



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Manejo de las complicaciones clínicas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID): insuficiencia respiratoria crónica y exacerbaciones agudas

Sandra Cuerpo Cardeñosa

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**MANEJO DE LAS COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES  
INTERSTICIALES DIFUSAS (EPID): INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA Y  
EXACERBACIONES AGUDAS**

Memoria de la tesis doctoral presentada por Sandra Cuerpo Cardeñosa para optar al grado de  
doctora por la Universidad de Barcelona

Directores:

Álvaro Agustí García Navarro

Jacobo Sellares Torres

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Barcelona, enero 2021

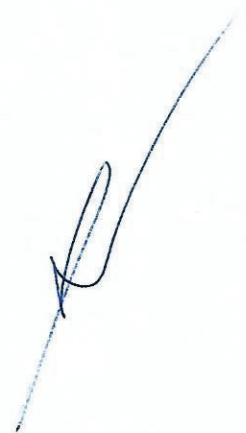
## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

EL DOCTOR ÀLVAR AGUSTÍ GARCIA-NAVARRO, DIRECTOR DEL INSTITUTO CLÍNICO RESPIRATORIO DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Manejo de las complicaciones clínicas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID): insuficiencia respiratoria crónica y exacerbaciones agudas" ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, enero de 2021.



Dr. Àlvar Agustí García-Navarro

Barcelona, enero 2021

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

EL DOCTOR JACOBO SELLARES TORRES, DIRECTOR DEL PROGRAMA DE ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS DEL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título “Manejo de las complicaciones clínicas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID): insuficiencia respiratoria crónica y exacerbaciones agudas” ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, enero de 2021.



Dr. Jacobo Sellarés Torres

## **AGRADECIMIENTOS**

A los directores de la presente tesis doctoral, al Dr. Sellarés por haberme enseñado todo cuanto sé en la práctica clínica con los pacientes con neumopatías intersticiales, por su apoyo y paciencia conmigo además de ser un excelente médico y mejor persona. Al Dr. Agustí quien me ha aconsejado y guiado en todo el proceso con su inestimable experiencia y amabilidad.

A todos mis compañeros del servicio de Neumología y Urgencias donde he desarrollado mi labor profesional desde que llegué al hospital, quienes me han ayudado a crecer como persona y mejorar día a día como médico. Nada hubiera sido posible sin todos vosotros.

A mi familia por apoyarme en este camino y en todos los proyectos que ido afrontando. A todos gracias de corazón.

## **FINANCIACIÓN**

Los trabajos que forman la base de la presente Tesis Doctoral han sido realizados con la ayuda de la beca SLT008/18/00176 y el soporte del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en la convocatoria de subvenciones de los años 2019-2021 para la financiación de diferentes programas incluidos en el Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud 2016-2020. También ha sido financiado por Fondos FEDER (PI19/01152), becas SEPAR, SOCAP, FUCAP y el Instituto de Investigaciones Médicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

## **INDICE**

**GLOSARIO.....pág.7-8**

**ARTICULOS QUE COMPONEN LA TESIS.....pág. 9**

**RESUMEN DE LA TESIS.....pág. 10-12**

## **INTRODUCCIÓN**

**1. Patogénesis de la FPI.....pág. 13-16**

**2. Alteraciones fisiológicas pulmonares en la FPI**

**a. Alteraciones mecánicas.....pág.17**

**b. Alteración en el intercambio de gases.....pág. 17-18**

**c. Alteración de la vía aérea.....pág. 19**

**d. Cambios hemodinámicos en el pulmón.....pág.19-20**

**e. Control central de la ventilación.....pág. 20**

**3. Insuficiencia respiratoria y oxigenoterapia.....pág. 21-24**

**4. Exacerbaciones agudas.....pág. 25-29**

## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS**

**1. Justificación y objetivos del estudio 1.....pág. 30-31**

**2. Justificación y objetivos del estudio 2.....pág. 32-33**

## **PUBLICACIONES ORIGINALES**

**1. Artículo 1.....pág.34-57**

**2. Artículo 2.....pág.58-66**

**3. Artículo 3.....pág.67-75**

**DISCUSIÓN.....pág.76-80**

**CONCLUSIONES.....pág.81**

**BIBLIOGRAFÍA.....pág.82-86**

## GLOSARIO

<b>EPID</b>	Enfermedades intersticiales pulmonares difusas
<b>FPI</b>	Fibrosis pulmonar idiopática
<b>NIU</b>	Neumonía intersticial usual
<b>TGF-beta 1</b>	Factor de crecimiento de transformación beta.
<b>CTCG</b>	Factor de crecimiento del tejido conectivo
<b>FGF-2</b>	Factor de crecimiento de fibroblastos
<b>PDGF</b>	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
<b>IGF</b>	Factor de crecimiento similar a la insulina
<b>ILs</b>	Interleucinas
<b>TNF-alfa</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>INF-gamma</b>	Interferón gamma
<b>MCP-1</b>	Proteína quimioatrayente de monocitos
<b>TLC</b>	Capacidad total pulmonar.
<b>VC</b>	Capacidad vital
<b>FVC</b>	Capacidad vital forzada.
<b>V/Q</b>	Cociente ventilación/perfusión
<b>DLCO</b>	Capacidad de difusión del monóxido de carbono
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Volumen espiratorio en el primer segundo
<b>RVP</b>	Resistencia vascular pulmonar
<b>PA-aO<sub>2</sub></b>	Gradiente alveolo arterial de oxígeno.
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión parcial arterial de oxígeno
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación periférica de oxígeno
<b>VD/VT</b>	Relación espacio muerto/volumen tidal.
<b>6MWT</b>	Test de la marcha de 6 minutos
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
<b>CT90</b>	Porcentaje de tiempo con SaO <sub>2</sub> inferior a 90%



<b>NIV</b>	Sistema de ventilación no invasivo.
<b>CPAP</b>	Sistema ventilatorio con presión positiva continua
<b>AE-ILD</b>	Exacerbación aguda de neumopatía intersticial difusa.
<b>AE-IPF</b>	Exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática.
<b>BAL</b>	Lavado brocoalveolar.
<b>CPI</b>	Composite Physiologic Index

## ARTICULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis redactada en formato compendio de artículos.

Los resultados de los estudios que constituyen la base de la presente Tesis Doctoral han sido recogidos en las siguientes publicaciones:

-**Cuerpo S**, Moises J, Hernandez F, Benegas M, Ramirez J, Sanchez M, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: does clinical stratification or steroid treatment matter?. *Chron Respir Dis.* 2019; 16: 1479973119869334. Doi:10.1177/1479973119869334. (Factor de impacto:2.168 Q3).

-**Cuerpo S**, Palomo M, Hernandez-Gonzalez F, Francesqui J, Albacar N, Hernandez C, et al. Improving home oxygen therapy in patients with interstitial lung diseases: application of a noninvasive ventilation device. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2020, vol 14:1-8. (Factor de Impacto: 3,095). Q2

-**Cuerpo S**, Palomo M, Hernandez-Gonzalez F, Francesqui J, Albacar N, Hernandez C, et al. Home monitoring with a portable oximeter as a method to assess oxygen saturation during daily activities in interstitial lung diseases (ILDs). Enviado a *Annals of ATS*.

## RESUMEN DE LA TESIS

**Título:** Manejo de las complicaciones clínicas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID): insuficiencia respiratoria crónica y exacerbaciones agudas.

### **Introducción:**

Las EPID son un grupo variado de patologías respiratorias crónicas caracterizadas por la afectación del espacio alveolo intersticial pulmonar y cuya evolución tiende a progresar hacia la fibrosis con desestructuración y pérdida de función del parénquima pulmonar.

Su origen es todavía incierto, si bien actualmente la hipótesis más aceptada es que determinadas lesiones subclínicas repetidas en pacientes genéticamente predisuestos generan daño sobre el epitelio alveolar, ello daría lugar a la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que potenciarían la proliferación de fibroblastos así como la síntesis de colágeno que se acumularía en la matriz extracelular pulmonar, todo ello añadido a una pérdida de la capacidad de regeneración de las células progenitoras mesenquimales.

Como resultado el tejido pulmonar presentaría pérdida de la superficie capilar, unidades alveolares así como lesiones en la membrana alveolo capilar lo que dificultaría el intercambio de gases ocasionando hipoxemia crónica, los pacientes presentarían además disminución de la distensibilidad pulmonar con hipoventilación y reducción de volúmenes pulmonares así como alteración en las vías aéreas de conducción y daño vascular con riesgo de hipertensión pulmonar.

El síntoma principal referido por los pacientes es la disnea de esfuerzo que limita considerablemente su calidad de vida evolucionando hacia la insuficiencia respiratoria. La oxigenoterapia domiciliaria ha demostrado en estudios previos contribuir a mejorar la tolerancia al ejercicio así como reducir complicaciones cardiovasculares y potenciar la motilidad de los pacientes. Sin embargo, determinar los requerimientos de oxigenoterapia así como ajustar el flujo necesario en los pacientes durante sus actividades diarias puede resultar complicado debido a las limitaciones de las técnicas utilizadas hasta el momento: gasometría arterial en reposo y test de la marcha de 6 minutos (6MWT). En el primer estudio de la presente Tesis se propone como método alternativo la monitorización domiciliaria con la ayuda de un pulsioxímetro que permitiría valorar los parámetros de saturación de oxígeno durante la rutina diaria de los pacientes. Además se valorará el soporte adicional que proporcionaría un equipo de ventilación mecánica no invasiva (VNI) en aquellos pacientes con prescripción de oxigenoterapia evaluando su papel en la mejoría de parámetros ventilatorios, saturación de oxígeno y tolerancia al esfuerzo.

Por otra parte, en los pacientes con EPID durante la evolución de su enfermedad podrían presentar episodios de exacerbación aguda que suponen un importante deterioro de su situación basal así como aumento del riesgo de mortalidad. Su etiología puede ser idiopática o bien debida a algún factor desencadenante conocido tales como infección, TEP o aspiración. Dentro de su tratamiento se incluyen los corticoides si bien no se disponen de estudios controlados que apoyen su utilización basando su recomendación en opiniones de expertos o estudios observacionales. El segundo estudio de la Tesis Doctoral pretende valorar diferencias en cuanto a pronóstico y mortalidad según el origen de la exacerbación así como el uso de corticoides.

### **Objetivos:**

El primer estudio pretende comparar diferentes parámetros de saturación de oxígeno entre el 6MWT y la monitorización domiciliaria en pacientes con neumopatía intersticial portadores y no de oxigenoterapia con el fin de contrastar la efectividad del uso de un pulsioxímetro en la valoración de la saturación de oxígeno en las actividades de la vida diaria. Además, en pacientes portadores de oxígeno se valorarán los beneficios de un sistema de VNI para la mejoría de parámetros ventilatorios, saturación de oxígeno y tolerancia al esfuerzo.

En el segundo estudio se valorarán diferencias en cuanto a evolución clínica, tratamientos administrados y supervivencia entre subgrupos de pacientes con exacerbación aguda según etiología de la misma (idiopática, sospecha de exacerbación y descompensación de origen conocido) valorando además diferencias en la mortalidad en función de la dosis de corticoides recibida.

### **Métodos:**

En el primer estudio se llevó a cabo un análisis prospectivo de pacientes con EPID. Tras una caracterización clínica inicial se proporcionó un pulsioxímetro domiciliario así como un podómetro con el fin de monitorizar los parámetros de saturación de oxígeno así como la distancia recorrida durante un período de 48 horas. Posteriormente se realizó el 6MWT. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de si eran portadores o no de oxigenoterapia. En aquellos pacientes con prescripción de oxígeno domiciliario se realizó un segundo 6MWT con el soporte adicional de un sistema de VNI valorando diferencias entre los resultados obtenidos.

Para el segundo estudio se llevó a cabo una revisión informática de los casos de pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que habían requerido ingreso hospitalario debido a exacerbación aguda durante el periodo 2003-2014 valorando características clínicas, tratamientos recibidos y supervivencia.

### **Resultados:**

En el primer estudio se incluyeron un total de 50 pacientes con EPID, 16 de ellos portadores de oxigenoterapia. Se observó una correlación significativa entre los parámetros de saturación de oxígeno valorados mediante ambas técnicas (6MWT y monitorización domiciliaria) en aquellos pacientes no portadores de oxígeno. Se detectó en ambos grupos una saturación de oxígeno inferior durante la realización del 6MWT. El porcentaje de tiempo con saturación inferior a 90% (CT90) recogido en la monitorización domiciliaria se correlacionó así mismo con el grado de severidad de la EPID evaluado mediante la reducción de parámetros funcionales e índices pronósticos.

Los 16 pacientes con prescripción de oxigenoterapia que realizaron un segundo 6MWT con el soporte adicional de VNI presentaron una mejoría en los parámetros de saturación de oxígeno así como volúmenes pulmonares, no obstante no se observaron cambios en cuanto a la sensación disneica con el esfuerzo referida por los pacientes o aumento de la distancia recorrida.

En el segundo estudio se identificaron 50 pacientes con FPI: 9 con exacerbación aguda idiopática, 12 con sospecha de exacerbación y 29 con deterioro de causa conocida. La mortalidad fue similar en los tres grupos, no encontrando tampoco diferencias en cuanto al uso de los corticoides sistémicos (dosis total o duración de tratamiento). Cabe destacar sin embargo una asociación entre mortalidad y dosis más elevadas de corticoides.

### **Conclusiones:**

Los datos del primer estudio apoyan el uso de la monitorización domiciliaria con un método útil para valorar los requerimientos de oxigenoterapia de los pacientes con EPID durante la realización de sus actividades diarias. Además, en aquellos pacientes portadores de oxígeno el uso adicional de un sistema de VNI podría resultar beneficioso para mejorar los parámetros de saturación de oxígeno al esfuerzo.

El segundo estudio demostró la ausencia de diferencias significativas en cuanto al pronóstico o uso de corticoides según clasificación etiológica de los pacientes con exacerbación de FPI que habían requerido ingreso hospitalario en nuestro centro durante el periodo de tiempo estudiado.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades intersticiales pulmonares son un grupo heterogéneo de patologías respiratorias que se caracterizan por una afectación del espacio intersticial comprendido entre la membrana basal del epitelio alveolar y el endotelio capilar, si bien en múltiples ocasiones también pueden afectar a las pequeñas vías respiratorias y vasos pulmonares. Su historia natural se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un deterioro progresivo clínico, radiológico y funcional hasta progresar a la fibrosis del parénquima pulmonar pudiendo abarcar desde unos meses hasta varios años.

Se estima una incidencia aproximada de 26-32 casos/100.000 habitantes asociándose a una morbilidad y mortalidad muy elevada<sup>1</sup>. Excluyendo la neumonía intersticial aguda, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar intersticial con peor pronóstico y mayor mortalidad alcanzando el 50% a los 3-5 años del diagnóstico<sup>1</sup>.

### 1. Patogénesis de FPI

El origen de la FPI es incierto, clásicamente se había considerado que su patogénesis podría tener relación con cambios inflamatorios crónicos basándonos en datos obtenidos a partir del estudio con modelos animales en que se observaba un patrón celular de predominio inflamatorio formado por células como macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos como respuesta al daño tisular<sup>2,3</sup>. Sin embargo, esta teoría ha sido cuestionada en humanos por diversas razones: en primer lugar el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) propio de los pacientes con diagnóstico de FPI se caracteriza por mínima presencia de células inflamatorias<sup>4</sup>, no existe tampoco evidencia de que los pacientes con enfermedad en estadios más precoces tengan cambios inflamatorios más prominentes<sup>1,5</sup>, además se ha demostrado que la fibrosis puede ser inducida en animales de laboratorio en ausencia de inflamación previa<sup>6</sup>, por último la terapia antiinflamatoria con glucocorticoides sistémicos no ha demostrado alterar la historia natural de la FPI.

A partir de estos hallazgos, la actual teoría sobre la patogénesis de la FPI es que su origen proviene de la función alterada de los fibroblastos y células epiteliales así como su interacción anormal con las células mesenquimales con escaso componente inflamatorio<sup>7</sup>.

Si bien los agentes precisos que inician el proceso histiopatológico de la FPI son todavía desconocidos, se han identificado una serie de factores que podrían contribuir a su desarrollo entre los cuales se encuentran: factores genéticos predisponentes (alteración de diversas proteínas, acortamiento telomérico<sup>8,9</sup>), desencadenantes externos (tabaco, infecciones virales, contaminantes ambientales, microaspiración crónica, toxicidad por fármacos)<sup>10</sup> así como disregulación entre factores oxidantes y antioxidantes y diferentes tipos de citoquinas<sup>11</sup>.

La hipótesis actual sugiere que las lesiones subclínicas repetidas en el pulmón ocasionan daño sobre el epitelio alveolar, región subepitelial y la membrana endotelial basal. Dicha lesión permitiría la entrada en el alveolo de un exudado formado por células de linaje mesenquimal así como citoquinas. La organización del exudado conduciría al colapso alveolar y a la pérdida de surfactante<sup>12</sup>.

En el pulmón normal, el epitelio estaría formado por células epiteliales tipo I que cubren el 90% de la superficie alveolar y son las encargadas del intercambio de gases a través de la membrana alveolo capilar y las células epiteliales tipo II que tienen un papel en la síntesis y secreción de surfactante compuesto por proteínas y fosfolípidos, el cual reduciría la tensión de la superficie alveolar evitando su colapso además de llevar a cabo de regeneración de la superficie alveolar tras el daño epitelial. Si bien en una situación de normalidad, tras presentar daño epitelial las células tipo II proliferarían y se diferenciarían en células tipo I, en la FPI se observa una pérdida de células epiteliales tipo I así como una proliferación marcada de células tipo II las cuales no parecen contribuir a la reepitelización del espacio alveolar.

Además tras la lesión inicial a las células epiteliales se produciría la liberación de una serie de factores de crecimiento y citoquinas entre los que cabe destacar el factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta1)<sup>13</sup> que es uno de los reguladores más potentes de la síntesis de tejido conectivo aumentando su producción e inhibiendo sus proteasas, además puede inducir a otros factores de crecimiento y citoquinas que participan en la fibrosis incluyendo el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTCG), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) e intercelucinas (ILs)<sup>14</sup>. Estudios clínicos recientes apoyan el papel de TGF-beta1 en la patogénesis de la FPI habiendo demostrado la inhibición de la fibrosis en animales experimentales al reducir su expresión, señalización y actividad. Otra citoquina implicada en la FPI es el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) cuya expresión está aumentada en la FPI, teniendo la capacidad de aumentar la producción de TGF-beta1 así como estimular la proliferación de fibroblastos e inducir la síntesis de colágeno<sup>15</sup>.

En contraste otros factores como interferón-gamma (INF-gamma), un inhibidor de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de tejido conectivo parece ser deficiente en los pulmones de pacientes con FPI<sup>16</sup>.

En FPI, también habría una sobreexpresión de citoquinas fibróticas entre ellas la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), IL-4, IL-13, FGF-2, IGF-1, PDGF y GM-CSF.

Todos estos mediadores estarían implicados en la activación y reclutamiento de fibroblastos circulantes, los cuales responden a estos cambios mediante la proliferación y diferenciación en miofibroblastos bajo la influencia del factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta). Los fibroblastos presentan en pacientes con FPI algunas diferencias significativas respecto a las mismas células en pulmones normales entre las que se incluyen una mayor potencial proliferativo<sup>17</sup> siendo relativamente resistentes al efecto antiproliferativo de otros factores como la prostaglandina E2, distintos marcadores de superficie celular y diferente respuesta a algunas acciones medidas por células<sup>18</sup>.

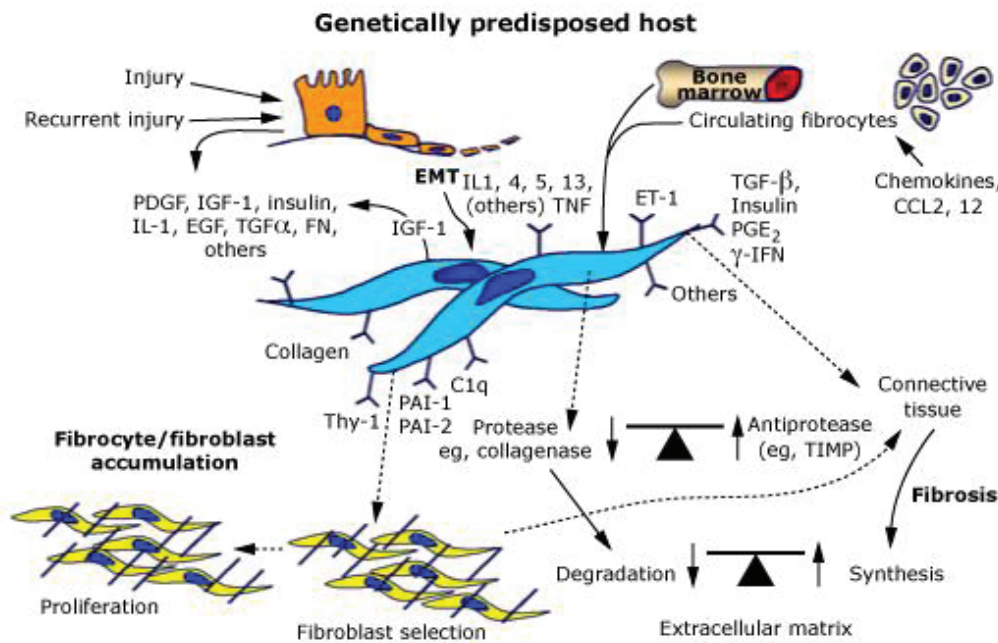
Los miofibroblastos son células que expresan características de los fibroblastos y de las células del músculo liso. Después de ser reclutados o bien diferenciarse a partir de los fibroblastos residentes en el pulmón, ambos tipos de célula se organizan en focos fibróticos adyacentes a áreas de daño epitelial y promueven la aparición de fibrosis mediante la producción de colágeno que se acumula en la matriz extracelular del pulmón. Algunas citoquinas producidas por las células epiteliales como IL-4 actuarían inhibiendo la apoptosis de fibroblastos y favoreciendo la formación de los focos fibróticos. De igual forma otros mediadores como TNF- alfa e IL-8 inducen el flujo de leucocitos, estimulan la actividad de los fibroblastos y promueven la fibrosis.

En pulmones normales el colágeno se produce y se degrada continuamente por la acción de una familia de metaloproteinasas de la matriz que incluye colagenasas<sup>19</sup> secretadas por los fibroblastos, células epiteliales, neutrófilos y macrófagos con el fin de regular y preservar la estructura normal del pulmón. Sin embargo en pacientes con FPI se produce un desequilibrio entre las colagenasas intersticiales y sus inhibidores tisulares. La síntesis incrementada de colágeno acompañada de un descenso de su degradación causaría un depósito anormal de colágeno en la matriz extracelular conduciendo a una arquitectura pulmonar distorsionada con pérdida del área de superficie capilar y unidades de intercambio de gases.

