts W, Dahlqvist C, Slabbynck H, et al. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5:e000331. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000331>
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- King T, Bradford W, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186-96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00217614>
- Mejía M, Carrillo G, Rojas J, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Decreased Survival Associated With Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2009;136:1-2. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2306>