

Actividad física y Tolerancia al Ejercicio en Fibrosis Pulmonar Idiopática

Diana Badenes Bonet

Actividad Física y Tolerancia al Ejercicio en Fibrosis Pulmonar Idiopática

Diana Badenes Bonet

TESI DOCTORAL UPF / 2021-2022

DIRECTORS DE LA TESI:

Dra. Eva Balcells Vilarnau

Dr. Diego Agustín Rodríguez Chiaradia

Dr. Joaquim Gea Guiral

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (CEXS)



AGRAÏMENTS

Hi ha moltes persones que han estat al meu costat i han permès que tiri endavant aquest projecte de tesi doctoral. M'agradaria destacar el paper que han tingut la família, els companys de feina i amics, i especialment els pacients amb fibrosi pulmonar.

A la meva parella, l'Alessio, i als meus pares i al meu germà, que han recolzat sempre totes les meves decisions i m'han donat suport en els moments més difícils.

A l'Eva, que ha estat la meva mentora, de qui he après tot el que se en fibrosi pulmonar; tutora de tesi, acompanyant-me en cada pas d'aquest llarg camí; i amiga.

Al Diego, que ha estat primordial per a que aquest projecte de tesi tirés endavant.

Al Quim, que ha aportat la seva expertesa en aquest projecte i ha confiat en mi.

Roberto, gràcies pel suport incondicional. Gràcies també a tots els meus companys del servei, que d'una manera o una altra m'han ajudat a poder acabar aquest projecte: Clara, Jose, Roser, Anna Rodó, Oswaldo Antonio, Pilar, Marisol, Cristina, Albert, Víctor, Sergi, Núria, Miquel, Toni Ferrer, Toni Sancho, Juana, Esther, Anna Balañá, Mireia, Conchi, Laura, Ricardo, Cinta, Karys, Mariela.

Als companys d'altres centres en l'àmbit de les malalties pulmonars intersticials que han col·laborat en xarxa en aquest i en altres projectes de recerca.

I gràcies als pacients amb fibrosi pulmonar, que no han dubtat mai en col·laborar en tots els projectes que se'ls hi ha proposat.

ÍNDICE

11	RESUMEN
15	ABSTRACT
19	PRÓLOGO
21	NOTA PRELIMINAR
27	ABREVIATURAS
31	LISTA DE FIGURAS
33	LISTA DE TABLAS
35	1. INTRODUCCIÓN
37	1.1. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
37	1.1.1. Definición y epidemiología
37	1.1.2. Etiopatogenia y fisiopatología
38	1.1.3. Diagnóstico
39	1.1.4. Factores pronósticos
40	1.1.5. Tratamiento
41	1.2. Capacidad de ejercicio en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)
41	1.2.1. Fisiopatología del ejercicio
42	1.2.1.1. Mecánica respiratoria
44	1.2.1.2. Intercambio pulmonar de gases
45	1.2.1.3. Afectación cardiovascular
45	1.2.1.4. Disfunción muscular
48	1.2.2. Medidas de la capacidad de ejercicio
48	1.2.2.1. Prueba de la marcha de los seis minutos
49	1.2.2.2. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
51	1.2.2.3. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en EPID
53	1.2.3. Medidas para mejorar la tolerancia al ejercicio
53	1.2.3.1. Oxigenoterapia
56	1.2.3.2. Rehabilitación Respiratoria

57	1.3. Actividad física
57	1.3.1. Definiciones
58	1.3.2. Evaluación de la actividad física
59	1.3.2.1. Pasos al día
59	1.3.2.2. METS (equivalente metabólico)
60	1.3.2.3. Tiempo sedentario
60	1.3.2.4. Nivel de actividad física (PAL)
60	1.3.3. Actividad física en enfermedades respiratorias crónicas
61	1.3.4. Actividad física en FPI
61	1.3.4.1. Características de la actividad física
61	1.3.4.2. Predictores de actividad física
65	1.3.4.3. Cambios longitudinales en actividad física
67	1.3.4.4. Actividad física y pronóstico de la FPI
69	2. JUSTIFICACIÓN
73	3. OBJETIVOS
75	3.1. Objetivo general
75	3.2. Objetivos específicos
79	4. MÉTODOS
83	5. RESULTADOS
85	5.1. Manuscrito 1
97	5.2. Manuscrito 2
135	6. DISCUSIÓN
137	6.1. Implicaciones clínicas
137	6.1.1. Oxigenoterapia y tolerancia al ejercicio en FPI
139	6.1.2. Predictores de actividad física en FPI
141	6.1.3. Evolución de la actividad física y potencial pronóstico en FPI
142	6.2. Limitaciones
143	6.3. Fortalezas

145	7. CONCLUSIONES
149	8. PERSPECTIVAS DE FUTURO
153	9. REFERENCIAS
173	10. ADDENDUM

RESUMEN

Introducción: Hay escasas estrategias dirigidas a mejorar la actividad física (AF) y la capacidad funcional de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), a pesar de que la disnea y la limitación al ejercicio son los síntomas principales de la enfermedad. (1) El objetivo de esta tesis fue comparar dos sistemas de oxigenoterapia (oxigenoterapia de alto flujo [OAF] vs. oxigenoterapia convencional [OC]) en el tiempo de resistencia (Tlim) de pacientes con FPI con desaturación en esfuerzo. (2) Asimismo, estudiar los predictores de AF entre una amplia gama de variables con especial atención a la fuerza muscular y factores psicológicos, describir sus cambios longitudinales a los 12 meses y evaluar su potencial papel pronóstico.

Métodos: (1) Ensayo *crossover*, aleatorizado que comparó la OAF con la OC durante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en 10 pacientes con FPI con saturación de oxígeno en el esfuerzo (SpO_2) $<85\%$ en la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M). El *outcome* primario fue el Tlim. Los *outcomes* secundarios fueron la saturación muscular de oxígeno (StO_2) y la disnea y fatiga en extremidades inferiores. (2) Se realizó una medición de la AF mediante acelerómetro en 40 pacientes con FPI, así como de variables funcionales, capacidad de ejercicio, musculares, composición corporal, disnea, estado psicológico y la calidad de vida en el momento de inclusión y a los 12 meses de seguimiento. Se analizaron los predictores de AF, así como su evolución a los 12 meses y se evaluó su papel pronóstico.

Resultados: (1) El Tlim durante la PECP fue significativamente mayor con OAF comparado con OC [494 ± 173 vs. 381 ± 137 segundos, $p=0.013$]. La OAF se asoció con un mayor aumento de la capacidad inspiratoria y se observó una tendencia similar en la StO_2 durante el ejercicio. (2) La fuerza del cuádriceps, la distancia caminada en la PM6M y la puntuación de depresión en la HADS fueron factores predictores independientes de los pasos al día. Ajustado por

edad, sexo y FVC (%ref.). Se evidenció una menor supervivencia libre de progresión en aquellos sujetos que disminuyeron la AF en comparación con los que la mantuvieron o la aumentaron a los 12 meses de seguimiento.

Conclusiones: La presente tesis concluye que la OAF mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con FPI con desaturación en esfuerzo comparado con la OC. Asimismo, demuestra que factores musculares y psicológicos tienen un papel predominante en la AF en pacientes con FPI, los cuales presentan marcados cambios evolutivos en AF, que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad. Es importante conocer, monitorizar y promover la AF en estos pacientes en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: actividad física, FPI, pronóstico, oxigenoterapia, tolerancia al ejercicio

ABSTRACT

Introduction: There are few strategies focused in the improvement of physical activity (PA) and functional capacity of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), despite the fact that dyspnea and exercise limitation are the principal symptoms of the disease. (1) The objective of this thesis was to compare two oxygen therapy devices (high-flow oxygen therapy [HFNC] vs. standard oxygen therapy [SOT]) in endurance time (Tlim) of patients with IPF with exertional desaturation. (2) Likewise, to study the PA predictors among a wide range of variables with special attention to muscle strength and psychological factors, to describe their longitudinal changes at 12 months and evaluate their potential prognostic role in IPF.

Methods: (1) Randomized, crossover trial comparing HFNC with SOT during cardiopulmonary exercise test (CPET) in 10 patients with IPF with oxygen saturation (SpO_2) $<85\%$ in the six-minute walk test (6MWT). The primary outcome was Tlim. Secondary outcomes were muscle oxygen saturation (StO_2) and dyspnea and leg fatigue. (2) PA was measured by accelerometer in 40 patients with IPF, as well as functional variables, exercise capacity, muscle strength, body composition, dyspnea, psychological factors and quality of life at inclusion and at 12-months follow-up. PA predictors were described, as well as its evolution at 12 months and its prognostic role was established.

Results: (1) The Tlim during CPET was significantly higher with HFNC compared to SOT [494 ± 173 vs. 381 ± 137 seconds, $p = 0.013$]. HFNC was associated with a greater increase in inspiratory capacity and a similar trend was observed in StO_2 during exercise. (2) Quadriceps strength, distance walked on the 6MWT, and depression score on the HADS were independent predictors of steps per day. Adjusted for age, sex and FVC (%pred.) a lower progression-free survival was evidenced in those subjects who decreased PA compared to those who maintained or increased it at 12 months of follow-up.

Conclusions: The present thesis concludes that HFNC improves exercise tolerance in IPF patients with exertional desaturation compared to SOT. Likewise, it shows that muscular and psychological factors play a predominant role in PA in IPF patients, who present marked changes in PA at 12 months, which are related to the prognosis of the disease. It is important to evaluate, monitor and promote PA in these patients in clinical practice.

Key words: physical activity, IPF, prognosis, oxygen therapy, exercise tolerance

PRÓLOGO

Esta tesis doctoral consiste en una compilación de dos artículos científicos y dos editoriales según los procedimientos del programa de doctorado en Biomedicina del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. La tesis incluye resumen, introducción general, justificación, objetivos, métodos, resultados (2 artículos científicos originales; uno ya publicado y otro enviado), discusión general, conclusiones finales y futuras líneas de investigación. En el addendum se incluyen 2 editoriales publicadas en relación a la tesis doctoral.

Los dos trabajos que integran la tesis, han sido realizados en Fibrosis Pulmonar Idiopática y en colaboración con otros centros tanto a nivel regional como nacional.

Además, durante el período predoctoral, la doctoranda ha sido premiada con la beca EPID para jóvenes investigadores de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) así como con el contrato Río Hortega del Ministerio de Sanidad, ISCIII.

Asimismo, ha participado en otros proyectos en red en el campo de las EPID dando lugar a diversas publicaciones, de las cuales la doctoranda es coautora.

NOTA PRELIMINAR

Colaboraciones

Los dos estudios que conforman esta tesis doctoral se han realizado en colaboración con otros grupos de investigación de ámbito nacional.

El primer estudio titulado: *“Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial”* se ha realizado en colaboración con el Servicio de Rehabilitación y el de Neumología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Asimismo, el segundo artículo titulado: *“Predictors and changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis”* se ha realizado en colaboración con otras 4 Unidades de EPID de centros hospitalarios regionales entre los que se incluyen: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital de Bellvitge, Hospital Clínic i Hospital Germans Trias i Pujol de Barcelona.

Publicaciones adicionales

Durante los años de realización de la presente Tesis doctoral, he tenido la oportunidad de formar parte del grupo regional CRAMPID y de colaborar en otros estudios en el campo de las EPID pero que no forman parte del cuerpo de la tesis.

1. Bermudo G, Suarez-Cuartin G, Rivera-Ortega P, Rodriguez-Portal JA, Sauleda J, Nuñez B, Castillo D, Aburto M, Portillo K, Balcells E, **Badenes-Bonet D**, Valenzuela C, Fernandez-Fabrellas E, González-Budiño T, Cano E, Acosta O, Leiro-Fernández V, Romero A, Planas-Cerezales L, Villar A, Moreno A, Laporta R, Vicens-Zygmunt V, Shull J, Franquet T, Luburich P, Molina-Molina M. Different Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Preserved Forced Vital Capacity. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021: S0300-2896(21)00116-2.
2. Shull JG, Pay MT, Lara Compte C, Olid M, Bermudo G, Portillo K, Sellarés J, Balcells E, Vicens-Zygmunt V, Planas-Cerezales L, **Badenes-Bonet D**, Blavia R, Rivera-Ortega P, Moreno A, Sans J, Perich D, Barril S, Esteban L, Garcia-Bellmunt L, Esplugas J, Suarez-Cuartin G, Bordas-Martinez J, Castillo D, Jolis R, Salvador I, Eizaguirre Anton S, Villar A, Robles-Perez A, Cardona MJ, Barbeta E, Silveira MG, Guevara C, Dorca J, Rosell A, Luburich P, Llatjós R, Jorba O, Molina-Molina M. Mapping IPF helps identify geographic regions at higher risk for disease development and potential triggers. *Respirology*. 2021; 26(4):352-359.

Comunicaciones relacionadas con las EPID

1. Atención del paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa en unidad especializada. Indicadores de Calidad. 53º Congreso Nacional Virtual de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (12/11/2020). Eva Balcells Vilarnau; **Diana Badenes Bonet**; Oswaldo Caguana Vélez; Flavio Zuccarino; Anna Pros Simón; Lara Pijuan Andújar; Rafael Aguiló Espases; Roberto Chalela Rengifo; Alberto Rodríguez Fuster; Luis del Carpio Bellido; Albert Sánchez Font; Joaquim Gea Guiral.
2. Evaluación de la capacidad de ejercicio mediante la prueba de la lanzadera en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV2. I Congreso nacional COVID 19 (13/09/2020). **Diana Badenes Bonet**; Diego Agustín Rodríguez Chiaradía; Sergi Pascual Guàrdia; Anna Rodó Pin; Marisol Domínguez Alvarez; Oswaldo Antonio Caguana Vélez; José González García; Judith Villar; Eva Balcells; Joaquim Gea.
3. Nocturnal desaturation predicts mortality in immune-mediated ILDs. European Respiratory Society Congress (29/09/2019). George Margaritopoulos; Athanasia Proklou; **Diana Badenes Bonet**; Felix Chua; Peter George; Maria Kokosi; Vasilis Kouranos; Elisabetta Renzoni; Katherina Antoniou; Athol Wells.
4. Physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society Congress (29/09/2019). **Diana Badenes Bonet**; Diego Rodríguez Chiariadía; Anna Rodó Pin; Oswaldo Antonio Caguana Vélez; Juana Martínez Llorens; Joaquim Gea Guiral; Eva Balcells Vilarnau.

5. Actividad física habitual en pacientes en Fibrosis Pulmonar Idiopática. 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (06/2019). **Diana Badenes Bonet**; Diego Rodríguez Chiradía; Anna Rodó Pin; Oswaldo Antonio Caguana Vélez; Juana Martínez Llorens; Joaquim Gea Guiral; Eva Balcells Vilarnau.
6. Encuesta sobre el conocimiento de las enfermedades pulmonares intersticiales en atención primaria. 37º congreso de la Sociedad Catalana de Neumología (04/2019). Oswaldo Antonio Caguana Vélez; **Diana Badenes Bonet**; Joaquim Gea Guiral; Eva Balcells Vilarnau.
7. Neumonía intersticial con rasgos autoinmunes vs. Neumonía intersticial asociada a conectivopatía. 50º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (06/2017). **Diana Badenes Bonet**; Oswaldo Antonio Caguana Vélez; Roberto Chalela Rengifo; Anna Pros Simón; Joaquim Gea Guiral; Eva Balcells Vilarnau.
8. Baseline characteristics of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis aged over 80 years old. Winter BTS (British Thoracic Society) (12/2016). George Margaritopoulos; Athanasia Proklou; **Diana Badenes Bonet**; Maria Kokosi; Toby Maher; Elisabetta Renzoni; Athol Wells; Felix Chua.

Financiación

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Ayuda de Investigación EPID 2017 para Jóvenes Investigadores. “Actividad física en Fibrosis Pulmonar Idiopática”. Función: Investigadora principal. 01/06/2018-01/07/2019. 12.000 €
2. Contrato Río Hortega (ISCIII) “Actividad física y capacidad de ejercicio en Fibrosis Pulmonar Idiopática”. Función: Investigadora principal. 04/01/2021- 31/12/2022. 53.732 €

ABREVIATURAS

AaO₂:	gradiente alveolo-arterial de O ₂
CV:	capacidad vital
DL_{CO}:	capacidad de difusión del monóxido de carbono
DPM6M:	distancia caminada en la prueba de la marcha de los seis minutos
EPID:	enfermedad pulmonar intersticial difusa
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
F_IO₂:	fracción inspiratoria de oxígeno
FPI:	fibrosis pulmonar idiopática
FR:	frecuencia respiratoria
FVC:	capacidad vital forzada
GAP:	<i>del inglés</i> gender-age-physiology
HTP:	hipertensión pulmonar
IC:	capacidad inspiratoria
IPAQ:	<i>del inglés</i> international physical activity questionnaire
METS:	<i>del inglés</i> metabolic equivalents
mMRC:	<i>del inglés</i> modified medical research council
MVV:	ventilación voluntaria máxima
NIRS:	<i>del inglés</i> near-infrared spectroscopy
NIU:	neumonía intersticial usual
OAF:	oxigenoterapia de alto flujo
OC:	oxigenoterapia convencional
OD:	oxigenoterapia domiciliaria
PAL:	<i>del inglés</i> physical activity level
PaO₂:	presión arterial de oxígeno
PECP:	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
PEM:	presión espiratoria máxima
P_{ET}CO₂:	pCO ₂ al final de la espiración
PIM:	presión inspiratoria máxima
PM6M:	prueba de la marcha de los seis minutos

- RR:** rehabilitación respiratoria
- RV:** volumen residual
- SGRQ:** *del inglés* Saint George Respiratory Questionnaire
- SpO₂:** saturación periférica de oxígeno
- StO₂:** saturación muscular periférica de oxígeno
- TCAR:** tomografía computarizada de alta resolución
- TLC:** capacidad pulmonar total
- Tlim:** tiempo límite de resistencia
- V_A/Q:** relación ventilación perfusión
- V_D:** espacio muerto
- V_E:** ventilación/minuto
- V_T:** volumen corriente
- VO₂:** consumo de oxígeno
- VO₂pico:** consumo pico de oxígeno
- WRmax:** carga máxima de trabajo

LISTA DE FIGURAS

- 42 Figura 1. Principales mecanismos fisiopatológicos de la FPI y sus efectos sobre la disnea y la tolerancia al ejercicio.
- 43 Figura 2. Comportamiento de los volúmenes pulmonares dinámicos y su relación con los estáticos a medida que aumenta la ventilación durante el ejercicio en sujetos sanos (A) y en pacientes con EPID (B).

LISTA DE TABLAS

- 40 Tabla 1. Factores pronósticos en la práctica clínica habitual en FPI.
- 52 Tabla 2. Parámetros de la PECP en ejercicio máximo en EPID comparado con sujetos sanos.
- 56 Tabla 3. Estudios publicados sobre el impacto de la oxigenoterapia en PECP en EPID.
- 59 Tabla 4. Intensidad de la actividad física por equivalentes metabólicos.
- 60 Tabla 5. Categorización del nivel de actividad física (PAL).
- 64 Tabla 6. Estudios sobre predictores de actividad física en pacientes con FPI.
- 66 Tabla 7. Estudios sobre cambios longitudinales en actividad física (medida con acelerómetro) en pacientes con FPI.

1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

1.1.1. Definición y epidemiología

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial fibrosante crónica y progresiva, limitada al pulmón y de causa desconocida (1–4).

Aunque es la neumonía intersticial idiopática más frecuente, se considera una enfermedad minoritaria. En los últimos años su incidencia ha aumentado de forma global siendo actualmente de 0.2-93.7/100.000 habitantes por año (5). En pacientes mayores de 65 años, la prevalencia estimada de la FPI llega a 400 casos por 100.000 habitantes y su incidencia y prevalencia aumentan de forma importante con la edad (6).

1.1.2. Etiopatogenia y fisiopatología

En los últimos años, se ha consolidado la hipótesis de que, en pacientes genéticamente predispuestos, diferentes factores de riesgo (infecciones predominantemente víricas, reflujo gastroesofágico, humo de tabaco y otras exposiciones ambientales) causarían un daño continuado en el epitelio alveolar que induciría una cascada fibrogénica. La liberación de mediadores profibróticos daría lugar a un proceso de reparación pulmonar anómalo con proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, y posterior depósito de colágeno en la matriz extracelular, lo que conduciría al desarrollo de fibrosis y pérdida progresiva de la arquitectura pulmonar (7).

Estas lesiones histopatológicas condicionan a su vez alteraciones a nivel de la mecánica pulmonar y del intercambio de gases. Con respecto a la espirometría y la mecánica pulmonar, hay una disminución de los volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos, [con decrementos en la capacidad vital forzada (FVC) y capacidad pulmonar total (TLC), más una reducción más tardía del volumen residual (RV)] y de la *compliance* estática. Además, la reducción paralela del volumen corriente (V_T), conduce a un patrón ventilatorio poco eficiente, caracterizado por un aumento de la frecuencia respiratoria (FR) para intentar mantener un nivel adecuado de ventilación/minuto (V_E) (8). Sin embargo, parte de la energía se emplea en ventilar el espacio muerto y no la porción alveolar. En relación al intercambio pulmonar de gases, la consecuencia de todas estas alteraciones es la hipoxemia, que puede llegar a insuficiencia respiratoria. El principal mecanismo responsable de la alteración en el intercambio de gases en reposo es la desigualdad de las relaciones ventilación-perfusión (V_A/Q) (9). Por otro lado, se produce una disminución de la capacidad de difusión del oxígeno (O_2), tanto por el engrosamiento de la membrana alveolo-capilar como por la reducción del volumen capilar pulmonar. Además, hay incremento del volumen del espacio muerto por aumento del volumen de las vías de conducción y del espacio muerto alveolar, también por las alteraciones V_A/Q . En resumen, puede afirmarse que el mecanismo principal de la hipoxemia en reposo de los pacientes con FPI es la presencia de unidades alveolares con cocientes V_A/Q bajos, y en una menor medida por la alteración de la difusión de O_2 . Todas estas alteraciones, conducen además a presentar disnea, intolerancia al ejercicio, y una limitación de la calidad de vida (10).

1.1.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico de FPI se deben integrar las características clínicas, radiológicas e histológicas. Es importante considerar el perfil clínico típico, que es el de un paciente de 60-70 años con disnea de esfuerzo progresiva y tos seca, con crepitantes “tipo velcro” bibasales y con frecuencia con acropaquia (6).

Desde el punto de vista funcional, el paciente con FPI presenta un trastorno restrictivo (reducción de la FVC y TLC) y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}).

En un elevado porcentaje de los casos el diagnóstico de FPI se realiza por la presencia de un patrón radiológico por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de neumonía intersticial usual (NIU), que se caracteriza por la presencia de un patrón “en panal de abeja” de predominio subpleural y en campos inferiores, en ausencia de otras causas conocidas que justifiquen la enfermedad. En los casos en los que es necesaria la obtención de una biopsia pulmonar, el diagnóstico se realiza con combinaciones específicas de patrones radiológicos (probable NIU, indeterminado para NIU) e histológicos (típico de NIU, probable NIU) (2).

La correlación clínica-radiológica-histológica en unidades multidisciplinarias de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), consigue aumentar la precisión diagnóstica y se considera el *gold standard* (11).

1.1.4. Factores pronósticos

Aunque el curso clínico de la FPI puede ser variable y el tratamiento antifibrótico (12,13) ha demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad, sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50% a los 3-5 años del diagnóstico (14). Entre los factores pronósticos hay que señalar parámetros clínicos, funcionales, radiológicos, patológicos y de capacidad de ejercicio (Tabla 1). La función pulmonar, concretamente la FVC y la DL_{CO} son factores predictivos de mortalidad (15) y son los parámetros más utilizados para valorar la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, el índice multidimensional GAP (Gender-Age-Physiology) que incluye 4 variables basales (al diagnóstico): género, edad, función pulmonar (FVC% pred. y DL_{CO} %pred.), permite estimar la mortalidad a 1, 2 y 3 años (16).

