



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en la fibrosis pulmonar idiopática

Jaume Bordas Martínez

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

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

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



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

IMPACTO CLÍNICO Y BIOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Memoria de tesis doctoral

presentada por Jaume Bordas Martínez

para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona

Co-dirigida por:

Carmen Monasterio Ponsa

Hospital Universitario de Bellvitge – Universidad de Barcelona

María Molina Molina

Hospital Universitario de Bellvitge – Universidad de Barcelona

Tutorizada por:

María Molina Molina

Hospital Universitario de Bellvitge – Universidad de Barcelona

**Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Barcelona**

Agosto de 2024

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi mujer Sofía su apoyo en todo el trayecto. Ella es mi mayor referente para ser mejor cada día a tanto a nivel personal como profesional. A mis padres por los valores como el esfuerzo, perseverancia y rigor que me han inculcado. También, a los amigos y familiares que me han acompañado en este camino, en los buenos y en los malos momentos.

En segundo lugar, agradecer a mis mentoras y directoras de la tesis, María Molina y Carmen Monasterio. Por su dedicación infatigable guiándome en todos los pasos de la tesis, pero a la vez, permitiéndome recorrer mi propio camino y desarrollarme como médico-investigador. Espero algún día poder aportar a otros al menos, una parte de lo que ellas me han aportado todos estos años. A Vanesa Vicens, con quien tanto he aprendido en el día a día del diagnóstico y manejo clínico de los pacientes. A tantas compañeras y compañeros de la unidad de intersticio pulmonar, de la unidad de sueño, y del servicio de neumología con los que he crecido y me he desarrollado personal y profesionalmente. A todo el personal del hospital no asistencial con quien he trabajado, a ellos a veces no tan mencionados, pero sin los que no funcionaría ni el sistema sanitario ni habría podido realizar esta tesis doctoral.

Agradecer al Hospital Universitario de Bellvitge, la institución en la que me he formado como especialista en neumología y realizado esta tesis doctoral, por la confianza para realizar el proyecto y el soporte proporcionado. También al Hospital General de Granollers, la institución en la que ejerzo actualmente como facultativo especialista, la confianza para ser el coordinador de la unidad de EPID y por el soporte para poder finalizar la tesis.

Y sobre todo a los pacientes, sin su confianza y participación no habría sido posible esta tesis. Espero que los resultados y conclusiones alcanzados sirvan como otra pequeña pieza de conocimiento de la enfermedad, y puedan mejorar el diagnóstico y manejo de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Porque al final, ese es el objetivo fundamental de los proyectos como este.

Mi más sincero agradecimiento a todo el mundo.

FINANCIACIÓN

Esta tesis directa o indirectamente ha recibido soporte por: el Instituto de Salud Carlos III a través de las siguientes becas CM20/00093 (Co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future), PMP22/00083 (Co-funded by European Regional Development Fund, ERDF, a way to build Europe); la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) becas 631/2018, 685/2018 y del grupo Emergente de EPID beca 005 (Boehringer-Roche); la Fundación Catalana de Neumología (FUCAP) beca 2019; la Sociedad Española de Sueño (SES) beca 2019. Apoyo a la investigación BRN-Fundació Ramon Pla Armengol. Agradecemos al Programa CERCA/Generalitat de Catalunya por su apoyo institucional. Finalmente, la beca de investigación (intensificación) vinculadas a tesis doctorales por el personal facultativo del Hospital General de Granollers 2024.

ÍNDICE

Tabla de contenido

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	14
ABREVIATURAS Y ACRONIMOS.....	16
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.....	19
RESUMEN DE LA TESIS	21
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA	26
1.1.1. Definición de FPI.....	26
1.1.2. Epidemiología de la FPI.....	26
1.1.3. Etiopatogenia de la FPI	27
1.1.4. Presentación clínica	31
1.1.5. Diagnóstico de la FPI	31
1.1.6. Historia natural de la FPI	33
1.1.7. Comorbilidades de la FPI	34
1.1.8. Tratamientos farmacológicos de la FPI	37
1.1.9. Manejo holístico de la FPI.....	38
1.2. TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO	42
1.2.1. Apnea obstructiva del sueño.....	42
1.2.2. Apnea central del sueño	47
1.2.3. Hipoxemia asociada al sueño.....	50
1.3. TRS EN FPI.....	55
1.3.1. Presentación clínica de los TRS en la FPI.....	55
1.3.2. Apnea obstructiva del sueño.....	56
1.3.3. Apnea central del sueño	58
1.3.4. Hipoxemia asociada al sueño.....	58
2. HIPÓTESIS	63
3. OBJETIVOS.....	66
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	69
4.1. EL ANÁLISIS DE CLÚSTERES EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA DESTACA LA ASOCIACIÓN DEL RETRASO DIAGNÓSTICO Y LA COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR CON UN PEOR PRONÓSTICO	70
4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA .	83
4.3. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA CON CPAP Y OXÍGENO NOCTURNO. ESTUDIO PILOTO	97
5. DISCUSIÓN	112
6. CONCLUSIONES	131
7. BIBLIOGRAFÍA.....	134

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

- Figura 1. Esquema de la patogénesis de la fibrosis pulmonar según la actual teoría fisiopatológica.
- Figura 2 Algoritmo diagnóstico de la FPI según la guía de consenso internacional ATS/ERS/JRS/ALAT.
- Figura 3. Presentaciones clínicas del paciente con FPI.
- Figura 4. Principales comorbilidades de la FPI
- Figura 5. Manejo holístico de la FPI
- Figura 6. Principal vía metabólica de la hipoxia intermitente e hipoxia crónica sostenida.

TABLAS

- Tabla 1. Tipos de ACS según la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la *American Academy of Sleep Medicine*
- Tabla 2. Tipos de trastornos de hipoventilación e hipoxia asociados al sueño según la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la *American Academy of Sleep Medicine*

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ACS: apnea central del sueño

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGEs: productos finales de glicación avanzada

ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax

AOS: apnea obstructiva del sueño

ARN: ácido ribonucleico

ASVTD: descomposición tensorial basada en valores singulares aproximados

ATP: adenosín trifosfato

ATS: American Thoracic Society

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

CPFE: fibrosis pulmonar combinada con enfisema

CT88: tiempo con saturación por pulsioximetría por debajo de 88%

CT90: tiempo con saturación por pulsioximetría por debajo de 90%

DLCO: capacidad de la difusión pulmonar de monóxido de carbono

DS: desviación estándar

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

FPP: fibrosis pulmonar familiar

FPI: fibrosis pulmonar idiopática

FVC: capacidad vital forzada

HIF: factor inducible por hipoxia

HSS: hipoxia sostenida del sueño

IAH: índice de apnea-hipopnea

IC95%: intervalo de confianza del 95%

ICSD-3: tercera clasificación internacional de trastornos del sueño

IMC: índice de masa corporal

JRS: Japanese Respiratory Society

KL-6: Krebs von den Lungen 6

MMP: metaloproteínasa de la matriz

mPAP: presión arterial pulmonar media

MUC5B: mucina 5B

NIU: neumonía intersticial usual

ODI: índice de desaturación de oxígeno

ONS: óxido nítrico sintetasa

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PCR: proteína C reactiva

PR: poligrafía respiratoria

PSG: polisomnografía

RAGEs: receptor de los productos finales de glicación avanzada

RGE: reflujo gastroesofágico

ROS: especies reactivas al oxígeno

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SP-A: proteína del surfactante A

SP-D: proteína del surfactante D

SpO₂: saturación periférica de oxígeno

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución

TGF- β : factor de crecimiento transformador- β

TLC: capacidad pulmonar total

TOLLIP: proteína reguladora del Toll

TRS: trastorno respiratorio del sueño

VC: capacidad vital

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 4 objetivos y 3 artículos.

1. **Bordas-Martínez J**, Gavaldà R, Shull JG, Vicens-Zygmunt V, Planas-Cerezales L, Bermudo-Peloché G, Santos S, Salord N, Monasterio C, Molina-Molina M, Suarez-Cuartin G. Idiopathic pulmonary fibrosis cluster analysis highlights diagnostic delay and cardiovascular comorbidity association with outcome. *ERJ Open Res.* 2021 May 10;7(2):00897-2020. doi: 10.1183/23120541.00897-2020. PMID: 33981766; PMCID: PMC8107351.
Factor de impacto: 4,239 (JCR 2021)
Cuartil: Q2 (JCR 2021)
Área de conocimiento: Pulmonary and Respiratory Medicine
2. **Bordas-Martínez J**, Salord N, Vicens-Zygmunt V, Pérez S, Prado E, Calvo M, Blavia R, Bermudo G, Montes-Worboys A, Santos S, Monasterio C, Molina-Molina M. Characterization of Sleep-Disordered Breathing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2023 Nov;59(11):768-771. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.07.017. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37537074.
Factor de impacto: 8,7 (JCR 2023)
Cuartil: D1 (JCR 2023)
Área de conocimiento: Pulmonary and Respiratory Medicine
3. **Bordas-Martínez J**, Salord N., Vicens-Zygmunt V., Carmezim, J., Pérez, S., Prado, E., Calvo, M., Blavia, R., Bermudo, G., Santos, S., Monasterio, C., & Molina-Molina, M. Treating sleep-disordered breathing of idiopathic pulmonary fibrosis patients with CPAP and nocturnal oxygen treatment. A pilot study: Sleep-disordered breathing treatment in IPF. *Respir Res.* 2024;25(1):247. Published 2024 Jun 18. doi:10.1186/s12931-024-02871-6
Factor de impacto: 4,7 (JCR 2023)
Cuartil: Q1 (JCR 2023)
Área de conocimiento: Pulmonary and Respiratory Medicine

RESUMEN DE LA TESIS

Título

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Introducción

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) presentan un elevado número de comorbilidades que pueden impactar en su calidad de vida y pronóstico. Entre ellas, los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son los que presenta mayor variabilidad en prevalencia e impacto pronóstico en función si la evaluación se realiza por sospecha clínica o de forma sistemática. Además, se ha sugerido que la FPI y los TRS pueden tener vías fisiopatológicas que interrelacionen ambas enfermedades. Finalmente, el tratamiento de los TRS, aunque con una evidencia muy limitada, ha presentado resultados prometedores en términos de calidad de vida y de pronóstico.

Hipótesis

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) pueden estar infraestimados en los pacientes con FPI, y pueden presentar diferentes fenotipos clínicos que requieran un abordaje específico. La fibrosis pulmonar y los trastornos respiratorios del sueño pueden tener mecanismos fisiopatológicos interrelacionados. El tratamiento individualizado de los trastornos respiratorios del sueño podría ser beneficioso en estos pacientes.

Objetivos

Determinar la prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con FPI mediante un estudio por sospecha clínica respecto a un estudio sistemático del sueño, así como caracterizar los diferentes tipos de TRS. Evaluar la interacción entre los TRS y la FPI analizando vías metabólicas oxidativas, inflamatorias y pro-fibróticas. Analizar el impacto del tratamiento de los TRS a nivel clínico, funcional y biológico.

Métodos

Se han realizado tres estudios analizando dos cohortes, una retrospectiva y una prospectiva. La inclusión de ambas cohortes fue consecutiva al diagnóstico de FPI e inicio de tratamiento antifibrótico. El primer estudio fue un análisis de clústeres de la cohorte retrospectiva, en la que el estudio de TRS se realizó por sospecha clínica, además de la función pulmonar y test de marcha de los 6 minutos según práctica clínica habitual. En el segundo estudio se analizó la cohorte prospectiva, en la que el estudio del sueño fue sistemático con polisomnografía, capnografía transcutánea y estudio gasométrico; además se evaluó la función pulmonar en sedestación y decúbito supino; se realizó el test de marcha a los 6 minutos; así como una determinación de marcadores serológicos y cuestionarios de calidad de vida. Los TRS se clasificaron en apnea obstructiva del sueño (AOS), apnea central del sueño (ACS) e hipoxia del sueño sostenida (HSS). En el tercer estudio se evaluó en la cohorte prospectiva el impacto a los 12 meses de tratar los TRS con CPAP y/o oxígeno nocturno. Se evaluaron los cambios en la polisomnografía bajo el tratamiento instaurado, así como en la función pulmonar, test de marcha a los 6 minutos, marcadores serológicos y cuestionarios de calidad de vida. También se realizó una evaluación de la satisfacción y experiencia del paciente.

Principales resultados

En el primer estudio se incluyeron 130 pacientes, el análisis de clústeres mostro 3 clústeres de acuerdo a la mortalidad y progresión de la FPI durante los 3 años. El primer clúster presentó una mayor mortalidad se asoció principalmente al retraso en el diagnóstico. El segundo clúster con un mayor tiempo de supervivencia libre de progresión se asoció al diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos. Mientras que el tercer clúster con una alta progresión de la FPI se asoció a una elevada presencia de comorbilidades cardiovasculares y síndrome metabólico, sugiriéndose un infradiagnóstico e infratratamiento de los TRS. El diagnóstico de TRS de toda la cohorte fue de un 15% (11% de AOS y un 4% de HSS), ningún paciente se le diagnosticó ACS. En el segundo estudio se incluyeron 50 pacientes de forma prospectiva. El estudio del sueño sistemático mediante polisomnografía identificó un 70% de TRS (36% de AOS, 22% de ACS y 12% HSS). Los pacientes con TRS presentaron una peor función pulmonar, especialmente en decúbito supino, siendo los pacientes con HSS los que presentaron una menor función pulmonar. El grado de hipoxia nocturna y el índice de apnea-hipopnea se relacionaron

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

con diversos mediadores serológicos de vías oxidativas, inflamatorias y pro-fibróticas. En el tercer estudio el 54% de los pacientes fueron tratados con CPAP y el 16% con oxígeno nocturno suplementario. Tras 1 año de tratamiento no hubo cambios significativos en la función pulmonar ni en la calidad de vida. En la re-evaluación del sueño al año con el tratamiento instaurado los parámetros polisomnográficos mejoraron globalmente. Sin embargo, el 17% de pacientes con CPAP u oxígeno tuvieron que añadir en combinación CPAP u oxígeno al tratamiento instaurado inicialmente, y un tercio de los pacientes sin TRS en el estudio inicial presentaron TRS *de novo*. La adherencia a la CPAP fue excelente (6,74 h / noche) y se reportó una satisfacción cercana al 100%. En la evaluación de los mediadores biológicos al año, se detectó un descenso en los valores de la metaloproteinasa de la matriz extracelular 1 (MMP-1) en los grupos de AOS y ACS ($p=0.029$ y $p=0.027$), y de la proteína C reactiva (PCR) en el AOS ($p=0.045$). Mientras que la proteína del surfactante D (SP-D) mostró una tendencia al descenso en el grupo de ACS ($p=0.07$).

Conclusiones

Los pacientes con FPI tienen una alta prevalencia de TRS, y sólo el estudio sistemático permite identificar los casos con TRS subclínicos. Los pacientes con FPI presentan diferentes tipos de TRS entre los que se encuentra la AOS, ACS, con o sin hipoxia nocturna intermitente asociada e HSS. El tratamiento de los TRS en pacientes con FPI presenta una buena tolerancia y una elevada adherencia. Los TRS pueden existir al diagnóstico de la FPI o bien aparecer durante el seguimiento, así como empeorar al cabo de un año. Los TRS se relacionan con elevación de ciertos mediadores serológico tanto pro-fibróticos como inflamatorios, los cuales, y pendiente de evaluarse mediante estudios dirigidos, podrían modificarse bajo el tratamiento de los TRS. Los pacientes con FPI presentan una elevada satisfacción con el proceso diagnóstico y tratamiento de los TRS.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un conjunto heterogéneo de enfermedades minoritarias que presentan afectación del parénquima pulmonar, con predominio variable de inflamación y/o fibrosis. Existe una amplia variedad de causas y entidades dentro de las EPID. Sin embargo, las bases de la actual clasificación se establecieron en 2002 en el consenso internacional multidisciplinar de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) (1), y no fue hasta 2011 en que se establecieron los criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (2), siendo la última actualización en 2022 (3).

1.1.1. Definición de FPI

La FPI es la entidad más frecuente dentro del grupo de las EPID idiopáticas y la que presenta un peor pronóstico. Es considerada una enfermedad minoritaria y de causa desconocida. Se caracteriza por un curso progresivo, irreversible y fibrosante limitado al pulmón. El patrón radiológico e histológico característico es un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) (2).

1.1.2. Epidemiología de la FPI

Diversos estudios han intentado establecer la prevalencia de la FPI. No obstante, la evolución en los criterios para el diagnóstico de la enfermedad, la diferente metodología de los estudios y el requerimiento de unidades especializadas con elevados recursos tecnológicos explican en parte la amplia variabilidad reportada en las tasas de incidencia y prevalencia (4). En este contexto se estima una incidencia aproximada de 4,6 a 7,4 casos por 100.000 habitantes y año, y una prevalencia de 13 y 20 pacientes por cada 100.000 habitantes (2, 5, 6).

Diversos estudios coinciden en determinar un incremento tanto de la incidencia como de la prevalencia en la última década. *Ho Lee et al.* (7), en un estudio retrospectivo con datos nacionales de Corea del Sur entre 2011 y 2019, encontró un aumento de la incidencia de 3,6 a 7,9 pacientes por 100.000 habitantes y año, y de la prevalencia de 7,5 a 23,2 pacientes por 100.000 habitantes. Entre las causas de este aumento de la incidencia podríamos encontrar la

mayor divulgación y conocimiento de esta enfermedad minoritaria entre la comunidad médica (8, 9). Actualmente existe una mayor sospecha clínica y esfuerzo diagnóstico desde todo el ámbito sanitario. La existencia de fármacos que pueden modificar la historia natural de la enfermedad puede ser otro motivo que explique el mayor esfuerzo diagnóstico (3, 5). Otro aspecto a considerar, es la mayor utilización de la tomografía computarizada y la mejoría en la técnica e interpretación de las imágenes radiológicas, elemento esencial en su identificación (4, 10). Finalmente, el trabajo con atención primaria para facilitar la sospecha clínica y derivación por circuitos preferentes a unidades en EPID también ha fomentado su diagnóstico (8, 9).

Respecto al aumento de la prevalencia también cabe considerar además la mayor supervivencia de estos pacientes reportada en los últimos años, no sólo por la aparición de tratamientos anti-fibróticos sino también por el diagnóstico precoz en fases más iniciales y el abordaje integral no farmacológico (4, 8, 10, 11).

1.1.3. Etiopatogenia de la FPI

La etiología de la FPI es desconocida, pero se asocia a factores genéticos, ambientales y de envejecimiento celular. Según la teoría fisiopatológica actualmente aceptada, a través de diferentes agresiones en el pulmón en individuos genéticamente susceptibles se generan micro-lesiones repetidas en las células epiteliales alveolares, las cuales desencadenan una reacción aberrante en las células epiteliales generando una comunicación anormal epitelio-mesenquimal (12-16). Como consecuencia hay una acumulación anormal de matriz extracelular y una remodelación patológica del pulmón de forma irreversible (12-16). La Figura 1 esquematiza la patogénesis de la FPI según la teoría actual y detallada en los siguientes apartados.

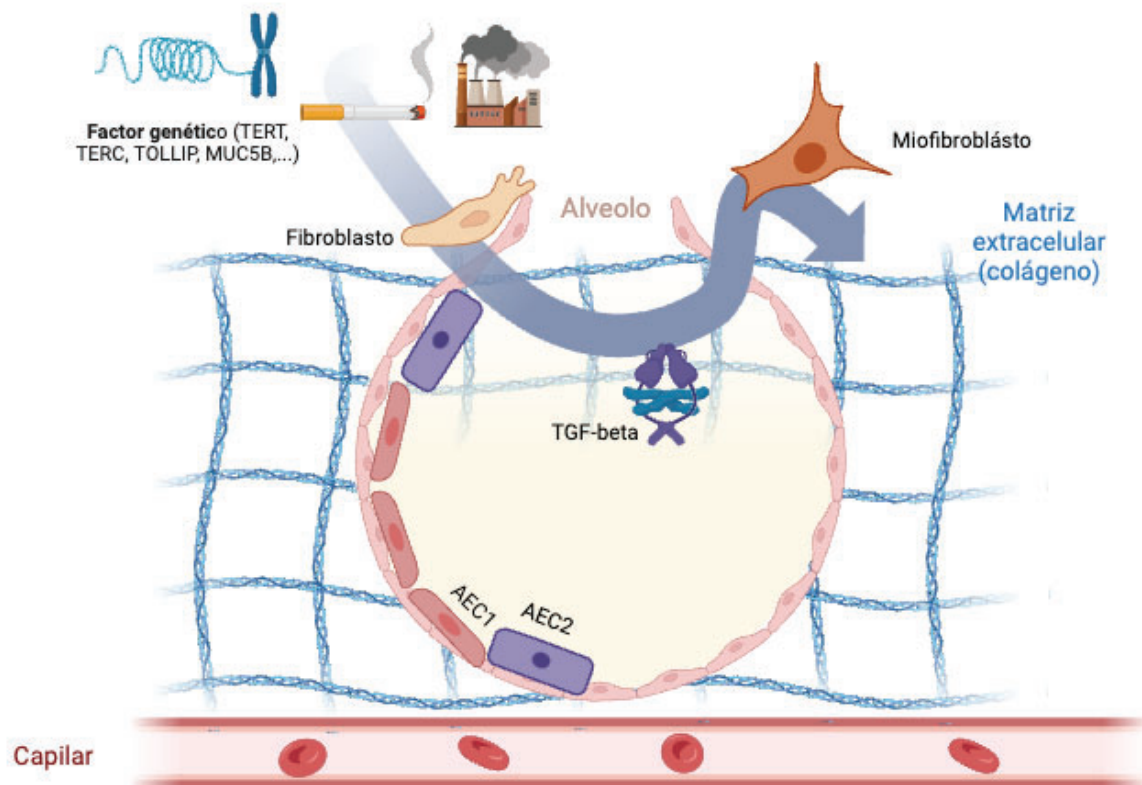


Figura 1. Esquema de la patogénesis de la fibrosis pulmonar según la actual teoría fisiopatológica.

Imagen adaptada de Mei, Qianru et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis." *Frontiers in pharmacology* vol. 12 797292. 19 Jan. 2022, doi:10.3389/fphar.2021.797292 (16).

Abreviaturas: AEC1: célula epitelial alveolar tipo 1; AEC2: célula epitelial alveolar tipo 2; TGF-beta: factor de crecimiento transformador- β .

1.1.3.1. Factores genéticos

Los factores genéticos juegan un rol esencial en el desarrollo de la FPI tanto en casos esporádicos como en fibrosis pulmonar familiar (FPF) (13). La FPF se define por la presencia de al menos 2 miembros de la misma familia afectados por fibrosis pulmonar (17), y presenta una herencia autonómica dominante con penetrancia variable (18, 19). Las variaciones genéticas más estudiadas en la fibrosis pulmonar son las mutaciones que implican el surfactante alveolar (p. ej. SFTPA1, SFTPA2, ABCA3, y SFTPC) (20-25) y a los genes involucrados en la estabilidad y mantenimiento de los telómeros (p. ej. TERT, TERC, PARN y RTEL1) (26-33). Se han descrito polimorfismos que aumentan el riesgo de desarrollar tanto FPI esporádica como FPF, siendo el más conocido la variante rs35705950 del promotor del gen que codifica la

mucina 5B (MUC5B) (34). Aunque también se han relacionado con otras vías metabólicas como en las mutaciones que alteran la proteína reguladora del Toll (TOLLIP), la cual codifica un inhibidor de la vía del factor de crecimiento transformador- β (TGF- β) que regula la respuesta inmunitaria innatas mediadas por el receptor tipo Toll (35).

1.1.3.2. Factores ambientales

El tabaquismo y las exposiciones ocupacionales son los factores ambientales con mayor impacto en el riesgo de presentar fibrosis pulmonar (36, 37). El humo de la combustión de tabaco puede provocar cambios celulares a través de mecanismos epigenéticos, así como un desequilibrio en los microARN y estrés en el retículo endoplásmico. Esto promueve lesiones pulmonares espontáneas y la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos (38-40). De la misma forma, la polución ambiental (p. ej. a través de partículas de bajo peso molecular de menos de 2.5 micras) (41) o la exposición ocupacional (42), han sido ampliamente relacionadas con el aumento del riesgo de desarrollar FPI. Las infecciones respiratorias víricas, bacterianas o fúngicas, así como la composición del microbioma pulmonar también pueden tener un papel en la patogénesis de la FPI (43).

1.1.3.3. Envejecimiento celular

La FPI afecta a adultos mayores de 50 años. Estos pacientes suelen presentar diferentes marcadores de envejecimiento celular (44, 45). Entre ellos, la disfunción telomérica provoca un acortamiento acelerado del telómero, inestabilidad genómica, cambios epigenéticos, pérdida de la homeostasis proteica, disfunción mitocondrial, incremento del estrés oxidativo y senescencia celular (44, 45). Diversos estudios sugieren que son las células epiteliales alveolares tipo II las responsables de reparar el epitelio alveolar y secretar surfactante, donde se producen muchos de los cambios relacionados con el envejecimiento, incluido el acortamiento de los telómeros (46).