Además en la fibrosis pulmonar se produce una disminución de la capacidad de autoregeneración celular por parte de las células progenitoras mesenquimales debido a una pérdida de sus capacidades reparativas por lo que estudios recientes han demostrado que dichas células presentarían signos de senescencia acelerada (acortamiento telomérico, alteración de la función y morfología mitocondrial, consumo de oxígeno



disminuido y menor capacidad de glucólisis). Todo ello conduce a un desequilibrio entre la tasa de renovación y diferenciación celular<sup>20</sup>. El pulmón fibrótico con áreas de panalización resultante de estos procesos carece de la capacidad potencial para la regeneración y reparación de lesiones.



**Figura 1.** Patogénesis de la FPI: en un huésped genéticamente predispuesto (mutación, deficiencia telomerasa) daños repetidos sobre el epitelio alveolar y la membrana basal, activarían la liberación de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF-alfa e IL-1. Estos mediadores solubles activarían y/o reclutarían los fibrocitos circulantes. Las células epiteliales y endoteliales inflamatorias producirían moléculas profibróticas como PDGF y TGF-beta. Los fibroblastos responderían a estos cambios mediante proliferación, diferenciación en miofibroblastos y secreción de fibras de colágeno. El aumento de la producción de colágeno combinado con un descenso de su degradación causaría un su depósito anómalo en la matriz extracelular lo que distorsionaría la arquitectura pulmonar llevando a la pérdida de superficie capilar y alteración en el intercambio de gases. El patrón fibrótico resultante no tendría capacidad para la regeneración ni reparación de lesiones. *Adaptado de Raghu et al<sup>1</sup>.*

## **2. Alteraciones fisiológicas pulmonares en FPI.**

Las alteraciones anatomopatológicas que aparecen de forma progresiva en la evolución de la FPI conducirán a alteraciones en la mecánica pulmonar (disminución de la compliancia y volúmenes pulmonares), intercambio de gases (reducción de la capacidad de difusión, aumento del espacio muerto e hipoxemia arterial) y la fisiología de la vía aérea (reflejo tusígeno aumentado, aumento de las vías aéreas de conducción) así como cambios hemodinámicos pulmonares<sup>21</sup>.

### **2A. Alteraciones mecánicas**

La compliancia pulmonar se define como el ratio entre la variación de volumen pulmonar dividida por la presión transpulmonar, presenta una reducción significativa en pacientes con FPI debido a una disminución de la distensibilidad de la matriz extracelular por el acúmulo de fibras de colágeno así como alteraciones en la composición lipídica del surfactante pulmonar que produciría un deterioro de su función tensoactiva<sup>22</sup>. Los pacientes presentarán un patrón pulmonar restrictivo caracterizado por una reducción de la capacidad total pulmonar (TLC) y capacidad vital (VC).

La reducción en la compliancia pulmonar puede objetivarse en etapas iniciales de la FPI encontrando correlación con el grado de fibrosis pulmonar; en un estudio que incluía 23 pacientes con diagnóstico confirmado de FPI por biopsia pulmonar se observó una correlación entre la compliancia estática pulmonar con los valores de VC y TLC aunque no con la capacidad de difusión pulmonar<sup>23</sup>.

El deterioro de la compliancia y reducción de volúmenes pulmonares estará relacionado con un aumento de carga de la musculatura respiratoria y sensación disneica al esfuerzo.

### **2B. Alteración intercambio de gases**

Por otra parte en la FPI se observan alteraciones a nivel de la vasculatura pulmonar (disminución de la densidad de capilares, fibrosis de la túnica íntima arterial e hipertrofia de la capa media así como reducción del calibre de las vénulas) lo cual se añade a lesiones a nivel de la membrana alveolo capilar y progresiva fibrosis con pérdida de unidades alveolares. Todas estas alteraciones provocarían una capacidad disminuida en la difusión de gases y alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q) ocasionando un aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno (PA-aO<sub>2</sub>) e hipoxemia arterial crónica<sup>21</sup>(ver esquema).

La capacidad de difusión se encuentra alterada prácticamente en todos los pacientes con FPI. En un estudio se observó una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en un 98% de pacientes en el momento de evaluación inicial aunque un 27% de ellos tenían una TLC normal y un 56% una FVC normal<sup>24</sup>. La capacidad de difusión se correlaciona además con la extensión de la afectación pulmonar determinada mediante el uso de TC pulmonar<sup>25</sup> así como el grado de disnea basal<sup>26</sup> de los pacientes y su supervivencia<sup>27</sup>.

Por otra parte, como consecuencia del déficit de perfusión en las áreas fibróticas que sí reciben cierta ventilación, se observa un incremento del ratio espacio muerto/volumen tidal (VD/VT) encontrándose este cociente en estrecha relación con la DLCO, dichos cambios se pondrán de manifiesto de forma más marcada durante el ejercicio físico<sup>28</sup>.

Todas estas alteraciones producirán una caída de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), sin embargo la hipoventilación alveolar (hipercapnia) en pacientes con FPI en estado vigil no es común y se considera un signo de progresión a estadios finales de la enfermedad cuando se produce la claudicación de la musculatura respiratoria debido a un incremento de la carga mecánica por la compliancia pulmonar reducida<sup>29</sup>; no obstante, la hipoventilación alveolar sí es frecuente durante el sueño en la FPI<sup>30</sup>.

Aunque la alteración de la relación V/Q y la limitación en la difusión son los principales causantes del incremento en el gradiente alveolo arterial de oxígeno, un posible shunt anatómico derecha-izquierda podría también contribuir en un pequeño porcentaje de casos. En un estudio en que se incluyeron 15 pacientes con FPI respirando aire con 100% oxígeno, se calcularon valores medios de PaO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> a partir de los cuales se estimó una fracción de shunt derecha-izquierda de aproximadamente un 12%<sup>31</sup>. Por otra parte en otro estudio con 126 pacientes con diferentes tipos de neumopatía en fase terminal candidatos para trasplante pulmonar entre los cuales se incluían 22 pacientes con FPI se demostró mediante prueba de imagen cerebral con radioisótopos la presencia de shunt derecha-izq en 2 de ellos, encontrando en ambos una presión de arteria pulmonar media superior a 50 mmHg<sup>32</sup>. El cierre percutáneo de un foramen oval permeable en pacientes con FPI debería ser valorado cuidadosamente en centros especializados dado que si bien podría mejorar la oxigenación arterial también podría comportar empeoramiento de los valores de presión pulmonar<sup>33</sup>.

## **2C. Alteración de la vía aérea**

Si bien la FPI afecta fundamentalmente a la región alveolar, diversos estudios han demostrado además la implicación de la vía aérea conductora. El análisis pulmonar de pacientes con FPI ha demostrado un aumento en la proliferación y diferenciación de las células epiteliales de la vía aérea conductora las cuales presentarían una función alterada<sup>34</sup> así como un aumento de bronquiolos en las regiones distales.

El reflejo tusígeno a diversas sustancias como la capsaicina y sustancia P se encontraría aumentada en pacientes con FPI, si bien la propia estimulación directa de la pared torácica podría desencadenar dicho reflejo.

Por otra parte la resistencia de las vías aéreas conductoras se encontraría reducida tal como se demuestra en un estudio realizado en pacientes con FPI en los que se obtuvieron valores más elevados del cociente FEV1/FVC así como del flujo mesoespiratorio<sup>35</sup>. Dichos resultados resultaron concordantes con otros trabajos que valoraron el volumen de la vía aérea conductora mediante capnografía volumétrica<sup>34</sup> o morfometría a partir de aerosoles<sup>36</sup> encontrando en ambos casos en comparación con sujetos sanos aumento de las dimensiones de la vía aérea en pacientes con FPI sugiriendo de la dilatación de la vía aérea ocurriría como parte del propio proceso de la enfermedad.

## **2D. Cambios hemodinámicos en el pulmón**

Las lesiones vasculares observadas en las áreas fibroticas conducen a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (HP) en un subconjunto de pacientes con FPI presentando valores de presión arterial pulmonar media superiores a 25 mmHg en reposo. Su prevalencia es variable, en un estudio realizado en pacientes con FPI y signos de moderada restricción en las pruebas funcionales se encontró hipertensión pulmonar precapilar en un 14% de los mismos, dichos pacientes presentaban una menor capacidad de difusión así como mayor desaturación durante el ejercicio<sup>37</sup>. En otra serie de pacientes con FPI severa y criterios de trasplante pulmonar la prevalencia de hipertensión pulmonar aumentó hasta el 46%, presentando además mayor incidencia de presión capilar pulmonar elevada lo que traduciría disfunción del ventrículo izquierdo en la FPI evolucionada<sup>38</sup>.

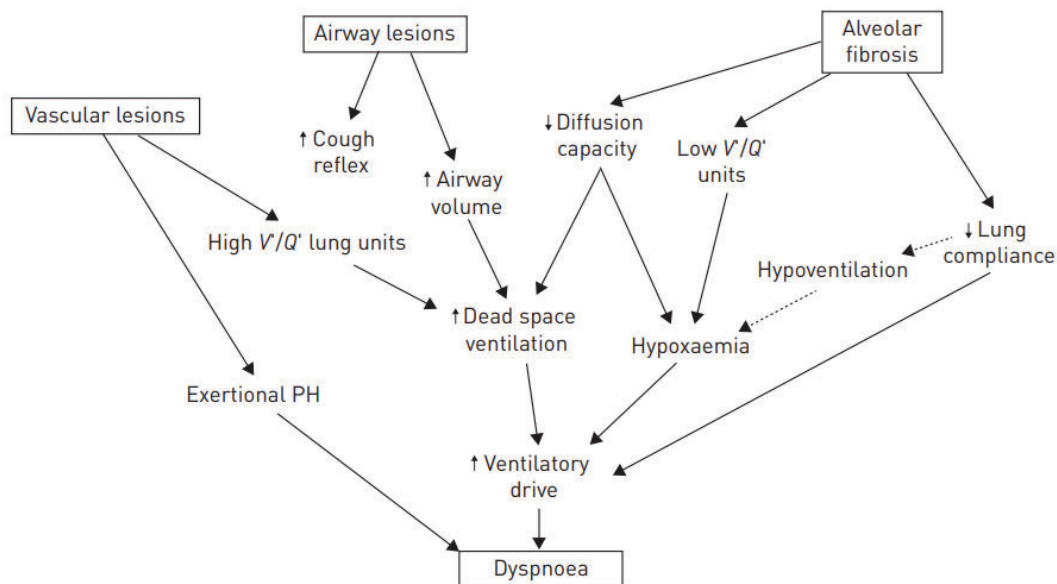
La hipertensión pulmonar se asociaría además con un aumento del riesgo de mortalidad<sup>39</sup> así como una mayor limitación al ejercicio físico. Así mientras que en pacientes sanos se observaría una disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) con el ejercicio, los pacientes con FPI presentarían un aumento

significativo de su presión pulmonar media con el esfuerzo debido a la incapacidad para el reclutamiento vascular, dichos cambios no se observarían en reposo hasta fases avanzadas de la FPI<sup>40</sup>.

Si bien la técnica gold standard para la medición de la presión pulmonar es la cateterización de la arteria pulmonar, la ecocardiografía aporta datos relevantes en cuanto a la medición de la disfunción ventricular derecha, valores de presión pulmonar sistólica pudiendo identificar de forma no invasiva a pacientes con FPI y riesgo de hipertensión pulmonar añadida<sup>39</sup>.

## 2E.Control central de la ventilación.

Las alteraciones estructurales descritas que generan disminución de la distensibilidad pulmonar, hipoxemia y aumento de la relación VD/VT generarían un aumento del estímulo ventilatorio. Así, en pacientes con FPI se ha observado un mayor aumento de frecuencia respiratoria por activación diafragmática en comparación con sujetos sanos especialmente con el ejercicio físico lo cual contribuiría al aumento excesivo de trabajo de la musculatura respiratoria incrementando la sensación disneica de los pacientes<sup>41</sup>.



**Figura 2.** Modelo de asociación entre características fisiopatológicas en FPI y su traducción clínica. *Adaptado de Plantier et al<sup>21</sup>.*

### 3. Insuficiencia respiratoria y oxigenoterapia en pacientes con EPID

La disnea es el síntoma más prevalente referido por los pacientes con EPID como consecuencia de la progresiva hipoxemia crónica que aparece durante su evolución a lo largo de los años. Esto será especialmente relevante durante la actividad física en que se objetiva una reducción significativa de la captación de oxígeno, volumen corriente y  $\text{PaO}_2$  en comparación con controles sanos mientras que la frecuencia respiratoria, el  $\text{PA-aO}_2$  y la relación  $\text{VD/VT}$  aumentarían<sup>41</sup>. Así, pacientes con afectación leve a moderada y  $\text{PaO}_2$  normal en reposo pueden presentar una caída significativa de la saturación de oxígeno periférica ( $\text{SpO}_2$ ) durante el ejercicio físico.

Dicha situación empeoraría en el caso de presentar hipertensión pulmonar añadida. Pruebas de esfuerzo realizadas a dichos pacientes muestran un pulso de oxígeno reducido consistente con la limitación hemodinámica añadida así como una caída más marcada de la  $\text{SaO}_2$  con el ejercicio y un incremento más marcado del cociente  $\text{VD/VT}$ <sup>43</sup>.

Las recomendaciones actuales de la British Thoracic Society aconsejan el inicio de oxigenoterapia domiciliaria en pacientes que presenten una  $\text{PaO}_2$  inferior a 60 mmHg o aquellos que presenten una  $\text{SpO}_2$  inferior al 90% tras la realización del 6MWT<sup>44</sup>. Estudios prospectivos en diferentes tipos de EPID han demostrado que la prescripción de oxigenoterapia incrementa la tolerancia al esfuerzo y disminuye la sensación disneica mejorando la calidad de vida de los pacientes. En un estudio prospectivo se incluyeron 52 pacientes con EPID que presentaron  $\text{SpO}_2$  inferior a 88% al finalizar el 6MWT, en ellos se realizó un segundo test con oxigenoterapia tras un periodo de descanso del primero de al menos 20 minutos, el flujo de oxígeno utilizado dependía de la saturación al final del primer ejercicio administrando 2L para  $\text{SpO}_2$  entre 86-88% e incrementando 1L por cada 3 puntos de caída de la  $\text{SpO}_2$ ; los resultados del 6MWT con oxígeno mostraron una mejoría en la distancia total recorrida,  $\text{SpO}_2$  al finalizar el ejercicio, disminución de la sensación disneica valorada mediante la escala Borg así como un menor tiempo de recuperación hasta  $\text{SpO}_2$  basal<sup>45</sup>.

En otro estudio se incluyeron 70 pacientes con FPI con y sin oxigenoterapia, inicialmente se les realizó el 6MWT con aire ambiente o su flujo de oxígeno habitual en aquellos pacientes portadores de oxigenoterapia; en caso de presentar una  $\text{SpO}_2$  inferior a 90% el test se detenía y se repetía con un aumento inicial de 2L en el flujo de oxígeno que se continuaba incrementando hasta que el paciente no presentara desaturación durante el esfuerzo o bien llegara a un máximo de 6L. Los resultados mostraban tras la realización del 6MWT con flujo de oxígeno óptimo una mejoría en la  $\text{SpO}_2$  al final del ejercicio y la distancia total recorrida<sup>46</sup>.

En un estudio reciente (Ambox study) se incluyeron 84 pacientes con EPID fibrosante, estabilidad clínica en las últimas dos semanas y que habían presentado  $SpO_2 < 88\%$  al finalizar el test de la marcha. En ellos se realizó un segundo test con oxígeno asignando posteriormente a los pacientes de forma randomizada a recibir oxigenoterapia durante dos semanas en domicilio o sin tratamiento realizándose a las siguientes dos semanas la terapia contraria. Los resultados tras la realización del 6MWT con oxígeno mostraron una mejoría en la  $SpO_2$  al finalizar el ejercicio, mayor distancia recorrida y menor tiempo de recuperación de su  $SpO_2$  inicial así como menor sensación disneica al finalizar la prueba valorada con escala Borg. Además los pacientes presentaron durante las dos semanas con oxigenoterapia en domicilio mejoría de la sensación disneica durante la realización de sus actividades diarias así como de los síntomas respiratorios según puntuación en el cuestionario K-BILD que valoraba la calidad de vida de los pacientes<sup>47</sup>.

Así pues la oxigenoterapia tendría como principales beneficios mejorar la sensación disneica, tolerancia al esfuerzo, aumentar la independencia y motilidad de los pacientes pudiendo llevar a cabo una vida diaria más activa, favoreciendo su bienestar y reduciendo otros posibles problemas de salud añadidos como patología cardiovascular.

Es necesario disponer de métodos óptimos que nos permitan valorar los requerimientos de oxígeno de los pacientes. El flujo de oxígeno prescrito para la realización de actividad física puede resultar erróneo si nos basamos para su prescripción en los resultados de la gasometría arterial en reposo. Por otra parte, el test de la marcha que constituye el método estándar actual presenta una serie de limitaciones: la mayoría de estudios previos han sido realizados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dependiendo de la actividad física habitual de los pacientes el resultado del test de la marcha puede no ser representativo de sus necesidades de oxígeno reales, los pacientes con EPID evolucionada pueden presentar limitaciones físicas que impidan la realización de la prueba (patología cardiovascular o afectación muscular) y requerir a menudo flujos de oxígeno más elevados que los proporcionados por los dispositivos portátiles, se requiere además de personal entrenado y puede haber largas listas de espera dependiendo del centro.

Se han realizado diferentes estudios en pacientes con EPOC que intentaban determinar el método óptimo para valorar la saturación de oxígeno encontrando resultados en ocasiones contradictorios. Morante<sup>48</sup> reclutó a 37 pacientes con diagnóstico de EPOC ( $FEV_1 26\%$ ) comparando los valores de CT90 (porcentaje de tiempo con  $SaO_2$  inferior a 90%) durante la realización del 6MWT y la monitorización domiciliar realizada con la ayuda de un pulsioxímetro. Los resultados mostraron de forma global un mayor CT90 durante la realización del 6MWT, sin embargo en un subgrupo de 11 pacientes portadores de oxígeno en los que se había ajustado el flujo necesario mediante sucesivos test de la marcha hasta conseguir una  $SpO_2$  superior a

85% no se observaron diferencias significativas en los valores de CT90 entre ambos métodos concluyendo que el 6MWT era una prueba efectiva para determinar el flujo requerido por los pacientes durante sus actividades habituales.

Sin embargo, Galera<sup>49</sup> realizó un estudio comparando diferentes métodos de ajuste del flujo de oxígeno para mantener una  $SaO_2 > 90\%$  durante las actividades diarias en pacientes con EPOC severo encontrando que el 6MWT no permitía determinar los valores correctos para una adecuada oxigenación durante la actividad física habitual de los pacientes proponiendo en su lugar pruebas de esfuerzo a ritmo constante.

Buekers<sup>50</sup> reclutó 20 pacientes con EPOC proporcionándoles un pulsioxímetro para monitorizar de forma continua los valores de  $SpO_2$  durante su rutina diaria, observaron sin embargo fluctuaciones significativas en los valores de CT90 en varios días consecutivos concluyendo que los datos obtenidos debían ser valorados con precaución y recomendaban mediciones de la  $SaO_2$  durante periodos de tiempo más prolongados para determinar la relevancia clínica de dichas fluctuaciones.

No se dispone hasta la fecha de estudios similares en pacientes con EPID, sin embargo dado las limitaciones que presenta el 6MWT en estos pacientes se requieren estudios adicionales que valoren otros métodos alternativos que permitan determinar con mayor exactitud los requerimientos de oxigenoterapia adaptados a la actividad física habitual de los pacientes y suponer un método más preciso para la prescripción y ajuste del flujo de oxigenoterapia.

Por otra parte, dado la naturaleza multifactorial de la insuficiencia respiratoria en pacientes con EPID pudiera ser que la oxigenoterapia por si sola resultara insuficiente para resolver el problema. Se ha comprobado que el alivio de la carga muscular respiratoria mediante el uso de ventilación mecánica no invasiva durante el ejercicio contribuye a aumentar el tiempo de resistencia al esfuerzo y la  $SpO_2$  así como reducción de la sensación disneica<sup>51</sup>. Estos datos indican que las alteraciones en las propiedades mecánicas del sistema respiratorio que conducen a una limitación de los volúmenes pulmonares y aumento de la frecuencia respiratoria durante el esfuerzo juegan un papel importante en la limitación del ejercicio en la FPI.

La mayoría de estudios previos han sido realizados en paciente con EPOC. Porszasz<sup>52</sup> evaluó el efecto fisiológico de los efectos de un sistema de ventilación no invasivo (VNI) en asociación con la oxigenoterapia domiciliaria en pacientes con EPOC que presentaban desaturación al esfuerzo. En dicho estudio se incluyeron 15 pacientes con EPOC ( $FEV_1: 32 \pm 12\%$ ) los cuales realizaron una prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro hasta un 80% de la carga máxima en diferentes situaciones: aire ambiente, con oxígeno,



con VNI y aire ambiente y por último con la asociación de oxigenoterapia y VNI. Los resultados mostraron una mejoría significativa de la SpO<sub>2</sub> en este último grupo en comparación con oxigenoterapia aislada (97.4 +/-1.8% vs 91.2+/-4.2%) además de una mayor tolerancia al esfuerzo.

Dreher et al realizó dos estudios: en el primero de ellos<sup>53</sup>, un total de 20 pacientes con EPOC y disnea de moderados esfuerzos realizaron dos test de la marcha con oxigenoterapia añadiendo o no el uso de VNI. Los resultados mostraron que el uso del soporte ventilatorio contribuía a mejorar la oxigenación arterial así como reducir la sensación disneica valorada mediante la escala de Borg. En el segundo estudio<sup>54</sup>, 11 pacientes con diagnóstico de EPOC severo (FEV<sub>1</sub> 26+/-9%) realizaron tres walking test durante tres días consecutivos bajo diferentes condiciones: oxigenoterapia a flujo habitual, flujo doble y VNI junto al flujo de oxígeno habitual, los cambios objetivados en el FEV<sub>1</sub>, volumen corriente e impedancia respiratoria fueron superiores con el uso de VNI, sin embargo no se observó mejoría significativa en la sensación disneica referida por los pacientes y distancia total recorrida posiblemente debido a la carga adicional de transportar el equipo de VNI durante la prueba.

En otro estudio<sup>51</sup> se reclutó a 10 pacientes con FPI realizando un test de esfuerzo incremental con cicloergómetro hasta un 60% de la carga máxima en tres situaciones diferentes (sin soporte ventilatorio, con presión positiva continua (CPAP) y VNI). Los resultados mostraron una capacidad de esfuerzo limitada en los pacientes; sin embargo, la VNI contribuyó a un incrementar la tolerancia al esfuerzo definida como un mayor tiempo de ejercicio (4.5 +/-3.8 min, 5.6+/-4.7 min y 11.1+/-8 min respectivamente; p<0.05), además se objetivó un incremento en la SpO<sub>2</sub>, menor sensación subjetiva de disnea y disminución de la frecuencia cardiaca máxima contribuyendo que la VNI podía tener un efecto beneficioso en pacientes con FPI.

Todo ello aporta evidencia de que el uso de la ventilación no invasiva podría tener un papel en pacientes con EPID mejorando los parámetros fisiológicos durante el ejercicio mediante un aumento en el reclutamiento de volumen corriente, disminución del trabajo de la musculatura respiratoria así como reducción de la frecuencia respiratoria consiguiendo aumentar la oxigenación arterial y disminuir la sensación disneica al esfuerzo. Estos efectos mejorarían notablemente la calidad de vida de los pacientes y su tolerancia a actividades físicas.