Parámetros basales	Seguimiento (6-12 meses)
Edad >70 años	
Sexo masculino	
Retraso diagnóstico	
Menor FVC %ref. (15)	Descenso $\geq 10\%$
Mayor grado de disnea	Incremento
DL_{CO} : $\leq 40\%$ ref.	Descenso $\geq 15\%$
PM6M: SpO ₂ <88% (17) Distancia <250 metros (18)	≥ 50 metros
VO ₂ pico: < 8.3 ml/kg/min (19)	
TCAR tórax: extensión de la fibrosis (20)	Incremento
Comorbilidades: Cardiovascular, hipertensión pulmonar, enfisema, cáncer	
Biopsia pulmonar: profusión de focos fibroblásticos	
Índices multidimensionales: GAP (16)	
	Exacerbaciones y hospitalizaciones

Tabla 1. Factores pronósticos en la práctica clínica habitual en FPI. Adaptado de Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.

Abreviaturas: FVC, capacidad vital forzada; DL_{CO} , capacidad de difusión del monóxido de carbono; PM6M, prueba de la marcha de los seis minutos; SpO₂, saturación periférica de oxígeno; VO₂pico, consumo pico de oxígeno; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución; GAP, gender-age-physiology.

1.1.5. Tratamiento

El tratamiento no farmacológico de la FPI comprende la oxigenoterapia domiciliaria (OD), la rehabilitación respiratoria (RR) y el trasplante pulmonar. Pese a que la evidencia es escasa, las guías clínicas recomiendan el uso de

OD en pacientes en situación de insuficiencia respiratoria o con desaturación en esfuerzo con el objetivo de mejorar la tolerancia al ejercicio, la disnea y la calidad de vida (21,22). Asimismo la RR, sobre todo en estadios más tempranos de la enfermedad puede mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la disnea en pacientes con EPID (23). Finalmente, en casos seleccionados de FPI avanzadas estará indicado el trasplante pulmonar, que puede aumentar la supervivencia de estos pacientes (24).

En los últimos años, la perspectiva del tratamiento farmacológico de la FPI ha cambiado de forma drástica con los fármacos antifibróticos (Pirfenidona y Nintedanib). Ambos fármacos han demostrado su efectividad al enlentecer la progresión de la enfermedad (12,13) y están indicados sobre todo en los casos de enfermedad leve y moderada (25). Ambos fármacos reducen el ritmo de descenso anual de la FVC, el riesgo de hospitalización y de agudización de la enfermedad y han demostrado aumentar la supervivencia de este grupo de pacientes (26,27).

1.2. Capacidad de ejercicio en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)

1.2.1. Fisiopatología del ejercicio

Como se ha mencionado previamente, la disnea en esfuerzo es el síntoma predominante en los pacientes con EPID, responsable de la limitación de su capacidad de ejercicio y actividades de la vida diaria, y por lo tanto con un impacto directo en la calidad de vida (10). En conjunto, la disnea de esfuerzo y la intolerancia al ejercicio pueden conducir a la evitación de la actividad física y al decondicionamiento progresivo, lo que agrava aún más las consecuencias funcionales de la EPID. La disnea y la desaturación en esfuerzo en EPID son predominantemente secundarias a alteraciones en el intercambio pulmonar de gases y en la mecánica respiratoria (28).

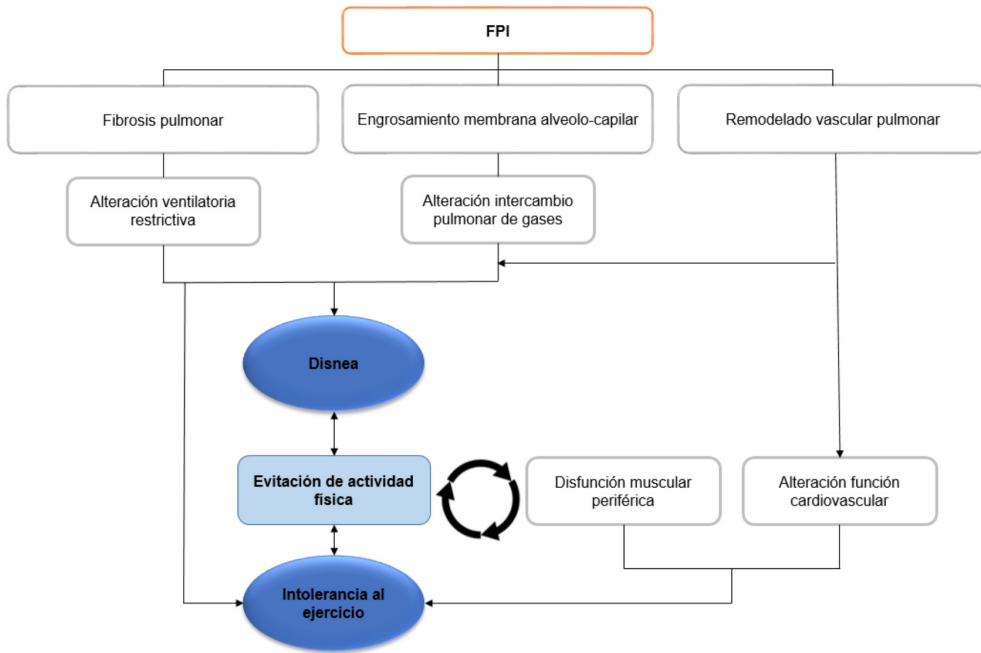


Figura 1. Principales mecanismos fisiopatológicos de la FPI y sus efectos sobre la disnea y la tolerancia al ejercicio. Adaptada de Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. Clin Chest Med. 2019; 40(2):405-420.

1.2.1.1. Mecánica respiratoria

La limitación mecánica respiratoria observada en reposo en los pacientes con EPID, se ve marcadamente deteriorada durante el ejercicio. Al iniciar el esfuerzo, aumentará la V_E , en parte a expensas del V_T , pero debido a los reducidos volúmenes pulmonares de este grupo de pacientes, presentan una capacidad reducida de expandir su V_T durante el ejercicio (<50–60% de la CV máxima), llegando mucho antes a una meseta de V_T (condicionando a su vez un V_E e intensidad de ejercicio reducidas). Esto se refleja en una baja capacidad inspiratoria (IC), un elevado cociente V_T/IC y una meseta precoz en el V_T (10). En este sentido, el bajo V_T impide que se produzca la reducción habitual en esfuerzo del V_D/V_T , reduciendo la eficiencia ventilatoria e incrementando el impulso inspiratorio central (10,28). Por este motivo, el aumento de la FR es el mecanismo

principal para responder a las demandas metabólicas durante el ejercicio en estos pacientes. Este patrón de respiración rápida y superficial en ejercicio es característico en la EPID y tiene como objetivo atenuar el trabajo respiratorio y minimizar la disnea, pero a expensas de un aumento del espacio muerto (V_D/V_T). Es más, a medida que aumenta la ventilación durante el ejercicio, también se incrementa el trabajo respiratorio para superar las altas cargas elásticas; que son secundarias a una respiración con volúmenes cercanos a una TLC ya muy reducida (29). Estas alteraciones ventilatorias causan una disociación entre el impulso inspiratorio central y la capacidad mecánica respiratoria, llamado desacoplamiento neuromecánico (30).

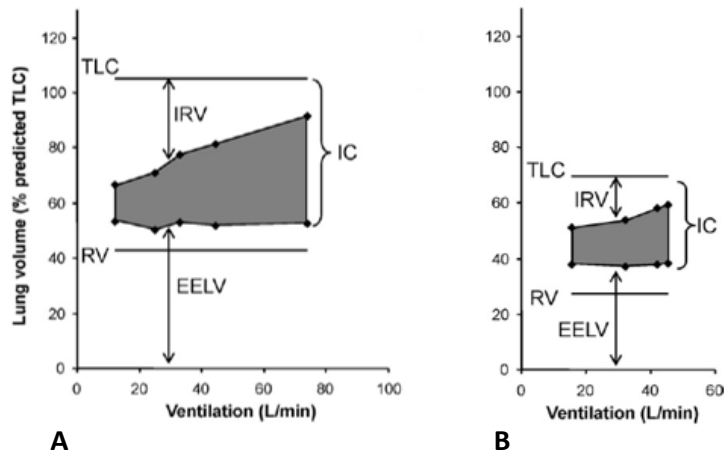


Figura 2. Comportamiento de los volúmenes pulmonares dinámicos y su relación con los estáticos a medida que aumenta la ventilación durante el ejercicio en sujetos sanos (A) y en pacientes con EPID (B). Tomada de O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. Respir Physiol Neurobiol. 2009;167(1):116-32.

Abreviaturas: TLC, capacidad pulmonar total; IRV, volumen de reserva inspiratoria; IC, capacidad inspiratoria; RV, volumen residual; EELV, volumen pulmonar al final de la espiración.

1.2.1.2. Intercambio pulmonar de gases

Aunque la alteración del intercambio pulmonar de gases en EPID está relacionada principalmente con las alteraciones V_A/Q , la limitación de la difusión a través de la interfase alveolo-capilar cobra mayor importancia durante el ejercicio (10).

Por un lado, el consumo de oxígeno (VO_2) corporal aumenta en ejercicio respecto del reposo, requiriendo mayor contenido de oxígeno en sangre para mantener el metabolismo aeróbico (10). Asimismo, aumenta el gasto cardíaco para satisfacer las crecientes demandas metabólicas, lo que condiciona una mayor velocidad de la sangre.

Se añade entonces un factor adicional a la dificultad basal de difusión del oxígeno, la reducción del tiempo de tránsito de los hematíes por la unidad alveolo-capilar. Esta reducción dificulta su captación de oxígeno, incluso con alteraciones ligeras de la interfase alveolo-capilar. Por lo tanto, en la EPID, la sangre venosa mixta, mal oxigenada procedente de los tejidos, llega a áreas pulmonares con pobres relaciones V_A/Q y con una limitación tanto basal como dinámica de la difusión; llevando a una disminución marcada de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) (31). Concretamente, los pacientes con FPI, probablemente con un mayor grado de fibrosis, parecen mostrar un mayor aumento del gradiente AaO_2 durante el ejercicio que aquellos con otras EPID (9).

Tanto las restricciones mecánicas estáticas y dinámicas como la estimulación de los quimiorreceptores periféricos inducida por la hipoxemia estimulan la ventilación alveolar. La consecuente hipocapnia, combinada con una reducida perfusión alveolar, resultan en un característico bajo nivel de CO_2 medido al final de la espiración ($P_{ET}CO_2$) durante el ejercicio (32). Por lo tanto, no es sorprendente que los parámetros de ejercicio que reflejan alteración del intercambio pulmonar de gases, sean predictores pronósticos más relevantes que los del reposo (33,34).

1.2.1.3. Afectación cardiovascular

En sujetos sanos, las resistencias vasculares pulmonares disminuyen para adaptarse al aumento del gasto cardíaco durante el esfuerzo y mitigar el aumento de la presión de la arteria pulmonar. En EPID, la destrucción del lecho capilar impide la reducción de resistencias pulmonares, y además la hipoxemia arterial las aumenta mediante la vasoconstricción pulmonar hipóxica, observándose presiones de la arteria pulmonar > 40 mmHg. Por lo tanto los pacientes con EPID, debido al aumento de la poscarga del ventrículo derecho por la destrucción del lecho capilar pulmonar, la vasoconstricción pulmonar hipóxica y, en algunos casos, la hipertensión pulmonar ya manifiesta tienen limitada su capacidad para aumentar el gasto cardíaco en esfuerzo (10,35). Por este motivo, sumado al decondicionamiento físico, la FC durante el ejercicio submáximo suele ser más alta en pacientes con EPID que en individuos sanos para una determinada intensidad [32]. Esto se traduce en una elevada relación entre el VO_2 y la FC, así como una respuesta anormal en el pulso de O_2 (VO_2/FC). Todo ello se refleja en un volumen sistólico relativamente reducido y una mayor estimulación simpática secundaria a la hipoxemia. A pesar de esto, los pacientes con EPID a menudo terminan el ejercicio antes de alcanzar sus máximos fisiológicos debido a la sensación de disnea intolerable o cansancio en las piernas, resultando en una baja frecuencia cardíaca máxima (36).

1.2.1.4. Disfunción muscular

a) Disfunción muscular periférica

Además de las alteraciones cardiovasculares, de la mecánica pulmonar y del intercambio pulmonar de gases, se reconoce cada vez más que la disfunción del músculo esquelético puede desempeñar un papel importante en la limitación al ejercicio en EPID (37). Se ha descrito disfunción muscular periférica en pacientes con EPID comparado con controles sanos (38–40), pero los mecanismos

implicados en esta disfunción muscular no están claros. Los estudios que han investigado la disfunción muscular periférica en EPID tienen ciertas limitaciones como el sesgo poblacional, que incluyen pacientes con diferentes EPID, en muchos casos con corticoides sistémicos y también la variabilidad de los instrumentos y las variables de medida de la fuerza muscular (41). Diversos estudios señalan que entre los factores que pueden conducir al desarrollo de disfunción muscular periférica en la EPID están la hipoxemia crónica, el estrés oxidativo, la inflamación, las alteraciones nutricionales, el uso de fármacos lesivos para el músculo, y también el decondicionamiento físico por reducida actividad física (41). Además, un círculo vicioso conduciría a un empeoramiento de la capacidad de ejercicio y mayor decondicionamiento en estos pacientes (Figura 1). Estos factores pueden actuar de forma individual o sinérgica y causar atrofia muscular, disfunción mitocondrial, reducción de las fibras musculares de tipo I y aumento de la grasa intramuscular, como sucede en otras enfermedades crónicas. Al igual que en ellas, puede estar reducida la capacidad oxidativa del músculo periférico lo que puede provocar fatiga prematura, y/o malestar en las extremidades inferiores, con disminución de la tolerancia al ejercicio (41). Específicamente, en la FPI se ha descrito una asociación entre la fuerza del cuádriceps y la capacidad de ejercicio medida por prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) (42).

Un buen instrumento no invasivo para aproximar la oxigenación, el flujo sanguíneo y el metabolismo a nivel del músculo periférico es el NIRS (*near-infrared spectroscopy*), que ya ha sido empleado con dicho propósito en pacientes con diversas patologías respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (43). Recientemente se ha ampliado su uso a pacientes con FPI, demostrando una desoxigenación clara de los músculos periféricos en esfuerzo, incluso con bajas cargas de trabajo (44) lo que sugiere una bioenergética deteriorada. También se ha utilizado en enfermos con EPID para medir el efecto muscular de la oxigenoterapia durante el esfuerzo, demostrando que es superior al placebo en mejorar la oxigenación del músculo (45). Este factor podría contribuir a una mejor tolerancia al ejercicio en este grupo de pacientes.

b) Disfunción muscular respiratoria

Los pacientes con EPID presentan un mayor trabajo respiratorio para una determinada V_E y una baja eficiencia ventilatoria en comparación con los sujetos sanos. Ambos factores suponen una carga significativa para la musculatura respiratoria, que aumenta aún más durante el ejercicio (32). Estos músculos son también esqueléticos, aunque sus funciones principales sean generar las presiones que condicionan la ventilación. Aunque la mayoría de los estudios en EPID han observado que la fuerza de los músculos respiratorios está relativamente conservada (46,47), y que las propiedades mecánicas de la caja torácica se mantienen relativamente estables a lo largo de la enfermedad, hay algún trabajo que sugiere que estos pacientes pueden presentar diferencias en el impulso respiratorio (*drive*) y la actividad real de la musculatura inspiratoria, todo ello evaluado por estimulación electromagnética y comparado con sujetos sanos. Esto traduciría una alteración de capacidad de generación de fuerza diafragmática (48).

Por otro lado, otro estudio demostró que los pacientes con EPID tenían una menor movilidad y grosor diafragmáticos durante la inspiración comparado con sujetos sanos. Estas alteraciones se correlacionaron con la disnea, calidad de vida, distancia en la prueba de la marcha de los seis minutos (PM6M) y desaturación en esfuerzo (49). Dos estudios recientes en pacientes con FPI midieron la masa de los músculos respiratorios por TCAR. En el primero, Moon *et al.* encontraron correlaciones con el índice GAP y con la mortalidad (50), mientras que en el segundo Ebihara *et al.* encontraron correlaciones con la fuerza muscular periférica y también con la función pulmonar, distancia en la PM6M, disnea y la calidad de vida (51). Asimismo, la hipoxemia, malnutrición, la inflamación y la inactividad física que presentan estos pacientes, podría llevar a un decondicionamiento físico sobre todo en pacientes con enfermedad grave, que podría afectar de forma negativa a la musculatura respiratoria e influir en la movilidad diafragmática (49).

Podría suceder que la combinación de todas estas alteraciones, incluyendo la mecánica respiratoria, la ventilación excesiva, el aumento del trabajo respiratorio, la hipoxemia, malnutrición, decondicionamiento, etc., llevaran a algunos pacientes con EPID a una sobrecarga crónica de los músculos respiratorios con consecuente debilidad y fatiga después de un esfuerzo físico. Faltan sin embargo estudios que hayan evaluado la resistencia de los músculos respiratorios o su fatigabilidad en las EPID.

1.2.2. Medidas de la capacidad de ejercicio

La evaluación de la capacidad de ejercicio en pacientes con EPID aporta información sobre su clase funcional, respuesta cardiovascular y si existe desaturación al esfuerzo; ofreciendo datos objetivos con valor pronóstico y guiando al clínico en el inicio y ajuste de la oxigenoterapia en esfuerzo (52). En la actualidad, para evaluar la capacidad de ejercicio en EPID, la exploración más utilizada es la PM6M por su facilidad de realización, reproducibilidad y disponibilidad, aunque el *gold standard* sigue siendo la PECP.

1.2.2.1. Prueba de la marcha de los seis minutos

La PM6M es una prueba de esfuerzo submáxima que refleja el nivel de intensidad de ejercicio que realizan los pacientes en su vida diaria (53). Parámetros como la distancia caminada y los niveles de SpO₂ en la PM6M se correlacionan en la EPID con diferentes variables clínicas con valor pronóstico (FVC y la DL_{CO}) y con cambios en ellas. Por todo ello, la PM6M se considera un buen predictor de morbilidad y mortalidad en FPI y sus parámetros son *outcomes* utilizados para evaluar respuesta a diferentes intervenciones (54). En esta dirección, du Bois *et al.* evidenciaron que una distancia caminada inferior a 250 metros se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad con un HR de 2.12 (95% CI 1,15–3,92) y que un descenso de la distancia de 50 metros a las 24 semanas triplicaba ese riesgo (55). Recientemente, su uso se ha extendido también como

endpoint en diferentes ensayos clínicos, tanto de fármacos antifibróticos como de oxigenoterapia y respuesta a la rehabilitación.

Como se ha comentado con anterioridad, la desaturación en esfuerzo es un importante factor pronóstico en EPID y se asocia con la disnea y la reducción de la capacidad de ejercicio en este grupo de pacientes. Actualmente las recomendaciones aconsejan por lo tanto el inicio de la oxigenoterapia domiciliaria con una PaO_2 basal inferior a 60 mm Hg y con una saturación inferior a 90% en la PM6M (56). Por este motivo la PM6M es la prueba utilizada para evaluar la suplementación de oxígeno en esfuerzo en EPID.

1.2.2.2. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

En los últimos años ha habido un incremento en la realización de la PECP en la práctica clínica. Sus utilidades principales son evaluar objetivamente la tolerancia al ejercicio, dilucidar las causas de la disnea y evaluar la desaturación en esfuerzo (36).

Actualmente es el *gold standard* para la evaluación de la tolerancia al ejercicio y ofrece información del papel que juegan los diferentes compartimentos: cardiovascular, respiratorio y musculo-esquelético en la limitación al ejercicio. Nos ofrece información de diferentes parámetros ventilatorios y de intercambio pulmonar de gases (VO_2 , V_T , V_E) así como presión arterial y SpO_2 .

La PECP puede ser incremental o a carga constante. Durante la PECP incremental se produce un incremento progresivo de la carga de trabajo que debe realizar el paciente hasta que éste interrumpe la prueba por fatiga respiratoria o muscular. Su uso normalmente está centrado en la evaluación de la capacidad máxima de ejercicio del sujeto y para establecer cuáles son los mecanismos de la limitación al ejercicio.

Por otro lado, en la PECP a carga constante, la carga de trabajo es fija (75-80% de la carga máxima tolerada por el paciente), y se interrumpe también, por fatiga respiratoria o muscular del paciente. Se usa normalmente para monitorizar la evolución de la enfermedad y determinar la respuesta a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (8). Para ello, se requiere conocer la magnitud de cambio que sería estadísticamente significativa (*minimal important difference*; MID) y que conllevaría un cambio en la estrategia terapéutica. Uno de los *outcomes* más utilizados para evaluar respuestas a intervenciones durante la PECP es el *endurance time* o tiempo límite de resistencia (Tlim). Éste se define por el punto en el cual el paciente no es capaz de mantener una velocidad de 60 rpm con el cicloergómetro pese a una estimulación activa, y suele medirse en segundos.

Los estudios más recientes sugieren que es necesario un cambio medio del Tlim mayor o igual al 33% o un incremento de más de 100 segundos para considerar el resultado de una intervención como significativo (57).

Asimismo, la tolerancia al ejercicio medida por la PECP se ha convertido también en un buen predictor pronóstico en EPID. Un VO_2 pico $<8.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ se asoció un riesgo aumentado de mortalidad (HR 3,24), ajustado por sexo, edad, tabaquismo, FVC y DL_{CO} (58). En un grupo de pacientes con EPID en lista de trasplante pulmonar, el la carga máxima de trabajo (WR_{max}), la SpO_2 mínima en la PECP y la FVC fueron factores predictores de mortalidad al año o de necesidad de trasplante (59).

Finalmente, la PECP puede ser de utilidad en detectar comorbilidades como la hipertensión pulmonar (HTP), dado que estos enfermos presentan durante la prueba menor presión parcial de CO_2 exhalado al final del V_T ($P_{ET}CO_2$) en la PECP incremental comparado con los pacientes sin HTP (60).

1.2.2.3. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en EPID

La típica respuesta en la PECP en los pacientes con EPID se caracteriza por un VO_2 pico y carga de trabajo disminuidos, con un umbral anaeróbico generalmente precoz y un deterioro de la hipoxemia en esfuerzo. A continuación, se detallan los diferentes parámetros ventilatorios que se miden durante la realización de una PECP y se realiza una comparación entre el sujeto sano y el sujeto con EPID. Brevemente, en el pico de ejercicio los hallazgos típicos en pacientes con EPID incluyen una frecuencia respiratoria elevada (>50 rpm), una V_E alta, una falta de reducción de V_D/V_T , desaturación de oxígeno y $V_E/V\text{CO}_2$ elevado (8).

	Sano	EPID	Causa
VO₂pico (L/min)	≥ 85%	< 85%	Hipoxia, limitación ventilatoria, desacondicionamiento
WRmax (watts)	≥ 85%	< 85%	Hipoxia, limitación ventilatoria, desacondicionamiento
FC (lpm)	≥ 85%	< 85%	Hipoxia, limitación ventilatoria, desacondicionamiento
SpO₂ (%)	Normal	Reducida	Aumento gradiente V/Q, limitación de la difusión, shunt, reducción concentración venosa de O ₂
FR (rpm)	< 50	>50	Aumento carga muscular, estimulación mecanoreceptores periféricos
V_T (L)	Aumentado	Reducido	Reducción <i>compliance</i> pulmonar
V_E (L/min)	50-80% del MVV	>90% del MVV	Limitación ventilatoria en ejercicio
V_D/V_T	Reducido	Sin cambios o aumentado	Aumento gradiente V/Q, respiración rápida y superficial
V_E/VCO₂	25-35	> 35	Aumento gradiente V/Q
Umbral anaeróbico (L/min)	> 45% del VO ₂ pico	< 45% del VO ₂ pico	Hipoxia, hipertensión pulmonar

Tabla 2. Parámetros de la PECP en ejercicio máximo en EPID comparado con sujetos sanos. Adaptado de Bonini *et al.* Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017; 26:160099

Abreviaturas: VO₂pico, consumo pico de oxígeno; WRmax, máxima carga de trabajo; FC, frecuencia cardiaca; SpO₂, saturación periférica de oxígeno; FR, frecuencia respiratoria; V_T, volumen corriente; V_E, ventilación/minuto; V_D, espacio muerto; MVV, máxima ventilación voluntaria; V, ventilación; Q, perfusión.