1.1.3.4. Reprogramación epigenética

La combinación de la exposición a factores ambientales y procesos de envejecimiento celular pueden producir cambios epigenéticos que desempeñan un papel importante en el desarrollo

de la FPI (47, 48). Las modificaciones epigenéticas incluyen modificaciones de las histonas, metilación del ADN y cambios en la expresión de ARN no codificante especialmente microARN (45, 49).

1.1.3.5. Respuesta reparativa aberrante en la fibrosis pulmonar

En circunstancias normales, el daño a las células epiteliales alveolares produce un proceso con dos fases (50). La primera fase se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias, fibrosis y deposición de matriz para reparar las células dañadas. En una segunda fase, activación de vías apoptóticas y la fagocitosis por parte de los macrófagos reparará la lesión. Sin embargo, cuando se combina un daño por exposición ambiental y fenómenos envejecimiento celular en un paciente susceptible genéticamente se produce una activación y respuesta anormal de las células epiteliales alveolares (12-16), estrés reticular endoplasmático y la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS) (51), acabando con la integridad del epitelio pulmonar y membrana basal, invasión mesenquimal y pérdida de la arquitectura funcional alveolar (12-16). La secreción inducida de gran cantidad de citocinas y mediadores de crecimiento como el TGF- β (52), promueve la migración y proliferación de los fibroblastos, además de estimular la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos (53, 54). Los miofibroblastos a su vez secretan grandes cantidades de matriz extracelular, lo que conduce a su deposición anormal y a la consecuente rigidez del intersticio pulmonar (12-16).

1.1.3.6. Marcadores sanguíneos o potenciales biomarcadores

Las vías metabólicas que acabamos de revisar presentan algunos mediadores moleculares que pueden detectarse también en sangre periférica (55-57). Diversos estudios han intentado identificar biomarcadores sanguíneos con potencial función diagnóstica, pronóstica e incluso terapéutica, pero hasta la fecha ninguno ha podido ser validado. Sin embargo, algunas proteínas séricas han sido correlacionadas con ciertas disfunciones del parénquima pulmonar. Por una parte, la proteína Krebs von den Lungen 6 (KL-6) (58) y las proteínas del surfactante A y D (SP-A y SP-D) se han asociado con la alteración del epitelio alveolar (57). Por otro lado, la metaloproteasa 1, 7 y 9 (MMP-1, MMP-7 y MMP-9) (57, 59), tenascina C (60), y productos de la glicación avanzada (AGEs) y su receptor (RAGEs) han sido relacionados con el incremento de la matriz extracelular (61).

1.1.4. Presentación clínica

La presentación clínica más habitual se caracteriza por disnea esfuerzo-dependiente lentamente progresiva, a la cual se suele asociar tos seca que se relaciona con el esfuerzo físico y es refractaria a antitusígenos (1). El inicio de los síntomas es normalmente a partir de los 50 años y tiene una ligera predominancia en el género masculino (62). Semiológicamente son característicos los crepitantes secos “tipo velcro” al final de la inspiración en las bases pulmonares y la acropaquía digital (5). En fases finales de la enfermedad se puede asociar hipertensión pulmonar o *cor pulmonale*. La presencia de otra sintomatología que no sea una complicación médica o intercurrentia debería hacer considerar otras entidades diferentes a la FPI (5).

1.1.5. Diagnóstico de la FPI

Los criterios diagnósticos de FPI se establecieron por la guía de consenso internacional incluyendo las sociedades ATS, ERS, *Japanese Respiratory Society* (JRS), y la *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) en 2011 (2), siendo la última actualización en 2022 (3). En síntesis, únicamente se requieren dos criterios para el diagnóstico de FPI. Actualmente el diagnóstico de FPI puede realizarse en ausencia de biopsia pulmonar, ante un paciente que presenta contexto clínico adecuado y patrón radiológico en la TC de probable o consistente NIU, tras descartar otras causas o asociaciones con una investigación clínico-epidemiológica-serológica minuciosa. En ausencia de alguno de estos criterios se valorará la necesidad de biopsia pulmonar, que se puede realizar mediante video-toracoscopia quirúrgica o criobiopsia transbronquial mediante broncoscopia.

El diagnóstico de FPI precisa una evaluación multidisciplinar que debe incluir como mínimo especialistas de neumología, radiología y anatomía patológica con amplia experiencia en EPID. Sin embargo, es altamente recomendable incluir a especialistas en neumología intervencionista, cirugía torácica, reumatología, medicina interna, inmunología y genética entre otras especialidades (2, 3, 6). Actualmente la evaluación del comité multidisciplinar se considera el *gold standard* del diagnóstico de las EPID (63).

En resumen, tal y como propone la última guía de consenso internacional de la ATS/ERS/JRS/ALAT de 2022 (3) y esquematizado en la Figura 2, con un diagnóstico clínico adecuado y un patrón de NIU o probable NIU radiológico, podemos alcanzar un diagnóstico de confianza de FPI tras la evaluación del comité multidisciplinar de EPID. En el resto de casos el comité multidisciplinar debe evaluar detalladamente y de forma individualizada cada caso con las pruebas que se consideren apropiadas.

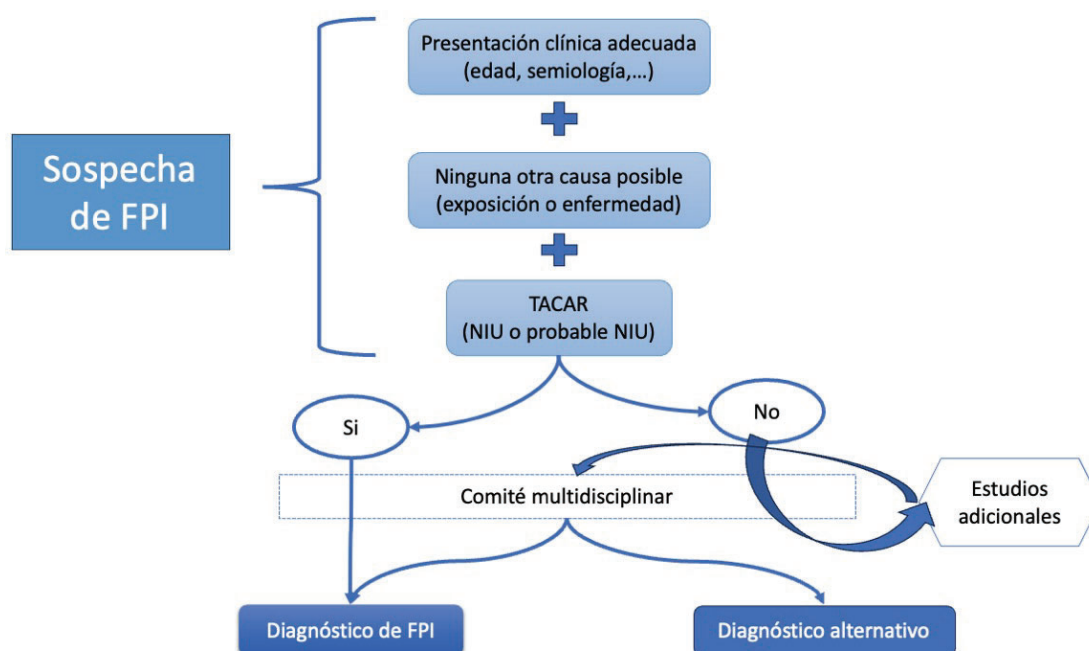


Figura 2 Algoritmo diagnóstico de la FPI según la guía de consenso internacional ATS/ERS/JRS/ALAT

Imagen adaptada de Raghu, Ganesh et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 205,9 (2022): e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST (3).

Abreviaturas: FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NIU: neumonía intersticial usual

1.1.6. Historia natural de la FPI

La supervivencia de la FPI sin tratamiento inicialmente se estableció entre 2 y 3 años desde el diagnóstico (2), aunque estudios posteriores sintetizados en un reciente meta-análisis estiman la supervivencia en 4 años desde el diagnóstico sin tratamiento antifibrótico (64). La historia natural de la enfermedad es impredecible, pero podemos simplificar la evolución en 3 presentaciones clínicas en función del pronóstico, las cuales están representadas en la Figura 3. Los pacientes pueden presentar un empeoramiento lentamente progresivo o bien rápido (acelerado). En algunos casos los pacientes pueden ir presentando agudizaciones, y en cada una de ellas, en caso de sobrevivir, pueden asociar mayor progresión posterior (65).

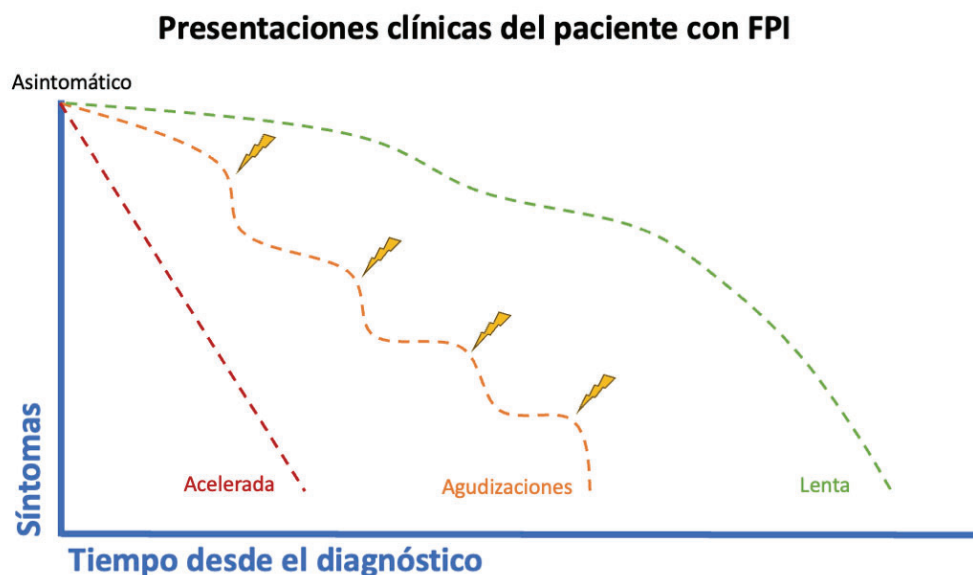


Figura 3. Presentaciones clínicas del paciente con FPI.

La línea roja representa la evolución de los pacientes con un empeoramiento rápido (acelerado), la verde de una evolución lentamente progresiva, y la naranja representa aquellos pacientes que sufren agudizaciones con un empeoramiento posterior.

Imagen adaptada de *Xaubet A et al. "Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis". Arch Bronconeumol. 2017;53(5):263-269. doi:10.1016/j.arbres.2016.12.011(65).*

Diversos factores han demostrado asociar un incremento de la mortalidad, entre ellos algunos intrínsecos a la enfermedad (como la capacidad vital forzada [FVC] y su caída en el tiempo, la existencia de panalización en el TC tórax y las agudizaciones), las hospitalizaciones, y las comorbilidades asociadas.

1.1.7. Comorbilidades de la FPI

Se considera que un diagnóstico precoz y un manejo apropiado de las comorbilidades de estos pacientes puede impactar en la supervivencia (7). *Kreuter et al.* (66) en uno de los principales estudios que analiza las comorbilidades en la FPI y su impacto en la supervivencia encontraron que el 88% de los pacientes con FPI tienen al menos una comorbilidad, siendo las que tienen un mayor impacto negativo en el pronóstico las cardiovasculares, pulmonares y oncológicas (66). Además, la media de supervivencia podía llegar a variar 66 meses entre los pacientes con comorbilidades y los que no las presentan (66). Es por ello, que el manejo de las comorbilidades es esencial para la supervivencia de los pacientes y, por lo tanto, se podría considerar su manejo como otra diana terapéutica independiente.

La guía de consenso internacional de la FPI (3) resalta cuatro principales comorbilidades: a) hipertensión arterial pulmonar (HAP); b) reflujo gastroesofágico (RGE); c) AOS; y d) cáncer de pulmón. Sin embargo, otras revisiones incluyen también la comorbilidad de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) / enfisema como una comorbilidad debido a su alta prevalencia y tener un impacto importante en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con FPI (67-69). Siendo los trastornos respiratorios del sueño (TRS) revisados en profundidad más adelante, repasamos a continuación el resto de principales comorbilidades asociadas a la FPI.

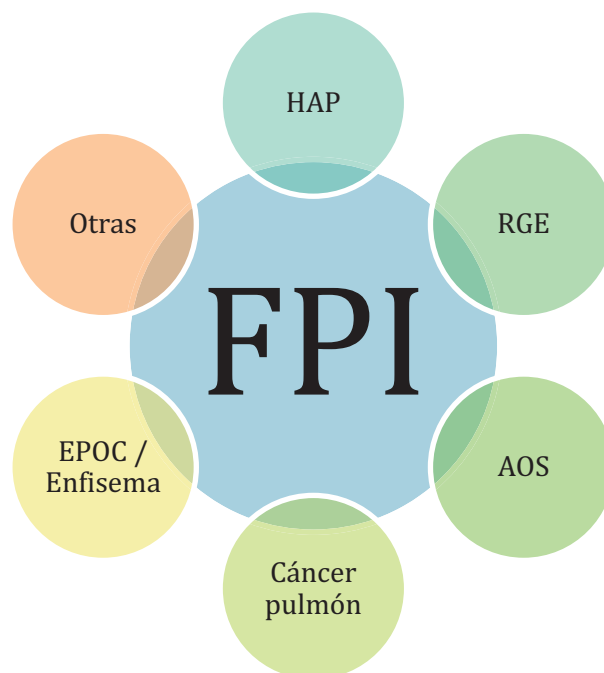


Figura 4. Principales comorbilidades de la FPI (figura original).

Abreviaturas: FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RGE: reflujo gastroesofágico; AOS: apnea obstructiva del sueño; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hipertensión arterial pulmonar

Se define como una presión arterial pulmonar media (mPAP) ≥ 20 mmHg estimada mediante cateterismo cardíaco derecho medido en reposo (70). No obstante, y a pesar de la variabilidad de la técnica, la ecografía transtorácica se utiliza habitualmente como herramienta para el despistaje de HAP por su accesibilidad y ser un método no invasivo (67, 70). La prevalencia de HAP en pacientes con FPI se estima entre 30-40% en estudios realizados mediante cateterismo, aunque puede presentar grandes variaciones dependiendo si se estudia al diagnóstico o en pacientes en fases más avanzadas como puede ser durante la evaluación para trasplante pulmonar (71-73). La HAP se ha relacionado con una menor calidad de vida y un peor pronóstico, pudiendo llegar a aumentar tres veces el riesgo de mortalidad (74, 75). Además, como se detalla más adelante se ha relacionado la hipoxia nocturna con el desarrollo de HAP en pacientes con FPI (76-78).

Reflujo esofágico

La prevalencia del RGE sintomático puede ser superior al 60% en pacientes con FPI, la cual puede superar el 80% al evaluarse por pHmetría esofágica (79-81). A pesar que el RGE y la FPI son dos entidades ampliamente relacionadas, no se ha establecido una relación causal entre ellas (82). Por un lado, la micro-aspiración de material gástrico se ha postulado como elemento patogénico dentro del daño pulmonar y activador de vías pro-fibróticas, mientras que, la progresión de la fibrosis pulmonar podría promover el RGE a través de aumentar la presión torácica negativa (82).

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón y la FPI tienen muchos nexos de unión como la exposición tabáquica, la cual es un factor de riesgo para ambas entidades (83). Pero también comparten múltiples vías

comunes patogénicas tanto a nivel genético, molecular y de diferenciación celular epitelio-mesenquimal (83). El riesgo de diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes con FPI estaría aumentado alrededor de 6,4 veces ajustado por edad, género y hábito tabáquico, mientras que prevalencia se situaría alrededor del 13,7% (84). Además, el cáncer de pulmón en pacientes con FPI presentó una intensa correlación con un peor pronóstico en otro reciente meta-análisis (85). Por ello, una *task force* de Estados Unidos de América, recomiendan una monitorización periódica mediante tomografía computarizada en pacientes con FPI al considerarla una entidad de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón (86). Además, en caso de identificarse un nódulo pulmonar, la guía de la sociedad Fleischner, también recomienda realizar un seguimiento periódico estrecho como grupo de alto riesgo (87). Todas las estrategias respecto al cáncer de pulmón están centradas en el diagnóstico precoz, porque, aunque asumiendo un elevado riesgo de exacerbación, se puede considerar una resección quirúrgica radical (curativa) en estadios iniciales (88, 89). Cuando no es posible el abordaje radical, hay que tener en cuenta que la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia implican un elevado riesgo de exacerbación en un paciente con FPI (90).

EPOC / enfisema

Un elevado porcentaje de pacientes con FPI han tenido exposición tabáquica, y de la misma forma que el cáncer de pulmón, el tabaco está presente en la etiopatogenia de ambas enfermedades (91, 92). Por ello, no es de extrañar que un elevado porcentaje de pacientes con FPI también presenten EPOC y/o enfisema pulmonar. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con FPI presentan al mismo tiempo enfisema pulmonar (93-95), aunque dependiendo de los estudios puede variar del 6% al 67% (69). Cuando la extensión del enfisema es superior al 15%, se considera un fenotipo diferente llamado "fibrosis pulmonar combinada con enfisema" (CPFE) (96). Los pacientes con CPFE presentan un funcionalismo pulmonar caracterizado por una preservación de los volúmenes pulmonares, junto a una disminución desproporcionada de la capacidad de difusión, además de una desaturación desproporcionada durante el test de marcha de 6 minutos, aumento de HAP y un peor pronóstico (96-98). El manejo tanto del EPOC, enfisema como CPFE en pacientes con FPI se centra en 1) abstinencia tabáquica; 2) tratamiento broncodilatador inhalado según la gravedad de la obstrucción bronquial, sintomatología y exacerbaciones según guía GOLD; 3) tratamiento antifibrótico; 4)

manejo precoz de las exacerbaciones; y 5) fisioterapia respiratoria, rehabilitación pulmonar y actividad física habitual (3, 91, 98)

1.1.8. Tratamientos farmacológicos de la FPI

Los fármacos antifibróticos (pirfenidona y nintedanib) son el único tratamiento con capacidad de modificar la evolución de la FPI (3, 5). Ambos están recomendados para el tratamiento de la FPI desde la guía de consenso internacional ATS/ERS/JRS/ALAT del año 2015 (99).

La pirfenidona está aprobada para el tratamiento de la FPI en Europa desde el año 2011. Los ensayos clínicos CAPACITY 1, CAPACITY 2, y ASCEND demostraron que los pacientes en la rama de tratamiento presentaron una menor pérdida de capacidad pulmonar y una disminución del riesgo relativo de mortalidad respecto a los pacientes de la rama placebo (100-102). La pirfenidona es una pequeña molécula sintética con alta viabilidad vía oral que *in vitro* disminuye tanto la proliferación de fibroblastos como la acumulación de matriz extracelular en el tejido pulmonar (103). Se asume que el mecanismo de acción es a través de la inhibición de citocinas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1), factor de crecimiento derivado de las plaquetas, bloqueando la liberación de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12); y a la vez, aumentando la producción de citosinas antiinflamatorias (IL-10) (103). La posología de la pirfenidona es la administración vía oral tres veces al día de 801 mg con las comidas (1.602 mg/día) (104). Es un medicamento seguro y bien tolerado, con posibles efectos adversos gastrointestinales (dispepsia, náuseas y anorexia), hepáticos (elevación de las transaminasas), y cutáneos (fotosensibilidad, erupción y rash cutáneo) (100-102, 104).

El nintedanib está aprobado para el tratamiento de la FPI en Europa desde el año 2014. Los ensayos clínicos IMPULSIS-1, IMPULSIS-2 (105) y en su estudio de extensión abierto IMPULSIS-ON (106) demostraron que los pacientes en la rama de tratamiento presentaron una menor pérdida de capacidad pulmonar, disminución de las exacerbaciones y un menor deterioro de la calidad de vida. El nintedanib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasas, desarrollado inicialmente como tratamiento oncológico, actúa principalmente en los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos

y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) (107). La posología del nintedanib es la administración vía oral dos veces al día de 150mg con las comidas (300 mg/día). También es considerado un medicamento seguro y bien tolerado, aunque presenta diversos efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal entre otros), hepáticos (elevación de las transaminasas), y otros infrecuentes pero descritos como cardiovasculares (hipertensión arterial e infarto de miocardio) (105, 106).

1.1.9. Manejo holístico de la FPI

En los últimos años se aboga por un manejo holístico del paciente con FPI, incluyendo el farmacológico y el no farmacológico, el cual incluye manejo de comorbilidades, síntomas y complicaciones, aspectos emocionales, sociales y espirituales, actividad física (108). En los pacientes con FPI, previamente con una expectativa de vida reducida, parece estar aumentando su expectativa de vida tal y como indican tanto el aumento de prevalencia (7) como el aumento de la supervivencia (109). Las causas de ello se asumen multifactoriales, considerando la irrupción del tratamiento farmacológico antifibrótico, pero también la creciente importancia del manejo holístico del paciente y sus comorbilidades, ambos abordajes combinados parecen tener el potencial de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (66, 108, 110). A continuación, detallaremos algunas de las medidas con mayor consenso que debe incluir el manejo holístico de la FPI centrado en el paciente.

1. **Información de la enfermedad.** Proporcionar al paciente toda la información que quiera conocer respecto a la enfermedad, opciones terapéuticas y pronóstico, debe ser el primer acto médico al diagnosticar cualquier enfermedad. Sin embargo, es de especial importancia en la FPI al ser una enfermedad minoritaria, que ha tenido en los últimos años importantes cambios en el tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad. Además, permite empoderar al paciente, situarlo en el centro del proceso y tratarlo de acuerdo con sus preferencias y elecciones (111-113).
2. **Tratamiento farmacológico de la FPI.** El tratamiento antifibrótico ha sido el único hasta la fecha que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad, es por ello que su inicio al diagnóstico de la FPI es un punto esencial en el pronóstico (3, 5). El tratamiento antifibrótico presenta diversos potenciales efectos adversos que pueden generar el

abandono del tratamiento (114). Por lo tanto, para conseguir la correcta adherencia el paciente es esencial que comprenda los potenciales beneficios del tratamiento respecto a los potenciales efectos adversos, así como un seguimiento y soporte individualizado a sus necesidades (104, 115-117).

3. **Control de síntomas.** La FPI se acompaña de síntomas que se suelen hacer más intensos a medida que la enfermedad progresa, los cuales tienen un considerable impacto en la calidad de vida (118). La disnea y la tos seca suelen ser los más habituales, precisando una atención y manejo individualizado (119). Un ejemplo del manejo de síntomas sería el uso de morfínicos a bajas dosis para el control de la tos asociada a fibrosis pulmonar (120).
4. **Seguimiento y telemedicina.** La figura de la enfermera gestora es clave para tener un control estrecho y cercano del paciente, así como para poder identificar un cambio clínico o empeoramiento y permitir un abordaje precoz tanto de aspectos médicos como de otras necesidades del paciente (113, 121-123). Además, en este escenario, la telemedicina puede ayudar a tener una monitorización más eficiente y con acceso a datos clínicos y biomédicos como la saturación de oxígeno, los pasos diarios realizados e incluso la espirometría domiciliaria (124-126).
5. **Manejo de las comorbilidades.** La identificación y el manejo de las diversas comorbilidades y especialmente en aquellas con mayor prevalencia en pacientes con FPI como cáncer de pulmón, RGE, HAP, TRS y EPOC / Enfisema puede aumentar la calidad de vida y mejorar el pronóstico del paciente (66-69, 127).
6. **Actividad física y rehabilitación pulmonar.** Los programas de rehabilitación pulmonar y actividad física han demostrado una mejoría en los síntomas como la disnea, así como en la tolerancia y capacidad al esfuerzo (128, 129). Los cuales se pueden realizar al diagnóstico de la enfermedad para establecer unos hábitos saludables, y posteriormente a medida que nuevas necesidades se presenten.
7. **Oxigenación.** La hipoxia diurna y nocturna es habitual en los pacientes con FPI. La hipoxemia es característicamente esfuerzo-dependiente, por lo que se inicia asociada a grandes esfuerzos para a medida que progresa la enfermedad, presentarse progresivamente a menores esfuerzos hasta ser de reposo (130, 131). Aunque la evidencia es escasa, el aporte

de oxígeno suplementario puede disminuir la disnea, aumentar la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida (132), por lo que tiene una recomendación condicional en las guías internacionales de oxigenoterapia (133-135).