#### 4. Exacerbaciones agudas en EPID

Durante la evolución de las EPID pueden aparecer además episodios de exacerbación aguda (AE-ILD) que suponen un deterioro de su situación basal y comportan una elevada mortalidad<sup>55</sup>.

La frecuencia exacta de las exacerbaciones es difícil de determinar, en un metanálisis recientemente publicado basado en 6 estudios randomizados identificaron un promedio de 41 casos de exacerbación de fibrosis pulmonar idiopática (AE-IPF) por cada 1.000 paciente/año<sup>56</sup>. Los estudios retrospectivos reportan incidencias todavía más elevadas de AE-IPF variando desde 7 a 19%<sup>56</sup>. La mortalidad de los episodios es elevada, asumiendo en algunos estudios una mortalidad de entre 35-46%<sup>57</sup>. En un gran número de estudios la mortalidad intrahospitalaria de AE-IPF se estima por encima del 50%<sup>58</sup>. La supervivencia media tras una AE-IPF se estima entre 1-4 meses<sup>58</sup>.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de una exacerbación aguda se encuentran un avanzado estadio funcional y clínico de la enfermedad: FVC reducida parece ser el factor más predisponente<sup>57</sup>, una baja capacidad de difusión (DLCO)<sup>59</sup>, una capacidad total pulmonar (TLC) reducida<sup>60</sup>, distancia recorrida en el test de la marcha baja<sup>59</sup> y una deficiente oxigenación<sup>59</sup> así como un grado de disnea basal aumentado<sup>57</sup> y haber presentado algún episodio anterior de exacerbación. Otros factores de riesgo incluyen: sexo masculino, hipertensión pulmonar coexistente<sup>61</sup>, enfermedad arterial coronaria<sup>59</sup>, índice de masa corporal aumentado<sup>57</sup>, exposición a niveles elevados de monóxido de carbono<sup>62</sup> así como los procedimientos invasivos como la biopsia quirúrgica<sup>63</sup>.

Según las últimas guías internacionales<sup>64</sup> se han propuesto una serie de criterios diagnósticos para las AE-IPF incluyendo:

-Diagnóstico previo conocido de FPI.

-Criterios clínicos: deterioro agudo de su disnea basal sin límite exacto de tiempo si bien típicamente se produce en el último mes. Puede ir acompañado de tos, aumento de expectoración, fiebre o síntomas gripales<sup>65</sup>. Suelen presentar deterioro gasométrico con hipoxemia grave o insuficiencia respiratoria que puede requerir soporte ventilatorio. Los parámetros que mejor y más claramente definen la exacerbación son un cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 225$  y la disminución  $> 10$  mmHg de  $\text{PaO}_2$  respecto al periodo de estabilidad<sup>55</sup>.

-Criterios radiológicos: aparición en TAC de alta resolución de infiltrados pulmonares difusos bilaterales en vidrio deslustrado de predominio periférico y multifocal<sup>1</sup> añadido a los hallazgos característicos de la FPI subyacente tales como patrón reticular de predominio subpleural y basal, bronquiectasias de tracción y

panalización. Diversos estudios han demostrado que la extensión radiológica parece encontrarse en relación con el pronóstico clínico<sup>65</sup>.

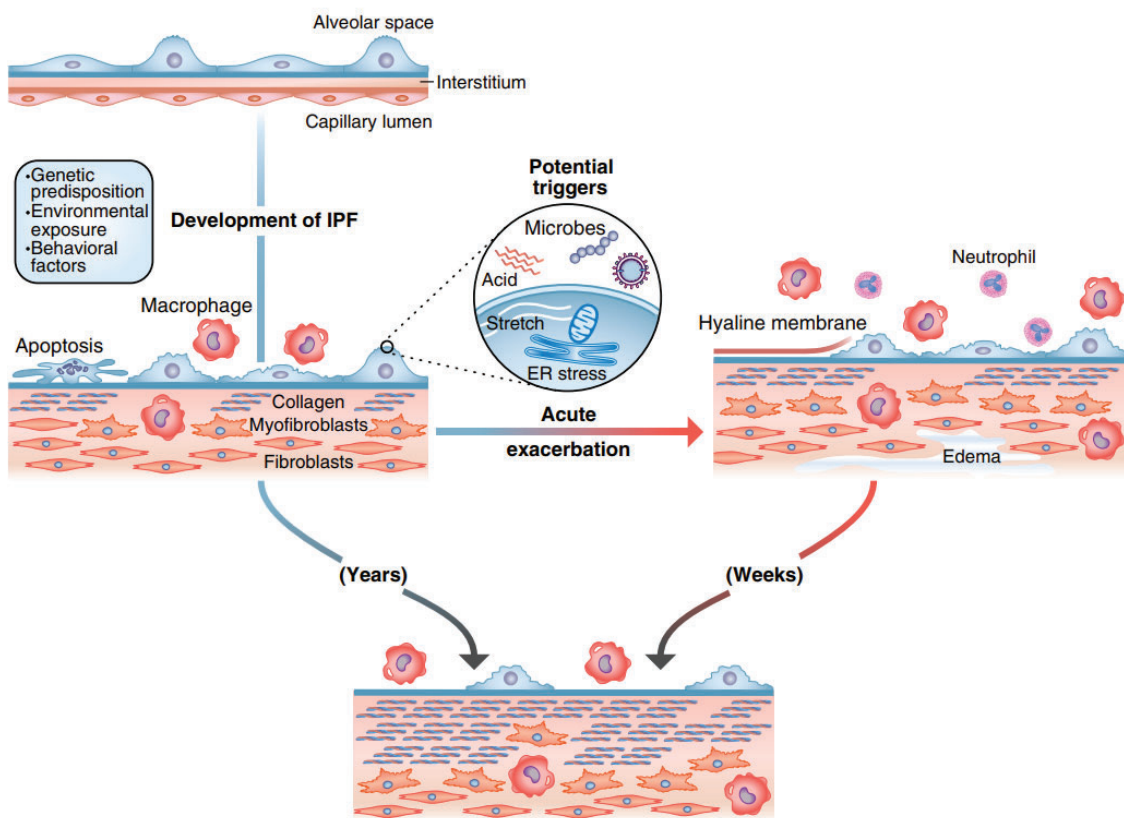
-Deterioro no explicado totalmente por otros diagnósticos diferenciales que podrían producir un empeoramiento de la situación clínica del paciente como fallo cardíaco, tromboembolismo pulmonar o neumotórax. Según los últimos criterios clínicos de 2016<sup>64</sup> no se requeriría exclusión de clínica de infección respiratoria.

A pesar de no disponer hasta el momento de una definición oficial de exacerbación aguda en aquellas EPID no FPI, las similitudes clínicas durante el proceso de agudización hacen razonable aplicar los criterios anteriores para las exacerbaciones de todas las EPID.

Al contrario que la definición previa de 2007, en los nuevos criterios revisados los autores diferencian entre la exacerbación aguda originada por algún desencadenante tal como infección, toxicidad, fármacos o post procedimiento y la exacerbación idiopática donde no se identifica ningún desencadenante; de esta forma la definición tiende a ser más amplia permitiendo más posibilidades de inclusión. Además puede utilizarse el término de sospecha de AE-IPF en el caso de que no se cumplan todos los criterios de exacerbación aguda: por ejemplo si el paciente presentara sólo afectación radiológica unilateral o que no se dispusieran de las imágenes del TC torácico<sup>55</sup>.

En cuanto a la patogénesis, el inicio y desarrollo de las AE-ILD es impredecible y hasta ahora resulta incierto si la progresión de la enfermedad puede verse desencadenada por un factor intrínseco o en respuesta a factores externos como infección, aspiración o embolia pulmonar, si bien lo más probable es una interacción entre varios factores.

A nivel fisiopatológico la lesión característica de la exacerbación aguda es el daño alveolar difuso caracterizado por edema intersticial y formación de membranas hialinas, además se han reportado hiperplasia de neumocitos tipo II y focos de fibroblastos en las biopsias realizadas así como metaplasia escamosa y panalización<sup>64</sup>.



**Figura 3.** Esquema de los cambios fisiopatológicos observados en las exacerbaciones agudas de la FPI. En un paciente con FPI que presente factores predisponentes (genéticos, ambientales) en contexto de un desencadenante (infección, microaspiraciones) daría lugar a un episodio de exacerbación aguda caracterizado por formación de membranas hialinas y edema intersticial. Todo ello precipitaría el proceso fibrótico. *Adaptado de Collard et al<sup>64</sup>.*

A nivel analítico se ha objetivado que los pacientes con AE-ILD presentan elevación de parámetros inflamatorios como leucocitosis, VSG, PCR y niveles de LDH<sup>66</sup>. Aunque no se realiza de forma rutinaria una broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), se ha reportado que las AE-ILD se asocian con un incremento de neutrófilos en BAL<sup>67</sup>, de forma más rara se ha observado linfocitosis e hiperplasia de células reactivas tipo II. También se encontrarían elevados los fibrocitos (células CD45+ derivadas de las células progenitoras mesenquimales con capacidad de migrar a los tejidos dañados jugando un papel en su reparación y la fibrosis pulmonar<sup>68</sup>), así pacientes con niveles de fibrocitos >5% de leucocitos en sangre periférica parecen tener una supervivencia significativamente peor en comparación con pacientes con fibrocitos <5%<sup>68</sup>. Otra teoría incluye la activación de los macrófagos tipo II con producción de citoquinas y otras moléculas

proinflamatorias: IL-6, IL-8 y CXCL1 que se encuentran elevadas en BAL de pacientes con AE-IPF en comparación con FPI estable asociándose a un peor pronóstico<sup>68</sup>.

En los casos de infecciones bacterianas o virales que actúen como desencadenante de AE-IPF se podría detectar ARN viral y elevación de Igg específicas mediante PCR. Se ha identificado además un incremento de la carga bacteriana en el BAL de pacientes durante episodios de exacerbación así como un cambio en el microbioma respiratorio con un incremento de *Campylobacter sp* y *Stenotrophomonas sp* en comparación con FPI estables<sup>67</sup>.

En cuanto al tratamiento de las AE-ILD, actualmente no se disponen de datos basados en la evidencia sobre terapias efectivas. En la práctica clínica suelen utilizarse dosis altas de corticoides así como antibióticos<sup>60,69</sup> en aquellos casos que se sospeche infección respiratoria como la causa de la descompensación, la pauta de antibioterapia estará en función del estado inmunológico del paciente y la duración del tratamiento dependerá del resultado de los cultivos así como de marcadores infecciosos (PCR, procalcitonina).

En cuanto a los corticoides las guías internacionales dan una recomendación débil para su uso basándose en la opinión de expertos así como algunos estudios observacionales<sup>1</sup>. Se desconoce efectividad así como la dosis adecuada si bien se sugiere el uso de bolus de metilprednisolona 250 mg-1 gr/día x 3 días consecutivos según la gravedad de la exacerbación pasando posteriormente a prednisona oral 30 mg/día durante un mes siguiendo con un descenso progresivo de la dosis (-5 mg cada 2 semanas). Dicha pauta se adaptaría según la respuesta clínica de cada paciente.

La asociación de inmunosupresores como ciclofosfamida o ciclosporina añadida a corticoides en las formas más graves no está respaldada por ensayos clínicos y se dispone de escasa experiencia.

Estudios previos han valorado el uso de corticoides en los episodios de exacerbación aguda. Al- Hameed et al<sup>70</sup> llevó a cabo un estudio retrospectivo de 25 pacientes con FPI que presentaron insuficiencia respiratoria aguda precisando ingreso en UCI, 21 de ellos requirieron intubación y ventilación mecánica con una duración media de 11+/- 6 días, los otros 4 pacientes recibieron VNI, todos ellos recibieron tratamiento con corticoides y antibióticos a pesar de no presentar signos de infección documentada. Sin embargo excepto un paciente superviviente el resto fallecieron en el centro hospitalario (21 de ellos en la UCI y 3 en sala convencional).

En otro estudio<sup>71</sup> se evaluaron los hallazgos en TC torácico en 17 pacientes con FPI que presentaban criterios de exacerbación aguda. Se clasificaron a los pacientes según si presentaban un patrón radiológico periférico

(n:6), multifocal (n:6) y difuso (n:5). Tras recibir dosis altas (1 gr de metilprednisolona ev) se observó cierto grado de mejoría tras revaloración en 1-3 meses en todos los casos de extensión periférica así como 3 de los pacientes con afectación multifocal. Sin embargo fallecieron todos los casos de afectación difusa y 3 pacientes con afectación multifocal.

Raghu et al<sup>72</sup> realizó un estudio randomizado a doble ciego incluyendo 155 pacientes con FPI leve-moderada que dividió en dos grupos, el grupo tratamiento recibió una combinación de tratamiento con prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína mientras que el grupo control sólo recibió N-acetilcisteína sola o placebo. Los resultados mostraron que el grupo tratamiento presentaba un riesgo incrementado de muerte (8 vs 1 p:0.0.1) y hospitalización (23 vs 7, p<0.001). Estas observaciones complementadas con la falta de evidencia de beneficio clínico en grupo tratamiento llevaron a la finalización del estudio a las 32 semanas de seguimiento.

Los resultados no concluyentes observados en los estudios realizados hasta la fecha no permiten proponer con certeza el uso de corticoides en la práctica clínica habitual. Además, el hecho de no disponer de estudios controlados condiciona que no sea posible determinar si los cambios observados en el estado clínico de los pacientes pudieran deberse al tratamiento recibido, la historia natural de su enfermedad u otros potenciales factores.

No se dispone tampoco de otras terapias de efectividad probada, el inicio o continuidad de tratamiento antifibrótico (pirfenidona o nintedanib) no ha demostrado mejorar el resultado del tratamiento de una exacerbación aguda, sin embargo mientras el estado clínico del paciente lo permita es aconsejable continuar el tratamiento previo.

Por otra parte se recomienda el uso de tratamiento de soporte con oxigenoterapia (VMK, lentillas nasales de alto flujo) dependiendo de la gravedad de la hipoxemia y presencia o no de hipercapnia. La ventilación invasiva tiene un valor limitado en este tipo de pacientes debido a la elevada mortalidad demostrada en diversos estudios<sup>1</sup>, se aconseja consensuar cada caso de forma individual con pacientes y familiares. Otras medidas de soporte incluirían los opioides como tratamiento sintomático de la disnea basal, tos y ansiedad.

Así pues, las AE-ILD que pueden aparecer en la historia natural de los pacientes con neumopatía intersticial suponen eventos graves con una elevada morbimortalidad que hace necesario el desarrollo de protocolos específicos para su correcto tratamiento.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO 1

La evolución característica de las neumopatías intersticiales hacía el deterioro clínico progresivo debido a los cambios fisiopatológicos que afectan tanto a la región alveolar, vías respiratorias y componente vascular dan lugar a una hipoxemia arterial crónica que conlleva limitación al esfuerzo así como una importante afectación en la calidad de vida de los pacientes y riesgo de desarrollar otras posibles complicaciones como la hipertensión pulmonar.

La oxigenoterapia domiciliaria ha supuesto una medida terapéutica eficaz para mejorar muchos de estos cambios adversos, si bien no existe todavía un consenso claro sobre el umbral bajo el cual la suplementación de oxígeno debe ser garantizada así como cuál debería ser el método idóneo para su prescripción y ajuste posterior en pacientes con EPID.

Teniendo además en cuenta los diferentes mecanismos que condicionan una deficiente oxigenación y tras realizar una revisión de los resultados de estudios previos realizados en pacientes con EPOC, se plantea además el efecto beneficioso adicional que la ventilación no invasiva podría suponer para nuestros pacientes.

Este primer estudio de la tesis doctoral se divide en dos subestudios que irán dirigidos respectivamente a la valoración de técnicas diagnósticas que nos permitan conocer con exactitud los requerimientos de oxigenoterapia de los pacientes adaptados a sus necesidades reales así como la valoración de la ventilación no invasiva como método de soporte para mejorar la tolerancia al esfuerzo y los parámetros de saturación de oxígeno en pacientes con EPID.

### **Hipótesis:**

-Subestudio 1: en pacientes con EPID con y sin requerimiento de oxigenoterapia la monitorización de la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro domiciliario es un método comparable a la monitorización durante la realización del test de la marcha de 6 minutos.

-Subestudio 2: en pacientes con EPID que requieran oxigenoterapia domiciliaria el soporte adicional de un equipo portátil de ventilación no invasiva mejora la saturación de oxígeno así como la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos en comparación con la oxigenoterapia aislada.

## **Objetivos:**

### **-Subestudio 1:**

- 1.- Evaluar en pacientes con EPID con y sin requerimientos de oxigenoterapia la correlación existente entre los resultados obtenidos con ambas técnicas: 6MWT y pulsioximetría domiciliaria valorando tanto la distancia recorrida como parámetros de saturación de oxígeno ( $SpO_2$  media, CT90, CT85).
- 2.-Utilizar la información complementaria aportada por ambos estudios para determinar la necesidad de prescripción de oxigenoterapia domiciliaria en pacientes con EPID así como el ajuste del flujo de oxígeno en aquellos pacientes ya portadores adecuándolo a sus necesidades reales durante sus actividades diarias.
- 3.-Determinar valor de corte de CT90 en la monitorización domiciliaria asociado con empeoramiento de la supervivencia en pacientes con EPID.
- 4.-Valorar la correlación entre parámetros funcionales e índices que determinan la gravedad de la afectación pulmonar en pacientes con EPID y los parámetros de oxigenación obtenidos en la monitorización domiciliaria.
- 5.-Valorar los resultados de pulsioximetría domiciliaria durante el periodo nocturno comparándolo con los datos diurnos en pacientes portadores y no de oxigenoterapia.

### **-Subestudio 2:**

- 1.- Evaluar el efecto positivo sobre los parámetros ventilatorios ( $V_{tidal}$  y  $V_{min}$ ) así como de saturación de oxígeno ( $SpO_2$  media y final, CT90, CT85) al esfuerzo en pacientes con EPID añadiendo el soporte adicional de un sistema de ventilación no invasiva a la oxigenoterapia convencional durante la realización del 6MWT.
- 2.-Valorar posible mejoría en la tolerancia al esfuerzo medida en función de la distancia recorrida en el 6MWT con la ayuda adicional de un sistema de ventilación no invasiva.
- 3.-Valorar sensación subjetiva de disnea y fatiga muscular evaluada por el paciente mediante el cuestionario de Borg.



## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO 2**

Además de la característica evolución hacia la cronicidad, los pacientes con EPID pueden presentar episodios de exacerbación aguda caracterizados por un deterioro brusco clínico, radiológico y funcional lo que supone una importante morbimortalidad, siendo las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes.

El tratamiento de dichos episodios es complejo dado que además de la dificultad para la obtención de un diagnóstico concluyente por la limitación en la posibilidad de realizar pruebas diagnósticas invasivas, no se dispone de evidencia científica que respalde tratamientos de efectividad contrastada.

Actualmente en las guías internacionales sólo se dispone de tratamientos con recomendación débil fundada en la experiencia de equipos médicos sobre casos aislados como es ocurre con los glucocorticoides; sin embargo la falta de evidencia en cuanto a las dosis recomendadas o los días de administración hacen necesario la realización de estudios que aporten evidencia para el desarrollo de protocolos clínicos en centros de referencia.

El segundo estudio de la tesis doctoral pretende valorar de forma retrospectiva en pacientes con FPI ingresados por exacerbación aguda la mortalidad intrahospitalaria y su relación con el tratamiento recibido con corticosteroides.

### **Hipótesis:**

En pacientes con FPI que requieren ingreso hospitalario por cuadro de exacerbación aguda la utilización de corticosteroides sistémicos a dosis elevadas no produce una mejoría significativa en la supervivencia intrahospitalaria o al año del ingreso.

### **Objetivos:**

- 1.-Realizar registro retrospectivo del número de ingresos por exacerbación aguda de FPI en nuestro centro hospitalario en un periodo de 11 años (2003-2014).

2.-Llevar a cabo una clasificación de los casos según criterios clínicos de las últimas guías internacionales en los siguientes grupos: exacerbación aguda, sospecha de exacerbación aguda y descompensación por causa conocida valorando diferencias clínicas, resultados de exploraciones realizadas así como tratamientos administrados y supervivencia.

3.-Valorar diferencias en la mortalidad en función de la dosis de corticosteroides recibida y duración total del tratamiento.

## **PUBLICACIONES ORIGINALES**

**Artículo 1: Home monitoring with a portable oximeter as a method to assess oxygen saturation during daily activities in interstitial lung diseases (ILDs)**

Comprende los objetivos del primer estudio (subestudio 1)

**Word Count:** Text: 3357

**Title: HOME MONITORING WITH A PORTABLE OXIMETER AS A METHOD TO ASSESS OXYGEN SATURATION DURING DAILY ACTIVITIES IN INTERSTITIAL LUNG DISEASES (ILDs)**

**Running head:** Home monitoring with an oximeter in ILDs.

**Author list:** Sandra Cuerpo<sup>1</sup>,MSc; Maria Palomo<sup>1</sup>,MSc; Joel Francesqui<sup>1</sup>,MSc; Xavier Alsina<sup>1</sup>,MSc; Carme Hernández<sup>2,3</sup>,MSc; Nuria Albacar<sup>1</sup>,MD; Isabel Blanco<sup>1,3</sup>,MD; Cristina Embid<sup>1</sup>,MD, Joan Albert Barberà<sup>1,3</sup>,MD; Fernanda Hernandez-Gonzalez<sup>1</sup>,MSc; Jacobo Sellares<sup>1,3</sup>,MD,

<sup>1</sup>Servei de Pneumologia, Respiratory Institute, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Dispositivo Transversal de Hospitalización a Domicilio. Dirección Médica y Enfermera. Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomedica en Red-Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain.

**Corresponding author:** Jacobo Sellarés. Pneumology, Respiratory Institute, Hospital Clínic. C/ Villarroel 170. 08036 Barcelona, Spain. E-mail: [sellares@clinic.cat](mailto:sellares@clinic.cat)

**Authors statement:** the authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: J Sellares, C Embid, I Blanco, C Hernandez; data collection: S Cuerpo, M Palomo, X Alsina, J Francesqui, N Albacar, F Hernandez; analysis and interpretation of results: J Sellares, S Cuerpo, JA Barberà; draft manuscript preparation: J Sellares, S Cuerpo. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

**Funding information:** This work has been financed with the grant SLT008/18/00176 and the support of the Department of Health of the Generalitat de Catalunya, in the call for grants 2019–2021, under a competitive regime, for the financing of different programs and instrumental actions included in the Strategic Research and Innovation Plan in Health 2016–2020. It has also been financed by FEDER Funds (PI19/01152), SEPAR, SOCAP, FUCAP and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). It did not receive any other grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Conflict of interest statements:** None of the authors have conflicts of interest to disclose.

**Descriptor number:** 9.23 (Interstitial lung diseases)

**Key words:** interstitial lung disease, oxygen therapy, 6 minute walking test, portable oximeter

### **ABBREVIATIONS LIST**

ILDs: Interstitial lung diseases.

6MWT: 6 minutes walking test.