1.2.3. Medidas para mejorar la tolerancia al ejercicio

1.2.3.1. Oxigenoterapia

Existe escasa evidencia sólida sobre el uso de oxigenoterapia en EPID. Las recomendaciones actuales sugieren su uso en pacientes con EPID con hipoxemia en reposo ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), al menos durante 15 horas al día (61). Pero hay una ausencia de ensayos clínicos centrados en pacientes con hipoxemia en reposo y las recomendaciones internacionales se basan en los datos obtenidos en la EPOC y en opiniones de expertos de diferentes sociedades científicas (62).

La hipoxemia en esfuerzo está presente en un elevado porcentaje de pacientes con EPID y se asocia a un aumento de la mortalidad (63). En los últimos años, varios estudios sugieren que la oxigenoterapia en esfuerzo puede aumentar la tolerancia al ejercicio, la disnea, así como la calidad de vida y por lo tanto se recomienda su uso en EPID con SpO_2 inferiores a 88% durante la PM6M (56,62).

En el ensayo clínico *crossover* AmbOx, realizado en pacientes con EPID fibrótica y $\text{SpO}_2 < 88\%$ en la PM6M, se aleatorizaron los pacientes a recibir oxigenoterapia *versus* placebo durante dos semanas. Aquellos que recibieron oxigenoterapia presentaron menor disnea y mayor puntuación en el cuestionario King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD), así como una mayor distancia caminada, mejoría de la SpO_2 y menor tiempo de recuperación de SpO_2 durante la PM6M comparado con placebo (22). Asimismo, en otros estudios posteriores la oxigenoterapia ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, incrementar el Tlim, reducir la desaturación en esfuerzo y la disnea (21,64), e incluso mejorar la oxigenación y el metabolismo a nivel musculoesquelético en pacientes con FPI (45).

Sin embargo, los dispositivos de oxigenoterapia presentan ciertas limitaciones, mayormente para conseguir unos correctos niveles de oxigenación en esfuerzo (65). Las necesidades de flujo de oxígeno en esfuerzo son mayores en sujetos con EPID que en aquellos con EPOC debido a la magnitud de la hipoxemia en esfuerzo (31) y es primordial asegurar que se prescriban dispositivos de oxigenoterapia con la capacidad de flujo adecuada en función de las necesidades del paciente.

La oxigenoterapia de alto flujo (OAF), se ha utilizado principalmente para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (66). Este sistema proporciona flujos elevados de hasta 60 L/min asociados a humidificación (66) consiguiendo fracciones inspiratorias de oxígeno elevadas ($F_{I}O_2$) (67) y produciendo mayor beneficio fisiológico comparado con los dispositivos de oxigenoterapia convencional (OC) (68). Pero su utilidad se ha visto ampliada recientemente en el marco de estudios clínicos, para evaluar la tolerancia al ejercicio. En pacientes con EPOC y obstrucción grave, la OAF ha demostrado mejorar el Tlim y la SpO_2 durante el ejercicio comparado con la OC (68).

En EPID fibróticas y desaturación en esfuerzo, Suzuki *et al.* realizaron un estudio donde se realizó una PECP a carga constante con OAF y con OC (mascarilla Venturi) con $F_{I}O_2$ de 0,5 y la compararon con una PECP basal. La mayoría de los pacientes presentaron una buena respuesta al tratamiento con oxigenoterapia (OAF y Mascarilla Venturi) comparado con el test basal (medida por Tlim), pero sin ser las diferencias estadísticamente significativas entre los dos dispositivos. Tampoco encontraron diferencias en la SpO_2 , FC y escala de Borg (disnea y fatiga) (69). Al realizar un análisis *post-hoc* identificaron a un subgrupo de pacientes con mejor respuesta a la OAF que a la OC, siendo el porcentaje de pacientes con FPI ligeramente más elevado que en el grupo de no respondedores.

En la misma dirección, recientemente se ha realizado otro estudio en pacientes con EPID grave, en el que se realizaron 3 PECP a carga constante en diferentes condiciones respiratorias: aire ambiente, suplementación de oxígeno (4 L/min) y OAF ($F_{I}O_2$ 0,5, 30–50 L/min). El T_{lim} fue significativamente mayor con OAF, en comparación con O_2 y aire ambiente. La desaturación fue también menor con OAF comparado con O_2 y aire ambiente a lo largo de la PECP pero tampoco lograron encontrar diferencias en cuanto a síntomas (disnea y fatiga de piernas) al final de la prueba entre los diferentes grupos (70).

Hasta la fecha, no hay estudios publicados centrados en la evaluación del impacto de la OAF durante el ejercicio en pacientes con FPI.

Primer autor [ref.]	Población de estudio	Dispositivo de oxigenoterapia	Outcomes
Dowman (21)	FPI sin hipoxemia basal (n=11)	Oxigenoterapia vs. aire comprimido	Mejoría del Tlim, disnea, SpO ₂ y niveles de xantinas
Arizono (64)	FPI con SpO ₂ <90% en PM6M (n=72)	Oxigenoterapia vs. placebo	Mejoría del Tlim, SpO ₂ mínima, disnea y fatiga en piernas
Dipla (45)	FPI con SpO ₂ <89% en PM6M y SpO ₂ <90% en PECP (n=13)	Oxigenoterapia vs. aire comprimido	Mejoría SpO ₂ , disnea, Tlim, oxigenación cerebral y muscular
Edvardsen (71)	EPID con oxigenoterapia domiciliaria (n=24)	Oxymizer vs. oxigenoterapia convencional	Mejoría del Tlim y de la SpO ₂ en isotiempo.
Suzuki (69)	EPID fibróticas con SpO ₂ <88% en PECP (n=20)	Oxigenoterapia convencional (VMK 50%) vs. OAF (F _I O ₂ 50%)	No mejoría en Tlim, SpO ₂ , FC, disnea ni fatiga en piernas
Chikhanie (70)	EPID fibróticas (n=25)	Aire ambiente vs. Oxigenoterapia convencional (4 L/min) vs. OAF (F _I O ₂ 50%)	Mejoría del Tlim, desaturación, disnea y fatiga en piernas, StO ₂

Tabla 3. Estudios publicados sobre el impacto de la oxigenoterapia en PECP en EPID.

Abreviaturas: FPI, fibrosis pulmonar idiopática; EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa; SpO₂, saturación periférica de oxígeno; F_IO₂, fracción inspiratoria de O₂; PM6M, prueba de la marcha de los seis minutos; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; OAF, oxigenoterapia de alto flujo; Tlim, tiempo límite de resistencia; FC, frecuencia cardíaca; StO₂, saturación muscular periférica de oxígeno.

1.2.3.2. Rehabilitación Respiratoria

De los estudios publicados sobre RR en EPID, se desprende que se obtiene un incremento en la capacidad de ejercicio (distancia caminada en la PM6M y Tlim en la PECP), una mejoría en calidad de vida y en la disnea (23). Además los beneficios se mantienen hasta 12 meses después del inicio de los programas (72). Sin embargo, el efecto de la RR en supervivencia largo plazo o en cambios en el estilo de vida y en sedentarismo es incierto en este grupo de pacientes.

En relación a estos estudios hay que destacar el escaso número de participantes, la heterogeneidad de los programas y de la población incluida. En este sentido, faltan estudios en pacientes más graves con importante desaturación en esfuerzo y en pacientes con FPI (23). El aporte de oxígeno durante la RR en EPID se recomienda principalmente en aquellos pacientes que presentan desaturación en esfuerzo, dado que la oxigenoterapia puede mejorar la tolerancia al ejercicio y la disnea. En la práctica clínica, la $F_{I}O_2$ y la interfase a utilizar suele ser la que permite mantener saturaciones por encima de 90% y le genere al paciente una mayor comodidad. A día de hoy, hay pocos estudios publicados que hayan evaluado el impacto de la oxigenoterapia en la RR. El estudio HOPE-IPF que evaluará la administración de elevados niveles de oxígeno durante un programa de RR en pacientes con FPI probablemente nos aporte evidencia relevante sobre el uso de la oxigenoterapia en esta dirección (73).

1.3. Actividad física

1.3.1. Definiciones

Se define **actividad física** como cualquier movimiento corporal producido por la contracción de la musculatura esquelética, que produce un aumento del gasto de energía (74). Suele clasificarse en función de su intensidad, frecuencia, duración y modalidad. Hay que diferenciarla del **ejercicio físico**, que es una actividad física planificada, estructurada y repetitiva con el propósito de mantener o mejorar la condición física, el rendimiento físico o la salud; y de la **capacidad de ejercicio** que es el máximo esfuerzo físico que un sujeto es capaz de mantener, y como hemos mencionado previamente su evaluación se realiza bajo supervisión, con equipamiento específico y mediante la realización de la PM6M o la PECP (75,76)

1.3.2. Evaluación de la actividad física

La actividad física diaria se puede medir de manera subjetiva u objetiva. La evaluación subjetiva de la actividad física se realiza mediante cuestionarios, que nos dan información sobre la cantidad, el tipo, la intensidad, los síntomas y las limitaciones en las actividades de la vida diaria (77). Se utilizan ampliamente a nivel clínico y en estudios científicos dada su simplicidad y bajo coste pero son imprecisos y con una elevada variabilidad interindividual para la monitorización en el tiempo de cambios en actividad física (75). Los datos recogidos de los cuestionarios pueden ser inexactos, especialmente en poblaciones con actividad de baja intensidad y con los cuestionarios largos (78). De los cuestionarios disponibles, el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) es uno de los más utilizados, ha sido validado en español y se ha utilizado en población sana y en sujetos con enfermedad respiratoria crónica como la EPOC y las EPID (79).

Para medir de forma objetiva la actividad física se utilizan sensores de movimiento, entre los que se incluyen el acelerómetro, el podómetro y más recientemente los *smartphones*. Los acelerómetros son dispositivos electrónicos, portátiles, livianos y fáciles de utilizar, que detectan la aceleración producida por el movimiento del individuo en distintos ejes. A diferencia de los podómetros que solamente ofrecen información del número de pasos, los acelerómetros aportan información sobre el tiempo transcurrido en diferentes niveles de intensidad de la actividad física, del número de pasos y hacen una estimación del gasto energético (78). Asimismo, tienen una mayor capacidad para la detección de niveles de actividad física de baja intensidad por lo que están especialmente indicados en las enfermedades respiratorias crónicas. Su validez y fiabilidad está demostrada en la EPOC y en EPID (75,77). Entre las desventajas de estos dispositivos, hay que destacar la dificultad para medir movimientos no deambulatorios, y la imposibilidad de ofrecer los datos de actividad en tiempo real (78).

La actividad física puede variar diariamente en los sujetos, motivo por el cual es necesaria su medida a lo largo de varios días. Para que los datos sean válidos e interpretables se recomienda su medida durante un mínimo de 3-7 días y durante un mínimo de 10 horas diarias (80,81), sobre todo en los estudios longitudinales (77). Es recomendable que la medida incluya días laborables, así como fines de semana.

Se miden diferentes parámetros para determinar la intensidad, la frecuencia y la duración de la actividad física.

1.3.2.1. Pasos al día

Número de pasos que realiza un sujeto a lo largo del día. Es uno de los parámetros más utilizados para describir la actividad física porque es fácil de medir con diferentes dispositivos. Se ha usado su medida para clasificar estilos de vida de sedentarios a muy activos (82) y está establecida también la diferencia mínima importante para evaluar cambios de actividad física o respuesta a una intervención en algunas enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC (83).

1.3.2.2. METS (equivalente metabólico)

El MET o equivalente metabólico de una tarea, es una medida fisiológica que expresa la intensidad de actividades físicas. Un MET es la energía equivalente gastada por un individuo mientras está sentado en reposo (84). Los múltiplos de este equivalente van de 1 (reposo) a 18 METs (correr a 11 millas/hora) y se utilizan para clasificar la intensidad de la actividad física (85) (Tabla 4).

< 3 METS	Actividad física de intensidad ligera
3-6 METS	Actividad física de intensidad moderada
>6 METS	Actividad física de intensidad vigorosa

Tabla 4. Intensidad de la actividad física por equivalentes metabólicos.

Abreviaturas: METS, equivalentes metabólicos.

Las guías de actividad física de la organización mundial de la salud (OMS) recomiendan al menos la realización de 150 a 300 minutos a la semana de actividad física de moderada a elevada intensidad (>3 METS) para adultos sanos (86) e incluso con enfermedades crónicas (84).

1.3.2.3. Tiempo sedentario

Las guías de la OMS de 2020, definen el tiempo sedentario como cualquier comportamiento en vigilia caracterizado por un gasto de energía igual o menor a 1.5 METS mientras está sentado, reclinado o acostado (84).

1.3.2.4. Nivel de actividad física (PAL)

El nivel de actividad física es un índice que se calcula de la división del gasto energético total por el gasto metabólico basal (87). Este parámetro presenta buena correlación con el gasto energético y se ha utilizado en diferentes estudios de actividad física en enfermedades respiratorias crónicas (88,89) (Tabla 5).

PAL < 1,4	Sujeto inactivo
PAL 1,40-1,69	Sujeto sedentario
PAL 1,70 -1,99	Sujeto activo

Tabla 5. Categorización del nivel de actividad física (PAL).

1.3.3. Actividad física en enfermedades respiratorias crónicas

La investigación en el ámbito de la actividad física está muy consolidada en otras enfermedades respiratorias más prevalentes como la EPOC (90). En este sentido, tanto las características como los determinantes y los efectos de la actividad física se han estudiado con detalle en esta enfermedad (90). Brevemente, en la EPOC la actividad física se ve reducida desde estadios iniciales

de la enfermedad y se ve influida tanto por factores clínicos y funcionales como psicosociales y ambientales (89,91,92). Un menor nivel de actividad física se relaciona con una mayor obstrucción al flujo aéreo e hiperinsuflación dinámica (93), menor capacidad de ejercicio, y con un mayor número de hospitalizaciones y mortalidad (77,94–96). Además, hay numerosos estudios que han investigado los cambios longitudinales de actividad física y sus determinantes en estos pacientes (97,98).

1.3.4. Actividad física en FPI

1.3.4.1. Características de la actividad física

En uno de los primeros trabajos publicados de actividad física medida con acelerómetro en EPID, se estudiaron 50 pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas fibróticas (29 con FPI) y, respecto a los controles sanos, estos pacientes tuvieron una menor duración de actividad física >2.5 METs, y también una reducción del 65% y 45% en número de pasos/día y del gasto energético >2.5 METs al día, respectivamente (99). En un estudio posterior, en 31 pacientes con FPI, Nishiyama *et al.* reportaron hallazgos similares, y específicamente un incremento del tiempo sedentario y un menor tiempo de actividad física de baja intensidad que los controles sanos (100). En un trabajo reciente en 111 pacientes con EPID fibróticas, Hur *et al.*, no encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el número de pasos diarios ni en el tiempo de actividad moderada-vigorosa entre el grupo de 39 pacientes con FPI y el de EPID no-FPI (101).

1.3.4.2. Predictores de actividad física

La actividad física viene determinada por una compleja interacción de factores fisiológicos, clínicos psicológicos y socioambientales. La mayoría de los estudios que analizan su relación con variables fisiológicas y clínicas en

pacientes con FPI son de tipo transversal, lo que no permite definir si estas variables determinan o contribuyen a una reducida actividad física o bien son una consecuencia de esta (99,100,102,103).

Se ha reportado en varios estudios que la capacidad de ejercicio, medida como distancia recorrida en la PM6M, es un fuerte predictor de la actividad física habitual de los pacientes con FPI, independiente de la función pulmonar (102,103). Sin embargo, la relación entre una peor función pulmonar y una menor actividad física es más controvertida. Nishiyama *et al.* observaron correlaciones moderadas entre el número de pasos diarios y la función pulmonar (FVC, DLco) (100) y Bahmer *et al.* reportaron asociaciones significativas después del ajuste por factores de confusión (103). Por el contrario, Nakayama *et al.* no pudieron demostrar una correlación significativa entre la actividad física y la función pulmonar en 31 pacientes con FPI, con una función pulmonar relativamente preservada (102).

Por otro lado, el papel de las variables fisiológicas como la fuerza muscular respiratoria y periférica en la actividad física de los pacientes con FPI, bien documentado en otras enfermedades respiratorias crónicas, está por definir.

La información publicada sobre la relación entre la actividad física y los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con FPI es escasa. En 48 pacientes con FPI, Bahmer *et al.* reportaron que un mayor grado de disnea, puntuaciones más altas en cuestionario de fatiga y peores puntuaciones en la dimensión física del cuestionario genérico SF-12 eran predictores independientes de una reducida actividad física (103).

La influencia del estado psicológico en la actividad física, no se ha estudiado con detalle en pacientes con FPI. Recientemente, Hur *et al.* investigaron la contribución de los síntomas depresivos y de ansiedad en el nivel de actividad física en una cohorte de 111 EPID fibróticas, que incluyó 39 pacientes con FPI.

En el modelo multivariado que incluyó edad, tabaquismo, FVC %ref. y DL_{CO} %ref. observaron una tendencia a la significación estadística en la asociación entre síntomas depresivos y número de pasos diarios, y no encontraron relación con el tiempo en actividad vigorosa (101).

Otros factores relacionados con el pronóstico de la FPI, como unos niveles séricos de KL-6 más elevados y una mayor extensión de la fibrosis por TCAR se han asociado con actividad física reducida en pacientes con FPI (102).

Primer autor [ref.]	Pacientes (n) Características basales	VARIABLES de actividad física	Covariables	Principales resultados
Nakayama (102)	n=31 68,3 años 71% hombres IMC: 24,2 kg/m ² FVC: 88,7% ref. DL _{CO} : 78,8% ref. DPM6M: 436 m	Número de p/d 6520 AFI, AFm, Afv: 611,2/20,6/5,9 min/día GE (total/ actividad): 1804/167,7 Kcal/ día	Edad, sexo, IMC Disnea (mMRC) DPM6M Extensión fibrosis TCAR Niveles séricos KL-6	Asociación de disnea, DPM6M, extensión de la fibrosis, y los niveles séricos de KL-6 con alguna de las variables de AF
Bahmer (103)	n=48 67,1 años 75% hombres 83,3% antifibrótico IMC: 27,9 kg/m ² FVC: 75,4% ref. DL _{CO} : 43,1% ref. DPM6M: 355 m	Número de p/d: 5017 Afmv: 90,43 min PAL: 1,46	Edad, sexo, IMC FVC, DL _{CO} DPM6M Disnea (mMRC) Fatiga (MFI-20) QoL (SF-12 y SGRQ)	Asociación de disnea, fatiga y QoL (dominio físico del SF-12) y de la DPM6M con p/d, independiente de la función pulmonar (FVC o DL _{CO})
Nishiyama (100)	n=31 72,3 años 74% hombres IMC: 23,1 kg/m ² FVC: 73,8% ref. DL _{CO} : 61% ref. DPM6M: 410 m	Número de p/d 2728 AFI, AFm, Afv: 5,4/1,3/0 (% día) Tiempo sedentario: 93,2 (%día) GE en actividad: 133 Kcal/día	Edad IMC FVC, DL _{CO} , PaO ₂ DPM6M, SpO ₂ mínima, disnea (Borg) QoL (SGRQ) Ansiedad y depresión (HADS)	Correlaciones significativas de p/día con función pulmonar, PaO ₂ y DPM6M; GE en actividad además con IMC y tiempo sedentario además con edad e IMC

Tabla 6. Estudios sobre predictores de actividad física en pacientes con FPI.

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; DL_{CO}, capacidad de difusión del monóxido de carbono; DPM6M, distancia caminada en la prueba de la marcha de los seis minutos; p/d, pasos al día; m, metros; min, minutos; Gasto energético, GE; PAL, nivel de actividad física; AF, actividad física; AFI, leve; AFm, moderada; Afv, vigorosa; QoL, calidad de vida; SGRQ, cuestionario respiratorio de St. George; HADS, escala hospitalaria de ansiedad y depresión; mMRC, modified medical research council; SF-12, cuestionario de salud short-form 12; MFI-20, multidimensional fatigue inventory-20.

1.3.4.3. Cambios longitudinales en actividad física

Dos estudios previos centrados en FPI destacaron cambios longitudinales significativos en actividad física en estos pacientes (Tabla 7). En el estudio de Bahmer *et al.*, los 23 supervivientes de una cohorte inicial de 46 pacientes, presentaron una disminución de casi el 50% del número de pasos diarios a los 3 años de la valoración inicial. Sin embargo, los autores no investigaron otros descriptores de actividad física como la intensidad o el tiempo sedentario (104). Prasad *et al.*, observaron un declive de pasos a los 12 meses mucho menor que en el estudio de Bahmer *et al.*, y no detectaron cambios en el tiempo de actividad moderada-vigorosa o sedentario. La inclusión de candidatos a trasplante de pulmón, y su participación en programas de rehabilitación podría haber influido en estos resultados (105). En el estudio de Hur *et al.*, mencionado anteriormente, el número de pasos a los 6 meses de seguimiento fue significativamente menor en los pacientes con FPI que en los pacientes con EPID no-FPI (101).

Otro aspecto interesante que se deriva de estos estudios, es que el declive en actividad física, o no se acompañó de cambios significativos en otros parámetros pronósticos, como la FVC o la distancia en la PM6M (102), o como en el estudio de Prasad *et al.* (102), el declive en pasos/día fue mayor que el de la función pulmonar, y se observó una correlación de débil-moderada con los cambios de la FVC y de la distancia en la PM6M.

Primer autor [ref.]	Pacientes (incluidos/seguidos) Características	Variables de actividad física Tiempo de seguimiento	Declive actividad física
Bahmer (104)	n=46/n=23* 65,8 años 69% hombres 92% antifibrótico IMC: 28,2 Kg/m ² FVC: 85% ref. DL _{co} : 48,7% ref. DPM6M: 415 metros	Número de p/d: 6606 3 años	-973 (743) p/d al año (-48.3% a los 3 años respecto basal)
Prasad (105)	n=54/n=37 68 años 69% hombres 59% antifibrótico IMC: 29,4 Kg/m ² FVC: 69,9% ref. DL _{co} : 46% ref. DPM6M: 434 metros	p/d: 3887 GE (total/ en actividad): 9410/2444 kJ Duración AF: 178 min/día Tiempo sedentario: 1243 min/día Tiempo AFmv: 17,4 min/día 1 año	-645 (260) p/d al año (-17% respecto basal) - 486 (188) kJ al día/año
Hur (101)	n=111 (39 FPI) / n=91 (32 FPI) 70 años 62% hombres IMC: 29 Kg/m ² FVC: 77% ref. DL _{co} : 51% ref.	p/d (mediana): 3853 Tiempo en AFmv: 87 min/semana 6 meses	- 569 (-1539 a 59) p/d a los 6 meses

Tabla 7. Estudios sobre cambios longitudinales en actividad física (medida con acelerómetro) en pacientes con FPI.

*características de los 23 pacientes seguidos.

#El declive de actividad física se expresa en media (desviación estándar) y en mediana (rango intercuartílico).

Abreviaturas: AF, actividad física; IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; DL_{co}, capacidad de difusión del monóxido de carbono; DPM6M: distancia caminada en la prueba de la marcha de seis minutos; p/d, pasos al día; GE, gasto energético; AFmv, actividad física moderada-vigorosa.

1.3.4.4. Actividad física y pronóstico de la FPI

Existe información controvertida sobre el impacto de la actividad física en mortalidad o progresión en pacientes con FPI. Uno de los primeros estudios que investigó este aspecto fue el de Nishiyama *et al.* (100), los cuales reportaron que una menor actividad física, expresada como gasto energético en actividad, se asoció a una menor supervivencia con un tiempo medio de seguimiento de 2,7 años. En el estudio prospectivo de Bahmer *et al.* un menor número de pasos al día se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a los 3 años (tras ajustar por edad, sexo y tratamiento antifibrótico), pero no al incorporar en el modelo multivariado la función pulmonar (FVC o DL_{CO}) (104). Con un mayor número de pacientes con FPI y reclutados en el momento del diagnóstico (n=87), Shingai *et al.* demostraron que el número de pasos diarios era un buen predictor de la mortalidad por todas las causas a 1 año, incluso después de ajustar por la distancia caminada en la PM6M e índice GAP, pero no a los 2 y 3 años. Estos autores establecieron un punto de corte de 3.473 pasos al día que discriminó entre supervivientes y no supervivientes (106). Hasta la fecha, el único estudio que ha estudiado la relación entre los cambios de actividad física y mortalidad es el de Prasad *et al.*, pero ni el recuento de pasos diarios iniciales ni su declive en los siguientes 12 meses se asociaron con supervivencia a largo plazo (105).