8. **Nutrición y peso.** Tanto la obesidad como el bajo peso han sido asociados a un peor pronóstico en los pacientes con FPI (136, 137), por lo que se debería promoverse un estilo de vida saludable con un peso apropiado. Por otro lado, los principales efectos adversos de ambos tratamientos antifibróticos farmacológicos son digestivos (138), así que el estado nutricional y el control del peso debe ser evaluado cuidadosamente en cada visita.
9. **Soporte psicológico.** La FPI es una enfermedad con un pronóstico infausto a corto plazo, el cual solo ha mejorado discretamente con los fármacos antifibróticos, por lo que el paciente suele presentar trastornos emocionales como la ansiedad y la depresión (139-141). Proporcionar soporte psicológico a aquellos pacientes que lo requieran puede aumentar la calidad de vida y proporcionarles herramientas para afrontar la enfermedad (67, 108, 142).
10. **Cuidados paliativos y final de vida.** A medida que la enfermedad progresa el paciente requiere un manejo progresivamente más centrado en el control de síntomas (142). El inicio precoz por unidades de cuidados paliativos puede aumentar la calidad de vida, además de proporcionar al paciente el control de la situación y poder realizar la planificación del final de vida de acuerdo a sus preferencias y convicciones religiosas y espirituales (123, 142).
11. **Investigación y ensayos clínicos.** Los pacientes progresivamente están teniendo una mayor demanda de información, solicitan tener un rol más activo en el tratamiento e investigación de su enfermedad, demandando conocer las posibilidades de participación en proyectos de investigación y ensayos clínicos (113, 143, 144). Por lo tanto, es una práctica cada vez más extendida involucrar al paciente desde el principio.

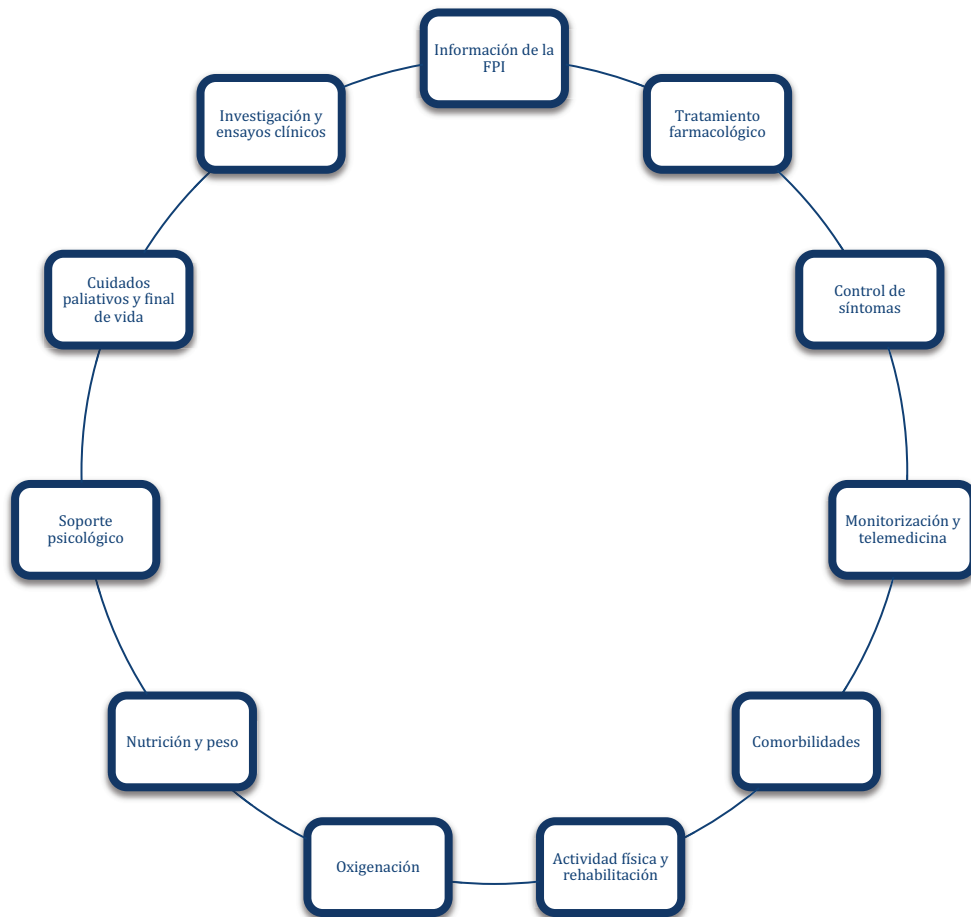


Figura 5. Manejo holístico de la FPI (figura original).

La figura representa las diferentes medidas que se requieren para un manejo integral del paciente con FPI basado en diferentes revisiones, opiniones de expertos y encuestas a profesionales y pacientes.

1.2. Trastornos respiratorios del sueño

1.2.1. Apnea obstructiva del sueño

Entre los diferentes trastornos respiratorios del sueño la AOS es la más prevalente y mejor estudiada. Se caracteriza a nivel fisiopatológico por el colapso total o parcial de la vía aérea superior, apneas e hipopneas respectivamente, hasta que se produce un micro-despertar que reactiva la musculatura de la vía aérea superior logrando su apertura (145).

1.2.1.1. Definición de la AOS

Según el reciente documento internacional de consenso sobre la apnea del sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (146) la AOS se define cuando se evidencia: a) la presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 15 / hora con predominio obstructivo; o b) la presencia de un IAH ≥ 5 / hora acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificable por otras causas.

No obstante, tanto el grupo de trabajo de la SEPAR (146) como otros grupos de trabajo expertos (147, 148), recomiendan no basarse únicamente en el valor de IAH para determinar gravedad de la AOS, sino hacer una valoración integral del paciente teniendo en cuenta el grado de hipoxemia nocturna asociada, la sintomatología percibida, índice de masa corporal (IMC) y las comorbilidades tanto cardiovasculares como metabólicas; todo ello dirigido a alcanzar una valoración multidimensional del impacto del AOS en el paciente.

1.2.1.2. Prevalencia de la AOS

Un reciente artículo analiza la prevalencia mundial de la AOS, la cual presenta una amplia variabilidad entre países y el año del estudio, y que arroja un rango de entre el 4 y el 30 % (149). En España la prevalencia de AOS se situó en un 16,2% (criterio de IAH > 15 por hora) en un estudio de AOS en la población de Victoria (País Vasco) realizado entre los años 1991 y

1995, en el que se evaluaron 2.266 pacientes no institucionalizados incluidos por llamada telefónica o por correo electrónico (150). Dado que la prevalencia de obesidad a nivel global y en nuestro país ha aumentado dramáticamente en estos 30 años (151, 152), es de esperar que la de AOS haya aumentado de forma paralela.

1.2.1.3. Fisiopatología y consecuencias de la AOS

La AOS produce hipoxia intermitente asociada a las apneas e hipopneas, fragmentación del sueño y cambios en la presión intratorácica, lo cual a su vez produce: a) activación del sistema nervioso simpático; b) estado pro-inflamatorio; c) aumento del estrés oxidativo; d) disfunción endotelial; e) hipercoagulabilidad; f) alteraciones metabólicas; g) cambios neuroendocrinos; y h) cambios hemodinámicos. Todo ello tiene repercusión a nivel cardiovascular y cerebrovascular, pudiendo participar en el desarrollo de hipertensión arterial y pulmonar, ictus, arritmias, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo pulmonar; así como efectos metabólicos como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes; enfermedades neoplásicas; neurocognitivas como la demencia y la depresión; así como un aumento de la accidentabilidad a destacar en la conducción de vehículos y una disminución de la calidad de vida (149, 153-155).

La hipoxia intermitente parece tener un papel principal en el desarrollo de las comorbilidades de la AOS (156, 157). La cual genera una respuesta desadaptativa mediante la modulación del factor inducible por hipoxia (HIF), promueve el estrés oxidativo, genera inflamación sistémica e incluyendo en el sistema vascular provocando disfunción endotelial, aumentando la respuesta del sistema simpático del individuo con elevación de la tensión arterial y generando comorbilidad multiorgánica (158-160). Precisamente la hipoxia intermitente tendría un papel central en el desarrollo de las comorbilidades entre las que destacan las cardiovasculares, metabólicas, neurocognitivas, oncogénesis y riesgo de cáncer (158, 161, 162). Los mecanismos fisiopatológicos asociados a la hipoxia se desarrollan en mayor detalle en el apartado 1.2.3.3.

1.2.1.4. Diagnóstico de la AOS

Tras una sospecha clínica de AOS es habitual el uso de cuestionarios autoadministrados para evaluar la somnolencia. El más extendido es la *escala de somnolencia de Epworth* (163) que

evalúa el grado de somnolencia excesiva diurna. Consta de 8 sencillas preguntas, con una puntuación de 0 a 24 puntos, y se considera anormal con una puntuación superior a 10 (163). Es considerada una herramienta sencilla autoadministrada y lo suficientemente reproducible como para que se utilice tanto en la valoración inicial de AOS como en su seguimiento para valorar la evolución y respuesta al tratamiento (146).

Una vez establecida la necesidad de un estudio de sueño hay diferentes opciones. La polisomnografía (PSG) es la prueba de referencia para el estudio de cualquier TRS (146). Por ello, el resto de estudios de sueño se comparan y han de ser validados respecto a la PSG. El punto diferencial de la PSG es que permite un estudio simultáneo de variables cardiorrespiratorias y neurofisiológicas, pudiendo evaluar conjuntamente los eventos respiratorios y la estructura del sueño (164). Para ello, se registran simultáneamente señales cardiorrespiratorias que incluyen flujo aéreo oronasal, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, saturación de oxígeno, ronquido, posición corporal y electrocardiograma, junto a las señales neurofisiológicas de electroencefalograma, electro-oculograma, electromiograma submentoniano y tibial anterior. Se pueden añadir imágenes de video y registro transcutáneo de CO₂ en caso necesario. La codificación e interpretación de la PSG debe ser manual, y los criterios de consenso utilizados son los de la actualización de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (145). Las apneas se definen como una ausencia del flujo, disminución de la señal de flujo de al menos el 90%, durante al menos 10 segundos. Las hipopneas se definen como una disminución del flujo igual o superior al 30% acompañada de una caída del $\geq 3\%$ en la saturación de oxígeno (SpO₂) y/o de un microdespertar (145). Las apneas se clasifican en obstructivas si se asocia a un esfuerzo inspiratorio continuo o aumentado durante todo el periodo de ausencia de flujo aéreo, y central si se asocia a una ausencia de esfuerzo inspiratorio, mientras que se clasifica como mixta si hay una ausencia de esfuerzo en la parte inicial del evento seguida por un inicio de esfuerzo inspiratorio en la segunda parte del evento (145). Las hipopneas se clasifican en obstructivas cuando el evento se asocia con un aplanamiento inspiratorio aumentado, ronquidos o disociación paradójica torácico-abdominal durante el evento. Mientras que las hipopneas se clasifican como centrales cuando no presentan ninguno de los criterios clasificatorios obstructivos (145).

El estudio mediante PSG es costoso en tiempo de lectura e interpretación de la prueba, así como en el dispositivo, sobre todo teniendo en cuenta que es una prueba que se suele realizar durante una noche en un centro especializado. Por ello, hay diferentes estudios simplificados. El más

utilizado es la poligrafía respiratoria (PR) (145), la cual tiene únicamente un registro cardiorrespiratorio que incluye sensor de flujo aéreo, movimientos respiratorios torácico y abdominal, saturación de oxígeno y electrocardiograma; otras señales como el ronquido y la posición corporal pueden registrarse también dependiendo del modelo. Tal como se puede apreciar, la principal diferencia entre la PSG y la PR es que esta última no puede incluir el estudio del sueño, por lo que la IAH puede estar infraestimada al 1) no determinar con exactitud el periodo dormido de todo el registro; y 2) no poder identificar las hipopneas asociadas a micro-despertares. A pesar del ahorro en coste del dispositivo y tiempo en el análisis de la prueba del sueño, el mayor beneficio de la PR es que se puede y suele realizar ambulatoriamente en el domicilio del paciente (165). El estudio del AOS mediante PR es costo-efectivo pudiendo disminuir un 50% el coste del estudio del sueño con una efectividad similar (166), especialmente en los casos graves en los que es preciso iniciar tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de forma preferente (167). Por lo tanto, la PR es el método de elección para el estudio del AOS en la mayoría de casos (146). Sin embargo, en pacientes con trastornos del sueño como la apnea central del sueño (ACS) y trastornos de hipoventilación durante el sueño se continúa recomendado el uso de PSG (145, 168-170). Existen sistemas simplificados de 1 o 2 canales que miden la oximetría y/o el flujo aéreo que permiten el estudio de pacientes con muy alta sospecha de AOS (171), o como estrategia de despistaje (172).

1.2.1.5. Abordaje terapéutico de la AOS

Una vez diagnosticado el AOS, se precisa evaluar la necesidad de tratamiento y su manejo de una forma individualizada en cada paciente teniendo en cuenta los resultados del estudio del sueño, y también la sintomatología, comorbilidades y características del paciente (147). El abordaje terapéutico del AOS incluye una amplia lista de opciones compatibles, entre las que destacan el tratamiento de la obesidad, cambio de estilo de vida, terapia posicional, estimulación del nervio hipogloso, uso de dispositivos de avance mandibular e incluso cirugía maxilofacial. No obstante, el tratamiento de referencia, y con mayor evidencia en cuanto a eficacia, es el tratamiento con CPAP (173).

1.2.1.5.1. Tratamiento con CPAP

El tratamiento de la AOS mediante CPAP fue concebido inicialmente por Sullivan en el año 1981 (174). El principio que se mantiene actualmente es que mediante una turbina se genera un flujo aéreo que alcanza una presión de salida objetivo. Así, a través de una tubuladura y una máscara nasal se traslada a la vía aérea del paciente, consiguiendo mantener la vía aérea permeable al presionar anteriormente al paladar y evitar los episodios recurrentes de obstrucción (175). Existen diversos modelos de máscara de silicona, las más habituales son nasales, aunque en casos seleccionados también se pueden utilizar máscaras nasobucales (176).

La indicación del tratamiento con CPAP es principalmente en pacientes con un AOS moderada-grave ($\text{IAH} \geq 15/\text{hora}$) con sintomatología y/o comorbilidades cardiovasculares, a destacar la hipertensión arterial resistente o refractaria (146).

La CPAP es un tratamiento eficaz en los pacientes con AOS moderado y severa a través de la resolución completa o parcial de las apneas e hipopneas (177-179). Lo cual se traduce en la mejoría de a) la somnolencia diurna excesiva; b) la calidad de vida relacionada con el sueño; c) la hipertensión arterial resistente o refractaria; d) eventos cardiovasculares; e) trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad; f) trastornos neurocognitivos; y e) disminución de la accidentabilidad, principalmente en vehículos de motor (177-179).

1.2.1.6. Titulación de la CPAP

La titulación de la CPAP es el proceso que determina la presión con la que se tratará a cada paciente. Esta puede realizarse de diferentes formas desde la aplicación empírica una fórmula matemática hasta un ajuste manual bajo supervisión mediante PSG (180). No obstante, la forma más habitual en nuestro medio es mediante auto-CPAP (146), método validado por el grupo español de sueño (180). La auto-CPAP es un equipo de CPAP que dispone de un neumotacógrafo y un transductor de presión que permiten registrar presión, flujo y fugas del sistema que ajustan la presión administrada (181). La presión óptima se estima por personal entrenado tras la visualización de todo el registro de una o varias noches y eligiendo la presión que abarque el 90% del registro (percentil 90), sin considerar los picos de fuga (182). La titulación por autoCPAP puede realizarse tanto en entorno hospitalario como domiciliario,

considerándose la estrategia ambulatoria el método de elección por su efectividad, comodidad para el paciente, y costo-efectividad (180, 181, 183).

Una vez titulado el paciente, el tratamiento con la CPAP presenta diversos desafíos en el seguimiento (184-186). El primero es la tolerancia y la adherencia, puesto que a priori es un tratamiento poco confortable y más teniendo en cuenta que su uso es durante el sueño. El otro desafío y relacionado con el punto anterior es el manejo de los efectos secundarios más frecuentes, entre los que se encuentran: congestión y/o obstrucción nasal, irritación cutánea, sequedad faríngea (boca), ruido, conjuntivitis, cefalea, epistaxis, frío, insomnio, aerofagia y claustrofobia (184-186).

El cumplimiento considerado aceptable de la CPAP es de un mínimo de 4 horas por noche durante el 70% de las noches, no obstante, diversos estudios evidencian una relación dosis-respuesta entre las horas de uso y los beneficios clínicos obtenidos (187, 188). Es por ello, que tanto documentos de consenso como diversos estudios consideran un mínimo de 6 horas por noche para tener un resultado óptimo del tratamiento (146, 189, 190)

1.2.2. Apnea central del sueño

La ACS se caracteriza por el cese del flujo aéreo sin esfuerzo respiratorio, a diferencia de la AOS donde el esfuerzo respiratorio continúa (170). Sin embargo, ambas entidades están muy relacionadas entre sí. Existe una creciente evidencia que sugiere que los eventos centrales representan inestabilidad en el patrón de respiración y que esta inestabilidad puede provocar eventos obstructivos dado que la inestabilidad respiratoria y el estrechamiento de vía aérea superior son elementos clave tanto en la AOS como en la ACS (191-193).

1.2.2.1. Definición de la ACS

La definición de ACS según la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la AASM (168), requiere un IAH > 5 por hora con un predominio de eventos centrales. Se considera un predominio de los eventos centrales cuando al menos el 50% de los eventos respiratorios tienen características centrales (168). Actualmente la categorización de

ACS en adultos engloba las siguientes 6 categorías: 1) ACS con respiración Cheyne-Stokes; 2) ACS debida a un trastorno médico sin respiración Cheyne-Stokes; 3) ACS debida a la respiración periódica a gran altitud; 4) ACS debida a un medicamento o sustancia; 5) ACS primaria o idiopática; 6) ACS emergente o secundaria a tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Aunque no existen registros de la prevalencia en población general, la ACS es más prevalente en pacientes con afectación cardiológica, sujetos sanos viviendo a altas altitud y en pacientes con uso de opioides (158). .

Tabla 1. Tipos de ACS

ACS con respiración Cheyne-Stokes
ACS debida a un trastorno médico sin respiración Cheyne-Stokes
ACS debida a la respiración periódica a gran altitud
ACS debida a un medicamento o sustancia
ACS primaria o idiopática
ACS primaria de la infancia
ACS primaria del prematuro
ACS emergente o secundaria a tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)

Tabla resumen de los tipos de ACS adaptada de la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la *American Academy of Sleep Medicine* (168).

1.2.2.2. Fisiopatología de la ACS

La clasificación fisiológica de la ACS distingue dos tipos, la asociada a hipercapnia y la eucápnica o hipocápnica (194). En la ACS hipercápnica el mecanismo fisiopatológico se centra en una lesión anatómica o funcional a nivel del centro respiratorio, lo que genera una disminución del impulso del centro respiratorio (194). En la ACS eucápnica o hipocápnica el principal mecanismo es una inestabilidad del centro del control respiratorio, con una presión arterial de CO₂ típicamente baja, hiperventilación crónica y un alto impulso respiratorio (194). Sin entrar en detalle en los mecanismos subyacentes del centro de regulación de la respiración, la ACS genera una cascada de consecuencias fisiológicas similar al AOS, entre las que encontramos hipoxia nocturna intermitente, hipercapnia, fragmentación del sueño, aumento de la presión arterial y por lo tanto activación del sistema simpático (170, 194-196). La ACS se

puede asociar a diferentes enfermedades como a la insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedades neurológicas como tras un accidente cerebrovascular, pero también a la toma de fármacos como los opioides; y también a situaciones ambientales como la hipoxia por gran altitud (170, 194, 195).

1.2.2.3. Diagnóstico de la ACS

El diagnóstico de la ACS, aunque es técnicamente posible realizarlo mediante PR, se recomienda realizarlo mediante PSG para una correcta caracterización de la limitación del flujo aéreo y evidenciar la ausencia de esfuerzo inspiratorio (ver apartado 2.1.4.) (146, 196).

1.2.2.4. Tratamiento de la ACS

El abordaje terapéutico de la ACS siempre empieza por estabilizar la enfermedad de base y retirar el estímulo inductor como pueda ser un fármaco o disminuir de una elevada altitud, si es posible (170, 194). Una vez realizado, y si persiste la ACS, hay que tener en cuenta que el abordaje terapéutico tiene una evidencia limitada y contradictoria entre los diferentes estudios (169). Entre las principales opciones terapéuticas, el tratamiento con CPAP suele ser la primera opción a evaluar en pacientes con ACS, la cual puede ser suficiente para la estabilización de la ventilación-perfusión y cardiovascular, mantener la oxigenación, disminuir la fragmentación del sueño y los eventos respiratorios del sueño (apneas e hipopneas), aunque no hay evidencia de su impacto en el pronóstico del paciente (197). La oxigenoterapia nocturna, puede ser otra alternativa, al teóricamente estabilizar la respiración mediante la amortiguación de la respuesta ventilatoria hipóxica y la disminución del *loop gain*, aunque el impacto cardiovascular y en el IAH ha sido escaso (198, 199). El uso de la ventilación no invasiva estaría indicado en el tipo de ACS asociada a síndromes de hipoventilación con hipercapnia, sin existir en el caso de ACS no hipercápica (169). Por última, la servoventilación es la alternativa terapéutica restante, el cual es un dispositivo diseñada específicamente para tratar la ACS. Consiste en una ventilación de presión positiva que mediante un algoritmo que calcula: a) la ventilación objetivo teniendo en cuenta la ventilación-minuto o el pico de flujo aéreo; b) presión inspiratoria variable; c) frecuencia respiratoria de rescate; y pueden d) tener una presión positiva espiratoria fija o autotitulada para mantener la permeabilidad de la vía aérea superior (200). La evidencia en el

uso e indicaciones de servoventiladores es aún más controvertida (169), puesto que el estudio SERVE-HF se encontró un aumento de la mortalidad en los pacientes que usaron el servoventilador y tenían insuficiencia cardíaca izquierda con una disminución en la fracción de eyección menor al 45% (201), aunque revisión posterior de la metodología y el análisis ha puesto en duda los hallazgos iniciales (202, 203). Otro aspecto respecto al tratamiento de la ACS es que prácticamente toda la escasa evidencia disponible está asociada a afectación cardíaca, siendo en el resto de tipos de ACS anecdótica, y es por ello que, las diferentes propuestas terapéuticas son recomendaciones de expertos y no están basadas en la evidencia (170, 194). Por lo tanto, el enfoque terapéutico debe basarse en el fenotipo de ACS, y siempre enfocado al abordaje de los mecanismos subyacentes del paciente (169).

1.2.3. Hipoxemia asociada al sueño

Respecto a la hipoxemia asociada al sueño existen diferencias entre la hipoxemia intermitente y la sostenida. Ambas pueden co-existir en un mismo paciente, pero su aparición se produce por mecanismos diferentes e implican una respuesta metabólica diferente como detallaremos a continuación.

1.2.3.1. Clasificación de la hipoxemia asociada al sueño

Los pacientes con AOS y ACS manifiestan típicamente hipoxia intermitente asociada a las apneas e hipopneas, la cual consiste en un patrón cíclico de desaturaciones, conocida como desaturación en “dientes de sierra” (158, 191, 196). Por el contrario, la hipoxia sostenida durante el sueño es aquella en la que no hay hipoxemia intermitente sino mantenida y se produce en enfermedades con hipoventilación o con enfermedad pulmonar severa (168).

1.2.3.2. Definición y diagnóstico de la hipoxemia asociada al sueño

La segunda clasificación ICS-2 de la AASM (204) clasificaba juntas la hipoventilación y la hipoxemia sostenida durante el sueño en la misma categoría. Sin embargo, la última clasificación ICSD-3 (168) separa estas dos entidades. La hipoventilación, por definición,

requiere un aumento de CO₂ arterial durante el sueño mientras que la hipoxia sostenida sin hipoventilación puede presentarse por otras causas.

La hipoxia sostenida del sueño según la actual clasificación ICSD-3 (168) se considera cuando se produce un descenso de la saturación sanguínea igual o mayor a 88% durante un tiempo mayor a 5 minutos en ausencia de elevación de CO₂ medido tanto por gasometría como por capnografía transcutánea durante el sueño. En el caso de elevarse la CO₂ medida por cualquiera de los dos métodos se consideraría hipoventilación.

Tabla 2. Trastornos de hipoventilación e hipoxia relacionado con el sueño

Trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño
Síndrome de hipoventilación por obesidad
Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita
Hipoventilación central de aparición tardía con disfunción hipotalámica
Hipoventilación alveolar central idiopática
Hipoventilación relacionada con el sueño debida a un medicamento o sustancia
Trastorno de hipoxemia relacionado con el sueño

Tabla resumen de los tipos de trastornos de hipoventilación e hipoxia relacionado con el sueño adaptada de la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la *American Academy of Sleep Medicine* (168).