LTOT: Long term oxygen therapy.

CT90: Percentage of time with oxygen saturation below 90%

CPI: Composite Physiologic index.

VA/Q: Ventilation-perfusion ratio

COPD: Chronic pulmonary obstructive disease

MDD: Multidisciplinary discussion session

SGRQ: Sant George's Respiratory Questionnaire test

FVC: Forced vital capacity

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second

DLCO: Diffusing capacity for carbon monoxide

TLC: Total lung capacity

ROC: Receiver operating characteristics curves

IPF: Interstitial pulmonary fibrosis

## **ABSTRACT:**

### **Rationale:**

Proper adjustment of peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) during daily activities in interstitial lung diseases (ILDs) patients is challenging. Arterial blood analysis at rest is not representative of an adequate SpO<sub>2</sub> during exercise. The six-minute walking test (6MWT) become complicated for some patients with exercise limitation and may not represent their real oxygen needs. Home monitoring with a portable oximeter could be a method to assess oxygen saturation during daily activities, although it has not been tested in patients with ILDs.

### **Objective:**

Our primary objective was to compare the different parameters obtained by home oxygen monitoring with the data obtained in the 6MWT, in a group of ILDs patients with and without prescription of long-term oxygen therapy (LTOT). Additionally, we assessed the correlation of CT90 (the main parameter obtained by home monitoring) with different functional and severity parameters of ILDs.

### **Methods:**

We conducted a prospective observational pilot study in patients with ILDs. After a clinical characterization, we provided a portable oximeter and a pedometer to monitor oxygen saturation parameters (average SaO<sub>2</sub> and percentage of time with oxygen saturation below 90%:CT90 and 85%:CT85) and distance covered during a 48-hour period. Subsequently, the 6MWT was performed. We divided patients into two groups according to the prescription of LTOT.

### **Results:**

We included 50 patients with different ILDs, 16 on LTOT. We observed a significant correlation between oxygen saturation parameters assessed using both techniques in patients without LTOT, however we detected a lower average SpO<sub>2</sub> and higher CT90 and CT85 during the 6MWT compared to data obtained during home daily activities in both groups. CT90 also correlates with ILD severity measured with the reduction in different pulmonary functional parameters as well as higher Composite Physiologic Index (CPI) in patients without home oxygen use.

### **Conclusions:**

Home monitoring of oxygen saturation may be a useful tool to assess SpO<sub>2</sub> during “real life” activities as a complementary method to those data obtained from 6MWT in ILDs.

**Word count:** 319

## INTRODUCTION

Interstitial lung diseases (ILDs) are a wide group of lung diseases with similar clinical manifestations that affect the lung interstitium which is the space located between the alveolar epithelium and pulmonary capillaries. Its pathogenesis is variable, presenting in some cases predominantly inflammatory alterations whereas in others it shows a tendency to fibrosis<sup>1</sup>. Dyspnea at exertion is the most frequent symptom<sup>2</sup> in affected patients and it is explained by a dysregulation between the ventilation-perfusion ratio (VA/Q) and a decline of oxygen diffusion from alveoli to the pulmonary capillaries<sup>3</sup>. These factors lead to a decrease in peripheral capillary oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) during exercise and are one of the main factors related with worse prognosis<sup>4,5</sup>.

Long-term oxygen therapy (LTOT) could be an option in a subgroup of patients. The recommendations of British Thoracic Society include oxygen therapy in patients with ILDs who have PaO<sub>2</sub> at rest lower than 60 mmHg or those showing a fall to an oxygen saturation lower than 90% while performing the 6-minute walking test (6MWT)<sup>6</sup>. A retrospective study of patients with different types of ILDs showed that the prescription of home oxygen therapy increased effort tolerance and diminished dyspnea at exercise thus improving patient's quality of life<sup>7,8</sup>. In addition, a recent clinical trial (the AmbOx study) has demonstrated that ambulatory oxygen had a positive effect in reducing breathlessness sensation and other pulmonary symptoms in patients as well as enhancing physical activity<sup>9</sup>.

However, proper adjustment of oxygen flow during daily activities may prove a challenging task. It is known that regulation of oxygen flow based on arterial blood gases at rest fails to maintain arterial oxygen saturation suitable for daily life activities. The 6MWT provides an assessment of overall functional ability and captures the impact of multiple factors on exercise capacity in different cardiopulmonary conditions including ILDs<sup>10</sup>. Morante and colleagues<sup>11</sup> demonstrated in COPD

patients with requirements of oxygen therapy a good correlation of SpO<sub>2</sub> values recorded during the 6MWT compared with their daily life activities with the appropriate oxygen flow. However, this study was performed in COPD patients, so there is no data available about how clinicians should choose the proper oxygen flow in patients with ILDs to correct desaturations during their usual activities<sup>12</sup>. In addition, the use of the 6MWT to decide the optimal flow in ILD patients could be sometimes difficult in patients with physical limitations (heart or muscle impairment that hamper the test performance), requires trained personnel, could be delayed due to a large waiting list and sometimes the 6MWT does not represent patient's needs during daily activities.

In our pilot study we proposed the use of a portable oximeter to monitor the oxygen saturation parameters during 48 hours. Our hypothesis is that this method could be a complementary procedure to the 6MWT to better determine the patient's real oxygen needs during their daily activities in a group with and without LTOT prescription. The main parameter used to represent oxygen desaturation during a specific period of time was CT90 (percentage of time spent at oxygen saturation lower than 90%). This variable has previously been used in studies with COPD patients as a good option to monitor oxygen saturation changes during daily activities and nighttime<sup>11, 13-15</sup>. To our knowledge there are no similar studies in ILDs. As a primary objective we sought to evaluate the correlation of CT90 between 6MWT and home oximetry. Moreover, we evaluated the complementary information provided by both techniques to determine the requirement of oxygen therapy and in those with LTOT the adequate coverage of their real oxygen needs. Finally, we assessed the correlation of CT90 with different functional and severity parameters of ILDs.

## **METHODS**

### **Study Design and Population**



This is a prospective observational study carried out at the ILD Unit at Hospital Clínic, Barcelona. This study was approved by the Ethics Committee of our institution (HCB/2014/0480). Each patient was asked for written informed consent to participate in the study.

We included ILD patients dividing them into two groups according to LTOT prescription. We excluded patients for the following reasons: inability to conduct a 6MWT or a previous 6MWT distance covered of <150 meters; pulmonary hypertension requiring specific drug treatment or systolic pulmonary artery pressure estimated by echocardiography greater than 50 mmHg; severe cardiac disease or systemic muscle disease that may limit exercise capacity; history of neoplasia disease treated with chemotherapy and/or accompanied by cachexia in the previous 2 years; concomitant diagnosis of chronic obstructive respiratory disease (COPD or asthma); prior hospitalization for acute worsening of their lung condition in the previous 12 weeks; respiratory infection in the previous 4 weeks. All the patients were presented in our multidisciplinary discussion (MDD) session. All diagnoses were established following the standard guidelines<sup>1,16,17</sup>

### **Study protocol**

We scheduled an initial visit for eligible patients at the ILD Unit in which we collected information about clinical and functional variables. Study characteristics and pulse oximeter use was explained and patients signed the informed consent to participate (see below). Patient's baseline dyspnea was assessed with the mMRC scale and their quality of life with the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) test (Spanish version)<sup>18</sup>.

Each patient used the pulse oximeter during 48 hours on two consecutive days. On the third day, the patient was scheduled for a second visit, the registration of the pulse oximeter was downloaded and the 6MWT was performed according to the European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard<sup>19</sup>. In patients with LTOT, the 6MWT was performed with their usual oxygen flow. Borg scale was used at the beginning and the end of the 6MWT to determine the level of dyspnea and muscle fatigue of the patients.

### **Assessment of daily activities**

Daily activities were assessed using two tools: a diary of daily activities and a validated pedometer (Omron HJ 113-E). During the two days of the study, the patients registered the activities performed during the day. Patients with LTOT also registered the time of oxygen therapy used.

### **Home monitoring of arterial oxygenation**

Monitoring of arterial oxygenation was performed using a wrist pulse oximeter that comfortably allows continuous monitoring of SpO<sub>2</sub> for the patient during daily living activities (NONIN WristOx2 3150; Nonin Medical). The system also had a large memory and the ability to download information from the study using the software for further analysis. Mean O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>), percentage of time with oxygen saturation <90% (CT90), and 85% (CT85) were calculated. The data was divided into a daytime and nighttime registry.

### **Statistical analysis**

The primary endpoint of our study was the comparison of CT90 while performing daily activities and in the 6MWT. Given that there are no studies describing SaO<sub>2</sub> during activities of daily living in patients with ILD, we used the previous published data in a COPD population<sup>11</sup>: 6MWT CT90 was 77+/-34% in patients without LTOT and 53+/-35% with LTOT. Assuming similar results in our ILD population, a minimum of 22 patients (53+/-32%) was required in patients without LTOT and 16 patients (22+/-15%) in patients with LTOT. A significance level of 5% and power of 90% was assumed<sup>20</sup>.

Qualitative or categorical variables has been measured with the homogeneity test Yates corrected chi square or Fisher's exact test (when the expected number of cases per cell is less than 5), 2X2 tables, or the chi square test in tables of more than 2 rows or columns. For continuous variables, student t test with correction for unequal variables (Levene test) was used. Correlation between numeric variables was performed using Pearson test. Receiver operating characteristics (ROC) curves were used to determine the optimal cut-off values (Youden index) of CT90 in relation with two measurements that assess survival in patients with interstitial lung disease: oxygen saturation lower than 88% during the 6MWT and the Composite Physiologic Index: CPI. CPI closely reflects the extent of pulmonary damage in ILDs and has been used in prior studies to predict mortality<sup>21,22</sup>. The formula is as follows:  $91 - (0.65 \times \text{percent predicted diffusing capacity for carbon monoxide [DLCO]} - (0.53 \times \text{percent predicted FVC}) + (0.34 \times \text{percent predicted FEV}_1)$ .

## **RESULTS:**

### **General characteristics of the patients**

A total of 50 patients with different subtypes of interstitial lung disease were included in the study. The most prevalent ILD was IPF (30%). LTOT was prescribed in 16 patients. The baseline characteristics of all of them including results from the respiratory functional tests and previous medical treatments received are shown in Table 1. 18% of the patients included had had previous lung diseases (3 pulmonary emphysema, 1 pulmonary tuberculosis, 3 obstructive sleep apnea syndrome, 1 pulmonary thromboembolism and 1 bronchiectasis). As expected, the LTOT group presented an advanced ILD defined by a lower FVC, DLCO, PaO<sub>2</sub> and higher SGRQ compared to the non-LTOT group. The average number of hours of oxygen therapy in patients with LTOT prescribed was 37,06 hours during the 48h home monitoring period. The oxygen flow prescribed in these patients was: 2L/min in 11 patients, 3L/min in 4 patients and 4 L/min in 1 patient.

### **Daily activity monitoring and distance in 6MWT**

In our population study we observed a significant correlation between steps measured by the pedometer and the distance in meters performed during the 6MWT (Fig 1A & B). However, this correlation was higher in the LTOT group (Fig 1B). This is caused by the fact that 13 patients in the non-LTOT that walked more than 350 meters<sup>23</sup> in the 6MWT, were in fact sedentary, as they walked a distance lower than 5000 steps a day<sup>24</sup> (Fig 1A). The characteristics of these patients are presented in table S1. On the contrary, only 2 patients presented this condition in the LTOT. From the diary of daily activities filled in by the patients, the average hours of physical activity were 4,53+/-1,16 in the LTOT group and 4,64 +/-1,73 in the non LTOT group. The median use of the pulse oximeter at home was 34.22+/-9.65 hours (71.3% of the 48 hours study).

### **Correlation of daytime oxygen parameters from home monitoring and 6MWT**

In the first stage of analysis of our study we wanted to assess the correlation between oxygen saturation parameters measured at home during daily activities and afterwards during the 6MWT. In this initial analysis, we only included daytime registration. Although the correlation between daytime CT90 and CT90 during the walking test was significant in patients without LTOT (p<0,001) (Fig 1C), this correlation was not significant in the LTOT group (p:0.33) (Fig 1D). Similar results were

obtained when performing correlation between daytime CT90 and oxygen saturation at the end of the walking test (r:-0,53 p:0,001 in the patients without LTOT and r:-0,20 p:0,455 in the LTOT group). These results could be explained by the differences between LTOT patients regarding the number of hours of oxygen use and flow prescribed. This factor was not present in the non-LTOT group.

### **Differences between oxygen saturation parameters between 6MWT and home oximetry.**

After analyzing the data provided by these two tests, it is remarkable that both groups presented a lower CT90 during home monitoring: 16,33 +/-17,12 vs 49,88 +/-33,22 (p<0,001) in the group without LTOT and 26,84 +/-18,33 vs 53,14 +/-28,12 (p: 0,003) in the LTOT group. Similar results were obtained measuring CT85: 2,99 +/-5,38 vs 23,35 +/-29,29 (p<0,001) in the group without LTOT and 7,11 +/-6,06 vs 30,96 +/- 29,74 (p:0,005). Accordingly we found a higher average SaO<sub>2</sub> (%) during home oximetry compared to 6MWT: 92,15 +/-2,22 vs 88,41 +/-4,17 (p<0,001) in the group without LTOT vs 91,60 +/-2,11 vs 87,12 +/-4,10 (p:0,001) in the LTOT group (Fig.2)

### **Correlation of daytime oxygen parameters from home monitoring and severity of ILDs in the non-LTOT group**

Additionally, when we assessed the correlation of basal parameters with CT90, in the non-LTOT group to avoid the influence of oxygen therapy in the analysis, we observed significant correlations with different parameters associated with ILD severity<sup>25-28</sup>(Fig 3). A higher diurnal CT90 was significantly associated with a lower FVC, TLC, DLCO and basal PaO<sub>2</sub> as well as a higher CPI. No correlation was observed with the global SGRQ score, but there was a significant correlation of diurnal CT90 with the SGRQ symptoms component of the score (r:0,403, p: 0.02).

### **Correlation of diurnal and nocturnal CT90 from home monitoring**

We also observed a different correlation pattern in patients with and without LTOT. In patients without oxygen therapy, the correlation of diurnal and nocturnal CT90 was high, and surprisingly, nocturnal CT90 was not lower than diurnal CT90 as could be expected considering the changes in the respiratory pattern during physiological sleep (Fig 4A). However, although some patients have a good correlation, in global the correlation was not significant in the LTOT (Fig 4B). When performing the correlation between the CT90 values obtained during nighttime period with FVC, we obtained significant values in the group without LTOT (r:-0,43 p:0,011) but not in the LTOT group

( $r:0,26$   $p:0,324$ ). Again, these results could be attributed to the variation in the number of hours and oxygen flow used by the patients.

### **Which could be the optimal home CT90 cut-off?**

As home monitoring of  $SaO_2$  is a novel technique, we did not have validated normal values. We tried to set an optimal cut-off of CT90 using two representative outcomes associated with poor survival in ILDs:  $CPI > 40$ <sup>20,21</sup> and oxygen desaturation  $> 88\%$  in the 6MWT<sup>29-31</sup>. Using ROC curves and the Youden index, we detected that a value of CT90 of 5,11% for CPI [AUC: 0,85 (IC95% 0,711-0,989)  $p: 0,014$ ] could be predictive of a  $CPI > 40$  and 5,78% for oxygen desaturation  $> 88\%$  during 6MWT [AUC:0,884 (IC95% 0,766-1)  $p:0,002$ ]. As, in both cases, the CT90 was similar (and reasonable), we hypothesized that a CT90  $> 5\%$  could be a potential threshold to determine a clinical meaningful value. However, this is an assumption that must be explored in future research.

## **DISCUSSION**

The results obtained in our study allow us to propose home monitoring as a potential complementary tool with 6MWT to assess oxygen saturation parameters in patients with ILDs as well as determine their requirements for the prescription of LTOT.

Similar studies conducted in COPD patients have tried to determine optimal methods to measure oxygen saturation during daily life activities. Morante and colleagues<sup>10</sup> included 37 patients diagnosed with COPD comparing CT90 during 6MWT and daily life activities; they concluded that the 6MWT was an effective method for detecting desaturation and establishing oxygen flow needed. However other authors such as Galera<sup>13</sup> compared in their study several titration procedures of oxygen flow in maintaining  $SaO_2 > 90\%$  during daily life in patients with severe COPD finding that exercise flow titrations by walking test do not allow a suitable oxygenation during the activities of daily life proposing other methods based on constant work-rate. Buekers<sup>12</sup> recruited 20 COPD patients providing them with a wearable finger pulse oximeter to continuously measure  $SaO_2$  parameters during daily home routines using CT90 values as a measurement of natural  $SaO_2$  fluctuations. They observed significant variations between and within multiple days concluding that spot check measurements should be interpreted with caution as the conclusions based on these data might change depending on the moment of the day. They also recommended protocols based on intelligent algorithms for telemonitoring applications that make use of daily  $SaO_2$  spot checks. In another study,

Buekers et al<sup>14</sup> recruited 12 COPD patients without oxygen therapy performing nocturnal SaO<sub>2</sub> measurements during one week with a pulse oximeter; patients were classified according to three different patterns: consistent desaturators (CT90>30%) with an average oxygen range between 82-88%, occasional desaturators (nights with CT90>30% and others<30%) with average SaO<sub>2</sub> values between 89-90.7% and non desaturators (CT90<30) and average SaO<sub>2</sub> between 92-93%. All these studies proposed alternative methods to detect oxygen desaturation and determine the need of LTOT prescription in COPD, CT90 being a useful parameter to assess oxygen variations during daytime and night periods. To our knowledge, there are no previous clinical studies that had compared these procedures in patients with ILDs.

Home monitoring has several advantages over 6MWT. It is a simple technique especially for patients with physical disabilities and it does not require additional resources or trained staff. Furthermore the use of a pulse oximeter allows patients' monitoring for a longer period of time including daily activities as well as at night rest, which gives us a more exhaustive knowledge of the real oxygen needs adapted to the patient's particular lifestyle leading to a personalized medicine strategy. Finally, as the results of our study show, 6MWT often requires a greater effort than the usual physical activity performed in patient's daily lives, therefore the results obtained may not be representative of their real needs. We propose that the implementation of this technique would allow us to determine more accurately the need of oxygen therapy in ILDs patients. However, this is a pilot study with a limited number of patients that needs further validation and more exhaustive studies.

Furthermore, in patients with requirements of LTOT, the use of a home oximeter would allow us to adapt the oxygen flow to their real needs including periods of activity during the daytime and nighttime. In our group we could obtain several conclusions after analyzing oxygen saturation parameters during the home monitoring period (Table 2). For example, patients number 1 and 3 who have a high CT90 during the daytime period despite using oxygen therapy almost 24h could probably benefit from increasing oxygen flow. On the other hand patient number 2 has an acceptable CT90 during the day but it rises significantly during nighttime, which could lead us to believe that either the patient does not use oxygen during nighttime or another etiology of nocturnal hypoxemia or hypoventilation should be excluded, such as sleep apnea, being overweight or any drugs that could depress central drive. As another example patient number 5 has low oxygen saturation parameters

and high CT90 during the entire register, since the patient used oxygen only during 16 hours day we would recommend increasing the oxygen therapy hours as a first step.

As potential limitations we highlight that is a unicentric study with a limited number of patients. However, as previously mentioned this is a pilot study that could help us to develop multicentered randomized trials using home monitoring in ILDs with the proposed thresholds. Secondly, the compliance in the use of home oximeter during the 48h period was irregular among patients and we have not yet enough accurate objective adherence tools to confirm the subjective patient's adherence reported; nevertheless we achieved a good compliance in general. Thirdly, in those patients with LTOT, the prescribed number of hours and flow used were different, which could influence the results in the LTOT group as already explained. Finally, the cut-off CT90 value of >5% is a tentative proposal and additional studies should be carried out in order to confirm its use.

#### **CONCLUSION:**

In conclusion, the use of a home pulse oximeter can be a useful tool in the routine follow-up visits of patients with ILDs. In addition, it could provide us with truer and more exhaustive information on the oxygen requirements of our patients during daily activities in patients with LTOT prescription.

**Acknowledgments:** The authors wish to dedicate this manuscript to the memory of Dr. Antoni Xaubet, MD, PhD. They also wish to thank the patients of our unit for their cooperation in this study.

## **REFERENCES:**

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* 2011;183:788-824.
2. Swigris JJ, Streinter DL, Brown KK, Belkin A, Green KE, Wamboldt FS. Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108:181-8.
3. Agustí AG, Roca J, Rodriguez Roisin R. Mechanisms of gas Exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clinics in Chest Med* 1996; 17:49-66.
4. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodriguez Becerra E, et al. Diagnostic and treatment of diffuse interstitial lung diseases. *Archiv Broncon* 2003; 39:580-600.
5. Blanco I, Villaquiran C, Valera JL, Molina-Molina M, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, et al. Peak oxygen uptake during the six minute walk test in diffuse interstitial lung disease and pulmonary hipertensión. *Archiv Broncon* 2010; 46:122-8.
6. Ora J, Calzetta L, Pezzuto G, Senis L, Paone G, Mari A, et al. A 6MWT index to predict O2 flow correcting exercise induced SpO2 desaturation in ILD. *Respirat Med* 2013; 107:2014-21.
7. Visca D, Montgomery A, deLaurentis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *The European Respiratory Journal* 2011; 38:987-90.
8. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer K, Leonard CT, Barnett E, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit?. *The european Respiratory Journal* 2012; 40: 269-70.



9. Visca D, Tsipouri V, Mori L, Firouzi A, et al. Ambulatory oxygen in fibrotic lung disease (AmbOx): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18:201. Doi: 10.1186/s13063-017-1912-9
10. Whitney Brown, Steven D. Nathan. The value and application of the 6-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15 (No 1):3-10.
11. Morante F, Guell R, Mayos M. Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy. *Archivos de bronconeumologia* 2005;41:596-600.
12. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Guell R, Muir JF et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *The European Respiratory journal* 2001;18:909-13.
13. Buekers J, Theunis J, De Boever P, et al. Wearable finger pulse oximetry for continuous oxygen saturation measurements during daily home routines of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) over one week: observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Jun 6;7(6):e12866.doi:10.2196/12866
14. Galera R, Casitas R, Martine E. Exercise oxygen flow titration methods in COPD patients with respiratory failure. *Respiratory medicine*. Vol 106;11, nov 2012, 1544-1550
15. Buekers J, Aerts J-M, Theunis J, et al. Multi-night continuous nocturnal oxygen saturation measurements in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2018;52: PA4054; **DOI:** 10.1183/13993003.congress-2018.PA4054
16. 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.

17. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(3):301-308.
18. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996; 9(6):1160-6.
19. Holland A, Spruit A, Troosters T, Puhan M, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44 (6): 1428-46.
20. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
21. Kärkkäinen M, Kettunen H, Nurmi H, et al. Comparison of disease progression subgroups in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 19:228 (2019).
22. Relf K, Sylvester K, Toshner M, Parfrey H. Prognosis scoring systems for idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of the composite physiologic index (CPI) and the GAP scores. *Thorax*, vol 70, Issue Suppl 3 (2015).
23. Brown W, Nathan S. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Ann Am Thorac Soc* Vol 15, No 1, pp 3–10, Jan 2018.
24. Tudor-Locke C, Basset D. How Many Steps/Day Are Enough?. *Sports Med* 2004; 34 (1): 1-8.
25. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 183. pp 431-440, 2011

26. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 538-542.
27. Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute walking test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:803-809.
28. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108:305-310.
29. Hallstrand T, Boitano W, Johnson C, et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Journal* 2005; 25: 96-103.
30. Lama V, Flaherty K, Toews G, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1084-90.
31. Lancaster L. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BioMed Central* (2018) <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0158-z>

**Table 1. Baseline characteristics.**

	Total	Non LTOT	LTOT	p
Patients	50	34	16	
M/F	29/21	20/14	9/7	0,863
Age, years	70 +/-9,7	69+/-10,1	73+/-8,2	0,867
Tobacco, n(%):				0,784
-Non smokers	18 (36)	12(35)	6(37)	
-Ex-smokers	31 (62)	21(62)	10(63)	
-Active smoker	1 (2)	1(3)		
Chronic pathologies, n(%):				
-Hypertension	27 (54)	22(65)	5(31)	0,027
-Diabetes	13 (26)	8(24)	5(31)	0,562
-Heart disease	11 (22)	8(23)	3(19)	0,657
-Lung disease other than ILD	9 (18)	6(17)	3(19)	0,330
-Connective tissue disease	12 (24)	6(17)	6(37)	0,460
-Neoplasia	8 (16)	3(9)	5(31)	0,123
ILD, n(%):				0,766
-CHP	8 (16)	6(18)	2(12)	
-IPF	15 (30)	10(29)	5(31)	
-NSIP	10 (20)	8(23)	2(12)	
-COP	2 (4)	2(6)	2(12)	
-ILD-CTD	9 (18)	5(15)	3(19)	
-Sarcoidosis	1 (2)	1(3)		
-Fibrosis-emphysema	2 (4)	1(3)	1(6)	
-DIP	1 (2)		1(6)	
-Drug associated fibrosis	1 (2)	1(3)		
-uILD	1 (2)			
Treatment, n(%):				0,770
-Oral corticosteroids	12 (24)	8(23)	4(25)	
-Immunosuppressors(IS)	1 (2)		1(6)	
-Corticosteroids+ IS	12 (24)	7(21)	5(31)	
-Nintedanib	11 (22)	8(23)	3(19)	
-Pirfenidone	7 (14)	5(15)	2(12)	
-None	7(14)	6(18)	1(6)	
PFRs:				
-FVC (%)	61,96 +/-16,23	63,65+/-16,06	58,37+/-16,50	0,289
-FEV1 (%)	66,72+/-16,97	67,94+/-15,75	64,12+/-19,61	0,464
-TLC (%)	64,06+/-14,99	64,70+/-14,67	62,67+/-16,12	0,669
-DLCO (%)	41,90+/-11,24	44,67+/-11,51	35,80+/-7,97	0,010
-PaO <sub>2</sub> (mmHg)	71,48 +/-11,42	76,39+/-11,35	64,52+/-7,39	0,004
Oxygen therapy, type of use (%):				
- Continuous	10 (20)		10(62)	
- With physical effort	6 (12)		6(37)	

Dyspnea (mMRC)				0,10
- I	10 (20)	9(26)	1(6)	
- II	30 (60)	22(65)	8(50)	
- III	10 (20)	3(9)	7(44)	
SGRQ (total score)	44,87+/-18,44	43,10+/-19,95	48,62+/-14,61	0,329
- Symptoms	41,42+/-22,05	40,24+/-23,19	43,93+/-19,90	0,586
- Activity	59,69+/-22,24	55,29+/-22,20	69,03+/-19,86	0,040
- Impact	37,55+/-19,14	37,03+/-20,12	38,66+/-17,46	0,782
Hours physical activity:	4,61+/-1,55	4,64+/-1,73	4,53+/-1,16	0,782

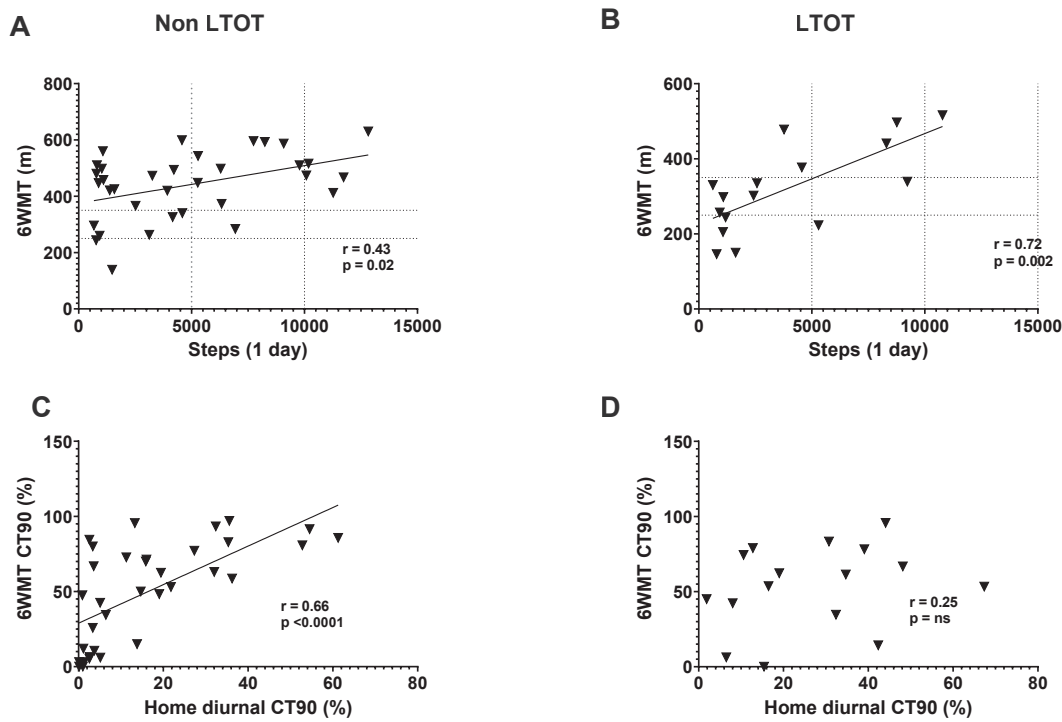
**Table 1:** Baseline characteristics of patients including pathological background, ILD diagnosis, functional parameters, current treatment and hours of oxygen therapy. Abbreviations: CHP: Chronic hypersensitivity pneumonitis, COP: Chronic organizing pneumonia, CTD: Connective tissue disease, DIP: Descamative interstitial pneumonia, DLCO: lung diffusion capacity for carbon monoxide, FVC: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in one second, IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IS: Immunosupresants, NSIP: non-specific interstitial pneumonia; PFTs: pulmonary function tests, TLC: Total Lung Capacity. Plus-minus values represent means and standard deviation.

Patients	CT90 day	CT85 day	CT90 night	CT85 night	Average SaO <sub>2</sub>	Hours of oxygen	Oxygen flow
1	44,08	5,30	3,53	0,48	91	44	2
2	1,87	0,08	53	4	93	34	2
3	67,35	12,44	58,59	9,99	88	48	2
4	10,58	1,62	19,36	5,70	93	31	2
5	48,15	20,00	49,29	5,24	89	32	2
6	34,70	6,48	41,78	11,23	92	40	2
7	30,73	3,58	34,59	5,66	92	31	2
8	6,50	0,19	1,52	0,23	93	35	2
9	19,00	5,86	22,13	6,90	92	34	2
10	8,02	5,59	12,29	7,08	95	38	3
11	39,07	20,09	16,93	7,55	89	36	3
12	42,35	9,48	35,86	2,25	91	37	3
13	12,79	5,91	16,85	5,41	94	45	2
14	16,47	9,51	19,76	7,38	88	30	2
15	15,42	5,87	17,38	6,12	93	38	4
16	32,37	1,88	11,00	0,26	92	40	3

**Table 2.** Oxygen saturation parameters in patients with LTOT prescribed during 48h monitoring period.

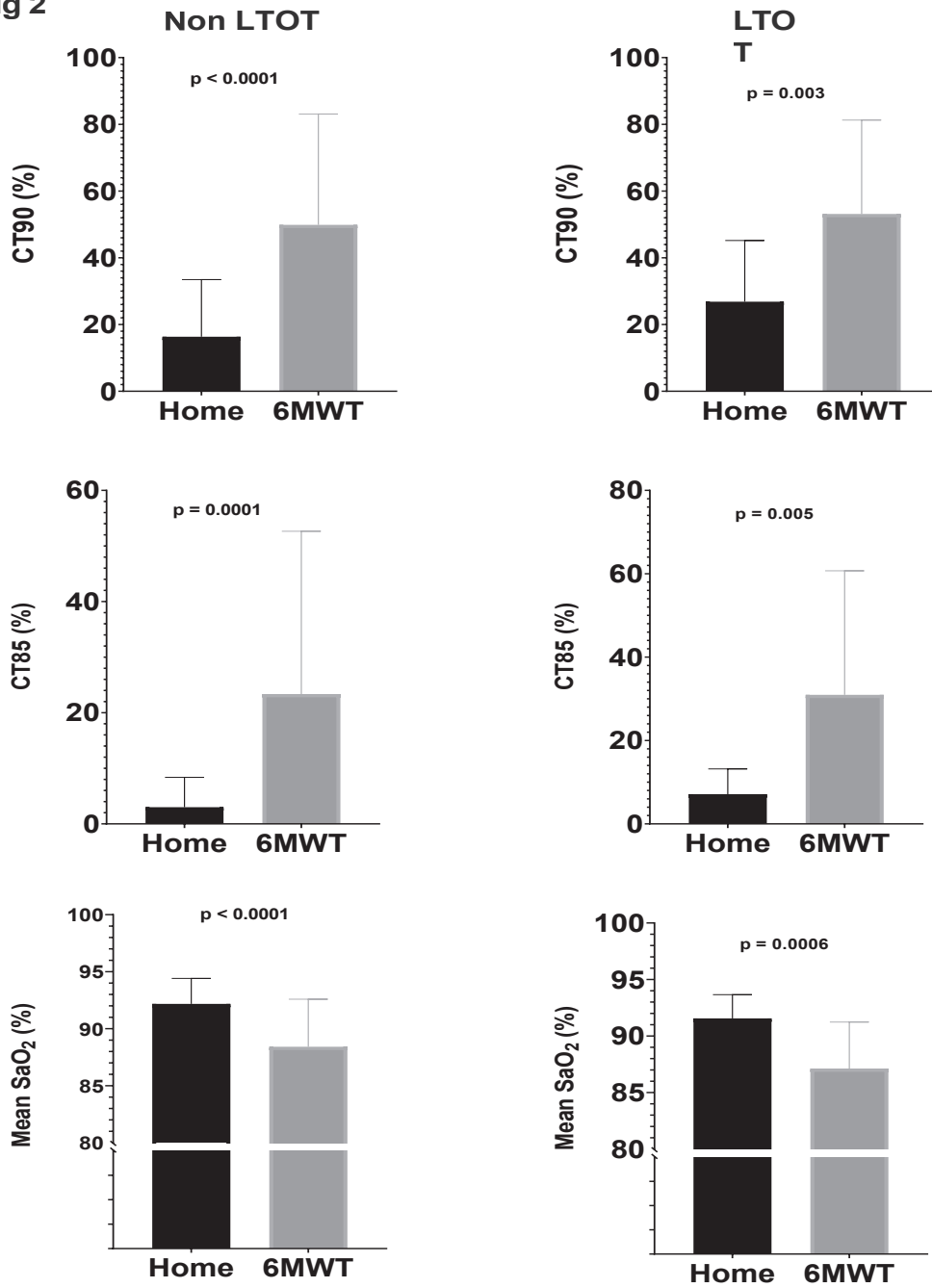
Abbreviations: CT90: percentage of time with oxygen saturation below 90%, CT85: percentage of time with oxygen saturation bellow 85%

Fig 1



**Figure 1:** Correlation between steps measured by the pedometer during 48h period of home monitoring and meters performed during the 6MWT in the non LTOT group (Figure 1A) and LTOT group (Figure 1B). Despite the correlation being significant in both cases, it was slightly higher in the LTOT group. Steps were presented as the mean of steps counts obtained from both days. In the second part of the figure we illustrated the correlation between home diurnal CT90 and 6MWT CT90 in the non LTOT group (Figure 1C) and LTOT group (Figure 1D) being in this last group not significant possible due to different compliance with oxygen therapy.

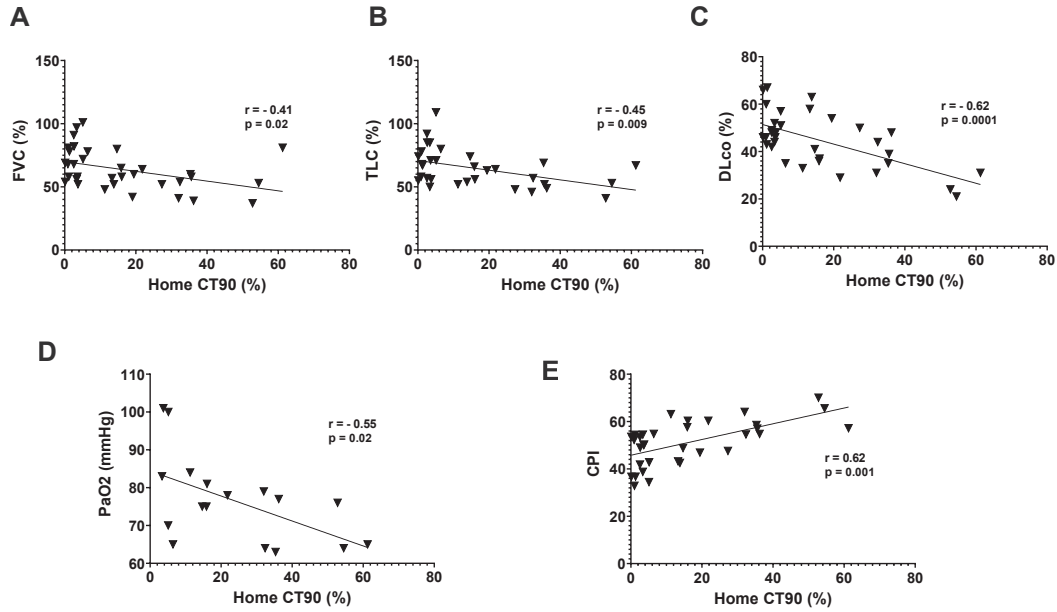
Fig 2



**Figure 2:** Comparison between oxygen saturation parameters (CT90, CT85 and mean SaO<sub>2</sub>) during home monitoring and 6MWT in the non LTOT and LTOT groups. We observed a lower CT90, CT85 and higher SaO<sub>2</sub> at home.

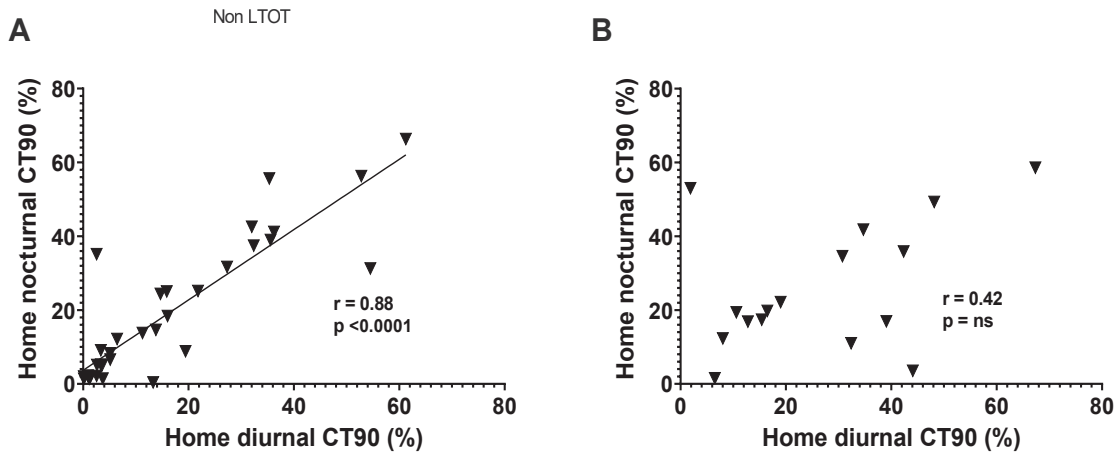


**Fig 3**



**Figure 3:** Correlation between home CT90 and functional respiratory parameters: FVC (Figure 3A), TLC (Figure 3B), DLCO (Figure 3C) and PaO<sub>2</sub> (Figure 3D) as well as with Composite Physiologic Index (Figure 3E). A higher CT90 was associated with a lower FVC, TLC, DLCO and PaO<sub>2</sub> as well as a higher CPI.

Fig 4



**Figure 4:** Correlation between diurnal and nocturnal CT90 during home monitoring, being significant only in the non LTOT group. The different use and flow of oxygen therapy could explain the lack of significance in the LTOT group.

**Artículo 2: Improving home oxygen therapy in patients with interstitial lung diseases (ILDs): application of a non-invasive ventilation (NIV) device**

Comprende los objetivos del primer estudio (subestudio 2)

# Improving home oxygen therapy in patients with interstitial lung diseases: application of a noninvasive ventilation device

Sandra Cuerpo, Maria Palomo, Fernanda Hernández-González, Joel Francesqui, Nuria Albacar, Carmen Hernández, Isabel Blanco, Cristina Embid and Jacobo Sellares 

*Ther Adv Respir Dis*

2020, Vol. 14: 1–8

DOI: 10.1177/  
1753466620963027

© The Author(s), 2020.

Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

## Abstract

**Background:** Proper adjustment of arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) during daily activities in patients with interstitial lung disease (ILD) requiring long-term oxygen therapy is challenging. Given the multifactorial nature of the limited exercise tolerance in patients with ILDs, the isolated use of oxygen therapy may not be enough. As demonstrated previously in patients with chronic obstructive pulmonary disease, the use of a noninvasive ventilation (NIV) device combined with oxygen therapy may prevent the falling of oxygen saturation during exercise, due to an improvement of the ventilation–perfusion ratio and a reduction of the respiratory work, thus enhancing exercise tolerance. We sought to assess in patients diagnosed with ILD who are in need of oxygen therapy, the effect of associating an NIV to improve oxygen parameters and the distance covered during the 6 min walking test (6MWT).

**Methods:** We conducted a prospective observational study in patients with ILDs. After a clinical characterization, we performed a 6MWT in two different situations: using a portable oxygen concentrator with the regular flow used by the patient during their daily life activities and afterwards adding the additional support of a NIV. The oxygen saturation parameters were registered with a portable oximeter.

**Results:** We included 16 patients with different ILDs who have oxygen therapy prescribed. The use of NIV associated with oxygen therapy in comparison with the use of oxygen therapy alone showed an increase of the average SaO<sub>2</sub> [91% (88–93) *versus* 88% (86–90%); *p* = 0.0005] and a decrease in the percentage of time with oxygen saturation <90%: 36% (6–56%) *versus* 58% (36–77%); *p* < 0.0001. There were no changes in the 6MWT distance: 307 m (222–419 m) *versus* 316 m (228–425 m); *p* = 0.10.

**Conclusions:** In our study the use of a NIV system associated with long-term oxygen therapy during exercise showed beneficial effects, especially improvement of oxygen saturation.

*The reviews of this paper are available via the supplemental material section.*

**Keywords:** 6-minute walking test, interstitial lung diseases, LTOT, noninvasive ventilation, oxygen therapy

Received: 20 April 2020; revised manuscript accepted: 1 September 2020.

## Introduction

Diffuse interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of respiratory pathologies characterized by inflammation and subsequent fibrosis of the space located between the basal membrane of the alveolar epithelium and the capillary endothelium. Their natural history entails, in

most cases, a progressive clinical, radiological and functional deterioration, progressing to lung fibrosis over the subsequent years. ILD incidence is 26–32 cases/100,000 and they are associated with high morbidity and mortality.<sup>1</sup> Dyspnea is the most common symptom and, for most patients the most crippling one,<sup>2</sup> often accompanied by

Correspondence to:

**Jacobo Sellares**

Servei de Pneumologia,  
Respiratory Institute,  
Hospital Clínic, C/  
Villarroel 170, Barcelona,  
08036, Spain

IDIBAPS, Universitat de  
Barcelona, Barcelona,  
Spain

[sellares@clinic.cat](mailto:sellares@clinic.cat)

**Sandra Cuerpo**

Servei de Pneumologia,  
Respiratory Institute,  
Hospital Clínic, IDIBAPS,  
Universitat de Barcelona,  
Barcelona, Spain

Centro de Investigación  
Biomedica en Red-  
Enfermedades  
Respiratorias (CIBERES),  
Madrid, Spain

**Maria Palomo  
Fernanda Hernández-  
González**

**Joel Francesqui**

**Nuria Albacar  
Cristina Embid**  
Servei de Pneumologia,  
Respiratory Institute,  
Hospital Clínic, IDIBAPS,  
Universitat de Barcelona,  
Barcelona, Spain

**Carmen Hernández**

Dispositivo Transversal  
de Hospitalización a  
Domicilio, Dirección  
Médica y Enfermera,  
Hospital Clínic, IDIBAPS,  
Universitat de Barcelona,  
Barcelona, Spain

**Isabel Blanco**

Servei de Pneumologia,  
Respiratory Institute,  
Hospital Clínic, IDIBAPS,  
Universitat de Barcelona,  
Barcelona, Spain

Centro de Investigación  
Biomedica en Red-  
Enfermedades  
Respiratorias (CIBERES),  
Madrid, Spain

unproductive cough. The onset of the symptoms is slow but usually presents a progressive worsening over the years.