2

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La FPI es una enfermedad grave y de mal pronóstico, que tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y les limita la capacidad de ejercicio y las actividades de la vida diaria. En los últimos años, ha habido avances importantes en el diagnóstico y tratamiento farmacológico de la FPI, que contrasta con la escasa investigación de aspectos muy relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas como la capacidad de ejercicio y la actividad física habitual. Estudiar los predictores y cambios evolutivos de la actividad física en FPI contribuirá a incrementar el conocimiento sobre esta enfermedad. Por otro lado, quedan por definir las mejores estrategias para mejorar la capacidad de ejercicio en estos pacientes, siendo la oxigenoterapia uno de los puntos clave. En este sentido, establecer si la OAF puede mejorar la capacidad de ejercicio puede tener una aplicabilidad directa en programas de rehabilitación para los pacientes con FPI.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Profundizar en el estudio de la actividad física habitual de pacientes con FPI; en concreto, investigar las características, los predictores y los cambios evolutivos de la actividad física y su influencia en la evolución de la FPI. Además, evaluar el impacto de la oxigenoterapia de alto flujo en la tolerancia al ejercicio de los pacientes con FPI estable.

3.2. Objetivos específicos

Objetivo 1:

Objetivo primario:

- Comparar el efecto de la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) vs. la oxigenoterapia convencional (OC) en el tiempo límite de resistencia (T_{lim}) de pacientes con FPI estable.

Objetivo secundario:

- Comparar el efecto de la OAF vs. la OC en la saturación muscular periférica de oxígeno (StO_2) y en los síntomas (disnea y fatiga en miembros inferiores) durante el esfuerzo.

Artículo 1:

Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial

Objetivo 2:

Objetivos primarios:

- Investigar la relación entre la actividad física y una amplia gama de variables (función pulmonar, capacidad de ejercicio, fuerza muscular, disnea, factores psicológicos y calidad de vida) en pacientes con FPI.
- Evaluar cambios longitudinales en la actividad física a los 12 meses.

Objetivo secundario:

- Investigar el impacto de los cambios de actividad física en la supervivencia libre de progresión.

Artículo 2:

Predictors and changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis



MÉTODOS

4. MÉTODOS

Los métodos utilizados en los dos estudios se mencionan detalladamente en los artículos correspondientes.



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Manuscrito 1

Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial.

Badenes-Bonet D, Cejudo P, Rodó-Pin A, Martín-Ontiyuelo C, Chalela R, Rodríguez-Portal JA, Vázquez-Sánchez R, Gea J, Duran X, Caguana OA, Rodríguez-Chiaradia DA, Balcells E.

BMC Pulm Med 2021;21 (1):355.

RESEARCH

Open Access



Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial

Diana Badenes-Bonet^{1,2,5}, Pilar Cejudo^{4,6,7}, Anna Rodó-Pin¹, Clara Martín-Ontiyuelo^{1,2,5}, Roberto Chalela^{1,2,5}, Jose Antonio Rodríguez-Portal^{4,6,7}, Rosa Vázquez-Sánchez⁶, Joaquim Gea^{1,2,3,5}, Xavier Duran⁸, Oswaldo Antonio Caguana¹, Diego Agustín Rodríguez-Chiaradia^{1,2,3,5*} and Eva Balcells^{1,2,3,5}

Abstract

Background: Supplemental oxygen delivered with standard oxygen therapy (SOT) improves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Although high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) improves oxygenation in other respiratory diseases, its impact on exercise performance has never been evaluated in IPF patients. We hypothesized that HFNC may improve exercise capacity in IPF subjects compared to SOT.

Methods: This was a prospective, crossover, pilot randomized trial that compared both oxygenation methods during a constant submaximal cardiopulmonary exercise test (CPET) in IPF patients with exertional oxygen saturation (SpO_2) $\leq 85\%$ in the 6-min walking test. The primary outcome was endurance time (Tlim). Secondary outcomes were muscle oxygen saturation (StO_2) and respiratory and leg symptoms.

Results: Ten IPF patients [71.7 (6) years old, 90% males] were included. FVC and DL_{CO} were $58 \pm 11\%$ and $31 \pm 13\%$ pred. respectively. Tlim during CPET was significantly greater using HFNC compared to SOT [494 ± 173 vs. 381 ± 137 s, $p = 0.01$]. HFNC also associated with a higher increase in inspiratory capacity (IC) [19.4 ± 14.2 vs. $7.1 \pm 8.9\%$, respectively; $p = 0.04$], and a similar trend was observed in StO_2 during exercise. No differences were found in respiratory or leg symptoms between the two oxygen devices.

Conclusions: This is the first study demonstrating that HFNC oxygen therapy improves exercise tolerance better than SOT in IPF patients with exertional desaturation. This might be explained by changes in ventilatory mechanics and muscle oxygenation. Further and larger studies are needed to confirm the benefits of HFNC in IPF patients and its potential usefulness in rehabilitation programs.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, High-flow nasal cannula, Oxygen therapy, Exertional desaturation

Background

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a progressive, chronic and fibrosing interstitial pneumonia with a poor prognosis [1]. IPF is clinically characterized by exertional

dyspnea and hypoxemia, which is secondary to V_A/Q mismatching and diffusing capacity limitation, and markedly worsens during exercise due mainly to the latter mechanism [2]. However, other factors including ventilatory inefficiency and peripheral muscle dysfunction can also contribute to exercise limitation in these patients [3]. Moreover, as a consequence of the associated restrictive ventilatory pattern, patients present a rapid and shallow breathing that becomes even more evident during

*Correspondence: DARodriguez@parcdesalutmar.cat; 60808@parcdesalutmar.cat

¹ Respiratory Department, Servei de Pneumologia, Hospital del Mar, Passeig Marítim 27, 08003 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

exercise. This leads to a high minute ventilation at the expense of an elevated respiratory rate, with a progressive reduced capacity to increase tidal volume (V_T), reflected by a low inspiratory capacity (IC) [4].

Although some small studies have demonstrated the presence of muscle dysfunction in IPF patients [5, 6] its causes are still poorly understood. As it occurs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) they probably would include physical inactivity due to exertional dyspnea, malnutrition, poor oxygen delivery, drug-induced myopathy and ageing [7]. In this regard, Wickerson et al. [8] recently demonstrated a clear muscle deoxygenation in peripheral muscles of IPF patients even at low workloads. However, oxygen therapy using standard delivery devices (nasal cannula, Venturi masks) (SOT) has recently been demonstrated to improve exercise capacity, increasing endurance time, reducing blood oxygen desaturation and dyspnea and even improving skeletal muscle metabolism in IPF patients [9, 10]. Nevertheless, it is broadly recognized in clinical practice that SOT has important limitations to achieving optimal levels of oxygenation in such patients during exercise [11]. It is worth noting, however, that the use of high-flow nasal cannula (HFNC) has become common in recent years for the treatment of patients with acute non-hypercapnic respiratory failure [12]. This system can deliver heated and humidified oxygen at high flow rates (up to 60 L/min), achieving high inspiratory fractions of oxygen (FI_{O_2}) [12], and producing higher physiological benefits compared with SOT devices [13]. Moreover, in subjects with stable COPD and severe ventilatory limitation for instance, the use of HFNC can better improve endurance time and blood oxygen saturation during exercise than SOT [14]. In contrast, these higher benefits did not appear to be present in a previous study that compared HFNC and SOT in an heterogeneous group that included different interstitial lung diseases [15]. However, there is a complete lack of previous studies assessing the potential advantages of HFNC in IPF in particular. Another aspect that has not been evaluated to date is the impact of HFNC on skeletal muscle oxygenation, and its relationship with potential improvements in exercise tolerance in IPF patients. Near-infrared spectroscopy (NIRS) has emerged in the last decade as a non-invasive method to assess skeletal muscle blood flow and oxygenation, thus approaching this tissue metabolic status in several respiratory diseases [16], including IPF [8]. We hypothesized that HFNC oxygen therapy could be more efficient than SOT in improving exercise tolerance in IPF patients with exertional desaturation. Therefore, we designed a crossover trial with the objective of comparing the effect of these two oxygen supplementation methods on endurance time (T_{lim}) in patients with stable IPF. Secondary

end-points were peripheral muscle oxygen saturation (StO_2) during exercise as well as dyspnea and leg symptoms during exertion.

Methods

Study participants

Patients with IPF diagnosis, according to the 2018 international consensus guidelines [1], were consecutively recruited from specialized Interstitial Lung Disease (ILD) clinics in two tertiary teaching hospitals. Eligible patients were those reaching a mean pulse oximeter oxygen saturation (SpO_2) $\leq 85\%$ (WirstOx2 TM Model 3150 Oximeter. Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA) during the 6-min walking test (6MWT) performed at room air [17]. Exclusion criteria were fibrotic ILD other than IPF, coexistence of COPD, asthma or moderate-to-severe pulmonary hypertension [18], and inability to perform a cardiopulmonary exercise test (CPET) due to osteo-articular or cognitive limitations.

Study design

This was a randomized crossover clinical trial conducted in three visits (Fig. 1). Patients were included from March 2019 to February 2020 and were subsequently randomized. The study was approved by the local ethics committee, carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki for human investigations and registered as a clinical trial (NCT04564664). All participants signed the appropriate informed consent prior to their inclusion.

An initial screening visit was performed according to the study protocol. Sociodemographic and clinical variables were also collected including GAP (Gender-Age-Physiology) and body mass (BMI) indices, individual comorbidities, Charlson comorbidity index and treatments received. Conventional pulmonary function tests and the 6MWT were performed according to international guidelines [17, 19, 20]. In addition, quadriceps and hand-grip strength were also measured following the previously described methodology [21], and the highest value of at least three correct maneuvers was chosen for both measurements.

First exercise evaluation

To assess maximum exercise capacity (WR_{max}) and to determine the FI_{O_2} (Venturi mask) necessary to always maintain a $SpO_2 > 85\%$, a symptom-limited incremental CPET was performed by all patients. Subjects were randomized consecutively with a 1:1 allocation sequence to perform the first CPET with either HFNC or SOT.

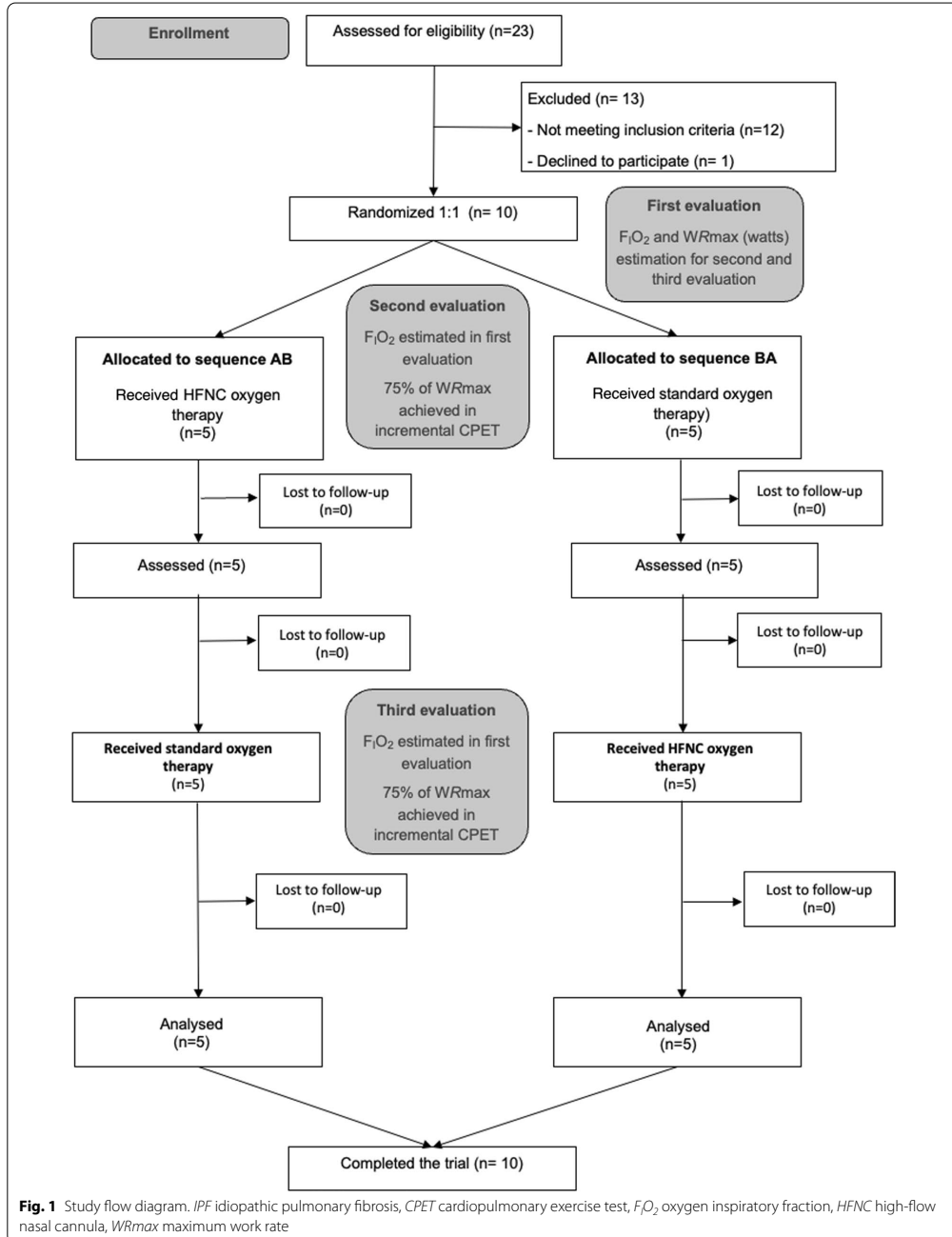


Fig. 1 Study flow diagram. *IPF* idiopathic pulmonary fibrosis, *CPET* cardiopulmonary exercise test, $F_{I}O_2$ oxygen inspiratory fraction, *HFNC* high-flow nasal cannula, WR_{max} maximum work rate

Second and third evaluation

Following randomization all individuals performed two consecutive, submaximal CPET (75% of their WR_{max}) with at least 24 h apart. Half of them started with the HFNC O_2 supplementation and the remaining with SOT.

Definitions and variables

The above mentioned three CPET were performed using a cycloergometer (Ergoline Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) and a gas analyzer (Cardiorespiratory Diagnostic System, Ultimaseries TM, MediGraphics, Orlando, FL, USA). The tests were interrupted if adverse effects such as chest pain, changes in the electrocardiographic record or desaturation reaching $SpO_2 < 80\%$ appeared despite oxygen supplementation.

Symptom-limited incremental CPET

This was performed to evaluate the patient's WR_{max} according to the ATS/ACCP standardization statement [22]. In this regard, a conventional increasing protocol (10 Watts/min) was used and subjects had to maintain a 50–60 rpm constant speed at all time. As previously mentioned, the appropriate FIO_2 needed to maintain a $SpO_2 > 85\%$ was obtained.

Submaximal CPET with SOT

This was performed using a conventional Venturi system at the FIO_2 chosen in the incremental CPET.

Submaximal CPET with HFNC

This exercise test was also carried out at the FIO_2 obtained in the incremental CPET using an AIRVO2 device in this case (Optiflow TM, Fisher and Paykel, New Zealand), with flows ranging between 40 and 60 l/min, heat and humidification. The endurance time (T_{lim}) for the latter two tests was defined as the point at which the patient was unable to maintain 60 rpm speed despite very active encouragement and was measured in seconds.

Vital and ventilation variables during all CPETs

SpO_2 and heart rate (HR) were monitored with a pulse oximeter (Biox, OHMEDA, Madison, WI, USA) and blood pressure was assessed every 2 min. In addition, respiratory rate (RR) and tidal volume (VT) were recorded from the above mentioned exercise system. Inspiratory capacity (IC) maneuvers were carried out at the beginning and immediately following the end of the tests. The same was done for dyspnea and leg fatigue assessment through Borg scales.

Leg muscle saturation (StO_2)

Leg muscle saturation (StO_2) was also monitored using NIRS, (NIRO-200NX, Hamamatsu, Japan) during all

CPET procedures in 7 patients, and specific data obtained at rest, during free-pedaling, submaximal exercise and recovery were further analyzed. The system was calibrated before each study following manufacturer's recommendations and the output frequency was 1 Hz in all cases, with the sensor being placed on the left quadriceps (vastus medialis) [16]. Two specific values were considered for the analysis of StO_2 behavior. On the one hand, its mean value during submaximal exercise (75% WR_{max}) and on the other, the isotime value at task failure. Moreover, two derived variables were also evaluated: exercise induced StO_2 fall (i.e. Mean StO_2 at submaximal exercise – StO_2 at rest) and exercise unloading-induced rebound (i.e. StO_2 in the recovery phase – mean value at submaximal exercise).

Sample size estimation and statistical analysis

Based on previous studies, a sample size of at least 8 subjects was required to detect a mean difference in T_{lim} equal or higher than 33% between HFNC and SOT [23], considering a 20% dropout rate [15, 23, 24]. Categorical variables were expressed as frequencies and continuous variables as mean and standard deviation (SD) or median and 25, 75 percentiles (p25–p75). Paired t-test was used for comparisons between the two O_2 supplementation methods in normally distributed variables, and Wilcoxon test for those with non-normal distribution. Correlation analysis was performed using Spearman correlation coefficient. A p value < 0.05 was always considered as statistically significant. The analysis was performed using the IBM SPSS statistics pack for Windows (Version 23.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Participant characteristics

The study flow diagram is detailed in Fig. 1. A total of 10 patients were finally enrolled in our crossover trial from March 2019 to January 2020. No adverse events were registered during any of the CPET performances, and all patients completed the trial. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Subjects walked an average of 436 m (around 90% pred.) and presented a mean SpO_2 of 81% in the 6MWT. Mild pulmonary hypertension as approximated by echocardiography was present in 4 patients. Peripheral muscle strength was preserved. During the incremental CPET patients achieved a mean workload of 81 watts (64% pred.) and the mean FIO_2 needed to maintain SpO_2 over 85% was 0.3. Ventilatory and cardiocirculatory characteristics of this incremental CPET are summarized in the Additional file 1: Table S1. No significant differences were present between those patients randomized to initiate the submaximal CPET with HFNC and those who began with SOT.

Table 1 Baseline population characteristics

	Total population (n = 10)
General characteristics	
Gender, male; n (%)	9 (90)
Age, years; mean (SD)	71.7 (6)
Former smoker, n (%)	8 (80)
BMI, kg/m ² ; mean (SD)	28.5 (5)
GAP index, median (p25-p75)	3 (2–3)
Treatments, n (%)	
Antifibrotic therapy	9 (90)
Ambulatory oxygen therapy on exertion	8 (80)
Ambulatory 24-h oxygen therapy	4 (40)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension	4 (40)
Dyslipidemia	4 (40)
Diabetes mellitus	3 (30)
Sleep apnea	2 (20)
Ischemic heart disease	2 (20)
Pulmonary emphysema	2 (20)
Pulmonary hypertension ^a	4 (40)
Charlson comorbidity index; mean (SD)	4.1 (1.2)
Pulmonary function tests, mean (SD)	
FEV ₁ , % pred	62 (13)
FVC, % pred	58 (11)
DL _{CO} , % pred	31 (13)
6-min walking test, mean (SD)	
Distance, m	436 (131)
Distance, % pred	90 (20)
Initial SpO ₂ , %	91 (4)
Minimum SpO ₂ , %	76 (7)
Mean SpO ₂ , %	81 (4)
ΔSpO ₂ , % ^b	− 18 (10)
Peripheral muscle strength, mean (SD)	
Quadriceps strength, kg	41 (14)
Quadriceps strength, % pred	109 (39)
Hand-grip, kg	30 (12)
Hand-grip, % pred	111 (30)

BMI body mass index, GAP gender age physiology, FEV₁ expiratory flow in the first second, FVC forced vital capacity, DL_{CO} carbon monoxide diffusion capacity, SpO₂ peripheral oxygen saturation

^a Pulmonary hypertension was assessed by echocardiography (systolic pulmonary artery pressure > 35 mm Hg)

^b ΔSpO₂, percentage of change between baseline and exercise values

Primary and secondary outcomes

Table 2 compares most relevant parameters obtained between submaximal CPETs with HFNC or SOT. As established in the previous incremental CPET, F_IO₂ was 0.33 ± 0.07 for both supplementation methods. It is worth noting that Tlim was significantly greater (30%)

Table 2 Comparisons of CPET data with SOT and HFNC oxygen therapy

	SOT (n = 10)	HFNC (n = 10)	p value
Tlim (s)	381 (137)	494 (173)	0.013
O ₂ flow (l)			
Initial	8 (2.8)	40 (0)	< 0.01
End of test	9.1 (4.1)	45 (8.5)	< 0.01
VT (ml)			
Initial	710 (174)	646 (158)	0.20
End of test	1310 (466)	1333 (518)	1
Change (%) ^a	89 (27)	100 (54)	1
RR (rpm)			
Initial	27 (10)	26 (8)	0.16
End of test	44 (11)	43 (10)	0.87
VE (%pred.)			
Initial	27 (7)	25 (8)	0.17
End of test	81 (15)	78 (13)	0.46
IC (l)			
Initial	1.4 (0.5)	1.4 (0.5)	0.83
End of test	1.5 (0.6)	1.7 (0.6)	0.53
Change (%) ^a	7.1 (8.9)	19.4 (14.2)	0.04
HR (bpm)			
Initial	84 (16)	84 (16)	0.76
End of test	122 (17)	123 (20)	0.72
Isotime	118 (15)	118 (20)	0.92
HR (%pred.)			
Initial	56 (10)	56 (11)	0.80
End of test	82 (10)	82 (12)	0.77
SpO ₂ (%)			
Initial	97 (2)	97 (1)	0.72
End of test	90 (4)	90 (3)	1
StO ₂ (%) ^b			
Initial	45 (7.2)	47.1 (9.3)	0.35
End of test	43.4 (9.6)	47.2 (10.6)	0.12
Borg scale			
Initial			
Dyspnea	0.1 (0.3)	0.2 (0.4)	0.32
Leg fatigue	0 (0)	0.2 (0.6)	0.32
End of test			
Dyspnea	6.6 (1.8)	6.7 (2.4)	0.91
Leg fatigue	5.1 (3.4)	4.9 (3.1)	0.83

Each parameter is expressed as mean (standard deviation)

CPET constant work pulmonary exercise test, SOT standard oxygen therapy, HFNC high-flow nasal cannula, Tlim endurance time, s seconds, O₂ oxygen, VT tidal volume, RR respiratory rate, rpm respirations per minute, VE pulmonary ventilation, IC inspiratory capacity, HR heart rate, bpm beats per minute, SpO₂ peripheral oxygen saturation, StO₂ peripheral muscle oxygen saturation

^a Change (end of test value − initial value/initial value) * 100

^b Measured in n = 7 subjects

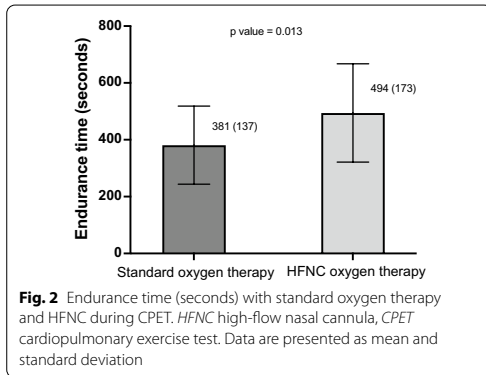


Fig. 2 Endurance time (seconds) with standard oxygen therapy and HFNC during CPET. HFNC high-flow nasal cannula, CPET cardiopulmonary exercise test. Data are presented as mean and standard deviation

during exercise with HFNC when compared with SOT (shown in Fig. 2). Differences in Tlim between both O₂ supplementation methods inversely correlated with the mean SpO₂ observed in the 6MWT ($r = -0.705$, $p = 0.02$). Absolute differences between both supplementation methods in Tlim were also directly related to those observed in SpO₂ at task failure in submaximal CPETs ($r = 0.85$, $p = 0.002$), showing a similar tendency with differences in mean StO₂ obtained during submaximal exercise ($r = 0.607$, $p = 0.148$, respectively). No other correlations were found between Tlim and the remaining variables.