1.2.3.3. Fisiopatología de la hipoxemia asociada al sueño

La diferencia entre la hipoxia intermitente y sostenida radica en el ciclo de re-oxigenación (159). Los ciclos de re-oxigenación producen un efecto similar a una lesión isquemia-reperusión, contribuyendo al aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y al estrés oxidativo (158).

Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son las proteínas más importantes activadas por la hipoxia, y son tres (HIF-1, HIF-2 y HIF-3). Los dos primeros, HIF-1 y HIF-2, son responsables de la transcripción de los genes inducidos por la hipoxia, mientras que HIF-3, además de inducir la expresión génica, también disminuye la actividad de HIF-1 y HIF-2. Las proteínas

HIF tienen una subunidad alfa y una beta, siendo las subunidades alfa estrechamente reguladas por los cambios en la concentración de oxígeno a través de la degradación proteolítica y la regulación transcripcional, mientras que la subunidad beta se expresa constantemente (205, 206). En situaciones de hipoxia la subunidad alfa del HIF no se degrada por mecanismos de hidroxilación y acetilación, y se transloca del citoplasma al núcleo celular donde se une a la subunidad beta e inicia la transcripción de genes relacionados con la hipoxia (207). Dentro de la cascada de genes activados encontramos un aumento de la expresión de genes como la eritropoyetina que produce un aumento de glóbulos rojos, VEGF que aumenta la vascularización, genes que aumentan el flujo de glucosa a piruvato celular como adaptación a la hipoxia celular estimulando el cambio de metabolismo celular oxidativo a glucolítico, genes como el PDK1 que disminuye el consumo de oxígeno mitocondrial, e incluso también regulando el estímulo del seno carotideo, la producción de células epiteliales alveolares y la permeabilidad del endotelio vascular; todo ello respuestas adaptativas a la hipoxia y que ciertos tumores utilizan como estrategia para la neoproliferación (158, 205, 206, 208, 209).

Las vías metabólicas estimuladas por la hipoxia intermitente e hipoxia crónica sostenida son las mismas, la principal diferencia radica en que, en la hipoxia intermitente, se produce una mayor activación y menor degradación del HIF-1alfa, el cual es ROS dependiente y va aumentando a cada ciclo de hipoxia - reoxigenación, produciendo una activación génica y de la vía metabólica mucho más intensa y prolongada que en la hipoxia sostenida (205, 208, 209). En esta línea se puede detectar en un modelo in vitro la activación del HIF-1 y VEGF en la hipoxia intermitente pero no en la hipoxia sostenida, a niveles similares de hipoxia (210). Es importante tener presente que VEGF también se encuentra en la patogénesis de la fibrosis pulmonar, la cual es una de las dianas moleculares de uno de los tratamientos antifibróticos (Nintedanib) (107).

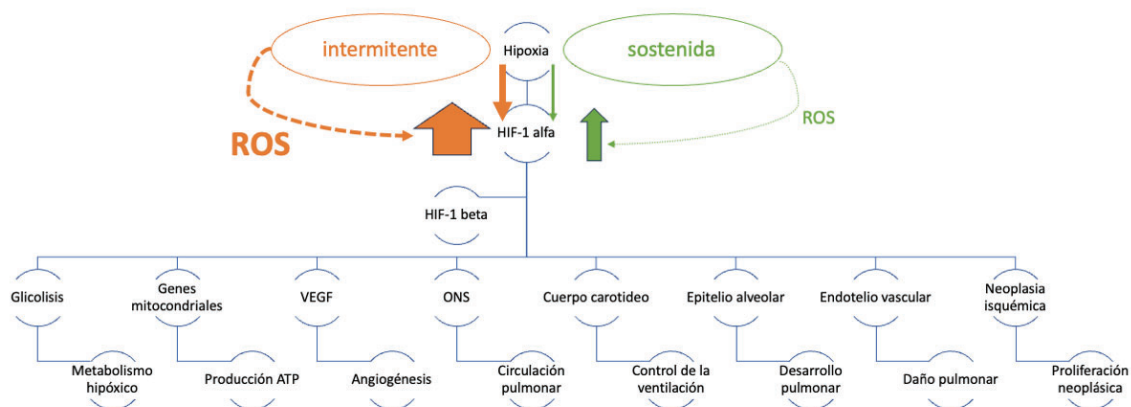


Figura 6. Principal vía metabólica de la hipoxia intermitente e hipoxia crónica sostenida.

Las vías metabólicas de ambos tipos de hipoxia son similares, con la diferencia en la adaptación más progresiva de la hipoxia sostenida respecto a una respuesta más intensa y prolongada de la hipoxia intermitente tanto por la inducción directa del HIF como por mecanismos indirectos como la mayor generación de ROS como consecuencia de constantes ciclos de re-oxigenación. Imagen adaptada de West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. N Engl J Med. 2017;376(20):1965-71 (207).

Abreviaturas: HIF: factor inducible por hipoxia; ROS: especies reactivas de oxígeno; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; ATP: adenosín trifosfato; ONS: óxido nítrico sintetasa.

1.2.3.4. Tratamiento de la hipoxemia asociada al sueño

El uso de oxigenoterapia nocturna presenta una gran controversia y muchas incertidumbres en los TRS (211). Respecto al tratamiento de la hipoxemia asociada al AOS, se puede considerar añadir oxígeno suplementario a la CPAP en caso de requerirse (146), básicamente cuando una vez corregidos los eventos obstructivos con CPAP persiste hipoxemia mantenida concomitante. Por otro lado, en la hipoxia intermitente asociada a la ACS el tratamiento consiste inicialmente en el tratamiento de la ACS mediante con el uso de CPAP, servoventilador o ventilación no invasiva (170, 194) y en algunos estudios, básicamente en pacientes con insuficiencia cardiaca,

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

la oxigenoterapia también ha demostrado buenos resultados (212, 213). Finalmente, cuando la hipoxemia asociada al sueño se produce de forma aislada, existe una gran controversia en si se precisa tratamiento y el tipo tratamiento requerido debido a la ausencia de evidencia, especialmente cuando no se acompaña de hipoxemia diurna (134, 135, 214-216).

1.3. TRS en FPI

Los pacientes con FPI presentan una elevada incidencia de TRS. Además, existen diferentes tipos de eventos respiratorios del sueño. Los más prevalentes son apneas e hipopneas, que pueden ser a su vez obstructivas, centrales o mixtas. Por otro lado, los pacientes también pueden presentar hipoxemia relacionada con el sueño (hipoxemia sostenida, o intermitente asociada a apneas e hipopneas). Todo ello constituye la presentación de diversos tipos de TRS en pacientes con FPI abarcando AOS, ACS, hipoxemia intermitente asociada a AOS o ACS, y con HSS.

1.3.1. Presentación clínica de los TRS en la FPI

En pacientes con FPI el estudio del sueño mediante PSG frecuentemente muestra una marcada desestructuración de la arquitectura y un aumento de la fragmentación del sueño, incremento de periodos de vigilia, disminución del sueño profundo y del sueño de movimientos oculares rápidos (217, 218). Los fenómenos respiratorios del sueño en pacientes con FPI se caracterizan por un marcado predominio de hipopneas con marcada disminución de la saturación sanguínea (219-221). Sin embargo, las características clínicas de estos pacientes pueden ser diferentes que los sujetos con TRS de la población general, pudiendo existir pacientes sin la típica sintomatología asociada a los problemas nocturnos (222, 223). Por ello, los cuestionarios de síntomas de sueño o el interrogatorio dirigido son de escasa utilidad en los pacientes con FPI, al igual que pasa en pacientes con cáncer o convivientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (222-226).

Los pacientes con FPI pueden presentar un fenotipo típico de AOS, caracterizado por obesidad, cuello corto y grueso, junto a ronquidos y apnea objetivados, asociado a una hipersomnolencia diurna. Pero también, pueden presentar un fenotipo no sugestivo de TRS, con normopeso o incluso con un bajo peso, sin ronquido ni otra clínica que sugiera trastornos respiratorios del sueño (76, 227). Esto explicaría la baja sospecha clínica de trastornos respiratorios del sueño en los pacientes con FPI, así como la importante variabilidad en la prevalencia de TRS dependiendo de si los estudios del sueño se realizan de forma sistemática o bajo sospecha clínica (76, 227). Por ello, teniendo en cuenta el impacto sobre la calidad de vida y las

potenciales implicaciones pronósticas diversos autores han recomendado un estudio sistemático del sueño en los pacientes con FPI o EPID fibrosantes (220-222, 228, 229).

Los estudios iniciales de los TRS se realizaron mediante PSG nocturna en entorno hospitalario al ser el método de referencia para el estudio del sueño (217, 218, 220-223). Sin embargo, estudios sucesivos han sido paulatinamente realizados por métodos simplificados en domicilio, permitiendo un mayor tamaño muestral, un menor coste y un estudio en entorno real del sueño en el domicilio del paciente mediante PR (230-232) e incluso se ha realizado un estudio mediante pulsioximetría nocturna (78), aunque cabe destacar que los estudios simplificados aportan menor precisión en la caracterización de los diferentes trastornos.

1.3.2. Apnea obstructiva del sueño

1.3.2.1. Prevalencia de la AOS en FPI

El TRS más estudiado en la FPI es la AOS. Un reciente meta-análisis estima una prevalencia del 76% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 68 a 83%) (233). Sin embargo, existe una gran variabilidad reportada en los diferentes estudios entre el 45% y el 95%, lo cual podría estar en relación con el pequeño tamaño muestral de los estudios y la variabilidad de la metodología utilizada (217, 220-223, 229, 234). Las principales diferencias en los estudios de prevalencia están por un lado en el sistema diagnóstico utilizado que abarca desde la PSG (217, 218, 220-223), la PR (230-232) y hasta incluso la pulsioximetría nocturna (78). Y por otro lado al criterio diagnóstico de AOS, siendo los más frecuentes: A) $IAH \geq 5$ independiente de sintomatología; b) $IAH \geq 5$ con sintomatología como la hipersomnia diurna; y c) $IAH \geq 15$ independiente de la sintomatología.

1.3.2.2. Impacto de la AOS en FPI

El impacto del AOS en los pacientes con FPI ha sido ampliamente reportado en diversos estudios, además de relacionarse con un peor pronóstico en los pacientes que presentan AOS, especialmente si se asocia a hipoxia nocturna intermitente (222, 223). En concreto, Bosi et al, (222) encontraron un aumento significativo de 3 veces el riesgo de progresión de la FPI asociado a AOS sin hipoxia, y de 9 veces al asociarse a AOS con hipoxia nocturna en el análisis

multivariante; mientras la mortalidad en el análisis multivariante únicamente se asoció con el AOS con hipoxia nocturna con aumento del riesgo de casi 7 veces. Además, también se ha reportado que estos pacientes asocian mayor frecuencia de HAP (78, 235), peor calidad de vida (218, 236) y mayor deterioro cognitivo (229). Finalmente, se ha sugerido que un mayor IAH podría relacionarse con mediadores sanguíneos de daño en el epitelio alveolar y el intersticio pulmonar como KL-6, PCR, SP-A y MMP-7 (apartado 1.1.3.6) (55, 237, 238), y estos mediadores en el pulmón podrían contribuir a la progresión de la fibrosis pulmonar.

1.3.2.3. Tratamiento de la AOS en FPI

El impacto del uso de la CPAP en la AOS ha sido escasamente evaluado (189, 239, 240). Aunque los estudios son consistentes en tratar con CPAP la AOS moderada o severa (IAH $\geq$ 15 por hora), existen ciertas limitaciones metodológicas. La principal es la ausencia de grupo control del uso de la CPAP. No existe en la actualidad un estudio aleatorizado de tratamiento del AOS en pacientes con FPI. Diversos estudios han comparado el grupo tratamiento, respecto a un grupo control de pacientes que a) han rechazado el tratamiento; b) pacientes con una baja adherencia al tratamiento con CPAP; lo cual, aunque las características demográficas sean similares presentan un claro sesgo de autoselección y pueden incluir factores pronósticos no recogidos en las características basales (189, 239, 240). Otra importante limitación en los estudios, y posiblemente un limitante para la mayor implementación del uso de CPAP en FPI, es la baja aceptación y adherencia a la CPAP por los pacientes con FPI (239-241). Sin embargo, estudios más recientes han evidenciado una buena aceptación y adherencia (189, 239, 240).

A pesar de la escasa evidencia y las limitaciones metodológicas, el uso de la CPAP se ha asociado a una mejoría de la calidad de vida, una disminución en las exacerbaciones de causa respiratorias e incluso un mejor pronóstico de la FPI, especialmente en pacientes que cumplieran al menos 6 horas de uso por noche (189, 239, 240).

1.3.3. Apnea central del sueño

1.3.3.1. Prevalencia de la ACS en FPI

La ACS en los pacientes con FPI ha sido escasamente estudiada hasta hace poco. Un reciente estudio de *Hagmeyer et al.* (242) identificó una prevalencia del 9% de ACS al evaluar el sueño de forma consecutiva en pacientes diagnosticados de FPI. Durante años, la presencia de ACS en pacientes con FPI ha sido desconocida por principalmente por dos causas: a) la presencia de ACS ha sido directamente criterio de exclusión (189), b) la ausencia de tipificación de las hipopneas entre obstructivas, mixtas y centrales; siendo la hipopnea el evento principal de los pacientes con FPI. Incluso un estudio que tipificó las hipopneas, no incluyó el índice obstructivo y central de los eventos del sueño para la clasificación de los TRS (231). Todo ello, hace que sea probablemente una entidad infradiagnosticada que pueda requerir un abordaje terapéutico diferente a la AOS y sin evidencia de cuál debe ser el tratamiento en estos casos.

1.3.4. Hipoxemia asociada al sueño

1.3.4.1. Prevalencia de la hipoxemia asociada al sueño en FPI

Un reciente meta-análisis ha reportado un 37% (IC95% 28% a 45%) de prevalencia de hipoxemia nocturna en pacientes con EPID (76). Sin embargo, existe una importante variabilidad metodológica en los estudios que evalúan la hipoxemia asociada al sueño en pacientes con FPI. Algunos autores como *Bosi et al.* (222) han utilizado el criterio de hipoxemia nocturna de la ICSD-3 de la AASM (168) definida por un descenso de la saturación sanguínea igual o mayor a 88% durante un tiempo mayor a 5 minutos. Por otro lado, el citado meta-análisis y otros estudios (76, 78, 232) han utilizado la saturación de oxígeno por debajo del 90% durante $\geq 10\%$ del tiempo del sueño como criterio de hipoxia nocturna. La mayoría de autores están utilizando el último criterio por una potencial mayor correlación con criterios clínicos, pronósticos y de tratamiento. Sin embargo, no existe en la actualidad un estudio que evalúe los diferentes puntos de corte a nivel de implicaciones pronósticas de la FPI, desarrollo de comorbilidades ni criterios terapéuticos como pueda ser la indicación de oxigenoterapia nocturna. Finalmente, destacar que sólo recientemente se está empezando a diferenciar la hipoxia nocturna entre: a) hipoxia nocturna intermitente asociada a apneas e hipopneas, y b) hipoxia nocturna sostenida no asociada a apneas ni hipopneas (222, 232).

1.3.4.2. Impacto clínico de la hipoxemia asociada al sueño en FPI

En pacientes con FPI, la hipoxemia asociada al sueño se asocia con un peor pronóstico, incremento en la prevalencia de HAP, y una mayor progresión de la FPI (222, 223, 232, 243). Lo cual ha sido reportado tanto en pacientes con necesidad de oxígeno suplementario diurno, como incluso en pacientes que no requieren oxígeno suplementario durante el día (222, 223, 232, 243). Tanto el tiempo en hipoxemia como la intensidad de esta podrían ser factores a tener en cuenta para el potencial impacto clínico de estos pacientes. El tiempo de hipoxemia asociada al sueño en pacientes con FPI puede representar una tercera parte del tiempo de sueño (218). Este dato es especialmente llamativo si lo comparamos con el tiempo de actividad física real que pueden realizar estos pacientes durante el día, que es cuando suelen presentar desaturación relacionada con el esfuerzo (130, 234). El segundo punto es que el grado de hipoxemia durante el sueño puede ser mayor que durante el ejercicio físico, e incluso la hipoxemia nocturna puede asociarse a una mayor mortalidad (223, 234). Además, el paciente con FPI durante el sueño tiene una menor percepción de la sintomatología, siendo los TRS prácticamente asintomáticos (222, 223), en contraste con la disnea percibida durante los esfuerzos físicos (223). Por otro lado, la hipoxemia ha sido ampliamente relacionada con el desarrollo de comorbilidades cardiovasculares (156, 157). Asimismo, la hipoxia asociada al sueño en pacientes con FPI ha sido ampliamente relacionada con la HAP y el mal pronóstico asociado (223, 242, 244, 245).

Algunos estudios han intentado evaluar el efecto de la hipoxia nocturna sobre diferentes mediadores moleculares que podrían tener un papel en la fibrogénesis pulmonar y la progresión de la FPI. El aumento de diversos mediadores biológicos oxidativos y pro-fibróticos del epitelio alveolar y el intersticio pulmonar se han asociado con la hipoxia asociada al sueño (221, 238). Por lo que, de la misma forma que en la AOS, podría haber una relación entre la hipoxemia asociada al sueño y la actividad de varias vías metabólicas relacionadas con la progresión de la FPI.

1.3.4.3. Diferentes tipos de presentación de la hipoxemia asociada al sueño

Los patrones de hipoxia nocturna han sido escasamente estudiados en los pacientes con EPID. La mayoría de los estudios del sueño en la FPI han evaluado principalmente la hipoxemia asociada con la AOS que presenta un patrón de hipoxia intermitente. Sin embargo, *Bosi et al.* (222) en un estudio los TRS clasificó a los pacientes con FPI en cuatro categorías A) sin trastornos respiratorios del sueño; B) AOS sin hipoxemia asociada; C) AOS con hipoxemia asociada; y D) hipoxemia relacionada con el sueño sin AOS asociado. Encontró una prevalencia del 3% (1/35) de hipoxia relacionada con el sueño sin apneas ni hipopneas asociada, lo que sugiere un patrón de hipoxemia sostenida no intermitente. El criterio utilizado en este artículo para la hipoxemia nocturna fue el criterio de la ICSD-3 de la AASM (168). Destacar que, debido a la baja prevalencia de este grupo, se excluyó en los análisis del artículo.

1.3.4.4. Impacto del tratamiento de la hipoxemia asociada al sueño

A pesar de la alta prevalencia de hipoxemia nocturna, la evidencia del uso de oxígeno suplementario durante el sueño en pacientes con EPID es muy limitada. Por un lado, *Vazquez et al.* (246) comparó mediante PSG con y sin oxígeno suplementario a 19 pacientes con EPID y presión arterial de O₂ media de 51 mm Hg (desviación estándar [DS] 6 mmHg) a aire ambiente. Se registró una disminución de la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria con el uso de oxígeno suplementario. No se apreciaron cambios en la eficiencia del sueño o el índice de despertares, siendo argumentado que los pacientes estaban acostumbrados a elevadas altitudes (Ciudad de México a 2.240 metros sobre el nivel del mar). *Al Aghbari J et al.* (247) realizó un estudio cruzado aleatorizado en el que, durante un mes, 12 pacientes con EPID y al menos el 10% del tiempo de sueño con una saturación de oxígeno inferior al 90%, durmieron con oxígeno suplementario y otro mes con un gas inerte a modo de control. En el mes con oxígeno suplementario durante el sueño se detectó una disminución significativa de la hipoxemia nocturna, IAH y el ODI. No se apreciaron cambios significativos en la arquitectura del sueño medida por PSG, en los cuestionarios del sueño como la escala de somnolencia de Epworth, ni tampoco disminuyó el péptido natriurético tipo B. Finalmente, *Adegunsoye et al.* (248) en un estudio retrospectivo sobre el impacto del tratamiento de la AOS mediante CPAP en pacientes con EPID, no encontró una mejoría del pronóstico, independientemente de la adherencia a la CPAP. Únicamente aquellos pacientes con buena adherencia a la CPAP y oxígeno nocturno asociado mostraron una mejoría significativa en la supervivencia libre de

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

progresión (248). Todo ello sugiere que el uso de oxígeno suplementario nocturno en pacientes con EPID e hipoxia nocturna podría ser un abordaje para mejorar el pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, el efecto deletéreo de la hiperoxia en FPI también ha sido evaluada, por lo que sigue siendo controvertido el uso de oxigenoterapia prolongada a flujos elevados (249). Por lo tanto, se requieren estudios prospectivos que evalúen los efectos beneficiosos y/o deletéreos a medio y largo plazo.

2. HIPÓTESIS

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

En pacientes con FPI

1. La prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño puede estar infraestimada en la práctica clínica habitual cuando se estudia por sospecha clínica.
2. Pueden existir diferentes fenotipos clínicos de trastornos respiratorios del sueño que requieran un abordaje clínico y terapéutico específico.
3. La fibrosis pulmonar podría favorecer la existencia de trastornos respiratorios del sueño y, a su vez, éstos podrían modificar vías metabólicas relacionadas con el daño alveolo-intersticial, siendo una relación bidireccional.
4. El tratamiento individualizado de los trastornos respiratorios del sueño puede ser beneficioso respecto a la progresión de la función pulmonar, mediadores biológicos en suero y la calidad de vida.

3. OBJETIVOS

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

En pacientes con FPI

1. Determinar la prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con FPI evaluados por sospecha clínica y en casos estudiados sistemáticamente.
2. Caracterizar los eventos y trastornos respiratorios del sueño en pacientes con FPI, su impacto gasométrico, clínico y en la calidad de vida.
3. Evaluar la interacción entre los trastornos respiratorios del sueño y la FPI analizando la función pulmonar en sedestación y decúbito supino; las vías metabólicas oxidativas, inflamatorias y pro-fibróticas alveolo-intersticiales; y la progresión de los TRS en el seguimiento.
4. Estudiar el efecto del tratamiento de los trastornos del sueño sobre la calidad de vida, función pulmonar y mediadores séricos. Medir la tolerancia y adherencia al tratamiento.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4.1. El análisis de clústeres en la fibrosis pulmonar idiopática destaca la asociación del retraso diagnóstico y la comorbilidad cardiovascular con un peor pronóstico

Introducción

Los pacientes con FPI presentan una progresión variable incluso recibiendo el mismo tratamiento farmacológico anti-fibrótico. Los análisis de clústeres han demostrado ser herramientas útiles en la identificación de diferentes fenotipos clínicos de pacientes dentro de una enfermedad y ser una estrategia eficaz en la generación de nuevas hipótesis. El objetivo de este estudio fue identificar diferentes fenotipos clínicos de pacientes con FPI en función del pronóstico.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en un único centro en el que se realizó la inclusión consecutiva de todos los pacientes con FPI que fueron diagnosticados e iniciaron tratamiento antifibrótico entre 2012 – 2018. Los pacientes que realizaron el seguimiento en otros centros fueron excluidos. Se realizó un análisis de clústeres para clasificar a los pacientes en función de la mortalidad y la progresión a los 3 años. Posteriormente se realizó un análisis estadístico para comparar las diferentes características de los pacientes entre clústeres.

Resultados

De los 136 pacientes que fueron diagnosticados, 6 fueron excluidos por realizar el seguimiento en otros centros. Tres fenotipos clínicos fueron identificados mediante el análisis de clústeres de acuerdo a la mortalidad y progresión de la FPI a los 3 años. El primer clúster se asoció significativamente con una mayor mortalidad ($p = 0,02$), cuya característica más relevante fue el retraso en el diagnóstico. El 48% de los pacientes precisaron 2 o más años desde el inicio de los primeros síntomas respiratorios hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento antifibrótico. El segundo clúster fue el que presentó un mayor tiempo de supervivencia libre de progresión. Los sujetos de este clúster fueron principalmente pacientes asintomáticos, evaluados en el contexto de hallazgos radiológicos incidentales o por un estudio familiar. El tercer clúster presentó una alta progresión de la FPI sin la mortalidad del primer clúster. El cual se caracterizó por una elevada presencia de comorbilidades cardiovasculares y síndrome metabólico. Por las características de este clúster se sugiere un infradiagnóstico e infratratamiento de los trastornos respiratorios del sueño.

Conclusiones

El análisis de clústeres de nuestra cohorte sugiere que el retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento antifibrótico son los factores con un mayor impacto en la mortalidad. La presencia de comorbilidades cardiovasculares y el síndrome metabólico se asoció a una mayor progresión de la FPI.



ORIGINAL ARTICLE
INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Idiopathic pulmonary fibrosis cluster analysis highlights diagnostic delay and cardiovascular comorbidity association with outcome

Jaume Bordas-Martínez^{1,2}, Ricard Gavalda^{3,4}, Jessica G. Shull¹, Vanesa Vicens-Zygmunt¹, Lurdes Planas-Cerezales¹, Guadalupe Bermudo-Peloché¹, Salud Santos^{1,2}, Neus Salord², Carmen Monasterio², Maria Molina-Molina¹ and Guillermo Suarez-Cuartin¹

Affiliations: ¹Interstitial Lung Disease Unit, Respiratory Dept, Bellvitge University Hospital, IDIBELL, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ²Sleep Unit, Respiratory Dept, Bellvitge University Hospital, IDIBELL, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ³Amalfi Analytics, Barcelona, Spain. ⁴Computer Science Dept, Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain.