The presence of dyspnea of multifactorial origin is the main symptom presented by patients that limits the performance of their daily activities and involves a significant deterioration of their quality of life, affecting their social and personal environment. This is explained by a limitation on exercise, generated by an impaired arterial oxygenation.<sup>3</sup> The main mechanism causing pulmonary arterial hypoxemia in patients with ILDs is the imbalance in the ventilation–perfusion ratio (VA/Q) due to the interstitial space occupation and progressive destruction of alveolar units, as well as the limitation of oxygen diffusion from the alveoli into the capillaries.<sup>4</sup> Patients with ILDs present an excessive increase in respiratory rate during exercise, with less recruitment of tidal volume (Vt), in addition to an increased dead space/tidal volume ratio (RV/Vt). These factors explain the drop in PaO<sub>2</sub> induced by exercise in patients with ILDs and is one of the main factors related to poor prognosis.<sup>5,6</sup>

The Royal College of Physicians recommends long-term oxygen therapy (LTOT) in patients with ILDs presenting a PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg at rest (FiO<sub>2</sub> of 0.21) or those showing an oxygen saturation by pulse oximetry of < 90% during the 6-min walking test (6MWT).<sup>7</sup> Oxygen therapy has also been recommended by the international guidelines of diagnosis and treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) based on pathophysiological concepts and data extrapolated from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A retrospective study of patients with different ILDs showed that home oxygen increased exercise tolerance and decreased dyspnea.<sup>8,9</sup> Recently, a clinical trial (the AmbOx study) has demonstrated that ambulatory oxygen could improve health-related quality of life.<sup>10</sup>

Moreover, given the multifactorial nature of the low exercise tolerance in patients with ILDs, the standard use of home supplemental oxygen therapy could not solve the whole problem. In COPD patients, multiple therapies have been described to solve this aspect. Porszasz and colleagues<sup>11</sup> evaluated the physiological effects of a portable noninvasive ventilator (NIV) device, designed to be used in conjunction with home oxygen therapy, in patients with COPD presenting significant

falls in SaO<sub>2</sub> during exercise. This device was designed to facilitate ambulation and activities of daily living, delivering only up to 250 ml volume. Other studies in COPD using regular NIV device in addition to oxygen therapy<sup>12,13</sup> also showed a significant increase in arterial oxygen after performing physical effort as well as an improvement of dyspnea perception. These studies showed that the use of a NIV connected to oxygen increased exercise tolerance and significantly decreased dyspnea compared to traditional nasal prongs. The mechanism by which this device could improve respiratory parameters was related to achieving more efficient ventilation, a lower respiratory rate, reduced activation of respiratory muscles, and higher average SaO<sub>2</sub> compared to standard devices.<sup>11</sup>

Accordingly, we consider that the use of a noninvasive ventilator could lead to an improvement in respiratory dynamics in ILD patients due to an enhancement in ventilation–perfusion ratio and oxygenation parameters. This would imply a major advance in tolerance to physical exertion, a decrease in the patient's sensation of dyspnea, and could possibly upgrade the effect of rehabilitation in patients with ILDs who require oxygen therapy. Our aim in this study was to assess whether the additional support provided by a NIV system could improve oxygenation parameters and exercise tolerance in patients with ILDs and home supplemental oxygen therapy.

## Materials and methods

### Study design and population

This was a prospective observational study carried out at the ILD Unit at Hospital Clínic, Barcelona. This study was approved by the Ethics Committee of our institution (HCB/2014/0480). Each patient was asked for written informed consent to participate in the study.

We included ILD patients who were under LTOT for at least 12 weeks prior to the onset of the study. We excluded patients for the following reasons: inability to conduct a 6MWT or a previous test with a distance achieved < 150 m; pulmonary hypertension requiring specific drug treatment or systolic pulmonary artery pressure estimated by echocardiography > 50 mmHg; severe cardiac disease or systemic muscle disease that may limit the effort of the patients; history of



**Figure 1.** Photograph of the noninvasive ventilation system used in the study with an orofacial mask connected to an oxygen tank by a T-piece adapter at the proximal end of the tubing.

neoplastic disease treated with chemotherapy or accompanied by cachexia in the previous 2 years; concomitant diagnosis of COPD or asthma or spirometry with forced expiratory volume in 1 s ( $FEV_1$ )/forced vital capacity (FVC) < 0.70; prior hospitalization for acute worsening of their lung condition in the last 12 weeks prior to the onset of the study; and respiratory infection in the 4 weeks prior to the study. All the patients were presented in our multidisciplinary discussion session. All diagnoses were established following standard guidelines.<sup>14–16</sup>

#### Study protocol

We scheduled an initial visit for eligible patients at the ILD unit in which we collected information about clinical and functional variables. The characteristics of the study and how the pulse oximeter worked were explained. The patient's baseline dyspnea was assessed with the modified Medical Research Council dyspnea scale and their quality of life with the Saint George's respiratory questionnaire test (Spanish version).<sup>17</sup> Subsequently two interventions were performed: (1) 6MWT with oxygen therapy ( $O_2$ ), using the same flow prescribed at home and (2) 6MWT with  $O_2$  and the additional support of a noninvasive ventilator ( $O_2$ +NIV). Before the second exercise, patients had a rest period of at least 1 h between the two 6MWTs and underwent an adaptation period of about 30 min with the ventilator. The Borg scale was used at the beginning and the end of the 6MWT to determine the level of dyspnea and muscle fatigue of the patients. As we wanted to avoid the effect of carrying the NIV and oxygen

system by the patients on 6MWT, in both tests they were carried by an additional respiratory physician during the 6MWT.

Monitoring of arterial oxygenation was performed using a wrist pulse oximeter that comfortably allows continuous monitoring of  $SaO_2$  for the patient during daily living activities and the 6MWT (NONIN WristOx2 3150; Noning Medical). The system also has a large memory and the ability to download information from the study using the software for further analysis. Average  $O_2$  saturation ( $SaO_2$ ), initial and final, percentage of time with oxygen saturation < 90% (CT90), and < 85% (CT85) were calculated.  $\otimes SaO_2$  was the difference between final and initial  $SaO_2$  in each patient.

For the second 6MWT, a noninvasive two-level positive pressure ventilator (BIPAP) model Stellar 150 ResMed® was connected to a standard oxygen tank using a T-piece located at the end of the tube closest to the ventilator (Figure 1). The oxygen flow used was the same already prescribed for each patient for the performance of their daily life activities. Expiratory pressure (EPAP) of 4  $cmH_2O$  and a variable inspiratory pressure (IPAP) were set to achieve approximately a  $V_t$  of 8–10 ml/kg, adjusted according to patient comfort. The respiratory mode was spontaneous (S) with a range of inspiratory time between 0.5 s ( $T_{insp}$  minimum) and 2 s ( $T_{insp}$  maximum). An oronasal mask where the leak was located was the interface used for all patients.  $FiO_2$  was not calculated in our study; its value would depend on the ventilatory pattern of the patients, tolerated inspiratory pressure and oxygen flow administered.

**Statistical analysis**

The primary endpoint of our study was oxygen saturation parameters (average SatO<sub>2</sub> and CT90) while performing the 6MWT. Assuming that with NIV, it would be possible to reduce 20 ± 26% of CT90 in patients with ILD, at least 16 patients would be necessary. A significance level of 5% and a power of 80% were assumed.

Categorical variables were summarized with counts and percentages. For continuous variables, the median (25–75th percentile) were presented. Wilcoxon nonparametric tests were used for paired comparisons. The level of significance was set in all tests at 0.05 (all two-tailed). The graphs and the statistical analyses were performed using Prism 8 for MacOS (version 8.3.0, 1994–2019, GraphPad Software, LLC).

**Results**

A total of 16 patients with different ILDs were included in the study, IPF being the most frequent (31%). In addition, six patients also presented with connective tissue disease (CTD). From these patients, three patients were classified as CTD-ILD [nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with systemic sclerosis, NSIP associated with anti-synthetase syndrome and usual interstitial pneumonia (UIP) associated with rheumatoid arthritis]. All patients were functionally limited and needed LTOT for daily activities. Baseline characteristics of all patients are shown in Table 1.

**Table 1.** Baseline characteristics of patients (*n* = 16).

Male/female	9/7
Age, years	72.88 ± 8.18
Tobacco, <i>n</i> (%):	
- Nonsmokers	6 (37.5)
- Ex-smokers	10 (62.5)
Chronic pathologies, <i>n</i> (%):	
-Hypertension	5 (31.3)
-Diabetes	5 (31.3)
-Heart disease	3 (18.8)
-Lung disease other than ILD	3 (18.8)
-CTD	6 (37.5)
-Neoplasia	5 (31.2)

*(Continued)***Table 1.** (Continued)

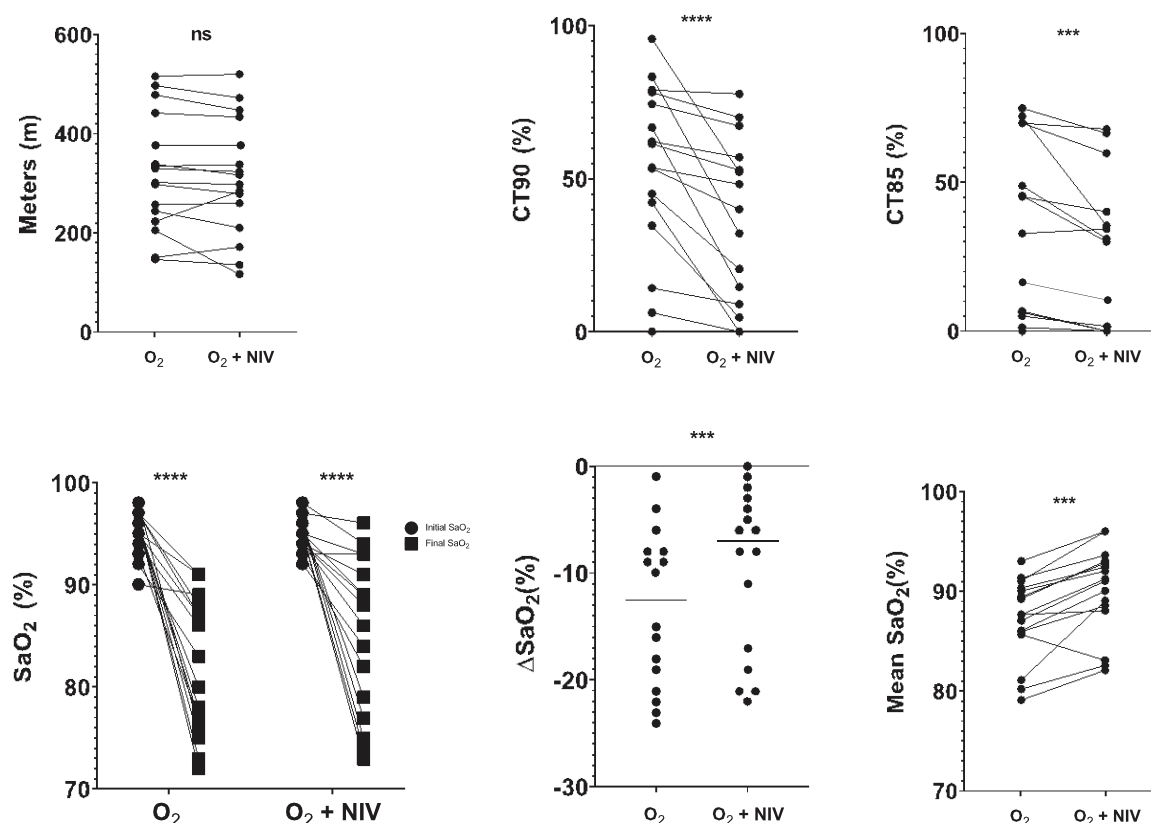
ILD diagnosis, <i>n</i> (%):	
- CHP	2 (12.5)
- IPF	5 (31.3)
- NSIP	2 (12.5)
- COP	2 (12.5)
- ILD-CTD	3 (18.8)
-Fibrosis/emphysema	1 (6.3)
-DIP	1 (6.3)
Treatment, <i>n</i> (%):	
-Oral corticosteroids	4 (25)
-IS	1 (6.3)
-Corticosteroids + IS	5 (31.3)
-Nintedanib	3 (18.8)
-Pirfenidone	2 (12.5)
-None	1 (6.3)
PFTs:	
-FVC (%)	58.37 ± 16.50
-FEV <sub>1</sub> (%)	64.12 ± 19.61
-TLC (%)	62.67 ± 16.12
-DLCO (%)	35.80 ± 7.97
-PaO <sub>2</sub> (mmHg)	64.52 ± 7.39
Oxygen therapy type of use, (%)	
- Continuous	10 (62.5)
- At physical effort only	6 (37.5)
Dyspnea (mMRC),	
-I	1 (6.3)
-II	8 (50)
-III	7 (43.8)
SGRQ score	48.62 ± 14.61

Baseline characteristics of patients including pathological background, ILD diagnosis, functional parameters, current treatment and hours of oxygen therapy.

CHP, chronic hypersensitivity pneumonitis; COP, chronic organizing pneumonia; CTD, connective tissue disease; DIP, desquamative interstitial pneumonia; DLCO, lung diffusion capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IS, immunosuppressant; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; PFT, pulmonary function test; SGRQ, Saint George's respiratory questionnaire; TLC, total lung capacity.

Plus/minus values represent means and standard deviation.

journals.sagepub.com/home/tar



**Figure 2.** Comparison of oxygen saturation parameters and total meters covered during the 6MWT, between oxygen therapy alone and with additional support of a noninvasive ventilator. There were no significant changes in the total distance covered during the performance of the 6MWT. However we observed a remarkable improvement of oxygen saturation parameters with the additional use of a noninvasive ventilator: a decrease of CT90 and CT85 as well as a lower fall of the SaO<sub>2</sub> and an increase of mean oxygen saturation. 6MWT, 6-min walk test; CT85, percentage of time with oxygen saturation <85%; CT90, percentage of time with oxygen saturation <90%; SaO<sub>2</sub>, average O<sub>2</sub> saturation.

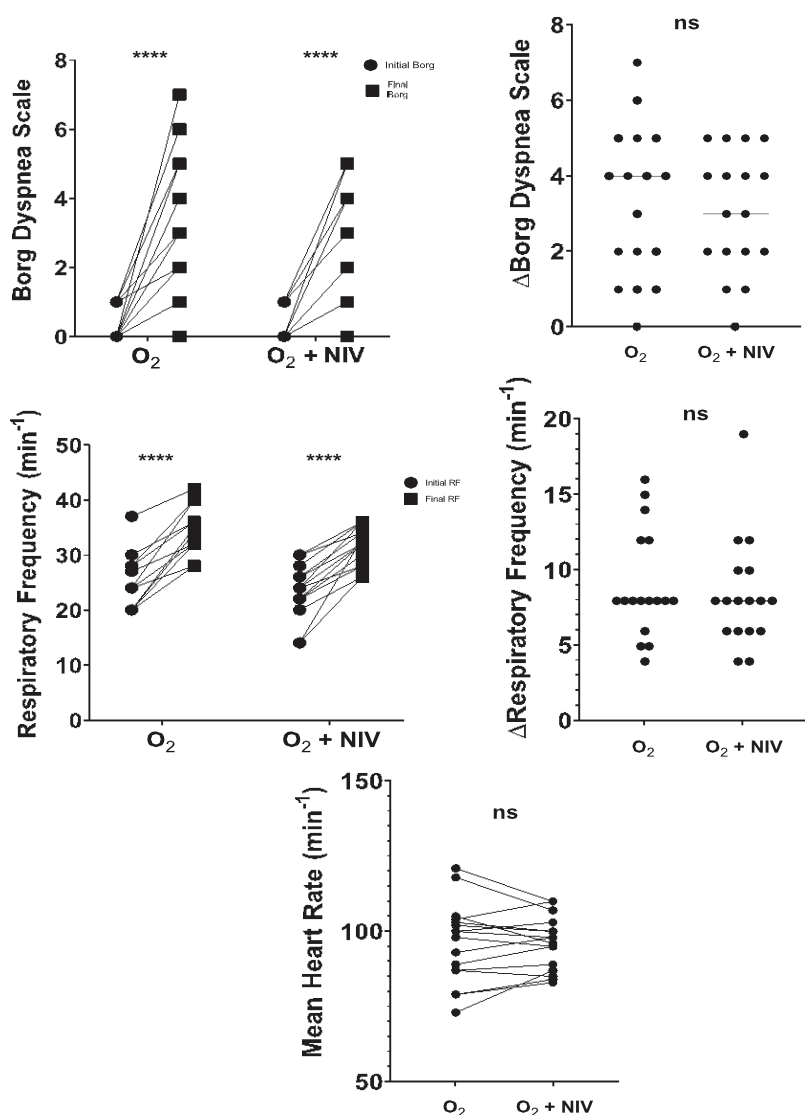
The majority of patients developed similar physical exercise in both 6MWT independently if they were using the NIV on top of the LTOT, as suggested by the similar distance walked [O<sub>2</sub>: 316m (228–425 m), O<sub>2</sub>+NIV: 307m (222–419 m);  $p=0.10$ ; Figure 2] and the similar changes in physiological parameters in both tests (Figure 3). However, it is remarkable that there was an improvement in all the parameters associated with oxygen saturation: (1) a decrease in CT90 [O<sub>2</sub>: 58% (36–77%), O<sub>2</sub>+NIV: 36% (6–56%);  $p<0.0001$ ] and CT85 [O<sub>2</sub>: 25% (2–65%), O<sub>2</sub>+NIV: 20% (0–3%);  $p=0.0007$ ] after the use of NIV; (2) a lower fall of SaO<sub>2</sub> [⊗SaO<sub>2</sub> = O<sub>2</sub>: -12% (-20 to 8%), O<sub>2</sub>+NIV: -7% (-18 to 3%);  $p=0.0009$ ] from the basal condition previous the onset of the 6MWT [96% (94,25–96,75%)]; and (3) an increase of average SaO<sub>2</sub>

[O<sub>2</sub>: 88% (86–90%), O<sub>2</sub>+NIV: 91% (88–93%);  $p=0.0005$ ; Figure 2]. As both tests were performed using the same oxygen flow, these data suggest that NIV could provide an optimization of the oxygen therapy effect on oxygen saturation.

Dyspnea measured with Borg scale were similar in both tests [Figure 3; 4 (2–4, 75),  $p<0.0001$ ] with O +NIV compared with the O test [4 (2–5),  $p<0.0001$ ]; [⊗Borg = O<sub>2</sub>: 4 (1.5–5), O<sub>2</sub>+NIV: 3 (2–4.5);  $p=0.43$ ].

The average IPAP used under NIV in our study was 12 (10–16)cmH<sub>2</sub>O. In all patients, an improvement in respiratory parameters was observed with an increase in median tidal volume [from 654ml (500–770 ml) to 870.5ml (729–1076





**Figure 3.** Comparison of physiological parameters (heart and respiratory rate) and dyspnea level assessed with Borg scale in patients with ILD with oxygen therapy alone and with additional support of a noninvasive ventilator.

ml),  $p < 0.0001$ ] and minute volume [from 14.03 l/min (12.07–17.83 l/min) to 26.96 l/min (24.41–35.38 l/min),  $p < 0.0001$ ] with the support of the NIV compared with basal conditions at rest before the onset of the exercise.

### Discussion

The result obtained in our study seems to demonstrate the favorable effect of associating a NIV with oxygen therapy to improve the oxygen saturation parameters during 6MWT without increasing the oxygen flow.

Current home supplemental oxygen devices have specific limitations, especially in patients with ILDs that characteristically develop a significant fall of  $\text{SaO}_2$  during exercise and need higher flows of oxygen to maintain an adequate level of  $\text{SaO}_2$ .<sup>3</sup> The flow administered by portable oxygen devices are limited and sometimes do not satisfy patients' needs.<sup>18,19</sup>

We hypothesized the improvement of oxygen saturation parameters to the additional effect of positive pressure in the airway, similarly to the studies of Porszasz and colleagues in COPD.<sup>11</sup> In their study, 15 patients diagnosed with COPD ( $\text{FEV}_1$ :  $32 \pm 12\%$ ) performed an exercise test using a cycloergometer with a progressive increase in exercise intensity up to 80% of the peak load in several situations: ambient air, with oxygen therapy support, NIV with ambient air and NIV combined with oxygen therapy. The results showed a significant improvement of the average oxygen saturation in the group of NIV associated with oxygen therapy in comparison with oxygen therapy alone ( $97.4 \pm 1.8$  versus  $91.2 \pm 4.2$ ), as well as a greater tolerance to exercise assessed by a sustained physical activity over a longer period of time ( $17.6 \pm 5.7$  min versus  $11.4 \pm 6.8$  min). Other studies in patients with COPD showed similar results. Dreher *et al.* performed two studies: in the first study<sup>12</sup> a total of 20 patients with COPD reporting dyspnea during mild exertion underwent two 6MWTs with supplemental oxygen therapy in a randomized cross-over design: with and without pressure-limited NIV. The results showed a significant increase in the arterial oxygen after performing a walking test with NIV as well as an improvement of dyspnea assessed by the Borg scale and total walking distance. In the second study,<sup>13</sup> 11 patients diagnosed with severe COPD ( $\text{FEV}_1$  of  $26 \pm 9\%$ ) underwent three 12-min walking tests in a randomized cross-over design on three consecutive days, comparing the usual and double dosages of oxygen versus NIV plus the usual dosage of oxygen. The use of NIV showed improvement of  $\text{PaO}_2$  compared with the usual dosage of oxygen. Changes in  $\text{FEV}_1$ ,  $V_t$  and inspiratory impedance were in favor of NIV-aided exercise; however, dyspnea and walking distance were not improved due to the burden of carrying the heavy ventilatory equipment in a backpack.

In patients with ILDs the main pathophysiological mechanisms of desaturation are both an imbalance in the ventilation-perfusion ratio due to progressive destruction of alveolar units and a limitation of oxygen diffusion caused by inflammation and

occupation of interstitial space. Our hypothesis is that the use of a NIV could enhance the recruitment of Vt as well as improve respiratory parameters, achieving a better VA/Q-matching in our patients, leading to an increased oxygenation, especially during exercise. This hypothesis needs further validation in new studies.

In our case, with a similar walking distance in both tests, patients showed an improvement in oxygen saturation parameters with the combination of oxygen therapy and NIV. To our knowledge, no previous studies have assessed the relevance of CT90 in ILDs, but in COPD, CT90 is a useful parameter to monitor oxygen saturation during exercise.<sup>20</sup> As 6MWT is the current method to titrate oxygen flow for daily activities, the potential use of NIV to optimize flow titration in exercise could be relevant as a future application.

Several limitations should be addressed. Firstly, due to the characteristics and the physical exercise needed to perform the 6MWT, we excluded those patients with physical limitations derived from their lung disease as well as severe cardiac conditions or muscle involvement. This may lead to a selection bias as the most severely affected patients could not be included. However, we hypothesized that the results obtained might also apply to them. In the future we plan to include patients with a more severe stage of pulmonary involvement to research the potential beneficial effect of the noninvasive ventilation. Secondly, we monitored oxygen flow and positive pressure administered during the performance of the 6MWT with the NIV as well as the oxygen saturation variations along the exercise but delivered FiO<sub>2</sub> was not determined. Thirdly, this is a pilot study to assess the potential use of NIV with ambulatory oxygen during 6MWT. However, these results should be confirmed during ambulatory daily activities with a NIV+O<sub>2</sub> system that could be easily and routinely used by patients.

In conclusion, our study seems to indicate that the additional use of a NIV device associated with oxygen therapy during the performance of the 6MWT may have a potential benefit in oxygen saturation parameters. However, given the current limitations discussed above, we believe additional studies should be carried out in order to properly assess its beneficial effect in daily activities.

### Acknowledgments

We dedicate this manuscript to the memory and the contribution of our co-author and friend

Antoni Xaubet. We also thank the respiratory therapy and nursing staff, and the physicians attending the respiratory department, for their cooperation in this study. We thank Dr. Josep Roca and Dr. Alvar Agustí for helping the investigators to initiate the study.

### Author contribution(s)

**Sandra Cuerpo:** Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing-original draft.

**Maria Palomo:** Investigation; Writing-original draft.

**Fernanda Hernández:** Investigation; Writing-original draft.

**Joel Francesqui:** Investigation; Writing-original draft.

**Nuria Albacar:** Investigation; Writing-original draft.

**Carmen Hernández:** Conceptualization; Investigation; Methodology; Supervision; Writing-original draft.

**Isabel Blanco:** Conceptualization; Investigation; Methodology; Supervision; Writing-original draft.

**Cristina Embid:** Conceptualization; Investigation; Methodology; Supervision; Writing-original draft.

**Jacobo Sellares:** Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Supervision; Writing-review & editing.

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of our institution (HCB/2014/0480). Each patient was asked for written informed consent to participate in the study.

### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work has

been financed with the grant SLT008/18/00176 and the support of the Department of Health of the Generalitat de Catalunya, in the call for grants 2019–2021, under a competitive regime, for the financing of different programs and instrumental actions included in the Strategic Research and Innovation Plan in Health 2016–2020. It has also been financed by FEDER Funds (PI19/01152), SEPAR, SOCAP, FUCAP and with the PhD4MD Programme of the Institute for Research in Biomedicine Barcelona, Hospital Clínic of Barcelona and the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

#### ORCID iD

Jacobo Sellares  <https://orcid.org/0000-0001-6047-1670>

#### Supplemental material

The reviews of this paper are available via the supplemental material section.

#### References

1. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, *et al.* The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–972.
2. Swigris JJ, Streinter DL, Brown KK, *et al.* Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108: 181–188.
3. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A-T, *et al.* Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170062.
4. Agustí AG, Roca J and Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 49–66.
5. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, *et al.* Diagnostic and treatment of diffuse interstitial lung diseases. *Archiv Broncon* 2003; 39: 580–600.
6. Blanco I, Villaquiran C, Valera JL, *et al.* Peak oxygen uptake during the six minute walk test in diffuse interstitial lung disease and pulmonary hypertension. *Archiv Broncon* 2010; 46: 122–128.
7. Ora J, Calzetta L, Pezzuto G, *et al.* A 6MWT index to predict O<sub>2</sub> flow correcting exercise induced SpO<sub>2</sub> desaturation in ILD. *Respir Med* 2013; 107: 2014–2021.
8. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, *et al.* Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011; 38: 987–990.
9. Frank RC, Hicks S, Duck AM, *et al.* Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012; 40: 269–270.
10. Visca D, Tsipouri V, Mori L, *et al.* Ambulatory oxygen in fibrotic lung disease (Ambox): study protocol for a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 759–770.
11. Porszasz J, Cao R, Morishige R, *et al.* Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 334–342.
12. Dreher M, Storre JH and Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 930–936.
13. Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, *et al.* Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration* 2009; 78: 154–160.
14. 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.
15. Vasakova M, Selman M, Morell F, *et al.* Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 301–308.
16. 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.
17. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, *et al.* Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160–1166.
18. Bell EC, Cox NS, Goh N, *et al.* Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160080.
19. Jacobs SS, Lindell KO, Collins EG, *et al.* Patient perceptions of the adequacy of supplemental oxygen therapy. Results of the American Thoracic Society Nursing Assembly Oxygen Working Group Survey. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 24–32.
20. Casanova C, Hernández MC, Sánchez A, *et al.* Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. *Respir Care* 2006; 51: 1416–1423.

**Artículo 3: Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: does clinical stratification or steroid treatment matter?**

Comprende los objetivos del segundo estudio.

# Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: Does clinical stratification or steroid treatment matter?

Chronic Respiratory Disease Volume 16: 1–8

Sandra Cuerpo<sup>1</sup>, Jorge Moisés<sup>1</sup>,  
Fernanda Hernández-González<sup>1</sup>, Mariana Benegas<sup>2</sup>,  
Jose Ramirez<sup>3</sup>, Marcelo Sánchez<sup>2</sup>, Alvar Agustí<sup>1,4</sup>  
and Jacobo Sellares<sup>1,4</sup>

## Abstract

Acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is defined as a sudden acceleration of the disease with the appearance of pulmonary infiltrates superimposed on the characteristic pattern of IPF that leads to a significant decline in lung function. It has high in-hospital mortality rates, despite medical treatment with systematic steroids. We sought to investigate whether there were in-hospital mortality differences according to clinical stratification (AE, suspected AE, or AE of known cause) and/or treatment with systemic steroids. We reviewed the clinical characteristics and outcomes of patients with IPF admitted to our hospital during the years 2003–2014 due to a worsening of their clinical status. We identified 50 IPF patients, 9 with AE (18%), 12 with suspected exacerbation (24%), and 29 with AE of known cause (58%), mostly respiratory infections. In-hospital mortality was similar in the three groups (33% vs. 17% vs. 34%, respectively). Likewise, we did not find differences between them with respect to the use of systemic steroids (length of treatment duration or total dose). Nevertheless, there was an independent association between in-hospital mortality and high average daily steroid dose. We did not observe significant differences in prognosis or use of systemic steroids according to current diagnostic stratification groups in patients hospitalized because of an exacerbation of IPF.

## Keywords

Idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, acute exacerbation, corticosteroid therapy

Date received: 28 January 2019; accepted: 6 July 2019

## Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive disease with an estimated prevalence of 13–20 cases/100,000 inhabitants<sup>1</sup> and a high in-hospital mortality rate (50% at 5 years after the diagnosis).<sup>2</sup> Exacerbations of IPF can occur at any stage during the evolution of the disease, have an incidence of 5–10% per year, and are associated with an in-hospital mortality rate that ranges between 50% and 80%.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pneumologia, Respiratory Institute, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomedica en Red-Enfermedades Respiratorias (CibeRes, CB06/06/0028), Spain

Corresponding author:

Jacobo Sellarés, Servei de Pneumology, Respiratory Institute, Hospital Clínic, C/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

Email: sellares@clinic.cat



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Because the biological mechanisms underlying IPF exacerbations are unknown, there are no specific diagnostic biomarkers. In 2007, a consensus statement proposed the following diagnostic criteria for IPF exacerbations: (1) a previous or concurrent diagnosis of IPF; (2) unexplained worsening of dyspnea within the past 30 days; (3) high-resolution computed tomography (HRCT) showing the appearance of new pulmonary infiltrates in addition to usual interstitial pneumonia (UIP) radiological pattern, in the absence of lung infections or alternative causes of clinical deterioration; and (4) exclusion of alternative causes, including pulmonary infection by endotracheal aspirate or bronchoalveolar lavage. Yet, because in clinical practice these criteria are sometimes difficult to fulfill, some experts proposed an alternative diagnostic category (suspected acute exacerbation (SAE)) for those patients who do not meet all four criteria, but in whom no other known cause could be established. This definition was in fact tested in a cohort of patients from the Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STEP-IPF) clinical trial, and it was observed that patients with SAE were clinically indistinguishable from those with a definitive diagnosis of acute exacerbation (AE) of IPF.<sup>5</sup> Recently, an international working group report<sup>6</sup> has proposed a new definition where “etiology” is no longer requested among these criteria in the diagnosis, so there may be AE of known etiology (AEKE). The applicability and impact of these new definitions have not yet been tested in a “real” clinical setting.

High doses of systemic corticosteroids is the recommended treatment for AEs of IPF.<sup>2</sup> Yet this recommendation is not based on any randomized clinical trials.<sup>2,3</sup> Furthermore, given that corticosteroids increase in-hospital mortality in stable IPF patients,<sup>7</sup> the treatment has been criticized.<sup>8</sup>

This study sought to: (1) compare the clinical characteristics and in-hospital mortality rates of hospitalized patients with AE, SAE, or AEKE and (2) investigate potential differential effects of systemic steroid treatment in these three groups of IPF patients.

## Materials and methods

### Study design and ethics

This is a retrospective, observational, uncontrolled analysis of electronic medical records (EMR) of patients hospitalized in the Hospital Clinic (Barcelona, Spain) due to exacerbation of IPF (see diagnostic

criteria below). This analysis was approved by the Ethics Committee of our institution.

### Population studied

Patients were identified by reviewing the discharge EMRs of our hospital from 2003 until 2014 using three different International Classification of Diseases (ICD) codes for IPF: 515 (post-inflammatory pulmonary fibrosis), 516.3 (idiopathic interstitial pneumonia), and 516.8 (alveolar lung disease or other interstitial pneumonia). Patients with planned hospital admissions were excluded from analysis. Likewise, patients with an active malignant neoplasm at admission, HIV infection, severe immunosuppression resulting from bone marrow transplantation or solid organ transplant, and severe hematological diseases were also excluded. HRCT scans and lung pathology samples were reviewed by the authors, and diagnosis of IPF was confirmed following the multidisciplinary international guidelines of IPF.<sup>2</sup>

### Patient stratification

On the basis of clinical information, HRCT findings, pathological diagnosis, and following multidisciplinary consensus, patients were stratified in three groups<sup>3,5</sup>: (1) AE (previous or concurrent diagnosis of IPF, unexplained worsening dyspnea within 30 days prior to admission, and the appearance of new pulmonary infiltrates added to UIP radiological pattern with the absence of lung infections or alternative causes of clinical deterioration of the patient condition), (2) SAE (worsening or unexplained dyspnea within 30 days prior to admission but without the fulfillment of all the criteria of AE), and (3) AEKE (appearance or worsening of dyspnea within 30 days prior to admission that is associated to an identified cause of deterioration (respiratory infection, heart failure, and pulmonary embolism). Lower respiratory infection was defined as patients who presented fever, cough, and sputum with purulent characteristics and/or a positive respiratory microbiological culture during the first 48 hours of admission. Based on the clinical condition that hampered the performance of the fibrobronchoscopy in patients, the procedure was only performed in 2 of the 50 patients; therefore, it is possible that the proportion of exacerbation due to infectious disease could be underestimated in the study.

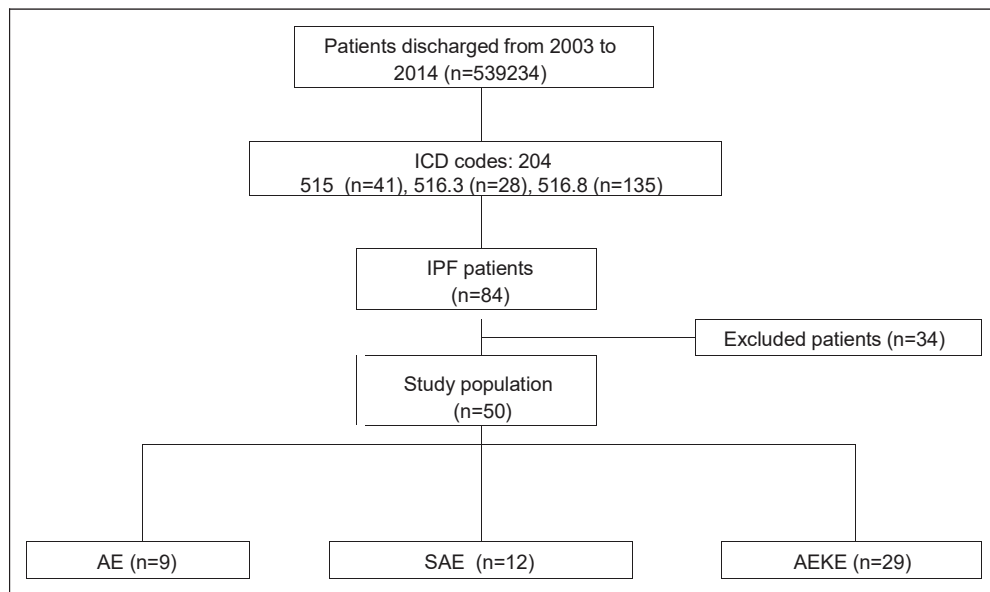


Figure 1. Schematic representation of the studied population. The main reasons for excluding patients were planned hospital admission without worsening of the respiratory symptoms (n ¼ 21), patients with severe immunosuppression resulting from bone marrow transplantation or solid organ transplant (n ¼ 2), severe hematological diseases (n ¼ 6), and active malign neoplasm (n ¼ 5). ICD: International Classification of Diseases.

## Measurements

Relevant clinical, physiological, and biochemical data were collected and analyzed from the EMR of all included patients.

## Statistical analysis

Categorical variables were summarized by total number and percentages, whereas in continuous variables we first performed a Kolmogorov test, those of them which followed a normal distribution were summarized by their mean and standard deviation, while those of them that did not meet this condition were expressed by their median and percentiles.

Continuous variables were compared across different groups using one-way analysis of variance, with Tukey's post hoc comparisons. In the case of continuous variables which did not follow a normal distribution, we used a nonparametric test (Mann–Whitney U). Categorical variables were contrasted using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact tests.

To rule out factors that could affect the association between in-hospital mortality and corticosteroids dose, a multivariate logistic regression analysis was performed (conditional stepwise forward model,  $p_{in} < 0.10$ ,  $p_{out} < 0.05$ ), the results being adjusted for the following variables: age, gender, forced vital capacity (FVC), pulmonary gas exchange (PaFiO<sub>2</sub>)

before exacerbation, average daily dose of corticosteroids, and antibiotic therapy received during the patients hospital stay.

In-hospital mortality was analyzed during the hospital stay and 1 year after discharge. Receiver operating characteristics (ROC) curves were used to determine the optimal cutoff values of daily corticosteroids dose in relation to in-hospital mortality. Multivariate analyses of 1-year survival were performed with Cox proportional hazard regression. A conditional stepwise forward model ( $p_{in} < 0.10$ ,  $p_{out} < 0.05$ ) was used to correct for colinearity, and adjusted odds ratios and 95% confidence intervals were computed for variables independently associated with these events in all multivariate analyses. The value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Figure 1 presents the consort diagram of the study. We finally included in the analysis a total of 50 patients, 9 of whom had AE (18%), 12 SAE (24%), and 29 AEKE (58%). In the latter group, 28 patients (48%) fulfilled the criteria for respiratory infection as the cause of the acute episode. In these patients, cultures were positive in only four cases (two sputum, one broncoaspirate, and one blood), with the following microbiological results: Mycobacterium

Table 1. Baseline characteristics of patients (n = 50).

	AE (n = 9)	SAE (n = 12)	AEKE (n = 29)
Age (years), mean + SD	77 + 10	75 + 9	74 + 11
Gender female/male, n	4/5	4/8	8/21
Smoking status, n (%)			
Never smoker	4 (44)	3 (25)	12 (41)
Ex-smoker	5 (56)	9 (75)	16 (56)
Current smoker	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Underlying diseases, n (%)			
Diabetes mellitus	2 (22)	2 (17)	6 (21)
Liver disease	0 (0)	1 (8)	3 (10)
Chronic heart disorders <sup>a</sup>	3 (33)	5 (42)	13 (45)
PFT nearest to hospitalization, mean + SD			
FVC %predicted	59 + 23	50 + 13	56 + 20
DL <sub>CO</sub> %predicted	45 + 7	32 + 9	38 + 15
Arterial blood gases nearest to hospitalization, mean + SD			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	67 + 14	66 + 12	64 + 14
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39 + 4	37 + 4	38 + 5
IPF drug therapy before hospitalization, n (%)			
Corticosteroids	5 (56)	8 (67)	22 (76)
Immunosuppression therapy	3 (33)	3 (25)	10 (34)

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; PFT: pulmonary function test; FVC: forced vital capacity; DL<sub>CO</sub>: lung diffusing capacity for carbon monoxide; AE: acute exacerbation; SAE: suspected acute exacerbation; AEKE: acute exacerbation of known etiology.

<sup>a</sup>Chronic heart disorders include coronary artery disease, hypertensive or valvular heart diseases, and dilated myocardial disease of any cause.

tuberculosis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp., *Streptococcus hominis*. In one patient cardiac failure was the established cause of AEKE.

We did not find any significant difference between groups in relation to their clinical characteristics (Table 1), hospital admission-related data (Table 2), outcomes (Table 3), or 1-year survival (Figure 2), except for the fact that the number of days with respiratory symptoms before hospitalization as well as antibiotics use was higher in patients with AEKE (Table 2).

### Role of corticosteroid treatment

There were no significant differences between groups with regard to the use of corticosteroids, length of treatment, total dose, or daily average dose (Table 2). However, we observed (Table 4) that higher doses of corticosteroids received during hospitalization were associated with higher in-hospital mortality (odds ratio (OR) 1.044, 95% confidence interval (CI) 1.006–1.085),  $p = 0.024$ ). ROC curve of daily corticosteroids dose in relation to in-hospital mortality was performed (Figure 3(a)). A daily corticosteroid dose 55 mg/day had the best discriminative capacity to predict hospital

survival. Interestingly, 1 year in-hospital mortality was also higher in patients who received a daily corticosteroid dose of 55 mg/day or higher while in hospital (Figure 3(b)). Likewise, Cox regression analysis identified an association between 1-year in-hospital mortality and hospital daily corticosteroid dose (OR 1.075, 95% CI (1.044–1.107),  $p < 0.001$ ).

### Conclusions and discussion

The main observations of this study are the following: (1) contrary to previous consensus recommendations,<sup>3</sup> we could not identify clinically relevant differences between AE, SAE, and AEKE and (2) there is a relationship between higher doses of systemic steroids and both during admission and 1-year in-hospital mortality.

### Previous studies and interpretation of findings

Our results, in a real-world setting, showed that the relative proportion of the combined group of AE and SAE (as well as in-hospital mortality, Figure 2) was similar to that reported in the analysis of the STEP-IPF clinical trial (42% in our group vs. 51% of the STEP-IPF trial).<sup>9</sup> The percentage of survival was



Table 2. Hospitalization characteristics (n = 50).

	AE (n = 9)	SAE (n = 12)	AEKE (n = 29)
Days of previous respiratory symptoms before hospitalization, mean + SD	17 + 7	19 + 16	9 + 9
Arterial blood gases on admission, mean + SD			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	63 + 13	68 + 23	73 + 23
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	270 + 50	239 + 71	258 + 88
Laboratory data on admission, mean + SD			
C-reactive protein (mg/dL)	5.70 + 3.10	3.10 + 3.81	8.13 + 7.56
White blood cell count 10 <sup>9</sup> /L	9.62 + 2.88	10.84 + 3.58	11.42 + 4.93
Bronchoscopy performed, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
Drug therapy during hospitalization, n (%)			
Corticosteroids	8 (89)	12 (100)	27 (93)
Length of treatment (days), mean + SD	5 + 3	7 + 4	7 + 5
Total dose (mg), mean + SD	237 + 141	355 + 202	289 + 307
Average daily dose (mg/day), mean + SD	47 + 17	49 + 13	40 + 24
Antibiotics, n (%)			
None	7 (78)	10 (83)	2 (7)
Amoxicillin	0 (0)	1 (8)	2 (7)
Ciprofloxacin	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Levofloxacin	2 (22)	0 (0)	14 (48)
Ceftriaxone þ azithromycin	0 (0)	1 (8)	9 (31)
Tuberculosis treatment	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Mechanical ventilation, n (%)			
None	9 (100)	11 (92)	26 (90)
NIV	0 (0)	1 (8)	2 (7)
Invasive MV	0 (0)	0 (0)	1 (3)

NIV: noninvasive ventilation; MV: mechanical ventilation; AE: acute exacerbation; SAE: suspected acute exacerbation; AEKE: acute exacerbation of known etiology.

Table 3. Outcome variables (n = 50).

	AE (n = 9)	SAE (n = 12)	AEKE (n = 29)	p Value <sup>a</sup>	p Value <sup>b</sup>
Months from IPF diagnosis to first hospitalization, median (range)	20 (5–67)	13 (3–44)	20 (5–49)	0.59	0.91
Hospitalization days, median (range)	4 (3–8)	7 (4–10)	6 (3–8)	0.78	0.90
Oxygen therapy at discharge, n (%)	4 (44)	9 (75)	19 (65)	0.34	>0.99
Palliative care at discharge, n (%)	1 (11)	5 (42)	8 (28)	0.30	>0.99
Hospital mortality, n (%)	3 (33)	2 (17)	10 (34)	0.51	0.62
New hospitalizations after 6 months from discharge, n (%)	3 (33)	5 (42)	12 (41)	> 0.99	>0.99

AE: acute exacerbation; SAE: suspected acute exacerbation; AEKE: acute exacerbation of known etiology; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

<sup>a</sup>Comparisons between the three groups of the study.

<sup>b</sup>Comparisons between idiopathic and suspected idiopathic acute exacerbations versus acute exacerbations of known cause.

also similar compared to the study of Song et al.<sup>4</sup> (50% survival with steroid pulses þ cytotoxic agent and 53% with steroid pulses alone) compared to our group. These observations raise questions concerning the clinical usefulness of the “old” classification.<sup>3</sup>

High doses of systemic corticosteroids are recommended and often prescribed in clinical practice for

patients with AE of IPF, despite the fact that only a few uncontrolled studies have explored their impact.<sup>10–14</sup> It is noteworthy that, so far, none of them investigated its potential effect on prognosis. These recommendations have been criticized<sup>6,8</sup> because, first, corticosteroids are not recommended in stable IPF, where they can even increase in-hospital mortality<sup>2</sup> and, second, because diffuse alveolar damage

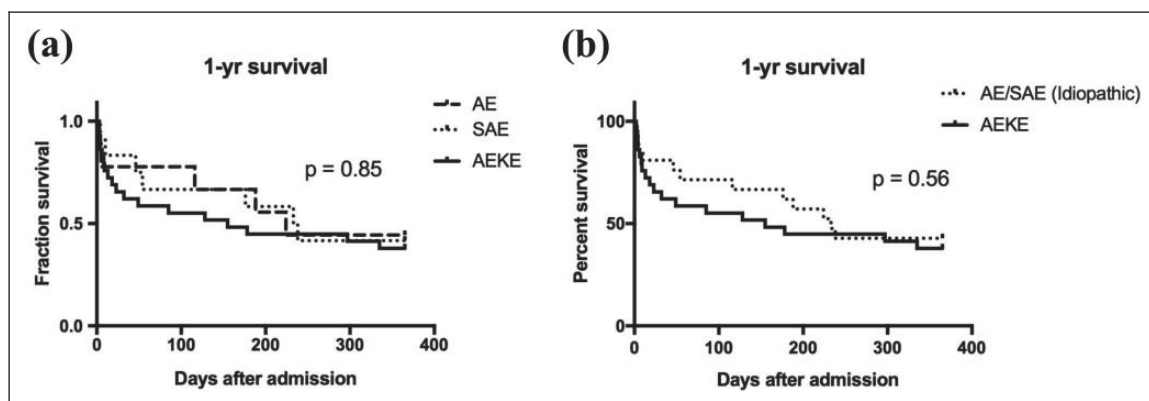


Figure 2. Survival analysis for the three definition groups. (a) Survival analysis comparing AE, SAE and AEKE (b) Survival analysis comparing idiopathic exacerbation (combined AE/SAE patients) and AEKE. AE: acute exacerbation; SAE: suspected acute exacerbation; AEKE: acute exacerbation of known etiology.

Table 4. Association between corticosteroids dose and in-hospital mortality.