In addition, a higher StO₂ was observed with HFNC compared to SOT during free-pedaling exercise with a similar tendency for its mean value 75% WRmax and isotime (shown in Fig. 3, and in the Additional file 2: Table S2). Moreover, although no changes were observed in the breathing pattern, a significantly higher percentage of improvement was observed in IC under HFNC if compared with SOT. Finally, no differences between the two oxygen devices were found in symptoms (either dyspnea or leg discomfort) at the end of the submaximal exercise test.

Discussion

This prospective crossover trial is the first to demonstrate that HFNC oxygen therapy allows IPF patients to obtain a better exercise performance (i.e. higher Tlim) than SOT, probably to a better recruitment of alveolar spaces, reducing mechanical constraints and/or preventing early deoxygenation at muscle levels. Whatever the mechanisms are, HFNC appears as an excellent option to give oxygen supplementation during exercise to IPF patients.

There is only one previous paper, published by Suzuki et al., that approximates the usefulness of HFNC in ILD patients during exercise [15]. They also performed a

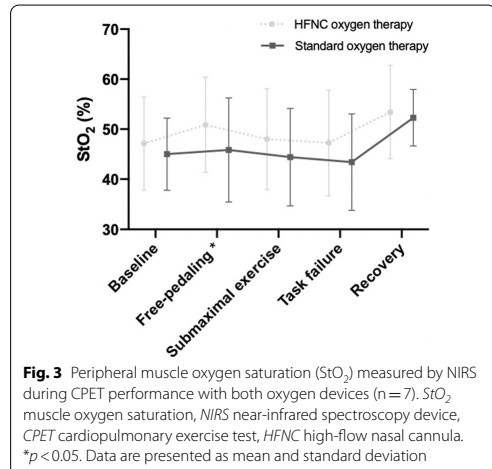


Fig. 3 Peripheral muscle oxygen saturation (StO₂) measured by NIRS during CPET performance with both oxygen devices (n = 7). StO₂ muscle oxygen saturation, NIRS near-infrared spectroscopy device, CPET cardiopulmonary exercise test, HFNC high-flow nasal cannula. **p* < 0.05. Data are presented as mean and standard deviation

randomized crossover study using HFNC versus SOT in a mixed pool of different fibrotic ILD patients who have in common that they reached a very low SpO₂ (<88%) during an incremental CPET. However, they found no differences among both methods in the whole group, probably due to its great heterogeneity [15]. Interestingly, when they performed a post-hoc analysis, they identified a subgroup of patients that were ‘better responders’ to HFNC than to SOT. Although the authors do not discuss the composition of this specific subgroup, the percentage of IPF was slightly higher than in the ‘non-responder group’. This last finding was crucial to lead us to designing the present study including only patients with IPF. Our results strongly support the notion that HFNC is a better option to give supplemental oxygen during exercise in this particular interstitial disease.

Different reasons should be considered to explain the better Tlim obtained with HFNC in the present study. First of all, as previously described and suggested in the Suzuki study, HFNC seems to increase the washout of physiological dead space, thus reducing ineffective ventilation and even improving the work of breathing [13, 15]. Secondly, HFNC can also produce a moderate increase in positive airway pressure that would prevent collapse of critical alveolar units [14]. Both complementary mechanisms are suggested in our study by the bigger improvement in IC with HFNC if compared with SOT, suggesting that the lung parenchyma of our IPF patients was still somewhat distensible and some additional alveolar units might have been recruited for more effective ventilation. The mechanism would be similar—although much less intense—than that previously observed using

non-invasive respiratory support (i.e. BiPAP or CPAP) in IPF patients during exercise [25]. However, even with this theoretical improvement in alveolar ventilation, its impact on arterial blood oxygenation was absent since SpO₂ during exercise was similar with both supplementation methods. Therefore, although somewhat speculative we hypothesize that one potential reason for the better exercise performance observed with HFNC was mostly related with an improvement in the mechanics of the respiratory system rather than to changes in pulmonary gas exchange. In contrast, the direct relationship observed in the present study between differences in Tlim and in task failure SpO₂ between both submaximal exercises would indicate that oxygenation has probably played some role in the better improvement in exercise capacity observed with HFNC.

A complementary conclusion derives from the inverse correlation observed between the mean SpO₂ values observed in the 6MWT and the amount of the differential benefits in Tlim obtained with HFNC oxygenation in the submaximal CPET. This might suggest that this last supplementation method would be especially indicated in those patients with greater exertional hypoxemia. A similar relationship between exertional SpO₂ and exercise performance in CPET was observed in a previous study where supplemental oxygen was compared with placebo in IPF patients [9].

One novelty of the present study is the complementary assessment of peripheral muscle oxygenation during exercise in IPF patients. Interestingly, although no differences were observed in SpO₂ during exercise among both oxygenation methods, our patients showed a significantly higher StO₂ with HFNC than with SOT during free-pedaling and a tendency in the same direction during submaximal effort and at task failure (shown in Fig. 3). Moreover, differences in both SpO₂ and StO₂ among both oxygenation methods showed a trend to correlate with differences in Tlim. We observed no significant correlations between SpO₂ and StO₂ in any of the situations here analyzed. A finding that is in line with a previous study on ILD patients, where discrepancies were also observed between both variables during two incremental leg exercises [8], being explained by potential changes in muscle ability to extract and use the oxygen delivered by blood [8]. Muscle dysfunction has been suggested as a potential contributor to exercise intolerance in ILD patients [26], and more specifically, quadriceps strength has already been shown to be an independent factor to maximal exercise capacity (represented by VO₂ peak) in IPF patients [6]. However, the mechanisms of muscle weakness in interstitial disorders still remain unclear, although as it occurs in other chronic lung diseases,

physical deconditioning may play an important role [3]. In the present study we observed no loss in either upper or lower leg muscle strength (a property that mainly depends on muscle mass) but this does not necessarily exclude abnormalities in muscle endurance (more dependent on the aerobic metabolism). In fact, the absence of significant correlations between SpO₂ and StO₂ suggest this latter possibility.

With regard to symptoms, no differences were found in our study between neither dyspnea or leg fatigue at the end of the test between both oxygen supplementation methods. Previous investigations on ILD, or more specifically on IPF, have demonstrated less dyspnea and fatigue scores on exertion with SOT when compared with placebo [9, 27]. In the unique preceding study comparing HFNC with SOT, the authors were unable to find differences in symptoms [15].

Current guidelines recommend rehabilitation programs in ILD patients, as this has demonstrated clear benefits such as improvement in dyspnea, exercise capacity and quality of life [28, 29]. However, data are lacking on the effects of different methods of oxygen supplementation during training in patients with exertional desaturation. From our present results we could anticipate that HFNC could be a useful oxygen supplementation method to obtain better outcomes from rehabilitation programs and therefore an excellent alternative to improve functional capacity in IPF subjects. Given the limited access to HFNC oxygen devices, its use nowadays would be limited mainly to controlled training programs. However, the ongoing HOPE study, which has the objective of determining the effect of different oxygenation methods during exercise training in IPF patients treated with Nintedanib, will probably clarify this point [30].

One of the strengths of our study is that it focuses on IPF patients, reducing the heterogeneity derived from the inclusion of different fibrotic ILDs employed in previous studies. In fact, patients with IPF seem to present a higher alveolar-arterial O₂ gradient (AaPO₂) during exercise compared to other ILDs, indicating worse VA/Q relationships and/or O₂ diffusion capacity [2]. This factor might explain the absence of clear conclusions on the use of HFNC in previous studies that included mixed ILDs. This the first study that compares both oxygen supplementation methods including the assessment of different components that can contribute to exercise limitation in IPF patients. There are also, however, some limitations that should be recognized. The study population was relatively small, and patients were not totally blind regarding the two supplementation techniques. Although they did not know either the flow or FIO₂ supplied, they could easily identify the oxygenation method. However, this

limitation is almost impossible to overcome since both devices generate clearly differentiated perceptions.

Conclusions

Exercise intolerance is the predominant symptom in IPF. However, to date there are only few treatment strategies directed to improving exercise capacity in such patients. On the basis of the present results, we suggest that HFNC oxygen therapy is a better option than SOT for improving exercise capacity in those IPF patients with exertional desaturation. Taking all our results together we can speculate that reasons for the improvement observed in Tlim in our IPF patients were related to positive changes in ventilatory mechanics and perhaps in muscle oxygenation. However, further and larger studies are needed to confirm these benefits and to establish its appropriate use in rehabilitation programs.

Abbreviations

6MWT: Six-minute walking test; AaPO₂: Alveolar-arterial O₂ gradient; BMI: Body mass index; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPET: Cardiopulmonary exercise test; DL_{CO}: Carbon monoxide diffusion capacity; FEV₁: Expiratory flow in the first second; F_IO₂: Inspiratory fraction of oxygen; FVC: Forced vital capacity; GAP: Gender-Age-Physiology; HFNC: High-flow nasal cannula; HR: Heart rate; IC: Inspiratory capacity; ILD: Interstitial lung disease; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis; NIRS: Near-infrared spectroscopy; RR: Respiratory rate; SD: Standard deviation; SOT: Standard oxygen therapy; SpO₂: Peripheral oxygen saturation; StO₂: Muscle oxygen saturation; Tlim: Endurance time; VE: Pulmonary ventilation; V_T: Tidal volume; WRmax: Maximum exercise capacity.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01727-9>.

Additional file 1: Table S1. Incremental CPET parameters in the overall population.

Additional file 2: Table S2. Peripheral muscle oxygen saturation (StO₂) measured by NIRS.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

DB-B, MD: Design and methodology, acquisition of funding, visits performance, data collection, data analysis and writing. PC, PhD: Visits performance, data collection and writing. AR-P, Physiotherapist: Visits performance, data collection and writing. CM-O, MD: Visits performance, data collection and writing. RC, PhD: Expertise, writing and feedback. JAR-P (PhD): data collection and feedback. RV-S, Nurse: Visits performance, data collection. JG, PhD: Expertise, feedback, acquisition of funding and writing. XD, Statistic: Data analysis. OAC, MD: Data analysis and feedback. DAR, PhD: Design and methodology, expertise, feedback, acquisition of funding and writing. EB, PhD: Design and methodology, expertise, feedback, acquisition of funding and writing. The last two authors had equal contribution in this paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study has been funded by SEPAR 2017 (Fellowship) and Rio Hortega; ISCIII (Project and fellowship).

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are included within the article and its additional files. Datasets will be available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee CEIC-PSMar, Barcelona, Spain with approval number 2017/7397/1, carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki for human investigations and registered as a clinical trial (NCT04564664). All participants signed the appropriate informed consent prior to their inclusion.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

DBB has received honoraria for a speaker role from Roche, RCH has received honoraria for a speaker role from GlaxoSmithKline, Teva, Chiesi and Boehringer Ingelheim. DARC has consultant relationship with Janssen, GlaxoSmithKline, Viforpharma, MSD, Ferrer and Chiesi and has received honoraria for a speaker role from Bayer Healthcare. EBV has received honoraria for a speaker role from ROCHE and Boehringer Ingelheim. OAC has received honoraria for a speaker role from Astra Zeneca and Boehringer Ingelheim. All the conflicts of interest are not related to the submitted manuscript.

Author details

¹Respiratory Department, Servei de Pneumologia, Hospital del Mar, Pas-seig Marítim 27, 08003 Barcelona, Spain. ²Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain. ³Grupo CB06/06/0043, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias, (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain. ⁴Grupo CB17/06/00030, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias, (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Sevilla, Spain. ⁵IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. ⁶Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ⁷Biomedical Institute of Seville (IBIS), Sevilla, Spain. ⁸Scientific, Statistics and Technical Department, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain.

Received: 19 August 2021 Accepted: 21 October 2021

Published online: 08 November 2021

References

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44-68.
- Agusti AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:219–25.
- Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease—mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis*. 2010;7:101–11.
- Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1–11.
- Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014;19:138–43.
- Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127:2028–33.
- Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13:162–72.
- Wickerson L, Mathur S, Brooks D, Bonetti LV, Singer LG, Granton J, et al. Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease. *ERJ Open Res*. 2020;6:00083–2019.

9. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020;25:1152–9.
10. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22:957–64.
11. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1–7.
12. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016;61:529–41.
13. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013;85:319–25.
14. Cirio S, Piran M, Vitacca M, Piaggi G, Ceriana P, Prazzoli M, et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med*. 2016;118:128–32.
15. Suzuki A, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Shiroshita E, et al. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial. *BMC Pulm Med*. 2020;20:1–10.
16. Barberan-García A, Muñoz PA, Gimeno-Santos E, Burgos F, Torralba Y, Gistau C, et al. Training-induced changes on quadriceps muscle oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in healthy subjects and in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39:284–90.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test 2002;166:111–7.
18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:685–713.
19. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:E70–88.
20. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49:1–31.
21. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:11–24.
22. Weisman IM, Marciniuk D, Martinez FJ, Sciruba F, Sue D, Myers J, et al. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211–77.
23. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47:429–60.
24. Puente-Maestu L, Villar F, De Miguel J, Stringer WW, Sanz P, Sanz ML, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J*. 2008;34:340–5.
25. Moderno EV, Yamaguti WPS, Schettino GPP, Kairalla RA, Martins MA, Carvalho CRR, et al. Effects of proportional assisted ventilation on exercise performance in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Med*. 2010;104:134–41.
26. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2013;107:622–8.
27. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:759–70.
28. Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—a review. *Respiration*. 2013;86:89–99.
29. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub4>.
30. Ryerson CJ, Camp PG, Eves ND, Schaeffer M, Syed N, Dhillon S, et al. High oxygen delivery to preserve exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: methodology of the HOPE-IPF study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1640–7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Additional file 1. Incremental CPET parameters in the overall population

	Total population (n=10)
Workload (watts)	81 (27)
Workload (%pred.)	64 (15)
FIO ₂ (%)	
Initial	0.25 (0.04)
End of test	0.33 (0.7)
SpO ₂ (%)	
Initial	95 (2)
End of test	90 (4)
VE (l/min)	
Initial	16 (7)
End of test	54 (17)
VE (% pred.)	
Initial	23 (7)
End of test	78 (17)
V _T (ml)	
Initial	723 (224)
End of test	1273 (448)
IC (l)	
Initial	1.5 (0.4)
End of test	1.7 (0.4)
RR (rpm)	
Initial	23.4 (9.7)
End of test	44.3 (10)
HR (bpm)	
Initial	86 (17)
End of test	120 (19)
HR (%pred.)	
Initial	57 (12)
End of test	77 (11)
Borg scale,	
Initial	
Dyspnea	0.1 (0.3)
Leg Fatigue	0.4 (1.3)
End of test	
Dyspnea	6 (2.4)
Leg Fatigue	5 (2.7)

Abbreviations: CPET, cardiopulmonary exercise test; F_IO₂, oxygen inspiratory fraction; SpO₂, peripheral oxygen saturation; VE, pulmonary ventilation; V_T, tidal volume; IC, inspiratory capacity; RR, respiratory rate; rpm, respirations per minute; HR, heart rate; bpm, beats per minute.

Data are presented as mean (standard deviation).

Additional file 2. Peripheral muscle oxygen saturation (StO₂) measured by NIRS

	SOT (n=7)	HFNC (n=7)	p value
Baseline	45 (7.2)	47.1 (9.3)	0.345
Free-pedaling	45.8 (10.4)	50.8 (9.5)	0.046
Submaximal exercise	44.4 (9.7)	48 (10.1)	0.176
Task failure (isotime)	43.4 (9.6)	47.2 (10.6)	0.116
Recovery	52.3 (5.6)	53.4 (9.3)	0.528
P2-P1	-0.6 (5.4)	0.9 (5.7)	0.612
P3-P2	7.8 (9.9)	5.4 (6.9)	0.233

Abbreviations: NIRS, near-infrared spectroscopy; SOT, standard oxygen therapy; HFNC, high-flow nasal cannula.

P1, baseline tissue oxygen saturation; P2, tissue oxygen saturation at 75% WRmax; P3, recovery after exercise tissue oxygen saturation. P2-P1, exercise induced fall in StO₂; P3-P2, exercise unloading-induced rebound in StO₂.

Each parameter is expressed as mean (standard deviation).

5.2. Manuscrito 2

Predictors and changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis

Badenes-Bonet D, Rodó-Pin A, Castillo-Villegas D, Vicens-Zygmunt V, Bermudo G, Hernández-González F, Portillo K, Martínez-Llorens J, Chalela R, Caguana O, Sellarés J, Molina-Molina M, Duran X, Gea J, Rodríguez-Chiaradia DA, Balcells E

Submitted to: Respirology

PREDICTORS AND CHANGES OF PHYSICAL ACTIVITY IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Badenes-Bonet Diana ^{1,2,4}, Rodó-Pin Anna ¹, Castillo-Villegas Diego ⁵, Vicens-Zygmunt Vanesa ⁶, Bermudo Guadalupe ⁶, Hernández-González Fernanda ⁷, Portillo Karina ⁸, Martínez-Llorens Juana ¹⁻⁴, Chalela Roberto ^{1,2,4}, Caguana Oswaldo ¹, Sellarés Jacobo ⁷, Molina-Molina Maria ^{3,6}, Duran Xavier ⁹, Gea Joaquim ¹⁻⁴, Rodríguez-Chiaradia Diego Agustín¹⁻⁴, Balcells Eva ¹⁻⁴

¹ Respiratory Medicine Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

² Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (DCEXS), Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain.

³ Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias, (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain.

⁴ IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain.

⁵ Respiratory Medicine Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

⁶ Respiratory Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain.

⁷ Respiratory Medicine Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

⁸ Respiratory Medicine Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

⁹ Scientific, Statistics and Technical Department, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain.

Corresponding author:

Eva Balcells Vilarnau
Hospital del Mar, Passeig Marítim 25
08003 Barcelona, Spain
Tel.: (+34) 932 483 548
E-mail: ebalcells@parcdesalutmar.cat

Abstract word count: 250

Full-text word count: 2500

SUMMARY AT A GLANCE: Muscle function and psychological factors also have a predominant role as PA predictors in IPF patients. The daily step decline at 12-month follow-up is marked; with the 895 daily step threshold being a potential novel complementary indicator of disease progression.

ABSTRACT

Background and objective: Different clinical predictors of physical activity (PA) have been described in IPF, but studies are lacking evaluating the role of muscle strength and psychological factors in PA limitation. Little is known about the impact of changes in PA in the course of the disease. The aim of our study was to investigate the relationship between PA and different variables in IPF, to assess its changes at 12 months and its impact on progression free-survival.

Methods: PA was assessed by accelerometer and physiological, clinical, psychological factors and quality of life were evaluated at baseline and at 12-month follow-up in IPF subjects. Predictors of PA were determined at baseline, evolution of PA parameters were described and the prognostic role of PA evolution was established.

Results: Forty subjects were included and 22 completed the follow-up. At baseline, subjects performed 5765 (3442) daily steps and spent 64 (44) minutes/day in moderate to vigorous PA. Multivariate models showed that, a lower six-minute walked distance, lower quadriceps strength, and a higher depression score in the Hospital Anxiety and Depression scale were associated to lower daily steps. Adjusted for FVC (%pred.) a lower progression-free survival was evidenced in subjects that decreased PA compared to those that maintained, or increased it, at 12 months [HR 12.1 (95% IC, 1.9-78.8); p= 0.009].

Conclusion: Muscle and psychological factors have a role in PA in IPF patients. Daily PA behaviour and its evolution should be considered in IPF clinical assessment and as a complementary indicator of disease prognosis.

Short title: Physical activity predictors in IPF

Keywords: physical activity, idiopathic pulmonary fibrosis, predictors, muscle strength, prognosis

Abbreviations:

6MWD: six-minute walked distance

6MWT: six-minute walking test

BMI: body mass index

DL_{CO}: carbon monoxide diffusion capacity

DSC: daily step count

FFMI: fat-free mass index

FVC: forced vital capacity

GAP: gender-age-physiology

HADS: hospital anxiety and depression scale

HRCT: high resolution computed tomography

ILD: interstitial lung disease

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

MEP: maximum expiratory pressure

METS: metabolic equivalents

MIP: maximum inspiratory pressure

mMRC: Modified medical research council

MVPA: moderate to vigorous physical activity

PA: physical activity

PAL: physical activity level

PFTs: pulmonary function tests

QMVC: quadriceps maximum voluntary contraction

QoL: quality of life

SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire

INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD) with a high morbidity and mortality (1). Exertional dyspnoea, the predominant symptom, worsens as disease progresses and leads to exercise limitation and reduced physical activity (PA) (2). In this respect, PA measured by accelerometry is reduced in IPF patients, compared to healthy individuals, not only in advanced IPF but also in earlier stages (3). Furthermore, in several cross-sectional studies, PA has been related to physiological variables (i.e. forced vital capacity [FVC], carbon monoxide diffusing capacity [DL_{CO}] and 6-minute walked distance [6MWD]), as well as patient-reported outcomes such as dyspnoea, fatigue and quality of life (QoL) (3–5). However, other parameters like muscle strength or psychological factors have not been explored in detail and, information regarding its contribution or impact on PA in IPF patients is lacking.

Additionally, there are few longitudinal studies examining changes of PA over time in IPF (6,7). These studies have observed a significant annual decline in PA and have highlighted that it could be disproportionate to changes in lung function and exercise capacity. Moreover, the effects of PA in mortality or progression in IPF are controversial. Bahmer *et al.* reported an independent association between a lower baseline PA adjusted by age, sex and antifibrotic therapy, and a higher 3-year mortality risk (6). By contrast, in a recent study, neither baseline daily step count (DSC) nor its 12-month decline were associated with survival (7).

The primary aims of our study were: a) to investigate the relationship between baseline PA and a wide range of variables, including lung function, exercise capacity, dyspnoea, psychological factors, QoL and muscle strength in IPF, and b) to assess changes in their

PA over 12 months. The secondary aim was to evaluate the impact of PA changes on progression free-survival.

METHODS

Study population

Patients with IPF were recruited in five tertiary-teaching hospitals. Exclusion criteria were comorbidities which prevented PA measurement or the six-minute walking test (6MWT) performance, hospital admission during two months prior to inclusion, severe pulmonary hypertension detected by echocardiogram (8), having an active neoplasia or being part of a rehabilitation program.

Study design

This is a multicentre prospective study divided into two phases (Figure 1). Firstly, a cross-sectional evaluation was performed including clinical variables collection such as demographic, (Gender-Age-Physiology) GAP index, body mass index (BMI), Charlson index and diagnosis and treatment received. Pulmonary function (PFTs), exercise capacity, respiratory and limb muscle strength and body composition were assessed and dyspnoea, anxiety, depression and QoL questionnaires were performed. Moreover, PA was assessed with an accelerometer. A new evaluation was performed at 12 months.

The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki for human investigations and approved by the local Ethics Committee.

Study variables

PA measurement

Participants were provided with a triaxial accelerometer (SenseWear Pro2 Armband, SWA; Body Media, Pittsburgh, PA, USA) and were instructed to wear it on their left triceps for 23 hours a day, for 7 consecutive days. The minimum recording time for the analysis was defined as at least 3 days, recording more than 70% of the daytime (8h-22h), excluding the first and last day of the record (9).

Parameters of PA included DSC, daily minutes of moderate-to-vigorous PA (MVPA ≥ 3 metabolic equivalents [METS]) and sedentary time (< 1.5 METS) (9,10). PA level (PAL: total daily energy divided by sleeping energy expenditure) was registered and categorized. An inactive person was defined as PAL < 1.40 , whereas sedentary person was 1.40-1.69, and an active person was ≥ 1.70 (11).

Dyspnoea, QoL and psychological factors

The modified Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC) (12), the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) (13) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (14) were completed.

Lung function and exercise capacity

PFTs including forced spirometry static pulmonary volumes, DL_{CO} (15,16) and the 6MWT were performed according to international guidelines (17). Arterial blood gas measurement at room air was also performed.

Body mass and composition

BMI and fat-free mass index (FFMI) (acquired by bioelectrical impedance; BODYSTAT 1500, Bodystat Ltd, Isle of Man, UK) were obtained.

Respiratory and peripheral muscle strength

Respiratory muscle strength [maximum inspiratory pressure (MIP), maximum expiratory pressure (MEP)], peripheral muscle strength (hand grip: JAMAR 030J1, Chicago, IL, USA) and isometric quadriceps maximum voluntary contraction (QMVC: BIOPAC dynamometer, BIOPAC Systems, Schooner, CA, USA) were assessed (18). The highest value of three manoeuvres was recorded. Data were expressed as absolute values and using validated reference equations (19–21).