Correspondence: Maria Molina-Molina, ILD Unit, Respiratory Dept, University Hospital of Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, Spain. E-mail: mariamolinamolina@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) prognosis is heterogeneous despite antifibrotic treatment. Cluster analysis has proven to be a useful tool in identifying interstitial lung disease phenotypes, which has yet to be performed in IPF. The aim of this study is to identify phenotypes of IPF with different prognoses and requirements.

Methods: Observational retrospective study including 136 IPF patients receiving antifibrotic treatment between 2012 and 2018. Six patients were excluded due to follow-up in other centres. Cluster analysis of 30 variables was performed using approximate singular value-based tensor decomposition method and comparative statistical analysis.

Results: The cluster analysis identified three different groups of patients according to disease behaviour and clinical features, including mortality, lung transplant and progression-free survival time after 3-year follow-up. Cluster 1 (n=60) was significantly associated (p=0.02) with higher mortality. Diagnostic delay was the most relevant characteristic of this cluster, as 48% of patients had ≥ 2 years from first respiratory symptoms to antifibrotic treatment initiation. Cluster 2 (n=22) had the longest progression-free survival time and was correlated to subclinical patients evaluated in the context of incidental findings or familial screening. Cluster 3 (n=48) showed the highest percentage of disease progression without cluster 1 mortality, with metabolic syndrome and cardiovascular comorbidities as the main characteristics.

Conclusion: This cluster analysis of IPF patients suggests that diagnostic and treatment delay are the most significant factors associated with mortality, while IPF progression was more related to metabolic syndrome and cardiovascular comorbidities.



@ERSpublications

Diagnostic delay and cardiovascular comorbidities impact IPF outcomes <https://bit.ly/3lk2Z5y>

Cite this article as: Bordas-Martínez J, Gavalda R, Shull JG, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis cluster analysis highlights diagnostic delay and cardiovascular comorbidity association with outcome. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00897-2020 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00897-2020>].



This article has supplementary material available from openres.ersjournals.com

Received: 2 Dec 2020 | Accepted: 7 March 2021

Copyright ©The authors 2021. This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent and lethal interstitial lung disease (ILD) [1]. The development of antifibrotic treatments have increased the expected survival of IPF patients [2]. Given the overall poor quality of life of these patients, holistic care could impact daily life expectations. In order to improve current patient approaches, it is necessary not only to understand the disease, but also to assess different aspects of individual patients. The study of comorbidities [3–6], lifestyle and psycho-emotional accompaniment for patients and family members [7] is fundamental in the comprehensive treatment of the patient. In this regard, different multivariable risk prediction models such as the gender–age–physiology (GAP) model [8] or, more recently, the TORVAN model [5], have been created to predict the risk of death using different clinical data, lung functional tests and the presence of comorbidities. However, several other patient characteristics and healthcare features may have a significant role in disease outcome and patient needs.

Due to the heterogeneity of IPF presentation and progression, different phenotypes related to disease behaviour and comorbidities have been explored [3, 4]. Some proposed phenotypes that present specific disease behaviour are rapidly progressive IPF and combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) [3, 9]. The impact of comorbidities on disease behaviour and mortality has been explored, proposing the term “comorbidome” [10]. Most IPF cases present with more than two comorbidities [10]. Cardiovascular diseases, pulmonary hypertension and lung cancer are the comorbidities with the highest impact on IPF mortality [10, 11]. However, some biological disorders may be a common trigger of different comorbidities in the same patient, such as metabolic syndrome or telomeric disorders [3, 9]. Cluster analysis has become a useful resource to identify homogeneous patients with similar clinical characteristics, prognosis and healthcare requirements [12, 13]. Additionally, the integrated study of respiratory diseases through clusters [14] helps to identify hidden and unsuspected associations between different diseases and patient features, which could generate new hypotheses to be later explored in controlled studies. Previous analysis of chronic ILDs suggested distinct phenotypes which identified some meaningful clinical outcomes independent of disease diagnosis [13]. Furthermore, the better understanding of IPF patient profiles, including the different components that could influence patient needs, such as disease behaviour, comorbidities and patient condition, would optimise patient management.

Therefore, the aim of this study is to find hidden and/or unexpected associations in clusters of IPF patients based on common disease and patient features.

Methodology

This is an observational retrospective study analysing IPF patients treated with antifibrotic therapy. 136 IPF patients were treated with pirfenidone or nintedanib at the ILD unit of Bellvitge Hospital (Barcelona, Spain) from 2012 to 2018. Of these, six were followed-up in another centre (figure 1). The diagnosis [1] and treatment [15] of the 130 included IPF patients were performed according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria [9] by the multidisciplinary committee.

Demographic variables collected were age, gender, body mass index, previous exposures (smoking habit, occupational and environmental exposures), clinical data (dyspnoea, cough, crackles, nail clubbing), family history, comorbidities, pharmacological treatments, radiological pattern and hiatal hernia [16] on chest high-resolution computed tomography (HRCT) (hiatal hernia type II–IV with presence of air and food/fluid/air-fluid level in the oesophagus were considered moderate and severe hiatal hernia, respectively) [16], laboratory tests, sleep study (video polysomnography or respiratory polygraphy), echocardiography, telomere length and lung biopsy when required. Telomere length analysis was performed using DNA samples isolated from mouth epithelial cells (oral swabs: Isohelix, SK-2S; Cell Projects Ltd) and peripheral blood mononuclear cells (Isohelix) [17]. Telomere length was considered shortened when z-score was below the 25th percentile, and severe telomere shortening when below the 10th percentile [17]. Patients

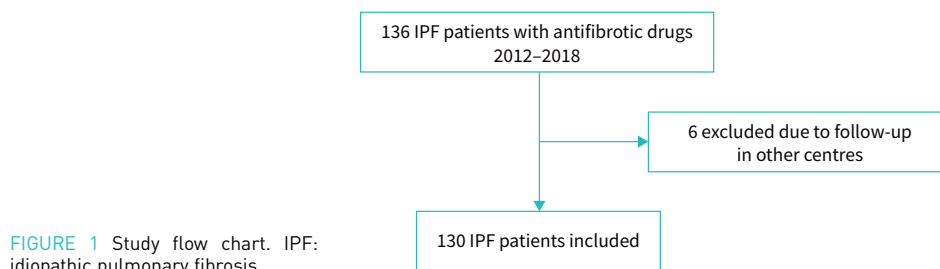


FIGURE 1 Study flow chart. IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

underwent pulmonary function tests including body plethysmography and spirometry, and 6-min walk tests at the time of diagnosis and thereafter every 3 months. Furthermore, forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) were collected before starting antifibrotic treatment. Frequent respiratory infections were defined when more than two respiratory infections with antibiotic requirement per year were present. Acute exacerbations that required hospital admission were defined following the current recommendations, regardless of the trigger [18]. Antifibrotic treatment (pirfenidone and nintedanib), adverse events and subsequent management were followed for 1 year. Family aggregation, comorbidities, treatment-related side-effects and drug compliance, and lung transplant or death due to IPF were recorded. Disease progression was defined as FVC decline $\geq 10\%$ predicted or

TABLE 1 Patient features at diagnosis

Subjects	130
Age years	69±7.8
Male	105 (80.8)
BMI kg·m⁻²	
<18.5	2 (1.5)
18.5–24.9	16 (12.3)
25–29.9	69 (53.1)
≥ 30	42 (32.3)
Smoking exposure pack-years	
<20	33 (25.4)
≥ 20	60 (46.2)
Alcohol	
Active	15 (11.5)
Former	6 (4.6)
Reason for consultation	
Respiratory symptoms	85 (65.4)
Familiar study	10 (7.7)
Radiological or primary care protocol (without a respiratory clinic)	35 (26.9)
Cough	85 (65.4)
Dyspnoea (mMRC)	
0	22 (16.9)
1	55 (42.3)
2	42 (32.3)
3	11 (8.5)
Crackles	118 (90.8)
Clubbing fingers	65 (50.0)
Thorax HRCT pattern	
Definite UIP pattern	60 (46.2)
Probable UIP pattern	55 (42.3)
Pattern indeterminate for UIP	15 (11.5)
Biopsy	
Cryobiopsy	4 (3.1)
Surgical biopsy	48 (36.9)
Anatomopathological patterns	
Definite UIP	35 (26.9)
Probable UIP	10 (7.7)
Possible UIP	6 (4.6)
Nonrepresentative	1 (0.8)
Severe physiological limitation at diagnosis	
FVC <50%	2 (1.5)
D_{LCO} <30%	11 (8.4)
6MWD <350 m	20 (15.4)
Family aggregation	36 (27.7)
Telomere shortening	23 (17.7)
Antifibrotic treatment	
Pirfenidone	63 (48.5)
Nintedanib	67 (51.5)

Data are presented as n, mean±SD or n (%). BMI: body mass index; mMRC: Modified Medical Research Council; HRCT: high-resolution computed tomography; UIP: usual interstitial pneumonia; FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity for carbon monoxide; 6MWD: 6-min walk distance.

$D_{LCO} \geq 15\%$ pred in 1 year. Progression-free survival (PFS) after 3-year follow-up was defined as no progression, lung transplant or death in 3 years of follow-up.

This study was approved by the ethics committee of Bellvitge University Hospital (reference code PR413/18). The study was performed in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki, and local laws of countries in which the research was done. Informed consent was obtained from each participant by the study investigator before patient data collection was done.

Cluster and statistical analysis

Clustering was performed using the MATE tool by Amalfi Analytics. Patients were clustered using approximate singular value-based tensor decomposition (ASVTD) method described in RUFFINI *et al.* [14], which takes as input a table where each row corresponds to a patient and each column corresponds to an observed variable on patients, such as a diagnostic, a clinical result, demographics such sex and age, *etc.*, plus a number of k desired clusters. This results in the description of the k clusters found, where each cluster is described by the average value of each variable in it. Each patient (in the dataset, or newly arriving patients) can then be assigned to the most-aligned cluster.

This method produces clusters based on logical weight of given attributes. Compared to distance- or similarity-based clustering methods (k-means, k-medoids or partitioning around medoids, dendograms),

TABLE 2 Patient comorbidities at diagnosis

Cardiovascular risk factor	
>1	51 (39.2)
Arterial hypertension	68 (52.3)
Dyslipidaemia	58 (44.6)
Diabetes mellitus	28 (21.5)
GORD	59 (45.4)
Hiatus hernia (CT measure)	
Mild	65 (50.0)
Moderate	33 (25.4)
Severe	7 (5.4)
Emphysema	43 (33.1)
CPFE	14 (10.8)
COPD	15 (11.5)
Heart disease	30 (23.1)
Valvular	10 (7.7)
Ischaemic	20 (15.4)
Arrhythmia	9 (6.9)
Pulmonary hypertension by echocardiography	41 (31.5)
PAH, treated	8 (6.2)
Sleep disorder	29 (22.3)
Severe OSA (AHI ≥ 30 events·h ⁻¹)	14 (11)
Mild or moderate OSA (AHI <30 events·h ⁻¹)	8 (6.2)
Sleep-related hypoxaemia	13 (10)
Malignant disease	16 (12.3)
Lung	3 (2.3)
Urogenital	6 (4.6)
Digestive	5 (3.8)
Other	2 (1.6)
Depression/anxiety	12 (9.2)
Chronic kidney failure grade ≥ 2	11 (8.5)
Neurological	9 (6.9)
Degenerative	2 (1.5)
Ischaemic	8 (6.2)
Peripheral vasculopathy	9 (6.9)
Liver disease	8 (6.2)
Peptic ulcer	6 (4.6)
Pulmonary embolism	3 (2.3)
Charlson's comorbidity index	4.7±1.7

Data are presented as n [%] or mean±sd. GORD: gastro-oesophageal reflux disease; CT: computed tomography; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; PAH: pulmonary arterial hypertension; OSA: obstructive sleep apnoea; AHI: apnoea-hypopnoea index.

MATE is known to work better in the presence of irrelevant or noisy attributes, and does not require the definition of an *a priori* “similarity” function to be used (such as Euclidean distance) [14]. The task of choosing a final number of clusters is left to the user, combining the intuitive meaning of each cluster plus the usual requirement to have a small number of clusters. Additional information about cluster analysis is available in the supplementary material.

SPSS for Windows 25.0 (IBM, USA) was used for noncluster statistical analysis. For descriptive analysis, frequency and percentage were used for the categorical variables, and mean $\pm$ SD or median (interquartile range) for continuous variables, when appropriate. For comparative analysis of categorical variables, Chi-squared test or Fisher’s exact test were used when required. For continuous variables, ANOVA or the corresponding nonparametrical test were used when appropriate. Time-to-event data (time to lung transplant and/or death) were analysed using Kaplan–Meier survival analysis. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology initiative recommendations were followed [19].

Results

Patient features

Baseline characteristics of the 130 patients enrolled are shown in table 1. The mean $\pm$ SD age was 69 $\pm$ 7.8 years, and 81% were male. Regarding toxic habits, 72% had smoking exposure, of whom 46% had a cumulative dose associated with an IPF risk factor ($\geq$ 20 pack-years) [20] and 12% had a history of alcohol abuse (three or more standard drinks per day). 33% of cases were obese and 1.5% were underweight. 65% of patients were referred because of respiratory symptoms. Exertional dyspnoea was present in 83% of patients at diagnosis, and 65% referred dry cough. Velcro crackles on chest auscultation and clubbing finger were present in 91% and 50% of patients, respectively. 46% of patients showed a consistent usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on chest HRCT, 42% showed a probable UIP pattern and 12% indeterminate pattern for UIP. Lung biopsy was performed in 52 cases; 48 surgical biopsy and four cryobiopsies (table 1). Telomere length analysis had been performed on 79 patients with family aggregation or some telomeric clinical sign. Familial aggregation was identified in 28% of cases and telomere shortening was recognised in 18% of patients.

The main comorbidities at diagnosis are shown in table 2. Charlson’s comorbidity index was 4.7 $\pm$ 1.7. Cardiovascular risk factors were prevalent, and 39% of cases had at least two factors: arterial hypertension (52%), dyslipidaemia (45%) or diabetes mellitus (22%). Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease

TABLE 3 Patient follow-up and outcomes

	0 years	1 year	2 years	3 years
Patients	130	113	80	50
Pulmonary function tests				
FVC mL	2742 $\pm$ 821	2738 $\pm$ 807	2745 $\pm$ 854	2658 $\pm$ 860
FVC %	82.6 $\pm$ 17.5	85.2 $\pm$ 19.3	85.8 $\pm$ 21.2	81.7 $\pm$ 19.5
TLC mL	4744 $\pm$ 1183	4526 $\pm$ 1212	4397 $\pm$ 1179	4399 $\pm$ 1152
TLC %	78.9 $\pm$ 15.7	76.3 $\pm$ 15.6	74.8 $\pm$ 14.7	73.1 $\pm$ 15.5
D_{LCO} %	50.8 $\pm$ 16.8	52.9 $\pm$ 17.8	53.6 $\pm$ 17.4	52.0 $\pm$ 15.9
K_{CO} %	75.4 $\pm$ 20.7	78.7 $\pm$ 23.4	84.0 $\pm$ 27.6	82.9 $\pm$ 20.8
6MWD m	429 $\pm$ 88.7	427 $\pm$ 104.1	433 $\pm$ 94.1	437 $\pm$ 94.2
Respiratory infection pattern ($\geq$2 respiratory infections per year in $\geq$2 years of the 3 years of follow-up)				23 (17.7)
Acute exacerbation (hospital admission)				28 (21.5)
Antifibrotic stop or switch due to adverse effects				44 (33.8)
Antifibrotic stop or switch due to IPF progression				6 (4.6)
Progression-free survival				55 (42.3)
FVC progression (decrease $\geq$ 10%)				42 (32.3)
D_{LCO} progression (decrease $\geq$ 15%)				20 (15.4)
Lung transplant by IPF progression				12 (9.2)
Death by IPF progression				25 (19.2)

Data are presented as n, mean $\pm$ SD or n (%). FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; K_{CO} : transfer coefficient of the lung for carbon monoxide; 6MWD: 6-min walk distance; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

(GORD) was referred by 45% of patients, while hiatal hernia measured by HRCT was 5% severe and 25% moderate. Emphysema was detected in 33% of patients, but only 11% satisfied the CPFE diagnostic criteria [21]. Heart disease was found in 23% of the participants, most of them in the form of ischaemic cardiomyopathy (15%). Pulmonary arterial hypertension (PAH) was suspected upon echocardiography in 32% of patients, but only 6% had PAH by right catheterisation and received specific treatment. Sleep studies were performed on 29 patients who presented clinical symptoms of obstructive sleep apnoea (OSA), of whom 14 were OSA under continuous positive airway pressure (CPAP) treatment and 13 diagnosed with sleep-related hypoxaemia (peripheral oxygen saturation $\leq 88\%$ for ≥ 5 min) according to International Classification of Sleep Disorders criteria [22].

Patient follow-up and outcomes are depicted in table 3. At the initiation of antifibrotic treatment, most patients presented preserved or mildly decreased FVC, but severe D_{LCO} deterioration. After 3-year follow-up, 18% of subjects had at least two respiratory infections per year in a minimum of 2 years without requiring hospital admission; 22% suffered an acute exacerbation requiring hospital admission. 34% stopped or switched antifibrotic drug due to adverse effects and 5% altered protocol due to IPF progression. 42% of patients didn't show disease progression after 3 years; 32% showed a decline of FVC $\geq 10\%$ pred and 15% a decline in $D_{LCO} \geq 15\%$ pred in 1 year. Lung transplant or death related to IPF progression was observed in 28% of cases (9% and 19%, respectively).

IPF clustering

The cluster analysis identified three different types of patient groups, aggregating 60, 22 and 48 cases in each group. This clustering grouped the cases by similar disease behaviour and patient features, including death, lung transplant and PFS after 3-year follow-up. The characteristics of each cluster are shown in figure 2. Furthermore, values and significance of each variable is exposed in table 4.

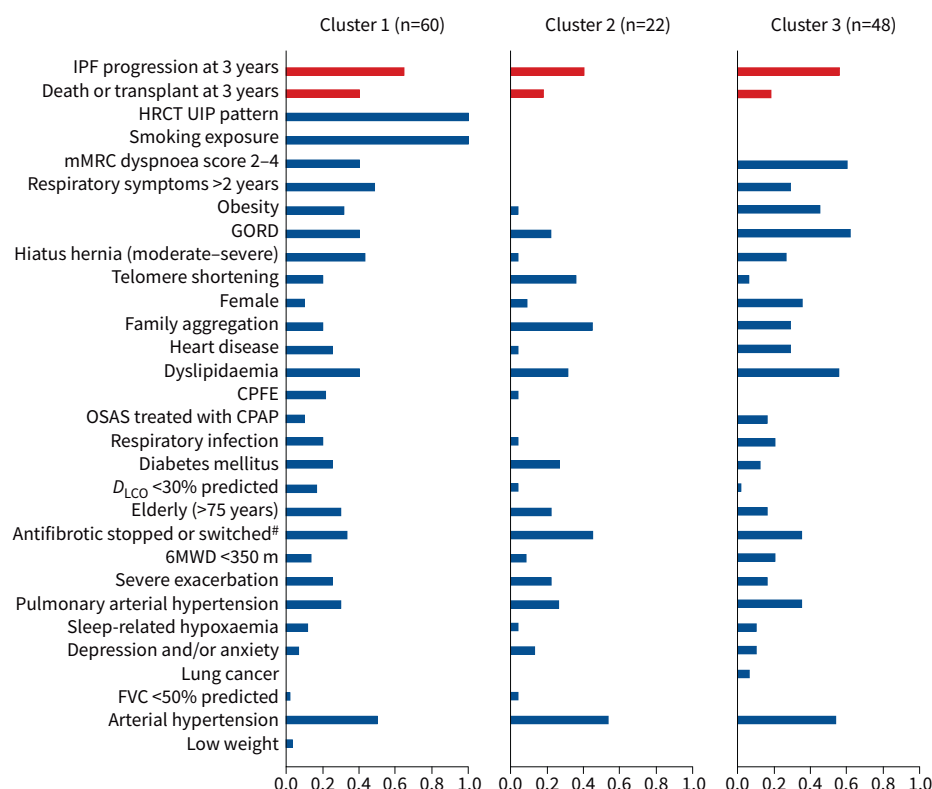


FIGURE 2 Cluster analysis. IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; HRCT: high-resolution computed tomography; UIP: usual interstitial pneumonia; mMRC: modified Medical Research Council; GORD: gastro-oesophageal reflux disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; OSAS: obstructive sleep apnoea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; 6MWD: 6-min walk distance; FVC: forced vital capacity. #: due to both adverse effect of antifibrotic drug treatment and IPF progression.

TABLE 4 Cluster differences analysis

	Cluster 1 "delayed treatment"	Cluster 2 "early diagnosis"	Cluster 3 "cardiovascular comorbidity"	p-value
Patients n	60	22	48	
Age years	68.71±9.32	70.34±6.40	69.47±6.28	0.691
Age >75 years	18 (30)	5 (22.7)	8 (16.7)	0.268
Male	54 (90)	20 (90.9)	31 (64.6)	0.002*
Death or transplant at 3 years	24 (40)	4 (18.2)	9 (18.8)	0.026*
Survival time weeks, median (IQR)	113.0 (108.8)	160.5 (132.8)	134.0 (103.3)	0.084
Time from symptoms to diagnosis weeks, median (IQR)	104.00 (118)	48.00 (18.0)	54.50 (86.0)	0.007*
Respiratory symptoms >2 years	29 (48.3)	0	14 (29.17)	<0.001*
Progression at 3 years	39 (65)	9 (40.9)	27 (56.3)	0.142
≥2 respiratory infections	12 (20)	1 (4.6)	10 (20.8)	0.219
≥1 severe exacerbation	15 (25)	5 (22.7)	8 (16.7)	0.557
Charlson index, median (IQR)	4.50 (3.0)	4.00 (1.0)	5.00 (2.0)	0.668
FVC <50% predicted	1 (1.7)	1 (4.5)	0	0.445
D _{LCO} <30% predicted	9 (15.3)	1 (4.5)	1 (2.1)	0.034*
6MWD <350 m	8 (13.3)	2 (10)	10 (20.8)	0.426
Definite HRCT UIP pattern	60 (100)	0	0	<0.001*
Probable HRCT UIP pattern	0	14 (63.6)	41 (85.4)	<0.001*
CPFE	13 (21.7)	1 (4.54)	0	<0.001*
Familial pulmonary fibrosis	12 (20)	10 (45.5)	14 (29.2)	0.071
Telomere shortening	12 (20)	8 (36.4)	3 (6.3)	0.006*
Obesity	19 (31.7)	1 (4.5)	22 (45.8)	0.002*
Low weight	2 (3.3)	0	0	0.656
mMRC dyspnoea score 2–3	24 (40)	0	29 (60.4)	<0.001*
Smoking exposure (≥20 pack-years)	60 (100)	0	0	<0.001*
Smoking exposure (<20 pack-years)	0	8 (36.4)	25 (52.1)	<0.001*
OSAS treated with CPAP	6 (10)	0	8 (16.7)	0.096
Nocturnal hypoxaemia	7 (11.7)	1 (4.5)	5 (10.4)	0.741
HRCT moderate and severe hiatal hernia	26 (43.3)	1 (4.5)	13 (27.1)	0.002*
Cardiopathy	15 (25)	1 (4.5)	14 (29.2)	0.067
Pulmonary arterial hypertension	18 (30)	6 (27.3)	17 (35.4)	0.746
Antifibrotic treatment stopped or switched	20 (33.3)	10 (45.5)	17 (35.4)	0.593
Antifibrotic treatment stopped	18 (30)	3 (13.6)	13 (27.1)	0.322
Antifibrotic treatment length weeks, median (IQR)	90 (99.3)	153 (41.5)	115 (85.8)	0.009*
Radiological findings without respiratory symptoms	14 (23.3)	11 (50)	10 (20.8)	0.026*

Data are presented as n, mean±SD or n (%), unless otherwise stated. % is in relation to the cluster concerned. IQR: interquartile range; FVC: forced vital capacity; D_{LCO}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; 6MWD: 6-min walk distance; HRCT: high-resolution computed tomography; UIP: usual interstitial pneumonia; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; mMRC: modified Medical Research Council; OSAS: obstructive sleep apnoea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure. *: p<0.05.