	Dead	Alive	p Value
Average daily dose (mg/day), median (25th–75th percentile)	60 (52.5–60)	40 (25–55)	0.010
Length of treatment (days), mean + SD	5.78 + 4.33	7.30 + 4.90	0.32
Total corticosteroid dose (mg), median (25th–75th percentile)	280 (110–450)	240 (9.5–410)	0.584

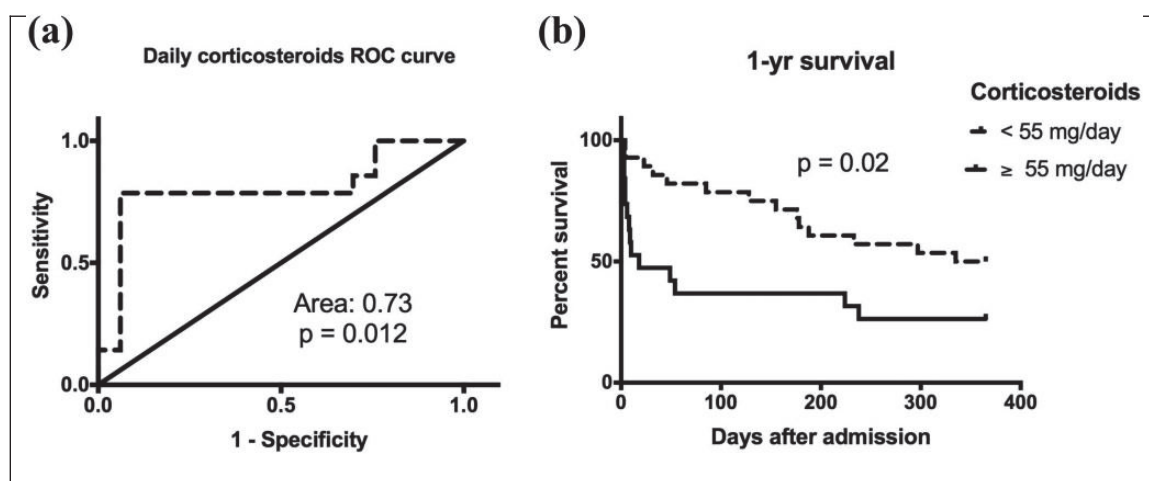


Figure 3. (a) ROC curves of daily corticosteroids dose in relation to in-hospital mortality and (b) survival analysis between patients with high and low doses of corticosteroids. ROC: receiver operating characteristics.

(DAD) is the usual histological substrate of AE of IPF 6 and corticosteroids have proved ineffective in acute lung injury, also characterized by DAD.<sup>8,15</sup> In concordance with our study, in a recent observational study, patients treated previously to an AE of IPF with corticosteroids have a worst prognosis.<sup>16</sup> Our results lend support to the conclusion that systemic corticosteroids may be ineffective in the treatment of IPF exacerbation. In fact, despite being a relatively small size study, we observed that those patients who

received higher dose of corticosteroids had higher in-hospital mortality and 1 year mortality after discharge from hospital (Figure 3). Of course, these findings may simply indicate bias by indication, since higher doses of steroids are likely to have been used in more severely ill patients; however, in the multi-variate analysis, we corrected the results for the possible variables that might have influenced the

outcomes such as age, gender, and respiratory function (FVC and PaFiO<sub>2</sub>).

### Potential limitations

Our study has several clear limitations, most notably its retrospective, descriptive, and uncontrolled design. However, to the best of our knowledge, it is the first to explore the potential clinical relevance of the recently suggested patient stratification (AE, SAE, and AEKE), as well as the potential effects of systemic steroid treatment in both in-hospital and 1-year after discharge from hospital mortality. Likewise, our study represents the experience of a single center and has therefore a relatively small sample size. Nevertheless, our center is a national reference in intensive and specialized respiratory care of interstitial lung diseases,<sup>17–20</sup> so these results represent state-of-the-art management of acute IPF exacerbation during the last 10 years.

### Conclusions

Our results indicate that (1) the clinical stratification of patients in AE, SAE, and AEKE does not really identify different patient subpopulations and (2) intensive systemic steroid treatment is associated with higher in-hospital and 1-year after discharge from hospital mortality. Until novel and more specific therapies are developed and tested rigorously, our results suggest that the daily dose of prednisone in these patients should be carefully monitored during AE of IPF.

### Acknowledgments

This work was supported by SEPAR and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

### Author contributions

Dra Cuerpo and Dr Moisés had full access to all of the data related to the patients included in the study and takes responsibility for the integrity of the data analysis. Dra Hernández-González, Dra Benegas, Dr Ramirez, and Dr Sánchez contributed to the assessment of the patients included as committee members of the Interstitial Disease Unit of our hospital. Dr Agustí and Dr Sellarés contributed to the study design, data analysis, and interpretation of the results as well as the writing of the text. All co-authors reviewed and approved the submitted manuscript.

### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### References

1. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–816.
2. 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.
3. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643.
4. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363.
5. Collard HR, Yow E, Richeldi L, et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* 2013; 14: 73.
6. 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.
7. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977.
8. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbation: defenders or killers? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 587–588.
9. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 620–628.
10. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration* 2011; 83: 20–27.
11. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today* 2011; 41: 914–921.
12. Al-Hameed FM and Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute

- 
- exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004; 11: 117–122.
13. Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79–83.
  14. Martinez F, de Andrade J, Anstrom K, et al. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2093–2103.
  15. Gattinoni L and Quintel M. How ARDS should be treated. *Crit Care* 2016; 20: 86.
  16. Papiris S, Kagouridis K, Kolilekas L, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 162.
  17. Sellares J, Loureiro H, Ferrer M, et al. The effect of spontaneous breathing on systemic interleukin-6 during ventilator weaning. *Eur Respir J* 2012; 39: 654–660.
  18. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082–1088.
  19. Hernandez-Gonzalez F, Xaubet A, and Sellarés J. Keratinolytic fungi in the feather stuffing of a sofa: a rare cause of hypersensitive pneumonitis [in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 474–475.
  20. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 380–388.

## DISCUSIÓN

Los resultados de la presente tesis doctoral han permitido esclarecer diferentes puntos en relación al tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica en pacientes con EPID así como la terapia de las exacerbaciones agudas.

En relación al primer estudio, se demuestran las limitaciones de los métodos diagnósticos actuales (gasometría arterial en reposo y el 6MWT) para la correcta determinación de los requerimientos de oxigenoterapia en nuestros pacientes así como un adecuado ajuste del flujo de oxigenoterapia durante sus actividades diarias en los pacientes que precisen oxígeno domiciliario.

A diferencia de lo descrito en estudios previos en pacientes con EPOC donde se determinaba que el 6MWT era un método idóneo para la determinación del flujo de oxígeno que los pacientes con oxigenoterapia requerían en su vida diaria<sup>48</sup>, nuestro estudio en pacientes con diferentes tipos de EPID ha mostrado tanto en el grupo de portadores como no portadores de oxigenoterapia una mayor caída de la SpO<sub>2</sub> media de oxígeno así como un mayor CT90 y CT85 durante la realización del 6MWT en comparación con los datos monitorizados durante las actividades habituales de los pacientes. Esto podría ser debido a que en ocasiones el 6MWT supone un esfuerzo superior al realizado habitualmente por los pacientes en su vida cotidiana por lo que dicho método podría estar sobreestimando las necesidades de oxígeno reales de los pacientes. Otros estudios realizados en pacientes con EPOC<sup>49</sup> ya pusieron de manifiesto estas deficiencias recomendando métodos alternativos para una correcta aproximación diagnóstica de los pacientes.

La monitorización domiciliar mediante el uso de un pulsioxímetro tiene diversas ventajas respecto al test de la marcha; para empezar, se trata de una técnica más sencilla y cómoda, especialmente para pacientes con limitaciones físicas, no requiere medios adicionales o personal entrenado para su realización evitando retrasos en su programación, además permite la monitorización de los pacientes durante periodos de tiempo prolongados incluyendo actividades diarias y descanso nocturno, lo cual nos aporta un conocimiento más exhaustivo de las necesidades reales de oxígeno adaptadas al estilo de vida de cada paciente.

Además, nuestro estudio ha demostrado una correlación significativa entre los resultados obtenidos con la monitorización domiciliar y el 6MWT tanto a nivel de la distancia total recorrida como en los parámetros de saturación de oxígeno en el grupo de EPID sin requerimiento de oxigenoterapia, en los pacientes con prescripción de oxígeno cabría destacar

que no se observó una correlación significativa entre el CT90 diurno domiciliario y el CT90 o SpO<sub>2</sub> al final del walking test atribuyendo dichos resultados al diferente uso de oxigenoterapia (flujo, horas totales) entre nuestros pacientes.

A partir de dichos resultados proponemos la utilización complementaria de dichos tests diagnósticos para permitirnos una mejor caracterización de los pacientes y sus necesidades reales de oxigenoterapia. Nuestra propuesta sería la realización en primer lugar del 6MWT valorando parámetros de saturación de oxígeno, así en aquellos pacientes que presentaran una SpO<sub>2</sub> inferior a 88% recomendaríamos completar el estudio con el uso de un pulsioxímetro domiciliario durante 24h y si el valor de CT90 fuera superior al 5%, el paciente sería tributario de recibir oxigenoterapia.

La monitorización domiciliaria representaría además una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes con EPID portadores de oxígeno domiciliario. De esta manera, la información aportada nos permitiría mejorar nuestra precisión en la toma de decisiones clínicas referentes al ajuste de la oxigenoterapia (horas de tratamiento y flujo) tanto durante la fase diurna incluyendo periodos de actividad y reposo como durante el descanso nocturno en que los pacientes con EPID suelen presentar una SaO<sub>2</sub> disminuida en relación a cambios en el patrón respiratorio durante el sueño fisiológico.

Además, la pulsioximetría domiciliaria añadida al uso de un podómetro nos permitiría valorar la progresión de la enfermedad a partir de la evolución del grado de disnea basal y tolerancia al esfuerzo de los pacientes. Así, tal como se ha demostrado en nuestro estudio, los parámetros de saturación de oxígeno observados durante la monitorización se correlacionaban con parámetros respiratorios funcionales (FVC, TLC, DLCO) que determinan la gravedad clínica de los pacientes así como índices diagnósticos: Composite Physiologic Index (CPI) que refleja la extensión de la afectación pulmonar.

Mediante el uso de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se intentó determinar el valor óptimo de corte de CT90 (Índice Youden) asociado con dos parámetros que reflejan un peor pronóstico en pacientes con EPID: SpO<sub>2</sub> inferior a 88% durante el 6MWT así como un valor de CPI>40, en ambos casos el CT90 se situó alrededor del 5% por lo que dicho valor podría ser un potencial umbral que determinara gravedad clínica en nuestros pacientes.

Dentro del primer estudio se plantea además el beneficio añadido a la oxigenoterapia que podría aportar un sistema de ventilación no invasiva al esfuerzo. Debido a los cambios fisiopatológicos que se desarrollan a nivel pulmonar en las EPID, durante el ejercicio los

pacientes presentan un incremento excesivo del trabajo respiratorio, incapacidad para el reclutamiento del volumen corriente y reducción del espacio muerto así como un aumento de la frecuencia respiratoria. Todo ello se añade a las limitaciones de los equipos portátiles de oxígeno para administrar flujos suficientemente elevados durante el esfuerzo que puedan satisfacer los requerimientos de oxígeno de los pacientes.

El soporte adicional de un equipo de VNI podría suponer diversas ventajas: reduciría la hipoventilación debida a la baja complacencia pulmonar en pacientes con EPID incrementando el volumen corriente en cada ciclo respiratorio, ello conllevaría la mejoría en el cociente V/Q y de los niveles de oxígeno arterial. A su vez reduciría el trabajo respiratorio disminuyendo la frecuencia respiratoria y sensación disneica al esfuerzo que experimentan los pacientes.

Diversos estudios previos realizados en pacientes con EPOC han valorado el efecto sinérgico de la VNI asociada a oxigenoterapia objetivando mejorías significativas en la saturación de oxígeno al esfuerzo así como un aumento de la tolerancia al ejercicio (tiempo de esfuerzo y distancia recorrida) y reducción de la sensación disneica<sup>52-54</sup>.

De manera acorde, nuestro estudio mostró en pacientes con EPID que el uso añadido de un soporte de ventilación no invasiva al flujo de oxígeno habitual de los pacientes consigue mejorar de forma significativa todos los parámetros de saturación de oxígeno (aumento de la SpO<sub>2</sub> media así como reducción de CT90 y CT85) durante el 6MWT en comparación con la realización de dicho test con oxigenoterapia aislada. Además se observó una mejoría de los parámetros ventilatorios consiguiendo un incremento significativo en el reclutamiento de volumen corriente y volumen minuto. No obstante no se observaron diferencias en cuanto a la distancia total recorrida por los pacientes ni en la sensación de disnea subjetiva. Dado que personal médico se encargaba de llevar el equipo de ventilación utilizado para que no supusiera un esfuerzo adicional para el paciente, los resultados podrían ser atribuidos a dificultad a la adaptación al sistema de VNI en algunos pacientes a pesar de un tiempo de descanso entre ambos test de al menos una hora añadido al periodo de aclimatación con el equipo de VNI de al menos 30 minutos.

Los resultados observados suponen un primer paso para valorar el potencial uso de un equipo de VNI durante el esfuerzo en pacientes con EPID. Sin embargo, dado que se trata de un estudio piloto se requerirá de estudios adicionales con equipos de ventilación portátiles fácilmente utilizables durante las actividades diarias para confirmar los resultados.

En el segundo estudio de la tesis doctoral se llevó a cabo un análisis retrospectivo de pacientes con FPI ingresados por exacerbación aguda durante un periodo de 11 años. Dichos episodios suponen una elevada mortalidad para los pacientes así como deterioro de su situación basal. Según los últimos criterios de las guías internacionales se propone la clasificación de los pacientes en tres grupos según si el origen de la exacerbación es idiopático, de etiología conocida o bien sospecha de exacerbación en caso de que no cumplieran alguno de los criterios clínico-radiológicos.

En nuestro estudio se llevó a cabo una comparación entre los diferentes grupos en relación a sus características clínicas (edad, antecedentes patológicos, parámetros funcionales respiratorios y tratamientos previos recibidos), datos relativos a la admisión hospitalaria (días de síntomas, datos analíticos y gasométricos, terapia recibida durante el ingreso) y resultados tras ingreso (días de hospitalización, prescripción de oxígeno al alta, necesidad de curas paliativas, mortalidad intrahospitalaria y reingresos) así como supervivencia al año. Los resultados no mostraron diferencias significativas a excepción del número de días con síntomas previos al ingreso así como del uso de antibióticos que fue algo inferior en el grupo de exacerbación de causa conocida.

La dificultad que a menudo supone llegar a conseguir un diagnóstico de certeza de los episodios de exacerbación por limitación en la realización de pruebas diagnósticas debido a la situación clínica de los pacientes unido a la falta de relevancia clínica objetivada tras la revisión realizada en el presente estudio doctoral hace que sea cuestionable la utilidad real de dicha clasificación.

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos en relación al uso de corticoides (duración del tratamiento, dosis total recibida y dosis diaria). Tampoco se observó una mejoría de la supervivencia en relación a su uso, destacando incluso una asociación entre dosis más elevadas de corticoides con una mortalidad superior tanto intrahospitalaria como al año de seguimiento si bien estos resultados podrían también ser explicados por el hecho de que pacientes más graves recibieron una mayor dosis de corticoides. Es por ello que los resultados obtenidos en nuestro estudio necesitarían ser corroborados por estudios clínicos randomizados adicionales.

Las guías actuales aconsejan el uso de corticoides con nivel de recomendación débil<sup>1</sup>, sin embargo dado la ausencia de terapias alternativas de eficacia contrastada se siguen utilizando en la práctica clínica habitual a pesar de que solo algunos estudios no controlados han valorado su impacto y ninguno de ellos ha estimado su potencial efecto en el pronóstico de la



enfermedad. Esto ha sido criticado dado que los corticoides pueden aumentar la mortalidad en la fase estable de la FPI<sup>1</sup>, además de ser ineficaces en el tratamiento del daño alveolar difuso que es el hallazgo histológico característico de la exacerbación.

Trabajos previos aportan resultados concordantes con nuestro estudio demostrando la falta de efectos positivos de las dosis elevadas de corticoides administradas en pacientes con exacerbación aguda e insuficiencia respiratoria que precisaron ingreso en UCI<sup>70</sup> o bien que presentaban patrones radiológicos con mayor extensión y gravedad<sup>71</sup> e incluso llegando a asociarse también con un mayor índice de mortalidad en el caso de asociarse con fármacos inmunosupresores<sup>72</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los estudios que componen esta tesis doctoral han permitido obtener las siguientes conclusiones:

-El uso de la monitorización domiciliaria con ayuda de un pulsioxímetro puede ser una herramienta útil complementaria al test de la marcha para una valoración más real y exhaustiva de los requerimientos de oxígeno en pacientes con EPID pudiendo ser utilizada en el seguimiento clínico habitual de los pacientes y proporcionarnos información sobre el pronóstico de la enfermedad.

-El uso de un sistema de ventilación no invasiva asociada a la oxigenoterapia durante el esfuerzo puede tener un efecto beneficioso para mejoría de la mecánica ventilatoria y parámetros de saturación de oxígeno.

-El uso de corticoides sistémicos a dosis elevadas como tratamiento de las exacerbaciones agudas de la FPI son inefectivos pudiéndose asociar con un incremento de mortalidad intrahospitalaria y en el posterior seguimiento.

## 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* 2011;183:788-824.
2. Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest* 1986; 89:115S.
3. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, et al. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977; 59:165.
4. Selman M, King TE, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136.
5. Homer RJ, Elias JA, Lee CG, Herzog E. Modern concepts on the role of inflammation in pulmonary fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:780.
6. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722
7. Selman M, King TE, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136.
8. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:107
9. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:13051
10. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4:759.
11. Riches DW, Worthen GS, Augustin A, et al. Inflammation in the pathogenesis of interstitial lung disease. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th ed, King TE Jr, Schwarz MI (Eds), BC Decker, Hamilton, ON, Canada 2003. p.187.
12. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986; 122:443.
13. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:131.
14. Martin, TR. Overview of cytokine networks in lung injury. In: *American Thoracic Society Continuing Education Monograph Series: "Cytokines and Pulmonary Infection,"* Pratter, MR, Nelson, S (eds) 1997. p. 19.
15. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998; 153:825.

16. Eickelberg O, Pansky A, Koehler E, et al. Molecular mechanisms of TGF-(beta) antagonism by interferon (gamma) and cyclosporine A in lung fibroblasts. *FASEB J* 2001; 15:797.
17. Raghu G, Chen YY, Rusch V, Rabinovitch PS. Differential proliferation of fibroblasts cultured from normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:703.
18. Fries KM, Blieden T, Looney RJ, et al. Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72:283.
19. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4:197.
20. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70:482-9.
21. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A, Bancal C, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2018; 27:170062.
22. Günter A, Schmidt R, Nix F, et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14:565-573.
23. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1977; 63:665-676.
24. Cortes-Telles A, Forkert L, O'Donnell DE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights on functional characteristics at diagnosis. *Can Respir J* 2014;21:e55-e60.
25. Wells AU, King AD, Rubens MB et al. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367-1375.
26. Swigris JJ, Han M, Vij R et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012;106:1447-1455
27. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-656.
28. Wallaert B, Wemeau-Stervinou K, Salleron J, et al. Do we need exercise test to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias?. *Pulm Med* 2012;2012:657180.
29. Bennet D, Fossi A, Bargagli E, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single-centre experience. *Lung* 2015; 193:677-681.
30. Milioli G, Bosi M, Poletti V, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 2011; 110:638-645.
31. Agustí AG, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:219-225.
32. Graves MW, Kiratli PO, Mozley D, et al. Scintigraphic diagnosis of a right to left shunt in end-stage lung disease. *Respir Med* 2003;97:549-554.

33. Nguyen S, Leroy S, Bautin N et al. Fibrose pulmonaire idiopathique et shunt droit-gauche par formane ovale permeable: amelioration clinique et gazometrique apres fermeture percutanee. *Rev Mal Respir* 2007;24:631-634.
34. Plantier L, Debray MP, Estellat C, et al. Increased volume of conducting airways in idiopathic pulmonary fibrosis is independent of disease severity: a volumetric capnography study. *J Breath Res* 2016; 10: 016005.
35. Pastre J, Plantier L, Planes C, et al. Different KCO and VA combinations exist for the same DLCO value in patients with diffuse parenchymal lung diseases. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 100.
36. Brand P, Kohlhäufel M, Meyer T, et al. Aerosol-derived airway morphometry and aerosol bolus dispersion in patients with lung fibrosis and lung emphysema. *Chest* 1999; 116: 543–548
37. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–1377.
38. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715–721
39. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 564–570.
40. Blanco I, Ribas J, Xaubet A, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 2011; 110: 638–645
41. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 299–309
42. Swigris JJ, Streinter DL, Brown KK, Belkin A, Green KE, Wamboldt FS. Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108:181-8.
43. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011; 16: 451–458
44. Ora J, Calzetta L, Pezzuto G, Senis L, Paone G, Mari A, et al. A 6MWT index to predict O2 flow correcting exercise induced SpO2 desaturation in ILD. *Respirat Med* 2013; 107:2014-21.
45. Visca D, Montgomery A, deLaurentis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *The European Respiratory Journal* 2011; 38:987-90.
46. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer K, Leonard CT, Barnett E, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit?. *The European Respiratory Journal* 2012; 40: 269-70.
47. Visca D, Tshipouri V, Mori L, Firouzi A, et al. Ambulatory oxygen in fibrotic lung disease (AmbOx): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18:201. Doi: 10.1186/s13063-017-1912-9
48. Morante F, Guell R, Mayos M. Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy. *Archivos de bronconeumologia* 2005;41:596-600.
49. Galera R, Casitas R, Martine E. Exercise oxygen flow titration methods in COPD patients with respiratory failure. *Respiratory medicine*. Vol 106;11, nov 2012, 1544-1550

50. Buekers J, Theunis J, De Boever P, et al. Wearable finger pulse oximetry for continuous oxygen saturation measurements during daily home routines of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) over one week: observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Jun 6;7(6):e12866.doi:10.2196/12866
51. Moderno EV, Yamaguti WPS, Schettino GPP, et al. Effects of proportional assisted ventilation on exercise performance in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Med* 2010; 104: 134–141
52. Porszasz J, Cao R, Morishige R, van Eykern LA, Stenzler A, Casaburi R. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:334-42.
53. Dreher M, Storre JH. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur Respir J*. 2007; 29(5):930-6
54. Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, Waltersperche S, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration* 2009;78:154-160
55. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-43.
56. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* (2014) 108:376–87. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.007
57. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2010) 27:103–10
58. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* (2011) 37:356–63. doi:10.1183/09031936.00159709
59. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C; IPFnet Investigators. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* (2013) 14:73. doi:10.1186/1465-9921-14-73
60. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* (2008) 134:1265–70. doi:10.1378/chest.08-0866
61. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* (2012) 40:93–100. doi:10.1183/09031936.00115511
62. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* (2014) 43:1124–31. doi:10.1183/09031936.00122213
63. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* (2006) 100:1753–9. doi:10.1016/j.rmed.2006.02.002
64. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* (2016) 194:265–75. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI

65. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* (2006) 27:143–50. doi:10.1183/09031936.06.00114004
66. Dallari R, Foglia M, Paci M, Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* (2004) 23:792. doi:10.1183/09031936.04.00004404
67. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, Kim HC, Ji W, Cookson WO, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* (2017) 18:29. doi:10.1186/s12931-017-0511-3
68. Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ, Song JW, Hong SB, Brady S, et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2010) 299:L3–7. doi:10.1152/ajplung.90637.2008
69. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (2007) 132:214–20. doi:10.1378/chest.07-0323
70. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117–122.
71. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:79–83
72. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.