Follow- up

The study participants were assessed after 12 months by repeating the complete protocol. Progression-free survival was assessed up to 24 months after inclusion, and data were obtained from institutional records. A relative decline of FVC > 10% and/or DL_{CO} > 15% were considered as disease progression (22,23).

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as number and percentages, whereas continuous variables as mean (SD), or median (P₂₅-P₇₅) when normality assumption was not fulfilled. A multivariate linear regression model was built for each PA variable. Potential predictors were identified from the literature. Covariates with a p-value <0.1 were entered in the model, and successively excluded if not associated with the outcome (p<0.05). Longitudinal changes in PA were tested by paired *t*-test or Wilcoxon signed-rank test as appropriate. Progression free-survival analysis according to PA changes was analysed by

the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazard models were performed, adjusted for gender, age and FVC (%pred.), for progression or mortality outcomes. A cut-off point of change of DSC was calculated by maximally selected rank statistic and performed with the web-based tool Cutoff Finder (24). A p-value <0.05 was considered as statistically significant. The analysis was performed using the IBM SPSS statistics pack for Windows (Version 23.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

Study participants

Forty subjects with IPF were enrolled from July 2017 to December 2019 (Table 1). The mean age was 71.4 years, and 75% were males. The mean FVC % pred. and DL_{CO} % pred. were 79.2% and 44.7%, respectively. The mean 6MWD was 451.6 meters and mean SpO₂ was 90%. Respiratory and peripheral muscle strength were roughly preserved in all subjects.

Baseline PA parameters and their predictors

At baseline, subjects performed 5765 daily steps and spent 64 minutes/day in MVPA. The mean sedentary time was 725 minutes/day. According to PAL, 45.9% of the patients were inactive, 43.2% sedentary and 10.8% active. A lower 6MWD, lower QMVC, and a higher depression score were associated to lower DSC. Sedentary behaviour was associated to the presence of GAP III stage, a BMI ≥ 25 kg/m² and a low QMVC or MIP. A lower time spent in MVPA was related to a lower QMVC or MIP (Table 2).

Changes in PA

Of the 40 patients studied at baseline, 55% completed the follow-up. One patient died before study completion, 2 declined, 1 was included in a rehabilitation program and the 14 remaining were not included, as PA measurement could be biased by the COVID-19 pandemic lockdown. There were no differences in baseline characteristics or PA variables between completers and non-completers except in the anxiety score (Table S1). DSC decreased by a mean of -789 ($p=0.054$). The increase in sedentary time was of 17.5 mins/day ($p=0.073$). No statistically significant changes were observed in MVPA [9.1 mins/day; $p=0.256$], neither in PAL categories ($p=0.513$) (Figure 2). Regarding other clinical variables, only DL_{CO} and SpO_2 during the 6MWT had significant changes over 12-months (Table S2).

Progression free-survival

Patients who died or progressed had a poor lung function, a higher 6MWT desaturation, higher GAP score at baseline, and a higher DSC decline over 12-months than free-progression survivors (1769 vs. -28; $p=0.016$) (Table S3, Table S4). The optimal cut-off point of DSC was -895 steps for predicting the 24-month progression-free survival. Kaplan-Meier curves showed that patients who reduced their PA ≥ 895 steps per day had a lower progression-free survival than those who did not [18.4 months (95%IC, 15.6-21.2 vs. 22.5 (95%IC 20.6-24.4); $p=0.004$] (Figure 3). In the Cox regression, a change \geq to this cut-off point, was associated with a higher progression or mortality risk at 24-months after adjusting for age, sex and FVC (%pred.) [HR 12.1 (95% CI 1.9-78.8); $p=0.009$].

DISCUSSION

The main findings of the present study are that quadriceps strength and psychological factors were identified as novel independent predictors of PA in IPF patients. Moreover,

the DSC decline at 12-months was marked; with the 895 daily step threshold being a good discriminant of free-progression survival.

In our study, PA behaviour was not always consistent with previous literature. In this regard, a higher DSC was related to a higher 6MWD, being consistent with previous studies (3,5,25). By contrast, we observed no association between any PA parameter and lung function, as previously reported. A relevant finding of our study was that quadriceps strength was independently associated with the amount and intensity of PA, as well as with sedentary time. The relationship between peripheral muscle dysfunction and reduced PA, is well-documented in other respiratory disorders, but has never been reported in IPF (26,27). In ILD, previous research was focused on the role of quadriceps strength on exercise capacity and not on PA, and has the limitation that included heterogeneous groups of ILD patients (28,29). Ageing, hypoxia, oxidative stress, malnutrition and deconditioning due to reduced PA levels, could be associated to peripheral muscle dysfunction in IPF, but studies determining its causes and pathophysiological mechanisms are lacking (30).

In a similar direction, our results evidenced that a lower MIP was related to a lower time in MVPA and a higher sedentary time. Patients with ILD present a progressive decrease in lung function, lung compliance and an increase in elastic load, secondary to fibrosis. Consequently, the predominant symptom is exertional dyspnoea, which leads to a reduced exercise capacity. Accordingly, several studies have evaluated respiratory muscle strength in ILD, indicating that the chest mechanical properties remain stable without relationship with lung volume reduction (31,32) until advanced stages of the disease. Moreover, recent diaphragmatic ultrasound studies, evidence a reduced mobility and

diaphragmatic thickness during deep inspiration in ILD subjects compared with healthy individuals, showing no differences in its strength (33). Our results are in the same direction, as we found no respiratory muscle impairment in our population, although a relationship was identified between MIP and PA intensity. An explanation could be PA avoidance, leading to deconditioning and muscle wasting. Moreover, mechanical diaphragmatic restraints, could increase the work of breathing resulting in a chronic overload, but this would probably have more impact in muscle endurance than in strength. In this regard, this increased load in respiratory muscles, added to rapid shallow breathing, could increase breathlessness and contribute to reduce PA. Accordingly, we believe that peripheral and respiratory muscle strength assessment could be of interest, and, mainly to direct training strategies to improve exercise tolerance, dyspnoea, and consequently PA.

Additionally, our study showed that a higher depression score was independently associated with a lower DSC. In a recent longitudinal study in ILD patients (35% had IPF), depressive symptoms showed a trend towards significance at predicting reduced baseline DSC when adjusting for age, smoking status and lung function (34). According to our results, the psychological status could have an influence on PA in IPF subjects.

The mean decline in DSC after 12-months in our study was relevant and somewhat different from previous observations. To our knowledge, only two previous studies have focused on changes of PA in IPF, and the population profile, design, and outcomes of each study must be considered when comparing to our data.

Prasad *et al.* observed a slightly lower decline in DSC after 12-months follow-up in 37 IPF patients (7). A possible confounder in this study could be the inclusion of lung transplant candidates; and their participation in rehabilitation programs. In addition,

Bahmer *et al.* reported almost a 50% decline in DSC in 3 years, of 23 survivors of an initial cohort of 46 IPF patients (6). Surprisingly, the annual decline in PA was higher than in our study, despite our patients had similar lung function and a lower baseline PA. Nevertheless, their study provided no information about other PA parameters. Another relevant aspect observed in our study was that the PA decline was not accompanied by significant changes in other physiological parameters, such as FVC or 6MWD. This could be partially explained by the short follow-up period and clinical profile of our population (i.e. mild FVC impairment, preserved 6MWD, and a high percentage of patients treated with antifibrotic therapy). Together, our observations are in line with previous studies that support the idea that the PA decline could be prior to pulmonary function or exercise capacity deterioration, being dependent of other factors as disease progresses, and therefore its longitudinal evaluation could be a complementary tool when evaluating IPF progression (6).

Finally, we evaluated the prognostic value of PA changes over 12 months. To our knowledge, our study is the first to show a threshold for change of DSC in predicting progression or mortality. There is little and controversial information on the effects of PA in robust outcomes in IPF, and it focuses on baseline PA. Bahmer *et al.*, reported an independent association between a lower DSC and a higher risk of mortality at 3 years (6). Moreover, Shingai *et al.* demonstrated that DSC was a good predictor of 1-year mortality in 87 IPF patients and, additionally they first established a cut-off point (3,473 steps) for predicting mortality. (35). By contrast, Prasad *et al.*, observed no association between baseline DSC or its 1-year decline with better survival (7).

Some limitations of our study should be mentioned. Firstly, the relatively small sample size, especially during the follow-up. However, the percentage of patients lost to follow-up is comparable to previous publications and furthermore there were no differences between those lost and those that completed the follow-up. Secondly, the present study cannot establish the direction of the relationships among PA and its predictors. Thirdly, our study population came from a specific geographical area and our results cannot be generalized to countries with different cultural determinants. Despite these limitations, our study had many strengths. It is multicentric and has included a wide range of variables as potential PA predictors, reflecting physiological, psychological and QoL aspects in IPF patients. Finally, we explored other predictors of PA variables beyond DSC, such as PA intensity and sedentary behaviour.

In summary, our study identifies muscle strength and psychological factors as novel PA predictors in IPF, being both modifiable factors with interventions. These findings suggest potential aspects that can be targeted to improve PA in IPF patients from the diagnosis, and support the need for early inclusion in rehabilitation programs, including respiratory and peripheral muscle training. Moreover, psychological assessment should be considered. Finally, it describes change in DSC as a potential progression or mortality predictor in IPF, suggesting that PA monitoring could be a complementary marker of progression to lung function and exercise capacity, which should be considered in clinical practice. Further longitudinal studies are needed to study the predictors of PA changes and in its prognostic role in IPF, beyond traditional prognostic factors.

ACKNOWLEDGEMENTS: Laura Gutiérrez Martín and Concepción Ballano Castro. Respiratory Medicine Department, *Hospital del Mar*, Barcelona, Spain. Moreover, this study has been funded by SEPAR 2017 (Fellowship) and Rio Hortega; ISCIII (Project and fellowship).

DISCLOSURE STATEMENT: DBB has received honoraria for a speaker role from Roche. DCV reports personal fees and non-financial support from Roche, personal fees and non-financial support from Boehringer-Ingelheim, grants from Fujirebio, outside the submitted work. RCH has received honoraria for a speaker role from GlaxoSmithKline, Teva, Chiesi and Boehringer Ingelheim. OC has received honoraria for a speaker role from Astra Zeneca and Boehringer Ingelheim. JS has received consulting fees from Aflofarm and Boehringer Ingelheim, honoraria for a speaker role from Roche, Boehringer Ingelheim, Bial and Chiesi and support for attending meetings from Roche and Boehringer Ingelheim. MMM has received grants from Roche and Boehringer Ingelheim, consulting fees for scientific advice from Esteve Teijin and has received honoraria for a speaker role from Chiesi and Boehringer Ingelheim. DARC has consultant relationship with Janssen, GlaxoSmithKline, Viforpharma, MSD, Ferrer and Chiesi and has received honoraria for a speaker role from Bayer Healthcare. EBV has received honoraria for a speaker role from ROCHE and Boehringer Ingelheim. KP, JM-LL, GB, ARP, XD, JG, VVZ and FHG have nothing to disclose. All the conflicts of interest are not related to the submitted manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Extended additional data are included in the supporting information.

REFERENCES

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5):e44–68.
2. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med.* 2019; 40(2):405–20.
3. Nakayama MA, Bando MA, Araki KOJI, Sekine TO, Kurosaki FU, Sawata TE, et al. Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2015; 20 (4):640–6.
4. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2013; 144(5):1652–8.
5. Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D et al. Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2016; 91(6): 497–502.
6. Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1): 104.
7. Prasad JD, Paul E, Holland AE, Glaspole IN, Westall GP. Physical activity decline is disproportionate to decline in pulmonary physiology in IPF. *Respirology.* 2021; 26 (12): 1152–1159.
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in

- Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713.
9. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331–42.
 10. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423–34.
 11. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(2):262–72.
 12. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(7):581–6.
 13. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991;85:25–31.
 14. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr. scand.* 2014; 64(5): 361-370.
 15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–38.
 16. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide

- uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720–35.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
 18. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(1):11–24.
 19. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Pneumologie.* 1996;50(8):551–2.
 20. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr.* 2005;24(2):250–8.
 21. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Díez JL. Maximum static respiratory pressures in adults. Reference values for a Caucasian Mediterranean population. *Arch Bronconeumol.* 1997;33(5):213–9.
 22. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):1–7.
 23. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150): 180076.
 24. Cut-off finder. https://molpathoheidelberg.shinyapps.io/CutoffFinder_v1/
 25. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, et al. Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

- Respir Investig. 2018;56(1):57–63.
26. Xavier RF, Pereira AC, Lopes AC, Cavalheri V, Pinto RMC, Cukier A, et al. Identification of Phenotypes in People with COPD: Influence of Physical Activity, Sedentary Behaviour, Body Composition and Skeletal Muscle Strength. *Lung*. 2019;197(1):37–45.
 27. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1222–34.
 28. Osamu N, Hiroyuki T, Yasuhiro K, Tomoki K, Pt OT, Pt WF, et al. Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *. *Chest*. 2005; 127(6):2028–33.
 29. Guler SA, Hur SA, Lear SA, Camp PG, Ryerson CJ. Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease : a prospective cohort study. *Respiratory Research*. 2019; 20(1): 56
 30. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(2):162–72.
 31. De Troyer A, Yernault JC. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1980;35(2):92–100.
 32. Laveneziana P. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with restrictive lung disease. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):211–5.
 33. Santana PV, Cardenas LZ, De Albuquerque ALP, De Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–10.
 34. Hur SA, Guler SA, Khalil N, Camp PG, Guenette JA, Ryerson CJ. Impact of

- Psychological Deficits and Pain on Physical Activity of Patients with Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2019;197(4):415–25.
35. Shingai K, Matsuda T, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, et al. Cutoff Points for Step Count to Predict 1-year All-Cause Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2021; 100 (2): 1151-57

TABLES:**Table 1. Clinical characteristics of the study population (n=40)**

	Total population (n=40)
Demographic	
Age (years)	71.4 (6.5)
Gender: male	30 (75)
Smoking status: current or former smoker	29 (72.5)
Working status: active	3 (7.5)
GAP index (Stage I/II/III), (%)	35/40/25
Diagnosis and treatment	
Time since diagnosis (months), median (p25-p75)	18.5 (11.2-42.6)
Ambulatory oxygen therapy	6 (15)
Antifibrotic therapy	30 (75)
Charlson comorbidity index, median (p25-p75)	4 (3-6)
Lung function[‡]	
FVC (% pred.)	79.2 (19.4)
TLC (% pred.)	70.6 (14.6)
DL _{CO} (% pred.)	44.7 (14.4)
PaO ₂ (mm Hg)	81.3 (8.7)
Exercise capacity (6MWT)	
Distance (m)	451.6 (92.7)
Distance (% pred.)	96.2 (18.6)
Basal SpO ₂ (%)	95.1 (2.4)
Mean SpO ₂ (%)	90.1 (5.8)

Minimum SpO ₂ (%)	87.5 (6.5)
ΔSpO ₂ (%), median (p25-p75) §	7 (4-12.8)
Muscular strength	
MIP (% pred.)	87.6 (26.3)
MEP (% pred.)	75.3 (23.7)
Non-dominant hand-grip (kg)	30.8 (9.3)
Non-dominant hand grip (% pred.)	113.4 (19.7)
QMVC (kg)	33.6 (9.9)
QMVC (% pred.)	91.9 (25.2)
Body mass and composition	
BMI (kg/m ²)	27.4 (4.6)
FFMI (kg/m ²)	17.8 (2.1)
Symptoms, QoL and psychological factors	
Dyspnoea (mMRC 0-4), median (p25-p75)	1 (0.25-2)
SGRQ score (0-100)	
Total	30.3 (20.1)
Activity	48.2 (24.2)
Symptoms	34.4 (22.4)
Impact	27.5 (20.8)
HAD scale (0-21)	
Anxiety	6 (3.6)
Depression	5 (4.4)

Data are presented as mean (SD) and n (%) unless otherwise specified.

§ ΔSpO₂ %, percentage of change between baseline and exercise values.

*TLC (n=31), DL_{CO} (n= 33), PaO₂ (n=33)

Abbreviations: GAP, gender-age-physiology; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; PaO₂: arterial oxygen partial pressure; 6MWT, six-minute walking test; SpO₂, peripheral oxygen saturation; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; QMVC, quadriceps maximum voluntary contraction; BMI, body mass index; FFMI, fat-free mass index; QoL, quality of life; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, St. George Respiratory Questionnaire; HAD, Hospital Anxiety and Depression.

Table 2. Independent predictors of physical activity parameters (daily steps, sedentary time, and time in MVPA) in 40 IPF patients at baseline

Variables	Steps per day		Sedentary time (mins/day)		Time in MVPA (mins/day)	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	(β 95% CI)	p
GAP: stage III	-	-	-27.9 (-52.6, -3.2)	0.028	-	-
6MWD (m)	13.7 (4, 23.5)	0.007	-	-	-	-
MIP (%pred.)	-	-	-0.89 (-1.3, - 0.47)	<0.001	0.88 (0.47,1.3)	<0.001
QMVC (%pred.)	41.7 (7.2, 76.2)	0.019	-0.57 (-1.02, -0.11)	0.016	0.69 (0.23, 1.14)	0.004
BMI: ≥ 25 (kg/m²)	-	-	24.5 (0.32, 48.7)	0.047	-	-
HADS score (depression)	-214.6 (- 416.6, -12.5)	0.038	-	-	-	-
Adjusted R²	0.455		0.561		0.470	

GAP index was dichotomized to GAP I-II and GAP III.

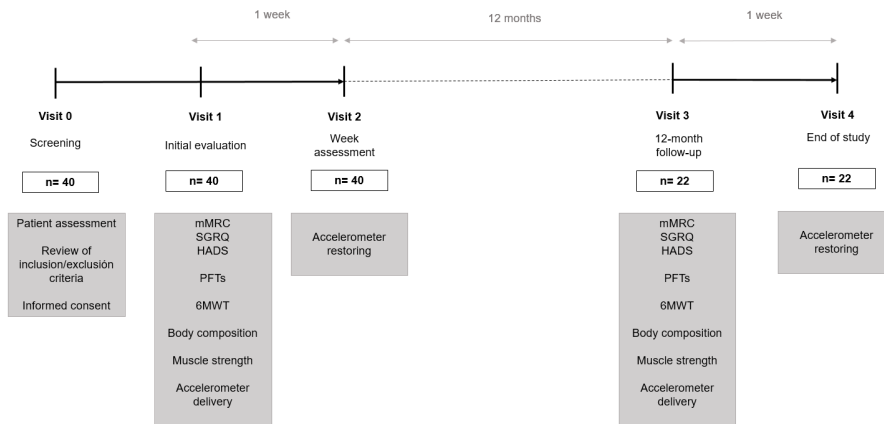
BMI was dichotomized by BMI <25 and ≥ 25 .

Each column is a single multivariate lineal regression model including as covariates the variables that show a coefficient in each column.

Degree of dyspnoea, FVC %pred., Total SGRQ score and HAD anxiety score, were tested as potential predictors, and finally not included because they were not independently related to the outcome, nor modified estimates for the remaining variables.

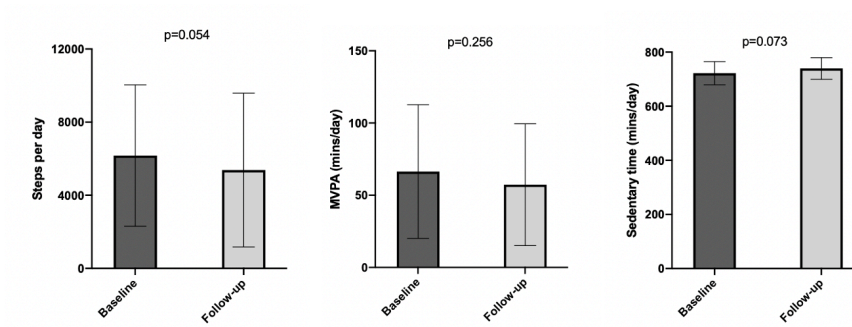
Abbreviations: MVPA, moderate to vigorous physical activity; 6MWD, six-minute walked distance; QMVC, quadriceps maximum voluntary contraction; HADS, hospital

anxiety and depression scale; GAP, Gender-Age-Physiology; MIP, maximum inspiratory pressure; BMI, body mass index.

FIGURES:**Figure 1. Study flowchart**

Abbreviations: mMRC, modified medical research council; SGRQ, St. George Respiratory Questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PFTs, pulmonary function tests; 6MWT, six-minute walking test.

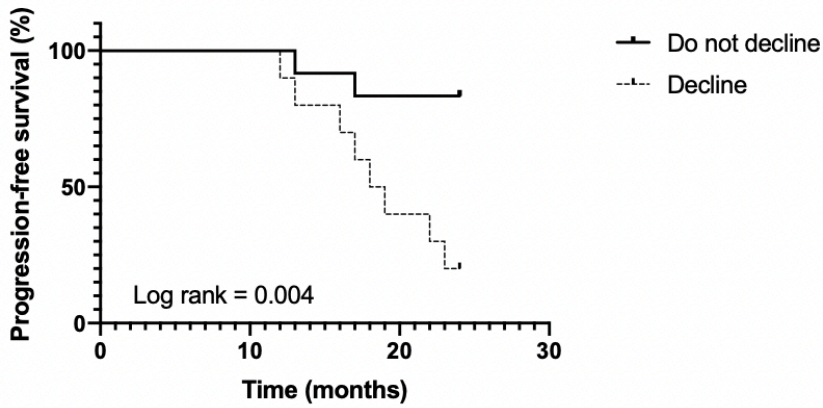
Figure 2. Physical activity parameters at baseline and 12-month follow-up (n=22)



Bars graph show the mean and standard deviation.

Abbreviations: PA, physical activity; MVPA, moderate to vigorous physical activity.

Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of progression-free survival at 24 months in IPF patients who decline ≥ 895 steps/day and those did not decline (n=22)



Abbreviations: IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; PA, physical activity.

SUPPORTING INFORMATION

Table S1. General characteristics of subjects that completed and not completed follow-up

	Follow-up completed (n=22)	Follow-up not completed (n= 18)	p value
Demographic			
Age (years)	72.7 (6.1)	69.8 (6.8)	0.163
Gender: male	17 (77.3)	13 (72.2)	0.731
Smoking habit: Current or former smoker	16 (72.7)	13 (72.3)	0.988
Working status: active	2 (9.1)	1 (5.6)	0.673
Time since diagnosis (months), median (p25-p75)	20.9 (15.3-41.7)	17 (11-50.3)	0.510
Ambulatory oxygen therapy	3 (13.6)	3 (16.7)	0.789
Antifibrotic therapy	17 (77.3)	13 (72.2)	0.294
Charlson comorbidity index, median (p25- p75)	3.5 (2.75-6)	4 (3-6)	0.492
Lung function			
FVC (% pred.)	76.7 (18.9)	82.3 (20.2)	0.376
TLC (% pred.)	69.8 (13)	71.7 (17)	0.732
DL _{CO} (% pred.)	43.9 (13.4)	45.6 (16)	0.740
PaO ₂ (mm Hg)	82.2 (6.2)	80.1 (11.9)	0.517
Exercise capacity, 6MWT			
Distance (m)	452.8 (78.8)	450.1 (109.7)	0.928
Distance (%pred.)	98.3 (16.3)	93.6 (21.2)	0.432
Basal SpO ₂ (%)	95.36 (1.56)	94.83 (3.14)	0.492
Mean SpO ₂ (%)	90.5 (5.4)	89.4 (6.5)	0.581
Minimum SpO ₂ (%)	88.23 (6.03)	86.56 (7.11)	0.426
ΔSpO ₂ (%), median (p25-p75)*	7 (4-11.25)	6.5 (3.75-20)	0.717
Muscular strength, mean SD			
MIP (%pred.)	91.3 (27.3)	83.1 (24.9)	0.341
MEP (%pred.)	81.4 (23.3)	67.9 (22.6)	0.072
Non-dominant hand-grip (kg)	31 (9.45)	30.67 (9.35)	0.912
Non-dominant hand grip (%pred.)	114.9 (20.3)	111.7 (19.3)	0.618
QMVC (kg)	35.09 (10.4)	31.83 (9.2)	0.306
QMVC (%pred.)	97.3 (20.9)	85.4 (28.8)	0.139
Body mass and composition			

BMI (kg/m ²)	26.9 (3.5)	27.9 (5.6)	0.497
FFMI (kg/m ²)	17.75 (1.62)	17.95 (2.68)	0.770
Symptoms, QoL and psychological factors			
Dyspnoea (mMRC 0-4), median (p25-p75)	1 (0.75-2)	1 (0-2)	0.925
SGRQ score (0-100)			
Total	34.8 (16.5)	35.3 (24.2)	0.945
Activity	49.56 (17.46)	46.52 (31.08)	0.706
Impact	27.19 (19.67)	27.8 (22.8)	0.931
Symptoms	30.39 (15.04)	39.3 (28.9)	0.229
Anxiety (HAD, 0-21)	4.76 (2.7)	7.5 (3.95)	0.016
Depression (HAD, 0-21)	4.05 (4.17)	6 (4.55)	0.171

Data are presented as mean (SD) and n (%) unless otherwise specified.