Cluster 1 was significantly associated (p=0.02) with higher mortality, as shown in the Kaplan–Meier PFS curve (figure 3). 40% of patients in this cluster died or underwent lung transplantation after 3-year follow-up. Median (interquartile range) survival time was 113 (109) weeks. It is remarkable that 48% of the cluster presented a delay of >2 years from the first symptom to beginning antifibrotic treatment. Interestingly, the whole cluster presented tobacco exposure of ≥20 pack-years and UIP pattern on chest HRCT at diagnosis. Additionally, it included nearly all CPFEs (22% of the cluster) and more severe D_{LCO} decrease at diagnosis (15%). The highest percentage of moderate–severe hiatal hernia measured by HRCT (43%) was included in this cluster. Finally, this was the only group with low weight (two patients).

Cluster 2 had the longest PFS and it was predominantly characterised by having <2 years delay from the symptoms to the beginning of the antifibrotic treatment, no smoking history and no clear factor for comorbidity. This cluster has the highest percentage of ILD suspicion due to incidental findings in a radiological study by a nonrespiratory cause (50%) or screening in the context of subclinical family aggregation (45%). These patients did not present consistent UIP pattern on chest HRCT and only a minority of cases had two or more respiratory infections per year.

Cluster 3 showed the highest percentage of disease progression, but with lower mortality than cluster 1. Cluster 3 was characterised by a high rate of metabolic syndrome, including dyslipidaemia (56%), obesity (46%) and arterial hypertension (54%). Severe OSA with CPAP treatment was present in 17% of cases. Cardiomyopathy was observed in 29% of cases. Although mean FVC and D_{LCO} were not severely decreased and no consistent UIP pattern was present at diagnosis, moderate or severe dyspnoea was referred in 60% of cases and 21% showed a relevant limitation for exercise capacity (6-min walk distance <350 m). GORD was present in most cases (60%).

Discussion

The cluster analysis of this IPF cohort identifies three different types of patients with similar clinical features and disease behaviour. Cluster 1 presents the worst 3-year survival rate and involves patients with diagnostic and treatment delay, consistent UIP pattern, smoking history and emphysema. Although clusters 2 and 3 present a similar prognosis, patient features are different. Cluster 3 includes predominantly patients with obesity and other associated comorbidities such as cardiovascular diseases and OSA syndrome. Different clinical features and comorbidities may impact on quality of life and prognosis of IPF patients [10]. Inclusion of comorbidities in a new multivariable model for predicting the risk of progression (TORVAN) [5] is an improvement over previous models such as GAP [8]. Furthermore, distinct phenotypes with different clinical outcomes and healthcare requirements have been suggested using clustering analysis of chronic ILDs [13]. Therefore, clustering IPF by patient features and disease behaviour may also help predict outcome and identify patients' needs. This model elucidates associations between clinical data, comorbidities and evolution by clinical clusters.

Diagnostic and treatment delay are the most outstanding factors of cluster 1; 48% of patients had an average wait time of >2 years from the first respiratory symptoms to antifibrotic treatment initiation. This diagnostic delay has been described by LAMAS *et al.* [23] as an independent variable of mortality, and notes the highest percentage of former smokers in the group with a 2–4-year delay. Interestingly, all patients in cluster 1 were ex-smokers. Thus, tobacco is a risk factor in pulmonary fibrosis and emphysema [1], but it could also be a confounding factor that causes a delay in the assessment of respiratory symptoms. A recent study found the use of inhaled therapy as the most important risk factor for delayed IPF diagnosis [24]. Although cluster 1 had 30% of patients aged >75 years, and it is possible that the age may impact on the time to refer patient symptoms, no significant differences in age between clusters were observed. A high rate of consistent UIP pattern in the chest HRCT at diagnosis has been associated with the delay in IPF diagnosis [25]. Similar to HOYER *et al.* [24], our study shows a predominance of consistent UIP pattern and lower FVC and D_{LCO} at diagnosis in these patients. Another factor that has reported a poor survival rate is the presence of CPFE [26, 27], which is present in 22% of cases clustered in this group. Furthermore, hiatal hernia is more frequently observed in this group. An increased incidence of hiatal

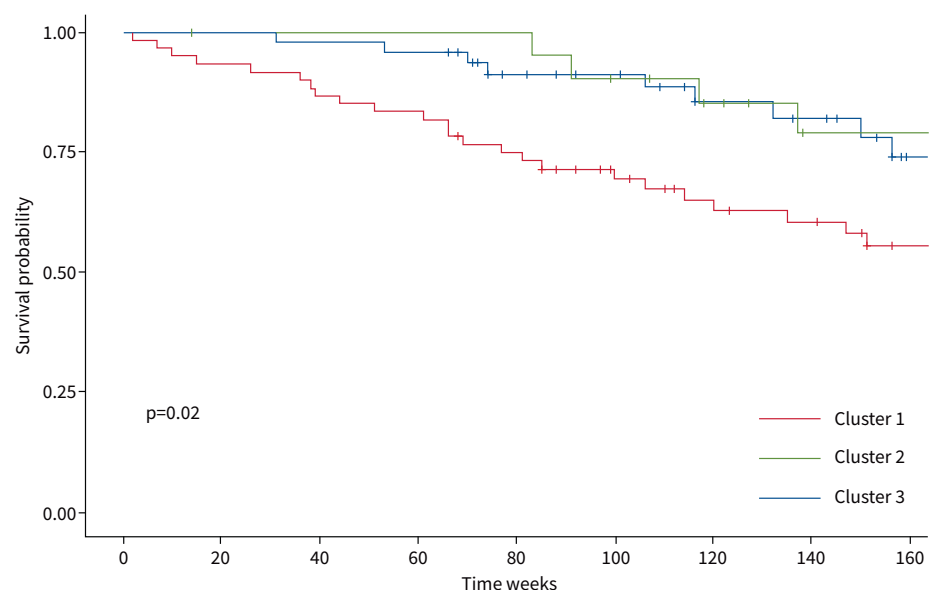


FIGURE 3 Kaplan-Meier progression-free survival curve at 3 years by cluster.

hernia measured by HRCT in IPF [28] and its association to a worse prognosis has been described previously [16]. Regarding the results, the diagnostic delay may also associate low patient weight at diagnosis, which has been identified as a poor prognostic factor [25].

Cluster 2 included a low number of patients with greater survival time (160 weeks on average), longer antifibrotic drug treatment time (median 153 weeks) and a low rate of disease progression (41%), which may be related to early diagnosis as the main characteristic of this group. The mean time from the onset of respiratory symptoms to the antifibrotic treatment initiation was 48 weeks and none exceeded 2 years. This could be due to the rate of subclinical patients evaluated in the context of incidental findings or familial screening that have been clustered in this group. The familial study could explain the increased significant telomere shortening in this cluster (36%). Although a minority of new diagnosed cases, these patients could be better managed with preventive measures and comprehensive therapeutic approaches [25, 29].

Metabolic syndrome and cardiovascular comorbidities were the main features of cluster 3, which associates a high rate of disease progression. The association between obesity, dyslipidaemia, cardiomyopathy, reduced physical capacity and exertional dyspnoea has been well documented [30, 31]. Obesity and the high prevalence of severe OSA could explain the higher rates of cardiovascular comorbidities [31, 32]. Cardiovascular risk factors have also been associated with menopause [33]. This cluster included the majority of women in our cohort. The higher prevalence of severe OSA under CPAP treatment could be explained by the predominance of obesity [34]. In this cluster, 72% of sleep study subjects were diagnosed with OSA, a disproportionate prevalence, as it is similar to morbid obesity series [35]. It would suggest a possible underdiagnosis of these disorders and the potential need for systematic screening in these types of IPF patients [36–38]. It is likely that obesity plays a major role in the higher incidence of GORD, as described previously [39, 40]. At the same time, GORD can be another risk factor for disease progression and acute exacerbations [41].

The number of patients included in the cluster analysis from a single centre and the retrospective nature are the main limitations of this pilot study. Another limitation is the inclusion of patients from a broad period of time, which may have had an impact on time to referral, patient management and clinical outcomes. However, only 13 patients were included between 2012 and 2013, when access to antifibrotic treatment was limited and awareness of the disease lower. Cluster analysis should ideally be performed on large multinational cohorts of >1000 patients to identify as many patient profiles as possible [12, 13]. However, the highlighted disease and patient features at diagnosis associated with disease outcome by using this methodology that integrates all potential risk factors have revealed at least two major points: diagnostic delay and cardiovascular–metabolic comorbidities. These results should be validated and better explored in prospective multicentre studies.

In conclusion, this cluster study helps analyse IPF patients, a population which consistently presents a complex variability of features at diagnosis related to the disease, comorbidities and other patient-related conditions, and automatically clusters them depending on similar features and disease behaviour. With further work, cluster studies could identify intricate associations invisible without analysis. Therefore, the cluster analysis at diagnosis could identify different groups of IPF patients that would benefit from a better personalised management and therapeutic approach, which would be useful for anticipating patient needs and required resources.

Conflict of interest: J. Bordas-Martínez reports FIS-ISCIII grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIII grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. R. Gavalda reports FIS-ISCIII grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIII grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. J.G. Shull reports FIS-ISCIII grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIII grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. V. Vicens-Zygmunt reports FIS-ISCIII grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIII grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of

the study. L. Planas-Cereales reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. G. Bermudo-Peloché reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. S. Santos reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. N. Salord reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. C. Monasterio reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. M. Molina-Molina reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study. G. Suarez-Cuartin reports FIS-ISCIH grant PI18/00367 (cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF)), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia grant 2019, Spanish Sleep Society grant 2019, institutional support of the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and research support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol from ISCIH grant CM20/00093 (cofunded by European Regional Development Fund), during the conduct of the study.

Support statement: This study was funded by Instituto de Salud Carlos III through grants CM20/00093 (cofunded by the European Social Fund) and PI18/00367 (cofunded by European Regional Development Fund), Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018, Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche), Pneumology Foundation of Catalonia (FUCAP) grant 2019, Spanish Sleep Society (SES) grant 2019, and Investigation Support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

References

- 1 Travis WD, King TE, Bateman ED, *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- 2 Fisher M, Nathan SD, Hill C, *et al.* Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: S17–S24.
- 3 Sauleda J, Núñez B, Sala E, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, natural history, phenotypes. *Med Sci* 2018; 6: 110.
- 4 Buendía-Roldán I, Mejía M, Navarro C, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behaviour and aging associated comorbidities. *Respir Med* 2017; 129: 46–52.
- 5 Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, *et al.* The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801587.
- 6 Caminati A, Lonati C, Cassandro R, *et al.* Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190044.
- 7 Barratt SL, Morales M, Spiers T, *et al.* Specialist palliative care, psychology, interstitial lung disease (ILD) multidisciplinary team meeting: a novel model to address palliative care needs. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5: e000360.
- 8 Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, *et al.* A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684–695.
- 9 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, *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–e68.
- 10 Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, *et al.* Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0151425.
- 11 Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, *et al.* Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014. *Respir Med* 2018; 138: 137–143.

- 12 Badagliacca R, Rischard F, Papa S, *et al.* Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 310–320.
- 13 Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, *et al.* Phenotypic clusters predict outcomes in a longitudinal interstitial lung disease cohort. *Chest* 2018; 153: 349–360.
- 14 Ruffini M, Gavaldà R, Limon E. Clustering patients with tensor decomposition. *Proc Mach Learn Res* 2017; 68: 126–146.
- 15 Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, *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: e3–e19.
- 16 Tossier C, Dupin C, Plantier L, *et al.* Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 833–842.
- 17 Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Buendia-Roldán I, *et al.* Predictive factors and prognostic effect of telomere shortening in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019; 24: 146–153.
- 18 Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
- 19 Chai K-X, Chen Y-Q, Fan P-L, *et al.* STROBE: the correlation of Cyr61, CTGF, and VEGF with polymyositis/dermatomyositis. *Medicine* 2018; 97: e11775.
- 20 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
- 21 Cottin V, Nunes H, Brillet PY, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593.
- 22 Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387–1394.
- 23 Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, *et al.* Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842–847.
- 24 Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, *et al.* Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019; 20: 103.
- 25 Molina-Molina Maria, Wijsenbeek Marlies. Comprehensive care in pulmonary fibrosis. *BRN Rev* 2019; 5: 35–47.
- 26 Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 153–157.
- 27 Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
- 28 Noth I, Zangan SM, Soares RV, *et al.* Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 344–351.
- 29 Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, *et al.* What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center. *Nutrition* 2019; 62: 115–121.
- 30 Molina-Molina M, Aburto M, Acosta O, *et al.* Importance of early diagnosis and treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 537–539.
- 31 Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, *et al.* The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 3407306.
- 32 Poirier P, Giles TD, Bray GA, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
- 33 Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, *et al.* Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric* 2016; 19: 329–336.
- 34 Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, *et al.* The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e70–e87.
- 35 Gasa M, Salord N, Fortuna AM, *et al.* Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J* 2011; 38: 1089–1097.
- 36 Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, *et al.* OSA and prolonged oxygen desaturation during sleep are strong predictors of poor outcome in IPF. *Lung* 2017; 195: 643–651.
- 37 Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, *et al.* Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772–778.
- 38 Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, *et al.* Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013; 17: 1281–1288.
- 39 El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, *et al.* Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243–1250.
- 40 Jacobson B, Somers S, Fuchs C, *et al.* Body-mass index and gastroesophageal reflux symptoms in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340–2348.
- 41 Wang Z, Bonella F, Li W, *et al.* Gastroesophageal reflux disease in idiopathic pulmonary fibrosis: uncertainties and controversies. *Respiration* 2018; 96: 571–587.

4.2. Caracterización de los trastornos respiratorios del sueño en la fibrosis pulmonar idiopática

Introducción

En pacientes con FPI se ha reportado una alta prevalencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) como la apnea obstructiva del sueño (AOS) e hipoxia nocturna. Sin embargo, las características clínicas, fisiológicas y metabólicas de los TRS en los pacientes con FPI y su impacto en la enfermedad no se han analizado en profundidad y de una forma transversal.

Metodología

Estudio observacional prospectivo de pacientes FPI que fueron incluidos sistemáticamente y de forma consecutiva al diagnóstico de la FPI. Se realizó un estudio del sueño mediante polisomnografía, capnografía nocturna y gasometría arterial; pruebas de función pulmonar tanto en sedestación como en decúbito supino; evaluación de la calidad de vida y comorbilidades mediante cuestionarios específicos; y de las vías metabólicas oxidativas, inflamatorias y pro-fibróticas a través de mediadores serológicos. Los TRS se clasificaron según la presencia de apneas del sueño y/o hipoxia. Las apneas e hipopneas se clasificaron en obstructivas y centrales. Los pacientes se clasificaron como: a) AOS si presentó un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 / hora de predominio obstructivo; b) apnea central del sueño (ACS) si presentó un IAH ≥ 15 / hora de predominio central; c) hipoxia del sueño sostenida (HSS) si presentó una saturación inferior a 88% durante ≥ 5 minutos con un IAH < 15 / hora; d) sin TRS.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes con FPI, el 72% eran hombres con una edad media de 73 años y un índice de masa corporal medio de 28. Se identificaron TRS en el 70% de los pacientes. Se identificó AOS en el 36% de los pacientes, ACS en el 22% e HSS en el 12%. Los cuestionarios de sueño no detectaron diferencias significativas entre los grupos con TRS respecto los que no presentaban TRS. Los pacientes con TRS mostraron una peor función pulmonar, especialmente en aquellos pacientes con HSS. El grado de hipoxia nocturna (TC90%) se correlacionó con un aumento en los mediadores serológicos de vías oxidativas, inflamatorias y pro-fibróticas (proteína del surfactante D [SP-D], tenascina C [FNIII-C] y lactato deshidrogenasa [LDH]), mientras que el IAH y el índice de eventos centrales se asociaron con una mayor concentración de metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 [MMP-9] en suero. Finalmente, la función

pulmonar en decúbito supino fue la que presentó una mayor correlación con el índice pro-fibrótico AGE/RAGEs.

Conclusiones

El estudio sistemático del sueño al diagnóstico de FPI puede identificar un elevado porcentaje de TRS que son mayoritariamente asintomáticos. La existencia de TRS se asocia a un incremento en la concentración de algunos mediadores pro-fibróticos en suero. Existen diferentes TRS en los pacientes con FPI incluyendo AOS, CSA e HSS, que requerirían diferentes abordajes terapéuticos.

Scientific Letter

**Characterization of Sleep-Disordered Breathing
in Idiopathic Pulmonary Fibrosis**



To the Director,

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent and most lethal progressive fibrotic interstitial lung disease.¹ The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with IPF in previous studies was around 76%,² ranging from 45% to 90% depending on the OSA criteria and the methods used.^{3–5} The clinical presentation of OSA in IPF differs from that of regular OSA patients, being lower in terms of both symptomatology^{3,4} and body mass index (BMI).^{6,7} Many series found a predominance of hypopneas with substantial desaturation.⁵ Sleep-disordered breathing (SDB) encompassing OSA and nocturnal hypoxemia seem to be predictive of poor outcomes in IPF.^{3,8} Neither the mechanisms through which IPF might favor this marked prevalence of SDB nor the mechanisms through which SDB might cause a worse prognosis in these specific patients have as yet been elucidated.⁹

Therefore, the aims of this study were: (i) to better characterize the different SDB patterns observed in patients with IPF and (ii) to study the relationship between SDB and IPF through their clinical characteristics, lung function and blood biological mediators.

This is an observational prospective study of newly diagnosed IPF patients who had started antifibrotic treatment and who had a forced vital capacity (FVC) and diffusing lung capacity for carbon monoxide (DLCO) higher than 50% and 20% of predicted, respectively. Patients with other life-threatening or unstable diseases were excluded. The studies carried out were: video-polysomnography (PSG), capnography, laboratory analysis, pulmonary function test in both upright and supine position, 6-minute walking tests (6MWT), echocardiography and quality of life and sleep questionnaires. All inclusion patients received antifibrotic drugs (Pirfenidone or Nintedanib) after the diagnosis.

Apneas were codified as obstructive, mixed, or central and hypopneas as obstructive or central, according to the American Academy of Sleep Medicine criteria.^{10–12} The SDB were classified as: OSA when apnea hypopnea index (AHI) ≥ 15 h⁻¹ and obstructive events were predominant (>50%); central sleep apnea (CSA) when central events were predominant (>50%) and sleep sustained hypoxemia (SSH) when percentage of total sleep time under SpO₂ 88% (TST88) > 5 min and AHI < 15 h⁻¹.^{10–12}

Laboratory analyses included: haemogram, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hemoglobin A1c (HbA1c), interleukin 6 (IL-6), matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-7, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), surfactant protein D, tenascin-c

large (FNIII-C), Krebs von den Lungen 6 (KL-6), advanced glycation end-products (AGEs), and receptor of advanced glycation end-products (RAGEs).

The quality of life (QoL) evaluation included sleep quality, the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version, EuroQol 5D-5L and the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire. The comorbidity questionnaires used were the Beck Depression Inventory-II, the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale and the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire.

Categorical variables were presented as the number of cases and percentages, while continuous variables were presented as the median and the interquartile range (IQR). The Chi-square test or Fisher test (when appropriate) was used to compare categorical variables between groups and the Kruskal–Wallis test was used to compare continuous variables.

This study was approved by the hospital's Ethics Committee (PR413/18). Further information is provided in [Supplementary Material](#).

Fifty patients with IPF were enrolled ([Table 1](#)). Median age was 74.1 years and 72% of patients were male. Thirty-five (70%) patients had SDBs, 18 (36%) patients were diagnosed as OSA, 11 (22%) as CSA, and six (12%) as SSH. Both OSA and CSA were accompanied by the typical pattern of intermittent hypoxia (IH) with variable degrees of hypoxia, whereas desaturation was sustained in SSH. Median AHI was similar in OSA and CSA patterns, with a predominance of hypopneas vs. apnea in both groups. The SSH group had the lowest nocturnal SpO₂ average. The CSA group had three patients with periodic breathing and one with hypoventilation and nocturnal hypercapnia measured by transcutaneous capnography (this patient was under opioid treatment as part of their chronic pain treatment). Sleep efficiency was reduced in all groups. There were no significant differences between groups in perceived sleep quality or excessive daytime sleepiness measured by Epworth sleepiness scale (ESS) and only 12% reported sleeping poorly. There were no significant differences between groups in the quality of life or symptoms questionnaire.

Patients with SDBs showed a worse lung function than patients without SDBs. The SSH group had the worst lung function, with significantly lower total lung capacity (TLC) and supine vital capacity (VC). TST90 (%) showed a correlation with supine VC% ([Fig. 1](#)).

The SDB groups had significantly higher metabolic glucoside (HbA1c) and inflammatory levels (CRP and IL-6) than the non-SDB group. A profibrotic mediator (MMP-9) was correlated with apnea events (AHI, ODI and central index). Nocturnal hypoxemia (TST90%) was also correlated with increased profibrotic and oxidative molecules (SP-D, FNIII-C and LDH). Concerning pulmonary function, supine VC% was inversely correlated with profibrotic mediators (AGE/RAGEs and KL-6) ([Fig. 1](#)).

Table 1
Patient data.

	OSA N = 18	CSA N = 11	SSH N = 6	No-SDB N = 15	p,overall
<i>Age, median [Q1;Q3]</i>	72.8 [67.1;76.8]	74.6 [72.0;78.3]	76.0 [74.0;77.7]	72.7 [64.5;76.1]	0.253
<i>Sex (male), N (%)</i>	14 (77.8%)	10 (90.9%)	4 (66.7%)	8 (53.3%)	0.177
<i>Arterial hypertension, N (%)</i>	12 (66.7%)	10 (90.9%)	5 (83.3%)	5 (33.3%)	0.014
<i>Heart disease, N (%)</i>	5 (27.8%)	5 (45.5%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	0.024
<i>Ischemic heart disease, N (%)</i>	4 (22.2%)	4 (36.4%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.042
<i>Arrhythmia, N (%)</i>	2 (11.1%)	1 (9.09%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	0.426
<i>Pulmonary hypertension, N (%)</i>	6 (33.3%)	4 (36.4%)	5 (83.3%)	5 (33.3%)	0.182
<i>BMI, median [Q1;Q3]</i>	28.5 [27.0;33.8]	26.0 [25.2;28.0]	26.7 [26.1;29.2]	27.0 [25.0;29.0]	0.090
<i>BMI (categorical), N (%)</i>					0.463
18.5–25	1 (5.56%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)	
25–30	9 (50.0%)	7 (63.6%)	3 (50.0%)	10 (66.7%)	
≥30	8 (44.4%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	2 (13.3%)	
Sleep study					
<i>Sleep efficiency (%), median [Q1;Q3]</i>	71.8 [62.1;81.9]	74.1 [52.5;76.7]	64.2 [61.0;72.6]	68.7 [55.8;82.5]	0.733
<i>Sleep stage</i>					
<i>N1%TST, median [Q1;Q3]</i>	20.8 [16.5;24.3]	14.2 [7.20;21.6]	11.3 [10.1;16.4]	9.75 [7.68;13.5]	0.019
<i>N2%TST, median [Q1;Q3]</i>	39.4 [36.4;48.0]	35.6 [27.6;37.5]	34.4 [31.7;35.8]	39.2 [35.2;50.4]	0.131
<i>N3%TST, median [Q1;Q3]</i>	25.9 [16.2;33.1]	37.1 [30.1;41.7]	35.8 [25.2;40.0]	32.8 [21.2;39.5]	0.062
<i>REM %TST, median [Q1;Q3]</i>	13.4 [6.30;18.1]	17.6 [7.80;22.4]	18.8 [11.8;20.6]	16.1 [9.12;18.7]	0.550
<i>AHI, median [Q1;Q3]</i>	31.0 [21.6;57.1]	31.3 [23.8;44.2]	11.4 [10.0;13.8]	6.80 [3.45;9.10]	<0.001
<i>Apnea index, median [Q1;Q3]</i>	3.65 [1.83;17.9]	10.3 [1.73;11.8]	0.00 [0.00;0.12]	0.53 [0.00;0.97]	<0.001
<i>Hypopnea index, median [Q1;Q3]</i>	20.5 [17.2;37.6]	25.3 [19.9;33.0]	11.4 [9.95;13.3]	6.03 [3.23;7.52]	<0.001
<i>Obstructive index, median [Q1;Q3]</i>	21.7 [18.2;53.9]	7.78 [6.32;11.8]	2.63 [0.66;4.05]	4.74 [2.52;7.78]	<0.001
<i>Central index, median [Q1;Q3]</i>	1.10 [0.46;5.90]	20.9 [18.3;32.1]	8.63 [6.45;9.49]	0.69 [0.00;1.59]	<0.001
<i>ODI (3%), median [Q1;Q3]</i>	20.8 [17.0;50.2]	38.4 [25.0;56.6]	12.1 [9.12;16.5]	5.30 [2.55;8.35]	<0.001
<i>SpO₂ mean (%), median [Q1;Q3]</i>	93.5 [93.0;94.0]	93.0 [91.5;93.5]	92.0 [91.2;92.8]	95.0 [94.0;95.0]	0.004
<i>SpO₂ lowest (%), median [Q1;Q3]</i>	80.0 [78.2;84.8]	82.0 [80.0;85.5]	83.0 [82.2;83.8]	89.0 [87.5;90.5]	0.004
<i>CT 90 (%), median [Q1;Q3]</i>	2.30 [1.05;11.1]	12.4 [4.15;28.7]	7.05 [6.17;8.75]	0.10 [0.00;0.40]	<0.001
<i>CT 88 > 5 min, N (%)</i>	9 (50.0%)	8 (72.7%)	6 (100%)	0 (0.00%)	<0.001
<i>Quality of sleep (referred by patient)</i>					0.188
Bad	4 (22.2%)	2 (18.2%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Regular	4 (22.2%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	8 (53.3%)	
Good	10 (55.6%)	7 (63.6%)	5 (83.3%)	7 (46.7%)	
<i>ESS (Epworth), median [Q1;Q3]</i>	8.50 [5.00;14.2]	8.00 [5.50;9.00]	3.50 [3.00;5.50]	9.00 [4.50;9.00]	0.334
Lung function and exercise capacity					
<i>FVC (%), median [Q1;Q3]</i>	92.5 [86.2;107]	92.0 [81.0;102]	70.5 [64.2;79.0]	97.0 [90.5;108]	0.085
<i>TLC (%), median [Q1;Q3]</i>	77.5 [73.2;89.8]	76.0 [69.5;80.0]	60.0 [54.2;65.0]	79.0 [68.5;85.5]	0.042
<i>DLCO (%), median [Q1;Q3]</i>	56.5 [51.8;70.0]	48.0 [45.0;64.5]	44.5 [35.5;65.5]	61.0 [47.5;66.5]	0.359
<i>Upright VC (%), median [Q1;Q3]</i>	89.5 [84.2;104]	91.0 [78.0;96.8]	63.5 [59.2;74.5]	95.0 [83.5;104]	0.059
<i>Supine VC (%), median [Q1;Q3]</i>	87.5 [80.2;104]	84.0 [77.0;92.0]	59.0 [54.2;68.2]	90.0 [81.5;101]	0.034
<i>Supine fall in VC (% of upright), median [Q1;Q3]</i>	2.84 [1.10;4.69]	3.13 [1.98;7.64]	7.97 [7.16;8.87]	5.29 [2.58;8.79]	0.136
<i>PaO₂, median [Q1;Q3]</i>	94.0 [84.0;101]	89.0 [75.5;96.5]	84.0 [80.2;90.0]	98.0 [86.0;107]	0.124
<i>PaCO₂, median [Q1;Q3]</i>	38.0 [36.0;40.0]	40.0 [37.5;41.5]	38.0 [37.2;41.8]	38.0 [37.5;41.5]	0.935
<i>6MWT distance (m), median [Q1;Q3]</i>	432 [391;484]	433 [384;446]	350 [298;382]	425 [402;478]	0.086
<i>6MWT SpO₂ lowest, median [Q1;Q3]</i>	90.5 [87.2;95.5]	91.0 [87.0;94.0]	88.0 [88.0;91.8]	92.0 [87.5;93.5]	0.874
<i>Activity oxygen use, N (%)</i>	0 (0.00%)	1 (9.09%)	2 (33.3%)	0 (0.00%)	0.018
Blood biological mediators					
<i>HbA1c, median [Q1;Q3]</i>	5.90 [5.60;6.50]	6.00 [5.65;6.80]	6.80 [6.30;7.00]	5.60 [5.53;5.85]	0.039
<i>LDH, median [Q1;Q3]</i>	200 [173;230]	221 [192;232]	171 [166;210]	206 [182;230]	0.611
<i>CRP, median [Q1;Q3]</i>	7.30 [4.03;16.8]	5.90 [1.75;14.4]	7.00 [4.57;9.88]	2.10 [1.40;4.10]	0.018
<i>IL-6 (pg/ml), median [Q1;Q3]</i>	11.5 [7.43;17.9]	9.85 [9.09;14.2]	11.7 [9.46;14.1]	8.52 [6.62;9.77]	0.047
<i>MMP-1 (ng/ml), median [Q1;Q3]</i>	8.75 [6.42;12.5]	9.90 [7.85;11.5]	6.55 [5.60;10.4]	7.60 [6.15;9.85]	0.531
<i>MMP-7 (ng/ml), median [Q1;Q3]</i>	5.80 [4.42;7.24]	7.96 [7.12;8.40]	6.32 [5.77;7.58]	5.51 [5.20;7.51]	0.149
<i>MMP-9 (ng/ml), median [Q1;Q3]</i>	226 [187;301]	327 [264;390]	212 [179;261]	157 [114;183]	<0.001
<i>FNIII-C (ng/ml), median [Q1;Q3]</i>	88.6 [63.8;121]	104 [80.1;213]	96.6 [82.1;129]	99.6 [73.0;159]	0.669
<i>AGEs/RAGEs (‰), median [Q1;Q3]</i>	12.0 [10.7;16.1]	15.6 [10.7;19.1]	10.6 [8.18;12.3]	14.0 [12.7;18.0]	0.464
<i>SP-D (ng/ml), median [Q1;Q3]</i>	13.8 [7.80;27.2]	31.1 [24.1;68.2]	25.1 [14.8;37.9]	27.4 [12.8;50.7]	0.059
<i>KL-6 (U/ml), median [Q1;Q3]</i>	804 [563;1164]	732 [536;1206]	1266 [401;2153]	846 [646;1591]	0.828

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; BMI: body mass index; TST: total sleep time; AHI: apnea–hypopnea index; REM: rapid eye movement; SpO₂: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; ODI: oxygen desaturation index; TST90: percentage of TST with SpO₂ < 90%; TC-CO₂: partial pressure of carbon dioxide measured by tracheal capnography; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide measured by arterial gasometry at 8 am after PSG; ESS: Epworth sleepiness scale; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; VC: vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; PaO₂: partial pressure of oxygen measured by arterial gasometry at 7.00 am after PSG; 6MWT: 6-min walking test; HbA1c: hemoglobin A1c; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein; IL-6: human interleukin 6; MMP-1: matrix metalloproteinase 1; MMP-7: matrix metalloproteinase 7; MMP-9: matrix metalloproteinase 9; FNIII-C: tenascin-C large; AGEs: advanced glycation end-products; RAGEs: receptor for advanced glycation end products; SP-D: surfactant protein D; KL-6: Krebs von den Lungen-6.

This study confirms a high prevalence of SDBs in IPF patients when they are systematically evaluated at diagnosis, even without symptoms, and identifies for the first time a high prevalence of CSA, and not only OSA and IH as previously reported.^{3–5} This was

possible through the rigorous coding of the hypopneas, used very exceptionally in IPF.¹³

Patients with OSA had a higher BMI and higher waist circumference than patients in the other groups, suggesting that overweight

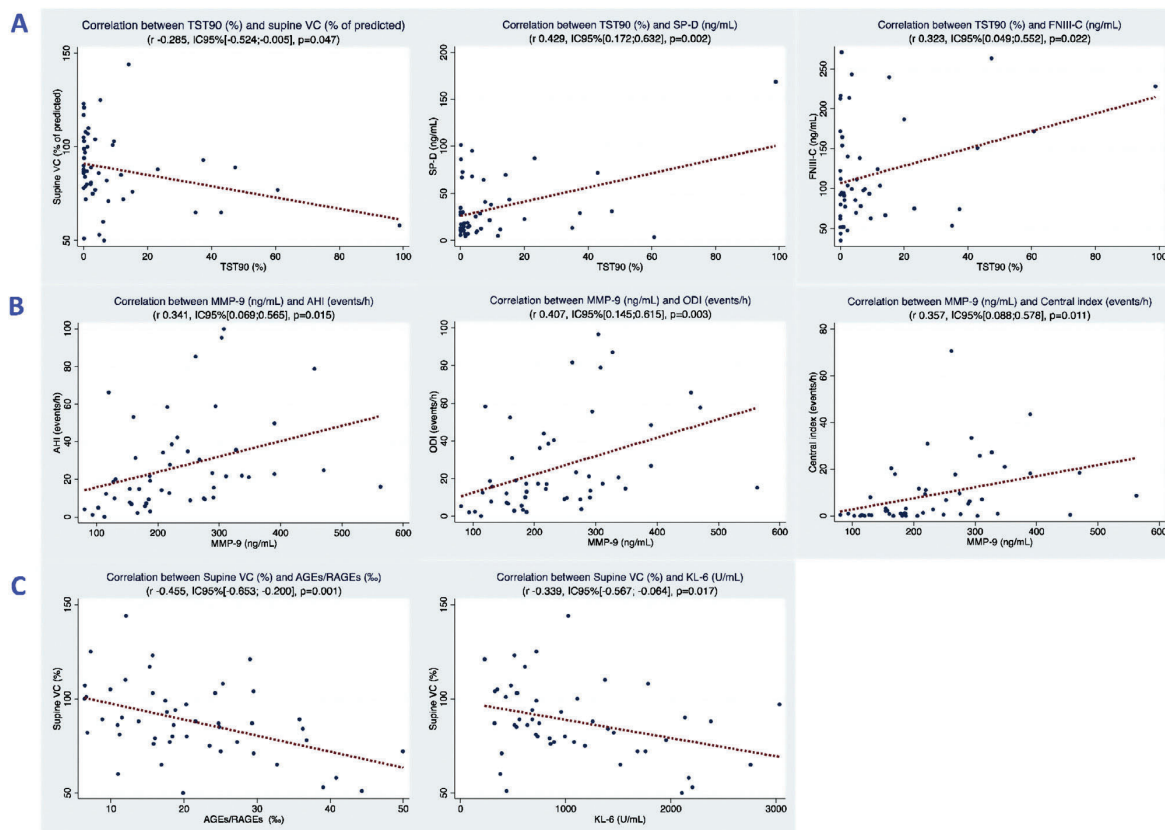


Fig. 1. (A) Graph showing the relation between TST90 (%) and supine VC (% of predicted), SP-D and FNIII-C. (B) Graph showing the relation between MMP-9 and AHI (events/h), ODI and central index (events/h). (C) Graph showing the relation between supine VC (% of predicted) and AGEs/RAGEs and KL-6. TST90 (%): percentage of TST with $SpO_2 < 90\%$; supine VC: vital capacity in supine position; SP-D: surfactant protein D; FNIII-C: tenascin-c large; MMP-9: matrix metalloproteinase 9; AHI: apnea-hypopnea index; ODI: oxygen desaturation index; AGEs: advanced glycation end-products; RAGEs: receptor for advanced glycation end products; KL-6: Krebs von den Lungen-6.

plays a role, at least in part, in cases of genuine obstructive events. Physiological changes related to decreased lung capacity in the supine position may be one of the factors contributing to the high prevalence of SDBs in IPF, as was suggested in previous works.^{14,15} In line with that, apnea groups in our study had lower lung volumes, while profibrotic index AGE/RAGEs correlated with central index and had the strongest correlation with supine VC (%).

SDB has been proposed as an aggravating factor in pulmonary fibrosis through recurrent mechanical stretching causing tractional injury, repetitive microaspiration from gastroesophageal reflux, and oxidative stress related to IH.⁹ In an animal model of bleomycin-induced lung fibrosis, IH increased collagen deposition in the lung through oxidative and inflammatory pathways.¹⁶ Nocturnal hypoxemia and OSA were related with subclinical interstitial lung disease and increased blood markers of alveolar epithelial injury and remodeling.^{17,18} Our data showed a consistent correlation of nocturnal hypoxemia with inflammatory, oxidative and pro-fibrotic mediators. On the other hand, recurrent traction and inspiratory resistive breathing in animal models provoked alveolar damage and fibrosis by inducing a profibrotic mediator, MMP9.^{19,20} In line with this result, MMP-9 was also correlated with AHI, ODI and central index in our patients.

The main limitation of this study is the limited number of patients by sub-groups, especially for the SSH group. Furthermore, since only IPF patients were included, the conclusions of the results cannot be directly extrapolated to all fibrotic ILDs. However, the homogeneity of IPF allowed the optimal study of sleep patterns

and their clinical and biological repercussions, which may be considered for study in other non-IPF progressive fibrotic ILDs.

This study confirms the high prevalence of SDB in IPF patients and highlights the existence of different patterns: obstructive events, but also central events and isolated sustained hypoxemia. These patterns may have different pathophysiological mechanisms and, importantly, entail different therapeutic approaches. Decreased lung capacity in the supine position may play a role in the SDBs of IPF, while SDBs were related to increased oxidative, inflammatory and profibrotic pathways. Hence, systematic assessment of SDBs may be useful for the comprehensive management of IPF patients.

Conference presentation

The results of this study have been partially presented in 55th Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Congress (2022) and European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022.

Funding

This study has been funded by: Instituto de Salud Carlos III through the grants CM20/00093 (co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future) and PI18/00367 (co-funded by European Regional Development Fund, ERDF, a way to build Europe); Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery

(SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018; Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche); Pneumology Foundation of Catalonia (FUCAP) grant 2019; Spanish Sleep Society (SES) grant 2019. Investigation support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interests

The authors state that they have no conflict of interests.

Acknowledgments

We would like to thank Fujirebio Europe N.V. for providing KL-6 reactivities free of charge and David Bridgewater for the English language revision of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.arbres.2023.07.017](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.017).

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.
- Li D, Wang B, Liu Y, Wang H. Prevalence and impact of comorbid obstructive sleep apnoea in diffuse parenchymal lung diseases. *PLOS ONE*. 2021;16:e0246878.
- Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:593–601.
- Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and prolonged oxygen desaturation during sleep are strong predictors of poor outcome in IPF. *Lung*. 2017;195:643–51.
- Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49:1601934.
- Khor YH, Ng Y, Sweeney D, Ryerson CJ. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review. *Thorax*. 2021;76:1200–8.
- Khor YH, Ryerson CJ, Landry SA, Howard ME, Churchward TJ, Edwards BA, et al. Interstitial lung disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101442.
- Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24:996–1004.
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a new target for improving outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2017;152:1327–38.
- Medicine AaOs. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). *AASM Resour Libr*. 2014;281:2313.
- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017;49:1600959.
- Mediano O, Gonzalez Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Alvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernandez A, et al. International consensus document on obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:52–68.
- Canora A, Nicoletta C, Ghinassi G, Bruzzese D, Rea G, Capaccio A, et al. First description of the hyperpnea–hypopnea periodic breathing in patients with interstitial lung disease–obstructive sleep apnea: treatment implications in a real-life setting. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:4712.
- Hagmeyer L, Herkenrath SD, Tremel M, Pietzke-Calcagnile A, Anduleit N, Randerath W. Sleep-related breathing disorders in idiopathic pulmonary fibrosis are frequent and may be associated with pulmonary vascular involvement. *Sleep Breath*. 2023;27:961–71.
- Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Mauroudi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:533–44.
- Braun RK, Brodyman O, Braun FM, Brinkman JA, Clithero A, Modi D, et al. Chronic intermittent hypoxia worsens bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;256:97–108.
- Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, et al. Comparison of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011;105:939–45.
- Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, et al. Obstructive sleep apnea and subclinical interstitial lung disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1786–95.
- Toumpanakis D, Nossia O, Sigala I, Litsiou E, Loverdos K, Zacharatos P, et al. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308:L683–92.
- Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:591–600.

Jaume Bordas-Martínez^{a,b}, Neus Salord^b,
Vanesa Vicens-Zygmunt^a, Sandra Pérez^b, Eliseo Prado^b,
María Calvo^b, Rosana Blavia^c, Guadalupe Bermudo^a,
Ana Montes-Worboys^a, Salud Santos^a, Carmen Monasterio^{b,*},
María Molina-Molina^{a,1}

^a Interstitial Lung Disease Unit, Respiratory Department, Bellvitge University Hospital, IDIBELL, CIBERES, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^b Sleep Unit, Respiratory Department, Bellvitge University Hospital, IDIBELL, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Respiratory Department, Hospital Moises Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain

Corresponding author.

E-mail address: cmonasterio@bellvitgehospital.cat (C. Monasterio).

¹ Equal contribution.

Supplementary material

Patient selection

Patients were assessed to participate in Bellvitge University Hospital between January 2019 and August 2020 and between May and August 2020 also in Moisses Broggi Hospital. From 64 patients assessed 1 refused to participate and 13 did meet exclusion criteria as following: 2 unstable heart disease, 4 lung function criteria ($FVC < 50$ of % predicted and/or $DLCO < 20$ %), 2 inability to perform pulmonary function tests, 4 following in another center, 1 non-compliance with visits and treatment. All patients started antifibrotic treatment at diagnosis (pirfenidone 26% and nintedanib 74%).

(Supplemental figure 1: Flowchart) (Supplemental table 1: General characteristics and comorbidities)

All the test were performed within one month after patient inclusion. Test were performed at the Bellvitge University Hospital to achieve uniformity of studies and for test scheduling within the first month after inclusion.

Sleep study

Sleep study was conducted and codified according AAS criteria (1). Which was carried out by video-polysomnography (Siesta, Compumedics, Melbourne, Australia) included recording of oronasal flow (termistor and cannula), thoracic-abdominal movements, electrocardiogram, submental and pretibial electromyography, electrooculogram, electroencephalogram, pulse oximetry, and body position sensor. The V-PSG was assessed according to the standard criteria of Rechtschaffen and Kales. Apnea was defined as a cessation of flow for at least 10s and hypopnea as any flow reduction of at least 10 s accompanied by a fall of $\geq 3\%$ in SpO_2 or microarousal. Hypopneas were categorized as obstructive when the event was associated to increased inspiratory flattening, or snoring, or pre-event thoracic-abdominal paradox; and as central when the event do not have any of the obstructive classifiers. Period breath and nocturnal hypoventilation were codified according AAS criteria (1). Full night capnography (SenTec, Therwil, Suiza) was performed. Respiratory polygraphy was performed whether after 2 nights the video-polysomnography was not valid because of the laboratory effect of sleeping in the hospital.

The apnea-hypopnea index (AHI) was defined as the number of apneas/hypopneas per hour of sleep. Obstructive index was defined as the number of obstructive and mixed apnea/hypoapnea per hour of sleep, and central index was defined as the number of central apnea/hypoapnea per hour of sleep. (Supplemental figure 2: Sleep patterns) (Supplemental table 2: Sleep study)

Lung functional study

All patients included underwent to pulmonary function tests including body plethysmography, pulmonary diffusing capacity and spirometry both seated and supine position (2, 3), as well as 6 minutes walking tests (6MWT) (4) according to ATS/ERS guidelines. (Supplemental table 3: Lung function and exercise capacity)

Laboratory analyses

Hemogram, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-BNP), hemoglobin A1c (HbA1c), and arterial blood gases were measured immediately after extraction in fasting at 8 am after V-PSG night study at hospital's routine laboratory. Serum and plasma fractions were obtained using standardized procedures and stored at -80°C until further analysis. Levels of the different markers were measured in serum or plasma samples by Quantitative sandwich enzyme immunoassay for human Interleukin-6 (IL-6) matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), surfactant Protein D (SP-D), receptor of advanced glycation end products (RAGE) (R&D Systems); Tenascin-c large (FNIII-C) assay (IBL); advanced glycation end product (AGEs) (Cusabio Biotech); and Krebs von den Lungen 6 (KL6) (Fujirebio) according to the manufacturer's protocol. (Supplemental table 4: Biomarkers)

Questionnaires

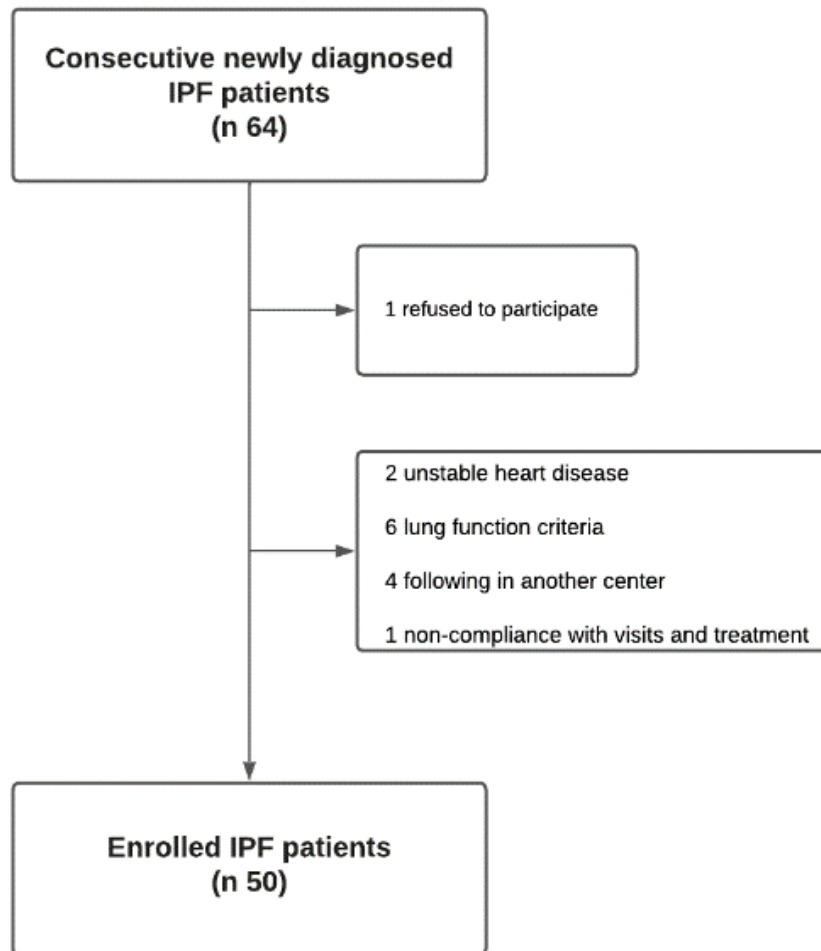
The questionnaires conducted (Supplemental table 1) included routine sleep quality and sleep habits questions, Epworth sleepiness scale (ESS) (5), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version (FOSQ-10) (6), EuroQol 5D-5L (EQ- 5D-5L) (7), King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire (K-BILD) (8), Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (9), 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) (10) and

Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) (11). The questionnaires were conducted by a nurse who is a sleep specialist and psychologist. (Supplemental table 5: Quality of life and comorbidities)

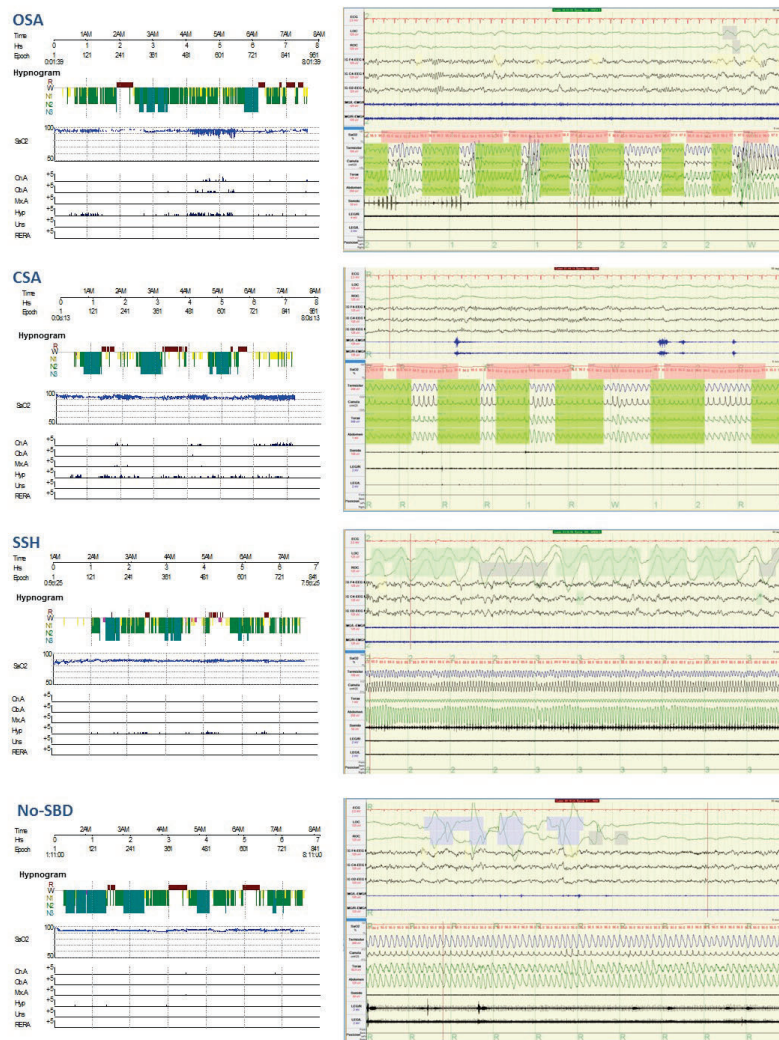
References

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
2. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, 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(8):e70-e88.
3. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, 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.
4. 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.
5. Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S287-96.
6. Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. *Sleep*. 2009;32(7):915-9.
7. Ramos-Goni JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Farina Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value Health*. 2018;21(5):596-604.
8. 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.
9. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(4):416-31.
10. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
11. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030-8.