* Δ SpO₂ %, percentage of change between baseline and exercise values.

Abbreviations: PA, physical activity; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; PaO₂: arterial oxygen partial pressure; 6MWT, six-minute walking test; SpO₂, peripheral oxygen saturation; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; QMVC, quadriceps maximum voluntary contraction; BMI, body mass index; FFMI, fat-free mass index; QoL, health-related quality of life; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, St. George Respiratory Questionnaire; HAD, Hospital Anxiety and Depression.

Table S2. Longitudinal changes in lung function, exercise capacity, muscle strength, body mass and composition, dyspnoea, quality of life and psychological factors in IPF patients (n=22)

Variable	At Baseline	At 12 months follow-up	Change (%)*	p value
Lung function[#]				
FVC (%pred.)	75.9 (19.3)	74.6 (21.6)	-1.7	0.332
DL _{CO} (%pred.)	44.4 (13.6)	39.8 (16.5)	-10.3	0.005
Exercise capacity (6MWT)				
Distance (m)	452.8 (78.8)	438.2 (77.9)	-3.2	0.111
Distance (%pred.)	98.3 (16.3)	96.1 (15.9)	-2.2	0.249
SpO ₂ mean (%)	91.7 (3.7)	89.7 (5.1)	-2.2	0.016
Desaturation (%), median (p25-p75)	-7 (4-11.25)	-8 (4.75-14.5)	2.1	0.022
Muscular strength				
MIP (%pred.)	91.3 (27.3)	89.3 (16.4)	-2.2	0.645
MEP (%pred.)	81.4 (23.3)	75.9 (20)	-6.7	0.206
Non-dominant hand-grip (%pred.)	114.5 (20.7)	109.7 (21.2)	-4.2	0.258
QMVC (%pred.)	97.3 (20.9)	98.7 (34.9)	1.4	0.817
Body mass and composition				
BMI (kg/m ²)	26.9 (3.5)	26.7 (2.9)	- 0.7	0.609
FFMI (kg/m ²)	17.8 (1.6)	16.9 (1.6)	- 5	0.063
Dyspnoea, QoL and psychological factors				
Dyspnoea (mMRC), median (p25-p75)	1 (0.75-2)	1 (1-2)	- 0	0.317
SGRQ (score)				
<i>Total</i>	34.4 (16.8)	35.1 (14.8)	2	0.745
<i>Activity</i>	49.3 (17.9)	53.2 (16)	7.9	0.205
<i>Impact</i>	26.6 (20)	25.1 (18.2)	-5.6	0.562
<i>Symptoms</i>	30.4 (15.4)	30 (20.5)	-1.3	0.914
HAD (score)				
<i>Anxiety</i>	4.55 (2.89)	4.09 (2.77)	- 10.1	0.285
<i>Depression</i>	3.86 (4.17)	4.14 (3.50)	7.2	0.480

Data are presented as mean (SD) unless otherwise specified

*Relative change: (follow-up parameter- baseline parameter)/baseline parameter

#There is missing values for DLco (n=4)

Abbreviations: FVC, forced vital capacity; DLco, carbon monoxide diffusion capacity; 6MWT, 6-minute walking test; SpO₂, peripheral oxygen saturation; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; QMVC; quadriceps maximum voluntary contraction; BMI, body mass index; FFMI; fat-free mass index; QoL, health-related quality of life; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; SGRQ, Saint George Respiratory Questionnaire; mMRC, modified medical research council.

Table S3. General characteristics of subjects that completed follow-up by progression-free survival at 24 months**

Variable	Progression- free survivors (n=12)	Non-survivor or progression (n=10)	p value
Demographic			
Age (years)	73.8 (7.2)	71.4 (4.6)	0.385
GAP index (score)	1.67 (0.65)	2.5 (0.53)	0.004
Lung function			
FVC (% pred.)	85.3 (19.7)	66.4 (11.8)	0.015
DL _{CO} (% pred.)	51.3 (12)	34.6 (8.6)	0.040
Exercise capacity (6MWT)			
Distance (m)	456 (81.7)	449 (79.4)	0.841
Distance (%pred.)	101.3 (15.7)	94.8 (17.1)	0.368
Mean SpO ₂ (%)	93.2 (2.9)	87.6 (6)	0.013
Minimum SpO ₂ (%)	91.4 (3.4)	84.4 (6.4)	0.040
ΔSpO ₂ (%)*	4.7 (3.1)	12.5 (8.1)	0.005
Muscular strength			
MIP (%pred.)	93.7 (26.2)	88.2 (30)	0.663
MEP (%pred.)	85.1 (24.9)	77 (21.7)	0.431
Non-dominant hand grip (%pred.)	112.4 (18.6)	117.8 (22.8)	0.551
QMVC (%pred.)	98.6 (24.8)	95.6 (16.2)	0.743
Body mass and composition			
BMI (kg/m ²)	25.9 (2.5)	28.1 (4.3)	0.145
FFMI (kg/m ²)	17.3 (1.6)	18.3 (1.6)	0.156
Symptoms, QoL and psychological factors			
Dyspnoea (mMRC)	1 (0.85)	1.6 (1.1)	0.160
SGRQ (score)			
<i>Total</i>	34.3 (18.6)	35.3 (14.8)	0.890
<i>Activity</i>	44.6 (19.5)	55 (13.8)	0.178
<i>Symptoms</i>	33.4 (16)	27 (14)	0.344
<i>Impact</i>	28.3 (21.8)	25.9 (18.1)	0.787
HADS (score)	4.2 (2.8)	5.4 (2.8)	0.327
<i>Anxiety</i>	3.2 (3.9)	5 (4.4)	0.332
<i>Depression</i>			

Physical activity			
Steps per day	6909 (3996)	5282 (3714)	0.338
MVPA (mins/day)	75.2 (43.2)	55.7 (50)	0.339
Sedentary time (mins/day)	718 (40)	730 (45)	0.544
PAL	1.5 (0.16)	1.38 (0.2)	0.218

Data are presented as mean (SD).

* $\Delta\text{SpO}_2\%$, percentage of change between baseline and exercise values.

Abbreviations: FVC, forced vital capacity; DL_{CO} , carbon monoxide diffusion capacity; 6MWT, 6-minute walking test; SpO_2 , peripheral oxygen saturation; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; QMVC; quadriceps maximum voluntary contraction; BMI, body mass index; FFMI; fat-free mass index; QoL, health-related quality of life; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, Saint George Respiratory Questionnaire; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; MVPA, moderate-vigorous physical activity; PAL, physical activity level

**defined as survival with no relative decline of FVC > 10% and/or DL_{CO} > 15%

Table S4. Longitudinal characteristics (changes in parameters) * by progression-free survival at 24 months**

Variable	Progression- free survivors (n=12)	Non-survivor or progression (n=10)	p value
Exercise capacity			
(6MWT)			
Distance (m)	- 1.83 (18)	- 30 (55.6)	0.112
Distance (% pred.)	0.75 (4.8)	- 5.9 (11.5)	0.083
Basal SpO ₂ (%)	0 (0.74)	0.6 (2.7)	0.464
Mean SpO ₂ (%)	- 1.45 (1.9)	- 2.3 (4.5)	0.564
Minimum SpO ₂ (%)	-1.2 (2.6)	-2.5 (4.3)	0.397
Muscular strength			
MIP (%pred.)	-1.4 (22.8)	-2.9 (17.1)	0.873
MEP (%pred.)	- 6.7 (27.3)	2.8 (28.2)	0.429
Non-dominant hand grip (%pred.)	- 2.7 (19.8)	- 7.6 (18.6)	0.572
QMVC (% pred.)	-8.3 (17.2)	-13 (35.5)	0.080
Body mass and composition			
BMI (kg/m ²)	2 (1.3)	-0.6 (1.5)	0.207
FFMI (kg/m ²)	-1.15 (1.6)	-0.39 (2.24)	0.368
Symptoms, QoL and psychological factors			
Dyspnoea (mMRC)	2.7 (0.46)	0 (8.1)	0.353
SGRQ (score)			
<i>Total</i>	- 1.5 (10.3)	3.3 (6)	0.236
<i>Activity</i>	4.1 (14.1)	3.7 (12.9)	0.947
<i>Symptoms</i>	0.2 (19.6)	-1.2 (14.5)	0.867
<i>Impact</i>	-5.7 (11.1)	3.7 (9.3)	0.059
HADS (score)			
<i>Anxiety</i>	-0.6 (1.5)	-0.3 (2.5)	0.709
<i>Depression</i>	0.18 (0.98)	0.4 (2.5)	0.792
Physical activity			
Steps per day	28.3 (1649)	-1769 (1534)	0.016
MVPA (mins/day)	-4.6 (43.4)	-14.5 (27.2)	0.539

Sedentary time (mins/day)	22.1 (30.1)	12.4 (54)	0.611
PAL	0.07 (0.1)	- 0.09 (0.12)	0.088

Data are presented as mean (SD)

*Change in parameters = follow-up parameter – baseline parameter

**defined as survival with no relative decline of FVC > 10% and/or DL_{CO} > 15%

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walking test; SpO₂, peripheral oxygen saturation; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; QMVC; quadriceps maximum voluntary contraction; BMI, body mass index; FFMI; fat-free mass index; QoL, health-related quality of life; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, Saint George Respiratory Questionnaire; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; MVPA, moderate-vigorous physical activity; PAL, physical activity level.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La discusión de esta tesis se contempla como una discusión general, con el objetivo de integrar y complementar las discusiones específicas de cada artículo de la tesis.

6.1. Implicaciones clínicas

Las implicaciones clínicas de la presente tesis doctoral se centran en el campo de la caracterización de la actividad física y en el papel de la oxigenoterapia en la capacidad de ejercicio de pacientes FPI.

6.1.1. Oxigenoterapia y tolerancia al ejercicio en FPI

La presente tesis doctoral hace varias aportaciones relevantes sobre el uso de la OAF durante el esfuerzo específicamente en pacientes con FPI. Nuestro trabajo es el primero en demostrar que la OAF es superior a la OC en mejorar la capacidad de sostener un ejercicio medida por el Tlim, en los pacientes con FPI que desaturan en esfuerzo.

En los últimos años, ha crecido el interés en el uso de la OAF durante el esfuerzo, concretamente en la EPID, dado que los pacientes precisan mayores flujos de oxígeno en ejercicio, debido a su importante hipoxemia en dicha circunstancia (65). Solamente dos estudios previos han evaluado el efecto de la OAF en esfuerzo en diferentes EPID, mostrando resultados discordantes (69,70). En el estudio de Suzuki *et al.*, no lograron mostrar diferencias en el Tlim comparando los dos dispositivos de oxigenoterapia. Sin embargo, fue posible identificar un mayor porcentaje de pacientes respondedores con FPI en un análisis *post-hoc* en el que se analizaron las características de los pacientes que eran también respondedores a la OAF (69). Por otro lado, Chikhanie *et al.* sí que consiguieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en Tlim,

SpO₂, disnea y StO₂ en un grupo de 25 pacientes con EPID fibróticas graves; siendo FPI el 72% (70). De hecho, los pacientes con FPI presentan un mayor AaO₂ de oxígeno en esfuerzo que otras EPID, lo que nos llevó a centrarnos específicamente en FPI para el diseño nuestro estudio (9).

Probablemente nuestros resultados se deban a un mejor reclutamiento de las unidades alveolares, mejoría de la mecánica respiratoria y/o prevención de una desoxigenación temprana en el músculo. Los dos primeros mecanismos complementarios son sugeridos en nuestro estudio por el mayor incremento en la IC con OAF en comparación con la OC, lo que sugiere que el parénquima pulmonar de nuestros pacientes con FPI todavía era algo distensible, por lo que podrían haberse reclutado algunas unidades alveolares adicionales consiguiendo una ventilación más efectiva. Respecto a la oxigenación, pese a que no se encontraron diferencias significativas a nivel de la SpO₂, si se observó una relación directa entre las diferencias en Tlim y en la SpO₂ final entre ambas PECP, sugiriendo indirectamente que la mejor oxigenación tisular probablemente pueda haber jugado algún papel en la mejora de la capacidad de ejercicio observada con OAF. En el mismo sentido, nuestros pacientes mostraron una StO₂ significativamente más alta con OAF que con OC durante el pedaleo libre y una tendencia en la misma dirección durante el esfuerzo submáximo. Estos resultados también sugieren que la OAF podría proporcionar una mayor oxigenación muscular periférica y tener un impacto a nivel de la tolerancia al ejercicio.

En resumen, estos hallazgos tienen importantes implicaciones en las estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la capacidad de ejercicio en este grupo de pacientes. A partir de nuestros resultados, podríamos anticipar que la OAF podría ser un método de suplementación de oxígeno útil para obtener mejores resultados en los programas de rehabilitación y, por lo tanto, sería una excelente alternativa para mejorar la capacidad funcional de los sujetos con FPI. Probablemente, los pacientes con mayor desaturación en esfuerzo serían los

más beneficiados con el uso de estos dispositivos, pero se necesitan todavía estudios adicionales y más amplios para confirmar estos beneficios y establecer su uso apropiado en los programas de rehabilitación.

6.1.2. Predictores de actividad física en FPI

La actividad física es un comportamiento complejo relacionado con una amplia gama de variables fisiológicas, clínicas, psicológicas y también socioambientales. Nuestro trabajo ha incorporado variables poco estudiadas al modelo de actividad física de pacientes con FPI y ha identificado nuevos predictores independientes de actividad física, que además son potencialmente modificables con intervenciones específicas.

Con respecto a las variables fisiológicas, nuestro estudio ha demostrado una fuerte relación con capacidad de ejercicio, en concreto, entre número de pasos diarios y distancia caminada en la PM6M, lo cual es consistente con estudios transversales previos (100,102,103). Por el contrario, no hemos observado una asociación entre una reducida actividad física y una peor función pulmonar, como se ha reportado en investigaciones anteriores.

En nuestro estudio, la fuerza del cuádriceps fue un buen predictor de cantidad (pasos al día), de la intensidad de la actividad física, y también del tiempo sedentario. La relación entre la disfunción de los músculos periféricos y una actividad física reducida, bien documentada en la EPOC, no se había estudiado previamente en pacientes con FPI (107,108). Hasta la fecha solo hay un estudio publicado en pacientes con diagnóstico global de EPID, e incluidos en un programa rehabilitación pre-trasplante pulmonar. En él se detectaron correlaciones significativas entre la fuerza del cuádriceps y el número de pasos al día mediante acelerómetro (109). Aunque nuestros hallazgos están en la línea de que el decondicionamiento físico debido a la evitación de actividad física podría tener un impacto importante en la función muscular periférica de pacientes

con FPI, faltan estudios que hayan explorado las causas y los mecanismos fisiopatológicos a nivel tisular, celular y molecular en esta patología concreta.

Con respecto a la fuerza muscular respiratoria, nuestros resultados en FPI van en la misma línea que trabajos previos realizados en EPID, ya que no se ha encontrado deterioro de la función muscular respiratoria, pero si una relación entre una peor PIM y tanto un menor tiempo en actividad física moderada-vigorosa como un mayor tiempo sedentario. Estudios previos muestran que la fuerza global de los músculos respiratorios parece estar conservada hasta estadios avanzados de la EPID, aunque la generación de fuerza específica diafragmática podría estar ya alterada (48). Además, se sabe por estudios ecográficos que en estos enfermos existe una reducción de la movilidad y del grosor del diafragma durante la inspiración profunda respecto de sujetos sanos (110). Una posible explicación de nuestros hallazgos podría ser que la evitación de la actividad física, podría conducir a un decondicionamiento y a una posterior disfunción muscular respiratoria. Además, las restricciones mecánicas (por la rigidez del pulmón), sumadas al patrón de respiración rápido y superficial podrían provocar un aumento del trabajo respiratorio y generar una sobrecarga muscular crónica, aunque esto probablemente tendría más impacto en la resistencia que en la fuerza muscular (48). Todos estos factores podrían contribuir a aumentar la disnea y reducir los niveles de actividad física.

La presente tesis destaca la necesidad de planificar y aplicar intervenciones destinadas a promover la actividad física en los pacientes con FPI en la práctica clínica habitual y la inclusión precoz de estos pacientes en programas de rehabilitación. La evaluación de la fuerza de los músculos periféricos y respiratorios podría ser de potencial interés para dirigir estrategias de entrenamiento específicas que ayuden a mejorar la tolerancia al esfuerzo, la disnea y, en consecuencia, la actividad física.

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es que el estado psicológico se relacionó con la actividad física habitual de los pacientes con FPI. La direccionalidad de los resultados es difícil de establecer, de manera que un peor estado psicológico podría ser tanto un determinante de actividad física como una consecuencia de la reducida actividad física. Nuestro trabajo podría ser el punto de partida de futuros estudios longitudinales que investiguen este aspecto con más profundidad. De los resultados de nuestro estudio se desprende también la necesidad de un abordaje holístico de la enfermedad que contemple la evaluación de los aspectos psicológicos.

6.1.3. Evolución de la actividad física y potencial pronóstico en FPI

En el presente estudio, la disminución media en el número de pasos por día después de un seguimiento de 12 meses fue relevante (-789 pasos al día). Al comparar con los dos estudios previos, que hemos detallado en la introducción, el declive de pasos diarios fue mayor que en el estudio de Prasad *et al.* y menor que en el de Bahmer *et al.* (104,105). Las diferencias en el perfil de la población, tiempo de seguimiento y *outcomes*, pueden haber influido en la variabilidad en el declive entre los diferentes estudios (Tabla 7). En este sentido, hay que remarcar las diferencias entre nuestro estudio y el de Bahmer *et al.*, el cual comprende un seguimiento más largo de una población más joven con una función pulmonar similar y un nivel de actividad física basal con un mayor declive anual de pasos diarios (104). Estos autores destacan que la reducción de la actividad física a lo largo del tiempo podría no ser lineal a medida que la FPI avanza. Otro aspecto que hay que señalar de nuestro estudio es que el descenso marcado de la actividad física no se acompañó de cambios significativos en el tiempo en otros parámetros fisiológicos clásicos, como la FVC o la PM6M. Estos resultados podrían explicarse en parte por el breve período de seguimiento y el perfil clínico de nuestra población (deterioro leve de la FVC, distancia de la PM6M conservada y un alto porcentaje de pacientes en tratamiento antifibrótico). De todas formas, en la cohorte de Prasad *et al.*, con

una peor función pulmonar y una menor actividad física basal, y con un menor porcentaje de pacientes con medicación antifibrótica, el cambio en pasos diarios siguió siendo mayor al observado en función pulmonar, con correlación débil-moderada con los cambios de la FVC y de la distancia en la PM6M (105).

La presente tesis doctoral aporta información sobre el impacto de la actividad física en progresión o mortalidad en FPI. Es el primer estudio que identifica un umbral de cambio de pasos diarios medido con acelerómetro que predice supervivencia libre de progresión en pacientes con FPI. Como hemos comentado en la introducción, la información publicada sobre el papel pronóstico de la actividad física en pacientes con FPI es escasa y controvertida, y sobre todo se ha centrado en actividad física basal y en mortalidad. En nuestro estudio, no hubo diferencias en actividad física basal entre aquellos pacientes que murieron o progresaron y los que no. Hasta la fecha, el único estudio que ha investigado la relación entre los cambios de actividad física y mortalidad en los siguientes 12 meses es el de Prasad *et al.*, que no encontraron que un mayor declive en pasos diarios iniciales se asociara con una menor supervivencia (105).

La presente tesis enfatiza la importancia de los cambios en actividad física (pasos diarios) que se producen con la evolución de la enfermedad, más allá de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio y su impacto en progresión o mortalidad. Por tanto, aspectos como conocer, monitorizar y promover la actividad física de los pacientes con FPI desde su diagnóstico deberían integrarse en la práctica clínica habitual.

6.2. Limitaciones

Aunque las limitaciones de los diferentes estudios que forman parte de la tesis se detallan en cada artículo, en el marco de una discusión general, ciertas limitaciones de esta tesis deben ser consideradas. Una de las principales limitaciones de la presente tesis doctoral es que en ambos estudios se incluyeron

un pequeño número de participantes, especialmente durante el seguimiento longitudinal del primer trabajo. La pandemia COVID-19 ha tenido un impacto directo en la actividad física de la población general y especialmente en los sujetos con enfermedad respiratoria crónica, por lo que no se pudo completar el seguimiento a los 12 meses de algunos participantes del estudio. Finalmente, los sujetos del presente estudio provienen de un área geográfica específica y, por lo tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a otros países, con diferente etnia y cultura.

6.3. Fortalezas

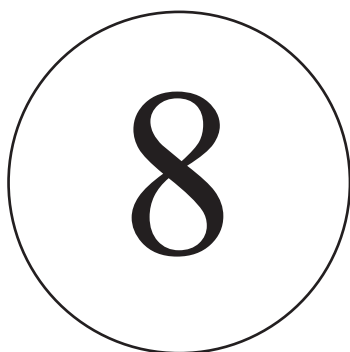
En primer lugar, una de las principales fortalezas de la presente tesis doctoral es que se centra exclusivamente en pacientes con FPI, por tanto, supera la limitación de otros estudios que incluyen una población heterogénea de pacientes con EPID fibróticas, que pueden tener características fisiopatológicas, tratamiento y pronóstico diferentes. En segundo lugar, en ambos estudios han participado varios centros tanto a nivel regional como nacional.



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La OAF mejora la capacidad de mantener un ejercicio, medida por el Tlim, en los pacientes con FPI que desaturan al esfuerzo, comparado con la OC. Esta mejoría se relaciona con cambios en la mecánica respiratoria (incremento de la IC) y probablemente en la oxigenación muscular periférica durante el esfuerzo.
2. La OAF podría ser un método de suplementación de oxígeno útil para obtener mejores resultados de los programas de rehabilitación y una excelente alternativa para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con FPI.
3. La fuerza muscular y los factores psicológicos se han identificado como predictores independientes de actividad física en FPI. Estos factores son potencialmente modificables con intervenciones específicas.
4. Los cambios longitudinales en actividad física (pasos diarios) en pacientes con FPI son relevantes y no se acompañan de cambios significativos en otros parámetros pronósticos clásicos, como la FVC o la PM6M.
5. Un cambio de pasos diarios (en concreto, superior o igual a 895) podría predecir una menor supervivencia libre de progresión en pacientes con FPI.
6. Monitorizar y promover la actividad física de los pacientes con FPI desde su diagnóstico debería integrarse en la práctica clínica habitual.



PERSPECTIVAS DE FUTURO

8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En primer lugar, destacar que el primer trabajo de la presente tesis doctoral nace como sub-proyecto del estudio multicéntrico titulado *¿Puede el oxígeno de alto flujo mejorar la oxigenación durante el ejercicio optimizando los beneficios de la Rehabilitación Respiratoria en pacientes con EPID que desaturan en esfuerzo?*, liderado por el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en el que somos investigadores colaboradores. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de participantes.

En segundo lugar, el segundo proyecto de esta tesis cuenta con una segunda fase, en la cual la doctoranda trabajará con muestras analíticas de pacientes con FPI de la seroteca (plasma, suero y RNA) obtenidas durante el trabajo de campo de este segundo trabajo. Se realizará un análisis multinivel con técnicas convencionales y técnicas masivas de detección de transcriptómica con el objetivo de identificar potenciales marcadores moleculares que puedan tipificar de forma individualizada a los pacientes y estar involucrados en la disfunción muscular y la reducción de la actividad física.



REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811–23.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Med Crit Care*. 2018;198:563–80.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, 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(6):733–48.
4. 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(6):788–824.
5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46(3):795–806.
6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941–52.

7. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):1–18.
8. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):1–11.
9. Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(2):219–25.
10. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):405–20.
11. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):557–65.
12. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071–82.
13. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083–92.

14. Caminati A, Madotto F, Cesana G, Conti S, Harari S. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: Pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):436–44.
15. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc).* 2017;148(4):170–5.
16. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic. *Ann Intern Med.* 2012;156 (10):684–91.
17. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1734–41.
18. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Rosa Mirenda M, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(1):117–23.
19. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MLK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(8):832–7.
20. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431–40.
21. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology.* 2017;22(5):957–64.

22. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):759–70.
23. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst*. 2021(2): CD006322.
24. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2009;9(7):1640–9.
25. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3–19.
26. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: Pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):1–7.
27. Margaritopoulos GA, Trachalaki A, Wells AU, Vasarmidi E, Bibaki E, Papastratigakis G, et al. Pirfenidone improves survival in IPF: Results from a real-life study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1–7.
28. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Corte TJ. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21(6):1005–14.

29. O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *J Appl Physiol.* 2000;88(5):1859–69.
30. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(1):116–32.
31. Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, Camp P, Johannson K, Schaeffer M, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology.* 2018;23(4):392–8.
32. Gille T, Laveneziana P, Gille T, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung diseases and the value of ventilatory efficiency. *Eur Respir Rev.* 2021; 30 (162):200355.
33. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby T V., Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):803–9.
34. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538–42.
35. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - Mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):101–11.

36. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Interstitial Lung Disease. *Front Physiol.* 2020;11(July):1–8.
37. Holland AE. Functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: Looking beyond the lungs. *Respirology.* 2015;20(6):857–8.
38. Mendes P, Wickerson L, Helm D, Janaudis-Ferreira T, Brooks D, Singer LG, et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology.* 2015;20(6):953–9.
39. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp S V., Natanek SA, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology.* 2014;19(1):138–43.
40. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock A, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax.* 2005;60(1):32–8.
41. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis.* 2016;13(2):162–72.
42. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;127(6):2028–33.

43. Barberan-Garcia A, Munoz PA, Gimeno-Santos E, Burgos F, Torralba Y, Gistau C, et al. Training-induced changes on quadriceps muscle oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in healthy subjects and in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(4):284–90.
44. Wickerson L, Mathur S, Brooks D, Bonetti LV, Singer LG, Granton J, et al. Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00083–2019.
45. Dipla K, Boutou AK, Markopoulou A, Pitsiou G, Papadopoulos S, Chatzikosti A, et al. Exertional desaturation in idiopathic pulmonary fibrosis: The role of oxygen supplementation in modifying cerebral-skeletal muscle oxygenation and systemic hemodynamics. *Respiration*. 2021;100(6):463–75.
46. De Troyer A, Yernault JC. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1980;35(2):92–100.
47. Laveneziana P. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with restrictive lung disease. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):211–5.
48. Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz HJ. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(1):211–9.
49. Santana PV, Cardenas LZ, De Albuquerque ALP, De Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–10.

50. Moon SW, Choi JS, Lee SH, Jung KS, Jung JY, Kang YA, et al. Thoracic skeletal muscle quantification: Low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res.* 2019;20(1):1–9.
51. Ebihara K, Iwanami Y, Yamasaki K, Takemura A, Sato N, Usui Y, et al. Appendicular skeletal muscle mass correlates with patient-reported outcomes and physical performance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med.* 2021;253(1):61–8.
52. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428–46.
53. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13(1):1–7.
54. Holland AE, Hill CJ, Dowman L, Glaspole I, Goh N, Lee AL, et al. Short- and long-term reliability of the 6-minute walk test in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2018;63(8):994–1001.
55. Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute Walk Distance Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1421–9.
56. 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. *Respir Med.* 2013;107(12):2014–21.

57. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: An official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47(2):429–60.
58. Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5):402–7.
59. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, D'Ovidio F, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respir Med*. 2017;126:59–67.
60. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases : the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2017;26 (143): 160099.
61. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. BTS guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(Suppl 1):i1–43.
62. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):E121–41.
63. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby T V., Travis WD, Long Q, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084–90.

64. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020;25(11):1152–9.
65. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: A systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):1–7.
66. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: Physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016;61(4):529–41.
67. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013;85(4):319–25.
68. Cirio S, Piran M, Vitacca M, Piaggi G, Ceriana P, Prazzoli M, et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med*. 2016;118:128–32.
69. Suzuki A, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Shiroshita E, et al. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: A proof-of-concept randomized controlled crossover trial. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–10.
70. Al Chikhanie Y, Veale D, Verges S, Hérenge F. The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study. *Respir Med*. 2021;186:106523.

71. Edvardsen A, Jarosch I, Grongstad A, Wiegand L, Gloeckl R, Kenn K, et al. A randomized cross-over trial on the direct effects of oxygen supplementation therapy using different devices on cycle endurance in hypoxic patients with interstitial lung disease. *PLoS One*. 2018;13(12):1–12.
72. Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, Demeyer H, Van Muylem A, Janssens W, Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2018;19(1):182.
73. Ryerson CJ, Camp PG, Eves ND, Schaeffer M, Syed N, Dhillon S, et al. High oxygen delivery to preserve exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib methodology of the HOPE-IPF study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1640–7.
74. Caspersen CJ, Christenson GM. Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness : Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Rep* 1985; 10 (2):126-131.
75. Sehgal S, Small B, Highland KB. Activity monitors in pulmonary disease. *Respir Med*. 2019;151:81–95.
76. Howley ET. Type of activity: Resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 SUPPL):S364-9.
77. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European respiratory society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1521–37.
78. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. 2006;27(5):1040–55.

79. Hur SA, Guler SA, Khalil N, Camp PG, Guenette JA, Swigris JJ, et al. Minimal important difference for physical activity and validity of the international physical activity questionnaire in interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):107–15.
80. Byrom B, Rowe DA. Measuring free-living physical activity in COPD patients: Deriving methodology standards for clinical trials through a review of research studies. *Contemp Clin Trials.* 2016;47:172–84.
81. Sasaki JE, Júnior JH, Meneguci J, Tribess S, Marocolo Júnior M, Stabelini Neto A, et al. Number of days required for reliably estimating physical activity and sedentary behaviour from accelerometer data in older adults. *J Sports Sci.* 2018;36(14):1572–7.
82. Bassett DR, Toth LP, LaMunion SR, Crouter SE. Step Counting: A Review of Measurement Considerations and Health-Related Applications. *Sport Med.* 2017;47(7):1303–15.
83. Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, Camillo CA, Van Remoortel H, Langer D, et al. The minimal important difference in physical activity in patients with COPD. *PLoS One.* 2016;11(4):1–11.
84. Bull FC, Al-Annsari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G et al. World Health Organisation 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020; 54 (24):1451-62.
85. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 SUPPL.):S498-S504.

86. Tudor-locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, Bourdeaudhuij I De, et al. How many steps/day are enough ? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8(1):80.
87. Protein and energy and requirements: a joint FAO/WHO memorandum. *Bull World Health Organ.* 1979;57 (1):65-79.
88. Manini TM, Everhart JE, Schoeller DA, Colbert LH, Tylavsky F, Bauer DC, et al. Daily Activity Energy Expenditure and Mortality Among Older Adults. *JAMA.* 2006;296(2):171–9.
89. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(2):262–72.
90. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Thorax.* 2014;69(8):731–9.
91. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):972–7.
92. Sievi NA, Senn O, Brack T, Brutsche MH, Frey M, Irani S, et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology.* 2015;20(3):413–8.
93. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):506–12.

94. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772–8.
95. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Garshick E. Daily Step Count Predicts Acute Exacerbations in a US Cohort with COPD. *PLoS One*. 2013;8(4):19–23.
96. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331–42.
97. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):295–306.
98. Clarenbach CF, Sievi NA, Haile SR, Brack T, Brutsche MH, Frey M, et al. Determinants of annual change in physical activity in COPD. *Respirology*. 2017;22(6):1133–9.
99. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*. 2013;144(5):1652–8.
100. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, et al. Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018;56(1):57–63.

101. Hur SA, Guler SA, Khalil N, Camp PG, Guenette JA, Ryerson CJ. Impact of Psychological Deficits and Pain on Physical Activity of Patients with Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2019;197(4):415–25.
102. Nakayama M, Bando M, Araki K, Sekine T, Kurosaki F, Sawata T, et al. Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2015;20 (4): 640–6.
103. Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, Rabe K, Magnussen H, Kirsten D et al. Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2016; 91(6): 497–502.
104. Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2017; 17 (1):104.
105. Prasad JD, Paul E, Holland AE, Glaspole IN, Westall GP. Physical activity decline is disproportionate to decline in pulmonary physiology in IPF. *Respirology*. 2021;26(12):1152-1159.
106. Shingai K, Matsuda T, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, et al. Cutoff Points for Step Count to Predict 1-year All-Cause Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2021;100 (12):1151-57.
107. Xavier RF, Pereira ACAC, Lopes AC, Cavalheri V, Pinto RMC, Cukier A, et al. Identification of Phenotypes in People with COPD: Influence of Physical Activity, Sedentary Behaviour, Body Composition and Skeletal Muscle Strength. *Lung*. 2019;197(1):37–45.

108. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol.* 2013;114(9):1222–34.
109. Wickerson L, Mathur S, Helm D, Singer L, Brooks D. Physical activity profile of lung transplant candidates with interstitial lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33(2):106–12.
110. Cardenas LZ, Santana PV, Caruso P, Ribeiro de Carvalho CR, Pereira de Albuquerque AL. Diaphragmatic Ultrasound Correlates with Inspiratory Muscle Strength and Pulmonary Function in Healthy Subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(4):786–93.

10

ADDENDUM

10. ADDENDUM

En el transcurso de la presente tesis doctoral se han escrito dos editoriales sobre temas relacionados con el objetivo de la tesis que se incluyen en este addendum.



Editorial

Alteraciones nutricionales y disfunción muscular en la fibrosis pulmonar idiopática

Nutritional Alterations And Muscle Dysfunction In Idiopathic Pulmonary Fibrosis

 Joaquim Gea^{a,b,c,*}, Diana Bàdenes^{a,b,c} y Eva Balcells^{a,b,c}
^a Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España

^b Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (DCEXS), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias del Instituto de Salud Carlos III (CIBERES-ISCIH), Madrid, España

Las enfermedades intersticiales constituyen un grupo heterogéneo de entidades nosológicas, algunas de las cuales pueden progresar hacia la fibrosis provocando insuficiencia respiratoria, limitación en las actividades cotidianas, y pudiendo llevar incluso a la muerte. Entre estas enfermedades destaca la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una neumonía intersticial fibrosante de origen desconocido, que condiciona importante morbilidad y cuyo pronóstico es todavía pobre¹. En los últimos años ha aumentado el interés por esta entidad debido a avances en el conocimiento de su fisiopatología y en las técnicas de imagen, así como la aparición de nuevos tratamientos (i. e., nintedanib, pirfenidona), que pueden retardar el avance de la fibrosis¹. Aunque se conoce desde hace tiempo que la FPI puede limitar la capacidad de ejercicio de los pacientes debido a la afectación pulmonar, es menos conocido el impacto de dicha limitación en su actividad física diaria. Si nos guiamos por lo que sucede en otras enfermedades respiratorias, sabemos que factores extrapulmonares se van añadiendo sucesivamente a la limitación funcional pulmonar. Es el caso del decondicionamiento de otros sistemas (cardiovascular, musculoesquelético) debido a la reducción en la actividad física. Otro aspecto muy relacionado con el anterior y poco estudiado es el estado nutricional de los pacientes, que a su vez pudiera derivar también en problemas musculares. La prevalencia de trastornos en el estado nutricional de enfermos con FPI e hipoxemia se ha estimado en un 30%², llegando al 56% en los que ya son candidatos a trasplante pulmonar³. El perfil nutricional que predomina en la enfermedad avanzada es el de peso normal, pero con descenso en la masa magra³, disparidad que se explica por la presencia frecuente de un elevado porcentaje de grasa. Tanto la pérdida de peso como de masa magra son factores pronósticos independientes de la enfermedad^{3,4}, lo que hace imprescindible una correcta evaluación de los enfermos no solo mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC), sino con determinación de

la composición corporal (p. ej., con impedanciometría). Una consecuencia importante de la pérdida de masa magra es la disfunción muscular. A pesar de ello, solo unos pocos estudios han dedicado su atención a este aspecto de la enfermedad, demostrando claramente la presencia de debilidad tanto en los músculos respiratorios como en los periféricos⁵⁻⁷, lo que sin duda contribuye a la reducción en la actividad física y a una peor calidad de vida de los pacientes^{5,8}.

La pérdida de peso y masa magra en la FPI se explicaría por el decondicionamiento y las dificultades en la ingesta debidas ambas fundamentalmente a la disnea, pero también por la presencia de estrés oxidativo e inflamación pulmonar y sistémica, que aumentan en las exacerbaciones⁹, la hipoxia, el envejecimiento y las comorbilidades más frecuentes en la FPI, como la diabetes mellitus tipo II (10-35% de los pacientes)¹⁰, todos ellos factores inductores de pérdida de contenido proteico¹¹. Es conocido también que hasta un 30% de sujetos con FPI presentan además enfisema pulmonar¹², entidad asociada a alteraciones nutricionales. Finalmente, está el efecto deletéreo de determinados tratamientos, como los corticoides sistémicos, que provocan un balance proteico negativo y son capaces además de inducir miopatías aguda y crónica. El nintedanib, a su vez, puede facilitar una pérdida de peso debido a sus efectos secundarios gastrointestinales y anorexígenos. La inhibición del apetito también puede aparecer con la pirfenidona, pero este fármaco por el contrario podría tener incluso un efecto positivo sobre el estado nutricional al inhibir el factor de crecimiento transformante beta (TFG-β), que ha sido implicado en la pérdida de peso y masa muscular en diversas enfermedades¹³.

A pesar de todo lo expuesto no existen recomendaciones específicas para el manejo de las alteraciones nutricionales y la disfunción muscular en la FPI^{14,15}. Parece lógico recomendar un buen control de la enfermedad pulmonar, un estilo de vida saludable, con dieta y nivel de actividad física adecuados, evitando las exacerbaciones y el uso inadecuado de corticoides sistémicos. Todavía no se ha planteado de forma sistemática el uso de suplementos nutricionales en estos enfermos, aunque sería razonable su uso en casos avanzados de desnutrición. Tampoco existe consenso

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: quim.gea@upf.edu (J. Gea).

G Model

ARBRES-1886; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

2

J. Gea et al. / Arch Bronconeumol. 2017;xxx(xx):xxx-xxx

sobre el uso de fármacos anabolizantes. Lo que sí ha demostrado mejoría, al menos en la función del músculo esquelético, es el entrenamiento general y muscular⁶.

En resumen, el clínico debe estar atento no solo a la evolución de la enfermedad pulmonar en la FPI, sino al estado nutricional y función muscular de los pacientes, ya que sus alteraciones son frecuentes y condicionan el pronóstico. Una vez detectado el problema, se deberán recomendar hábitos de vida saludables, evitar en la medida de lo posible las exacerbaciones, hipoxia y tratamientos lesivos, iniciando programas de entrenamiento adaptados a las posibilidades del paciente, y suplementos nutricionales o incluso fármacos anabolizantes en algunos casos.

Bibliografía

1. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389:1941–52.
2. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest*. 1996;109:741–9.
3. Schwebel C, Pin I, Barnoud D, Devouassoux G, Brichon PY, Chaffanjon P, et al. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *Eur Respir J*. 2000;16:1050–5.
4. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:1448–53.
5. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:950–5.
6. Jackson RM, Gómez-Marín OW, Ramos CF, Sol CM, Cohen MI, Gaunaud IA, et al. Exercise limitation in IPF patients: A randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung*. 2014;192:367–76.
7. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127:2028–33.
8. van Manen MJ, Geelhoed JJ, Tak NC, Wijsenbeek MS. Optimizing quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2017;11:157–69.
9. 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.
10. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:927–31.
11. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: Mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:100–6.
12. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234–40.
13. Chen JL, Walton KL, Hagg A, Colgan TD, Johnson K, Qian H, et al. Specific targeting of TGF- β family ligands demonstrates distinct roles in the regulation of muscle mass in health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E5266–75.
14. 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.
15. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:263–9.



Editorial

Rehabilitación Respiratoria en pacientes EPID, una intervención integral



Pulmonary Rehabilitation in ILD patients, a comprehensive intervention

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías respiratorias con características clínicas, radiológicas y funcionales similares, siendo crucial su diagnóstico precoz y un abordaje farmacológico específico. De todas las EPID, la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es la más prevalente y la de peor pronóstico ¹.

Los pacientes con EPID presentan disnea, tos e intolerancia al ejercicio de causa multifactorial. Entre ellas, destacan la alteración de la mecánica respiratoria con limitación ventilatoria restrictiva, la alteración en el intercambio de gases que condiciona hipoxemia en reposo o inducida por el ejercicio, alteraciones en la respuesta cardiovascular al esfuerzo y el desacondicionamiento físico con una progresiva disminución de la resistencia y de la fuerza muscular periférica. Además, los pacientes presentan disminución de sus niveles de actividad física diaria, siendo esta disminución un factor de mal pronóstico ² y más marcada en aquellos pacientes más graves, con peor capacidad vital forzada (FVC), disnea, capacidad de transferencia del monóxido de carbono (DL_{CO}) y metros caminados en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) ³.

El objetivo de la rehabilitación respiratoria (RR) es contrarrestar estos déficits, con intervenciones basadas en una exhaustiva evaluación del paciente seguidas de terapias adaptadas al mismo. Éstas incluyen el *entrenamiento físico*, la *educación* y *cambios conductuales*, diseñados para mejorar la condición física y psicológica del paciente y promover la adherencia a largo plazo a conductas para mejorar la salud ⁴. Resulta crucial el abordaje integral y multidisciplinario centrado en la persona y no solo en la entidad ⁵.

El punto de inicio de la RR es la *evaluación* del paciente con la medida de la tolerancia al ejercicio mediante herramientas validadas que incluyen el TM6M, pruebas de esfuerzo máximo incremental y pruebas de resistencia a carga constante entre otras. Se realizará también una valoración los síntomas, como la disnea, con la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y de la calidad de vida medida con cuestionarios validados para pacientes con EPID como el Saint George Respiratory Questionnaire específico para FPI (SGRQ-I) ⁶ o el King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) ⁷ así como el uso del cuestionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), o el Inventario de depresión de Beck para evaluar el impacto psicológico ⁸.

El *entrenamiento físico* es el eje central de la RR. Su objetivo es mejorar la condición física de los pacientes, su resistencia y fuerza, y

de esta manera, mejorar la tolerancia al ejercicio, disminuir la disnea y mejorar la calidad de vida. Los métodos de entrenamiento pueden ser continuos o intervalados y se utilizarán de acuerdo con la condición del paciente y/o la preferencia del paciente y del terapeuta.

El aporte de oxígeno durante la RR se recomienda principalmente en aquellos pacientes que presentan desaturación en esfuerzo, dado que éste mejora la tolerancia al ejercicio, permitiendo mayores intensidades y tiempos de trabajo con una menor disnea ⁹. La fracción inspiratoria de oxígeno (FIO_2) y la interfase a utilizar será la que permita mantener saturaciones por encima de 90% y le genere al paciente mayor confort. Probablemente el estudio HOPE-IPF que evaluará la administración de elevados niveles de oxígeno durante un programa de RR en FPI nos aporte evidencia relevante sobre el uso de la oxigenoterapia en esta dirección ¹⁰.

La *Educación* provista por el profesional de salud facilita al paciente y a su entorno adquirir conocimientos y habilidades relacionadas con su enfermedad, permitiendo una mayor participación en su tratamiento. Sus objetivos son la comprensión de las necesidades de las terapias y la importancia de la adherencia a los planes de tratamiento, para conseguir el mayor beneficio posible. Actualmente la mayoría de los programas de RR utilizan material educativo heterogéneo y diseñado para otras enfermedades respiratorias crónicas, por lo que todavía hay trabajo que hacer para determinar el mejor contenido educativo focalizado en las EPID.

El *apoyo psicológico* resulta de gran importancia para contrarrestar el impacto psicosocial, dado que una gran proporción de pacientes con EPID padecen ansiedad y/o depresión no diagnosticada ⁸.

El *soporte nutricional* está orientado a mantener o mejorar la composición corporal (disminución de la masa grasa y aumento de masa muscular) y repercutirá positivamente en la tolerancia al tratamiento y en el propio programa de rehabilitación ¹¹.

En la última década, se han publicado múltiples estudios y revisiones sobre la RR en las EPID. La mayoría de ellos concluyen que después de los programas de RR, se obtienen incrementos en la distancia caminada en el TM6M, mejorías en la puntuación total de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud ^{12,13,14} así como diferencias en trabajos máximos y umbrales anaeróbicos. Pero falta todavía evidencia dirigida a evaluar que estos programas

M.E. Fernández, I. Capparelli and D.B. Bonet

Open Respiratory Archives 3 (2021) 100090

impliquen un cambio en el estilo de vida y el sedentarismo de este grupo de pacientes.

Hay resultados discordantes en los trabajos publicados sobre los efectos de la RR en los pacientes con enfermedad grave y con importante desaturación en esfuerzo por lo que son necesarios más estudios dirigidos a este subgrupo de pacientes. Respecto a la duración de los programas de RR, recientemente algunos estudios han logrado evidenciar una mejoría significativa de la capacidad de ejercicio, calidad de vida y fuerza muscular sostenida al año de seguimiento, probablemente en relación a programas de más larga duración¹⁵. Finalmente, cabe destacar que los efectos producidos por la RR son comparables en las diferentes EPID y en los subgrupos de los pacientes participantes con FPI¹⁶.

La rehabilitación respiratoria es parte integral del tratamiento de los pacientes con EPID. El entrenamiento físico, la educación en automanejo, el apoyo psicológico y nutricional, así como la promoción de la actividad física son sus componentes fundamentales. Existe evidencia suficiente que ha demostrado mejoras en términos de tolerancia al ejercicio, calidad de vida y disnea¹⁷ en todas las EPID, aunque todavía nos faltan datos para establecer la óptima duración de estos programas y *outcomes* dirigidos a medir cambios en estilo de vida.

Financiación

Los autores no tienen financiación que declarar.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
- Bahmer T, Kirsten A, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. 2017;4–11.
- Troy LK, Young IH, Lau EMT, Corte TJ. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21(6):1005–14.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nicl L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8).
- Rochester CL, Fairburn C, Crouch RH. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(2):369–89.
- Capparelli I, Fernandez M, Saadia Otero M, Steimberg J, Brassesco M, Campobasso A, et al. Translation to Spanish and Validation of the Specific Saint George's Questionnaire for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(2):68–73.
- Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax*. 2012;67(9):804–10.
- Fernandez M, Rodriguez-Barreto O, Buendia-Roldan I, Alberti M, Caro F, Ipuche F, et al. Prevalence of Anxiety and Depression and their Relationship with Clinical Characteristics in Patients with Interstitial Lung Disease. *J Gerontol Geriatr Res*. 2019;8:505.
- Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13829>.
- Ryerson CJ, Camp PG, Eves ND, Schaeffer M, Syed N, Dhillon S, et al. High oxygen delivery to preserve exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: methodology of the HOPE-IPF study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1640–7.
- Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M, Tanizawa K, Puglisi S, Jacob J, et al. The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*. 2018;96(4):338–47.
- Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549–54.
- Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394–9.
- Capparelli I, Saadia M, Steimberg J, Campobasso A, Brassesco M, et al. Rehabilitaci3n respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Experiencia de un hospital especializado de Argentina. *RAMR*. 2019;4:291–7.
- Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, Demeyer H, Van Muylem A, Janssens W, et al. Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. *Respiratory Research*. 2018;19:182–92.
- Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis – A Review. *Respiration*. 2013;86(2):89–99.
- Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 1. Art. No.: CD006322.

Martín Eduardo Fernández^{a,b,*}, Ignacio Capparelli^{a,b} y Diana Badenes Bonet^{c,d,e}

^a Consultorio Multidisciplinario Especializado en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

^b Hospital de Rehabilitaci3n Respiratoria "María Ferrer Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^d IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España

^e Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martineduardofernandez@hotmail.com

(M.E. Fernández).