Supplemental Material Figure 1 - Flowchart



Supplemental Material Figure 2 - Examples of the four breathing pattern profiles. In the left panel: a summary of the complete polysomnography; in the right panel: a period with the predominant type of event. OSA: shows obstructive apneas with intermittent desaturation in a sawtooth pattern and fragmented sleep. Obstructive hypopneas with increased inspiratory flattening of nasal pressure, associated thoracoabdominal paradox and snoring during the event. CSA: shows central hypopneas with intermittent desaturation in a sawtooth pattern and fragmented sleep. Central Hypopneas with no increased inspiratory flattening of nasal pressure, associated thoracoabdominal paradox or snoring during the event. SSH: shows periods of sustained desaturation without events. Regular flow and toracabdominal movements without apneas or hypopneas. No-SDB: shows no desaturation or pathological events. Regular flow and thoracoabdominal movements without apneas or hypopneas.



OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing;; Hrs: hours; SaO2: Oxygen saturation; R: REM; W: awake; N1-N2-N3: sleep phases; SaO2: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; Cn.A.: Central apnea; Ob.A: Obstructive

apnea; Mx.A: mixed apnea; Hip: hypopnea; Uns: unsure; RERA: respiratory effort- related arousal; ECG: electrocardiogram; LOC and ROC: left and right electrooculogram; F4-M1: electroencephalography (EEG) channel right frontal in reference to the contralateral mastoid process; C4-M1, EEG channel right central in reference to the contralateral mastoid process; O2-M1, EEG channel right occipital in reference to the contralateral mastoid process; LEG/L and LEG/R: left leg and right leg electromyography

Supplemental table 1. General characteristics and comorbidities

	OSA	CSA	SSH	No-SDB	p.overall
	N=18	N=11	N=6	N=15	
Age, Median [Q1;Q3]	72.8 [67.1;76.8]	74.6 [72.0;78.3]	76.0 [74.0;77.7]	72.7 [64.5;76.1]	0.253
Sex (male), N (%):	14 (77.8%)	10 (90.9%)	4 (66.7%)	8 (53.3%)	0.177
Smoking exposure, N (%):					0.408
Never	4 (22.2%)	4 (36.4%)	3 (50.0%)	7 (46.7%)	
Former smoker	14 (77.8%)	7 (63.6%)	3 (50.0%)	8 (53.3%)	
Arterial hypertension, N (%):	12 (66.7%)	10 (90.9%)	5 (83.3%)	5 (33.3%)	0.014
Dyslipidemia, N (%):	8 (44.4%)	8 (72.7%)	3 (50.0%)	5 (33.3%)	0.265
Diabetes Mellitus, N (%):	5 (27.8%)	6 (54.5%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)	0.351
Heart disease, N (%):	5 (27.8%)	5 (45.5%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	0.024
Ischemic heart disease, N (%):	4 (22.2%)	4 (36.4%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.042
Arrhythmia, N (%):	2 (11.1%)	1 (9.09%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	0.426
GERD, N (%):	5 (27.8%)	6 (54.5%)	2 (33.3%)	10 (66.7%)	0.127
COPD, N (%):	1 (5.56%)	1 (9.09%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	1.000
Emphysema, N (%):	5 (27.8%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)	0.823
CPFE, N (%):	1 (5.56%)	1 (9.09%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	1.000
Pulmonary hypertension, N (%):	6 (33.3%)	4 (36.4%)	5 (83.3%)	5 (33.3%)	0.182
Depression/Anxiety, N (%):	6 (33.3%)	2 (18.2%)	0 (0.00%)	5 (33.3%)	0.404
Family aggregation, N (%):	4 (22.2%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	10 (66.7%)	0.021
BMI, Median [Q1;Q3]	28.5 [27.0;33.8]	26.0 [25.2;28.0]	26.7 [26.1;29.2]	27.0 [25.0;29.0]	0.090
BMI (categorical), N (%):					0.463
18.5 - 25	1 (5.56%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)	
25 - 30	9 (50.0%)	7 (63.6%)	3 (50.0%)	10 (66.7%)	
≥ 30	8 (44.4%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	2 (13.3%)	
Neck diameter (cm), Median [Q1;Q3]	39.5 [37.2;41.8]	39.0 [37.5;40.5]	37.8 [35.4;39.0]	36.0 [33.5;39.5]	0.032
Waist diameter (cm), Median [Q1;Q3]	104 [99.0;109]	95.0 [93.0;103]	94.5 [88.8;101]	91.0 [83.5;99.0]	0.010
Waist-hip ratio, Median [Q1;Q3]	1.07 [1.02;1.10]	1.05 [1.01;1.10]	1.04 [0.98;1.16]	1.08 [0.87;1.10]	0.804
Thorax HRCT patter, N (%):					0.056
Define UIP Pattern	7 (38.9%)	7 (63.6%)	3 (50.0%)	6 (40.0%)	
Probable UIP pattern	4 (22.2%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	9 (60.0%)	
Pattern indeterminate for UIP	7 (38.9%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Antifibrotic treatment, N (%):					0.118
Pirfenidone	5 (27.8%)	4 (36.4%)	3 (50.0%)	1 (6.67%)	
Nintedanib	13 (72.2%)	7 (63.6%)	3 (50.0%)	14 (93.3%)	

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; GERD: gastroesophageal reflux disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; BMI: body mass index.

Supplemental table 2. Sleep study

	OSA	CSA	SSH	No-SDB	p.overall
	N=18	N=11	N=6	N=15	
Sleep efficiency (%), Median [Q1;Q3]	71.8 [62.1;81.9]	74.1 [52.5;76.7]	64.2 [61.0;72.6]	68.7 [55.8;82.5]	0.733
Sleep stage					
N1 %TST, Median [Q1;Q3]	20.8 [16.5;24.3]	14.2 [7.20;21.6]	11.3 [10.1;16.4]	9.75 [7.68;13.5]	0.019
N2 %TST, Median [Q1;Q3]	39.4 [36.4;48.0]	35.6 [27.6;37.5]	34.4 [31.7;35.8]	39.2 [35.2;50.4]	0.131
N3 %TST, Median [Q1;Q3]	25.9 [16.2;33.1]	37.1 [30.1;41.7]	35.8 [25.2;40.0]	32.8 [21.2;39.5]	0.062
REM %TST, Median [Q1;Q3]	13.4 [6.30;18.1]	17.6 [7.80;22.4]	18.8 [11.8;20.6]	16.1 [9.12;18.7]	0.550
AHI, Median [Q1;Q3]	31.0 [21.6;57.1]	31.3 [23.8;44.2]	11.4 [10.0;13.8]	6.80 [3.45;9.10]	<0.001
Apnea index, Median [Q1;Q3]	3.65 [1.83;17.9]	10.3 [1.73;11.8]	0.00 [0.00;0.12]	0.53 [0.00;0.97]	<0.001
Hypopnea index, Median [Q1;Q3]	20.5 [17.2;37.6]	25.3 [19.9;33.0]	11.4 [9.95;13.3]	6.03 [3.23;7.52]	<0.001
Obstructive index, Median [Q1;Q3]	21.7 [18.2;53.9]	7.78 [6.32;11.8]	2.63 [0.66;4.05]	4.74 [2.52;7.78]	<0.001
Central index, Median [Q1;Q3]	1.10 [0.46;5.90]	20.9 [18.3;32.1]	8.63 [6.45;9.49]	0.69 [0.00;1.59]	<0.001
ODI 3%, Median [Q1;Q3]	20.8 [17.0;50.2]	38.4 [25.0;56.6]	12.1 [9.12;16.5]	5.30 [2.55;8.35]	<0.001
SpO2 mean (%), Median [Q1;Q3]	93.5 [93.0;94.0]	93.0 [91.5;93.5]	92.0 [91.2;92.8]	95.0 [94.0;95.0]	0.004
SpO2 minimal (%), Median [Q1;Q3]	80.0 [78.2;84.8]	82.0 [80.0;85.5]	83.0 [82.2;83.8]	89.0 [87.5;90.5]	0.004
CT 90 (%), Median [Q1;Q3]	2.30 [1.05;11.1]	12.4 [4.15;28.7]	7.05 [6.17;8.75]	0.10 [0.00;0.40]	<0.001
CT 88 (%), Median [Q1;Q3]	0.95 [0.25;4.82]	3.10 [0.60;6.35]	1.80 [1.80;1.87]	0.00 [0.00;0.05]	<0.001
CT 88 > 5 min, N (%):	9 (50.0%)	8 (72.7%)	6 (100%)	0 (0.00%)	<0.001
Periodic breathing, N (%):	0 (0.00%)	3 (27.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.018
Hypoventilation, N (%):	0 (0.00%)	1 (9.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.340
TC-CO₂ lower, Median [Q1;Q3]	38.4 [35.5;40.6]	36.6 [35.7;42.8]	40.1 [36.6;41.7]	38.0 [37.5;39.7]	0.823
TC-CO₂ higher, Median [Q1;Q3]	46.3 [43.2;48.1]	45.3 [43.1;50.5]	44.5 [42.4;49.8]	44.9 [43.9;47.5]	0.899
PML, Median [Q1;Q3]	2.90 [0.00;14.8]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;1.20]	0.90 [0.00;3.90]	0.074
REFERRED BY PATIENT					
Quality of sleep					0.188
Bad	4 (22.2%)	2 (18.2%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Regular	4 (22.2%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	8 (53.3%)	
Good	10 (55.6%)	7 (63.6%)	5 (83.3%)	7 (46.7%)	
Insomnia	12 (66.7%)	11 (100%)	5 (83.3%)	7 (46.7%)	0.018
Snoring	13 (72.2%)	7 (63.6%)	4 (66.7%)	8 (53.3%)	0.717
Chocking	2 (11.1%)	4 (36.4%)	1 (16.7%)	1 (6.67%)	0.216
Nocturia	2 (25.0%)	4 (80.0%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	0.258
Unrestful sleep	5 (27.8%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	6 (40.0%)	0.653
Daytime sleepiness	8 (44.4%)	4 (36.4%)	2 (33.3%)	6 (40.0%)	0.977
ESS (Epworth), Median [Q1;Q3]	8.50 [5.00;14.2]	8.00 [5.50;9.00]	3.50 [3.00;5.50]	9.00 [4.50;9.00]	0.334

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; TST: total sleep time; AHI: apnea-hypopnea index; REM: rapid eye movement; SpO₂: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; ODI: oxygen desaturation index; TST90: percentage of TST with SpO₂ <90%; TST88: percentage of TST with SpO₂ <88%; TC-CO₂: partial pressure of carbon dioxide measured by transcutaneous capnography; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide measured by arterial gasometry at 8am after PSG; PML: Periodic movement legs; ESS: Epworth sleepiness scale; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire.

Supplemental table 3. Lung function and exercise capacity

	OSA	CSA	SSH	No-SDB	p.overall
	N=18	N=11	N=6	N=15	
FEV1/FVC , Median [Q1;Q3]	82.0 [78.4;84.7]	83.1 [75.6;87.8]	83.7 [80.2;85.0]	82.8 [79.2;89.4]	0.816
FVC (ml) , Median [Q1;Q3]	2800 [2350;3170]	2730 [2635;3160]	1955 [1690;2070]	2340 [1985;3425]	0.020
(%) , Median [Q1;Q3]	92.5 [86.2;107]	92.0 [81.0;102]	70.5 [64.2;79.0]	97.0 [90.5;108]	0.085
TLC (ml) , Median [Q1;Q3]	4440 [3978;5040]	4470 [4005;5195]	3255 [3192;3370]	4240 [3045;4905]	0.068
(%) , Median [Q1;Q3]	77.5 [73.2;89.8]	76.0 [69.5;80.0]	60.0 [54.2;65.0]	79.0 [68.5;85.5]	0.042
VA (ml) , Median [Q1;Q3]	4015 [3520;4492]	4200 [3515;4555]	3035 [2840;3238]	3420 [2740;4505]	0.036
(%) , Median [Q1;Q3]	70.0 [64.5;82.2]	70.0 [61.0;79.0]	56.5 [53.0;60.8]	74.0 [64.5;78.0]	0.094
DLCO (%) , Median [Q1;Q3]	56.5 [51.8;70.0]	48.0 [45.0;64.5]	44.5 [35.5;65.5]	61.0 [47.5;66.5]	0.359
KCO (%) , Median [Q1;Q3]	82.5 [69.2;95.0]	77.0 [66.5;87.0]	85.5 [74.8;96.2]	84.0 [79.0;88.0]	0.908
Upright VC (ml) , Median [Q1;Q3]	2810 [2585;3148]	2730 [2605;3090]	1940 [1540;2070]	2480 [1870;3330]	0.015
(%) , Median [Q1;Q3]	89.5 [84.2;104]	91.0 [78.0;96.8]	63.5 [59.2;74.5]	95.0 [83.5;104]	0.059
Supine VC (ml) , Median [Q1;Q3]	2835 [2385;3125]	2675 [2555;2952]	1770 [1430;1862]	2200 [1765;3280]	0.011
(%) , Median [Q1;Q3]	87.5 [80.2;104]	84.0 [77.0;92.0]	59.0 [54.2;68.2]	90.0 [81.5;101]	0.034
Supine fall in VC (ml of upright) , Median [Q1;Q3]	30.0 [-47.50;148]	95.0 [42.5;190]	135 [97.5;180]	80.0 [-40.00;170]	0.281
Supine fall in VC (% of upright) , Median [Q1;Q3]	2.84 [1.10;4.69]	3.13 [1.98;7.64]	7.97 [7.16;8.87]	5.29 [2.58;8.79]	0.136
PaO₂ , Median [Q1;Q3]	94.0 [84.0;101]	89.0 [75.5;96.5]	84.0 [80.2;90.0]	98.0 [86.0;107]	0.124
PaCO₂ , Median [Q1;Q3]	38.0 [36.0;40.0]	40.0 [37.5;41.5]	38.0 [37.2;41.8]	38.0 [37.5;41.5]	0.935
6MWT distance (m) , Median [Q1;Q3]	432 [391;484]	433 [384;446]	350 [298;382]	425 [402;478]	0.086
6MWT SpO₂ lowest , Median [Q1;Q3]	90.5 [87.2;95.5]	91.0 [87.0;94.0]	88.0 [88.0;91.8]	92.0 [87.5;93.5]	0.874
Activity oxygen use, N (%) :	0 (0.00%)	1 (9.09%)	2 (33.3%)	0 (0.00%)	0.018

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; VC: Vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; PaO₂: partial pressure of oxygen measured by arterial gasometry at 7.00 am after PSG; 6MWT: 6-min walking test; SpO₂: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

Supplemental table 4. Biomarkers

	OSA	CSA	SSH	No-SDB	p.overall
	N=18	N=11	N=6	N=15	
Hemoglobin , Median [Q1;Q3]	127 [122;146]	143 [128;150]	145 [136;162]	143 [128;150]	0.235
HbA1c , Median [Q1;Q3]	5.90 [5.60;6.50]	6.00 [5.65;6.80]	6.80 [6.30;7.00]	5.60 [5.53;5.85]	0.039
NT-BNP , Median [Q1;Q3]	83.0 [27.0;215]	163 [128;264]	67.0 [32.0;130]	73.0 [31.0;91.2]	0.125
LDH , Median [Q1;Q3]	200 [173;230]	221 [192;232]	171 [166;210]	206 [182;230]	0.611
CRP , Median [Q1;Q3]	7.30 [4.03;16.8]	5.90 [1.75;14.4]	7.00 [4.57;9.88]	2.10 [1.40;4.10]	0.018
NLR , Median [Q1;Q3]	1.92 [1.42;2.37]	2.18 [1.78;3.50]	2.20 [1.40;2.98]	1.36 [1.24;1.84]	0.050
PLR , Median [Q1;Q3]	104 [88.0;146]	108 [78.1;168]	92.1 [80.7;109]	98.9 [69.7;127]	0.552
8-OHdG (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	2.75 [0.49;6.33]	22.0 [1.19;35.0]	1.31 [0.86;2.58]	1.40 [0.69;3.62]	0.241
IL-6 (pg/ml) , Median [Q1;Q3]	11.5 [7.43;17.9]	9.85 [9.09;14.2]	11.7 [9.46;14.1]	8.52 [6.62;9.77]	0.047
MMP-1 (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	8.75 [6.42;12.5]	9.90 [7.85;11.5]	6.55 [5.60;10.4]	7.60 [6.15;9.85]	0.531
MMP-7 (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	5.80 [4.42;7.24]	7.96 [7.12;8.40]	6.32 [5.77;7.58]	5.51 [5.20;7.51]	0.149
MMP-9 (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	226 [187;301]	327 [264;390]	212 [179;261]	157 [114;183]	<0.001
FNIII-C (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	88.6 [63.8;121]	104 [80.1;213]	96.6 [82.1;129]	99.6 [73.0;159]	0.669
AGEs (μg/ml) , Median [Q1;Q3]	18.2 [10.2;24.0]	17.6 [13.4;29.3]	24.7 [13.2;36.6]	18.8 [15.7;26.3]	0.482
RAGEs (pg/ml) , Median [Q1;Q3]	776 [592;1107]	941 [585;1178]	616 [462;686]	664 [558;796]	0.275
AGEs/RAGEs (‰) , Median [Q1;Q3]	12.0 [10.7;16.1]	15.6 [10.7;19.1]	10.6 [8.18;12.3]	14.0 [12.7;18.0]	0.464
SP-D (ng/ml) , Median [Q1;Q3]	13.8 [7.80;27.2]	31.1 [24.1;68.2]	25.1 [14.8;37.9]	27.4 [12.8;50.7]	0.059
KL-6 (U/mL) , Median [Q1;Q3]	804 [563;1164]	732 [536;1206]	1266 [401;2153]	846 [646;1591]	0.828

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; HbA1c: Hemoglobin A1c; NT-BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; PLR: platelet-lymphocyte ratio; 8-OHdG: 8-hydroxy 2 deoxyguanosine; IL-6: human Interleukin 6; MMP-1: matrix metalloproteinase 1; MMP-7: matrix metalloproteinase 7;

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

MMP-9: matrix metalloproteinase 9; FNIII-C: tenascin-c large ; AGEs: advanced glycation end-products; RAGEs: receptor for advanced glycation end products; SP-D: surfactant protein D; KL-6: Krebs von den Lungen-6

Supplemental table 5. Quality of life and comorbidities

	OSA	CSA	SSH	No-SDB	p.overall
	N=18	N=11	N=6	N=15	
EQ-5D-5L Index , Median [Q1;Q3]	0.91 [0.61;1.00]	0.84 [0.76;0.91]	0.78 [0.74;0.81]	0.86 [0.77;0.97]	0.287
EQ-5D-5L VAS , Median [Q1;Q3]	60.0 [52.5;73.8]	50.0 [45.0;70.0]	62.5 [52.5;76.2]	75.0 [69.0;77.5]	0.072
K-BILD Total , Median [Q1;Q3]	62.2 [55.6;70.5]	58.1 [49.7;68.9]	58.5 [54.6;63.7]	58.1 [53.8;65.4]	0.842
Psych , Median [Q1;Q3]	64.2 [51.7;75.6]	60.8 [48.4;73.6]	68.6 [52.2;74.6]	53.5 [48.4;59.8]	0.626
Breath , Median [Q1;Q3]	51.4 [40.4;77.1]	45.9 [33.0;53.2]	42.9 [38.8;50.4]	52.5 [44.9;79.9]	0.290
Chest , Median [Q1;Q3]	85.2 [73.4;96.3]	63.7 [54.3;85.2]	73.4 [59.1;73.4]	73.4 [63.7;85.2]	0.424
FOSQ , Median [Q1;Q3]	19.7 [17.7;20.0]	19.4 [18.1;20.0]	20.0 [18.4;20.0]	18.8 [17.6;20.0]	0.771
GerdQ , Median [Q1;Q3]	6.00 [6.00;6.00]	6.00 [6.00;6.50]	6.00 [4.50;6.00]	6.00 [5.50;6.50]	0.931
GAD-7 , Median [Q1;Q3]	0.50 [0.00;4.75]	4.00 [1.50;5.00]	0.50 [0.00;1.75]	3.00 [0.00;6.50]	0.220
BDI-II , Median [Q1;Q3]	6.50 [2.00;17.0]	7.00 [4.50;12.0]	6.50 [4.50;10.0]	6.00 [2.00;12.5]	0.965

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; No-SDB: sleep-disordered breathing; functional outcomes of sleep questionnaire; Gerd-Q: gastroesophageal reflux disease questionnaire; GAD-7: 7-item generalized anxiety disorder questionnaire; BDI-II: Beck depression inventory-II.

4.3. Tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño de la fibrosis pulmonar idiopática con CPAP y oxígeno nocturno. Estudio piloto

Introducción

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son una comorbilidad con una alta prevalencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Además, se han asociado con un peor pronóstico y calidad de vida. Sin embargo, el conocimiento del impacto de su tratamiento es muy limitado en pacientes con FPI. Por ello, los objetivos del estudio son primero, evaluar el impacto del tratamiento mediante CPAP y/o oxígeno nocturno suplementario en la función pulmonar, mediadores serológicos y calidad de vida. Segundo, evaluar la adherencia al tratamiento y los cambios en los trastornos del sueño a doce meses.

Metodología

Estudio prospectivo en pacientes con FPI incluidos consecutivamente al diagnóstico e inicio de tratamiento antifibrótico. Se realizó estudio de función pulmonar, polisomnografía, test sanguíneos y cuestionarios tanto de sueño como de calidad de vida y comorbilidades a la inclusión y tras doce meses. Los TRS se clasificaron en apnea obstructiva del sueño (AOS), apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia sostenida durante el sueño (HSS). Los trastornos respiratorios de sueño se trataron CPAP y/o oxígeno nocturno suplementario según los resultados de la polisomnografía y de forma individualizada.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes, siendo identificada AOS en el 36% de los pacientes, ACS en el 22% e HSS en el 12%. El 54% de los pacientes fueron tratados con CPAP y el 16% con oxígeno nocturno suplementario. En la re-valoración a los doce meses, no hubo cambios significativos en la función pulmonar ni en la calidad de vida. Por otro lado, los parámetros polisomnográficos mejoraron en la mayoría de pacientes al realizar una nueva polisomnografía bajo el tratamiento instaurado (CPAP y/o oxigenoterapia nocturna). Sin embargo, el 17% de pacientes con CPAP u oxígeno tuvieron que añadir en combinación CPAP u oxígeno al tratamiento instaurado inicialmente. Además, un tercio de los pacientes sin TRS en el estudio inicial presentaron debut de TRS en el estudio a los doce meses. La evaluación de los mediadores biológicos mostró a los doce meses un descenso en los valores de la metaloproteinasa de la matriz extracelular 1 (MMP-1) en los grupos de AOS y ACS ($p=0.029$

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

y $p=0.027$), y de la proteína C reactiva (PCR) en el AOS ($p=0.045$). Mientras que la proteína del surfactante D (SP-D) mostró una tendencia al descenso en el grupo de ACS ($p=0.07$). El cumplimiento de la CPAP al año fue de 6,74 horas por noche (desviación estándar 0.74). La satisfacción referida por los pacientes del proceso del estudio sistemático del sueño fue cercana al 100%.

Conclusiones

El tratamiento de los TRS en pacientes con FPI tiene buena tolerancia y elevada adherencia. Este tratamiento asocia cambios en ciertos mediadores serológico tanto pro-fibróticos como inflamatorios que se podrían evaluar de forma dirigida en el futuro. Los pacientes con FPI pueden presentar progresión o aparición de los TRS durante el seguimiento evolutivo.

CORRESPONDENCE

Open Access



Treating sleep-disordered breathing of idiopathic pulmonary fibrosis patients with CPAP and nocturnal oxygen treatment. A pilot study

Sleep-disordered breathing treatment in IPF

Jaume Bordas-Martínez^{1,2,3}, Neus Salord², Vanesa Vicens-Zygmunt¹, João Carmezim⁴, Sandra Pérez², Eliseo Prado², María Calvo², Rosana Blavia⁵, Guadalupe Bermudo¹, Salud Santos¹, Carmen Monasterio^{2*†} and María Molina-Molina^{1†}

Abstract

Introduction Sleep-disordered breathing (SDB) is a major comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and is associated with a poor outcome. There is a lack of knowledge regarding the impact of SDB treatment on IPF. We assessed at one year: (1) the effect of CPAP and/or nocturnal oxygen therapy on IPF regarding lung function, blood mediators, and quality of life; (2) adherence to SDB treatment and SDB changes.

Methodology This is a prospective study of consecutive newly diagnosed IPF patients initiating anti-fibrotic treatment. Lung function, polysomnography, blood tests and quality of life questionnaires were performed at inclusion and after one year. Patients were classified as obstructive sleep apnoea (OSA), central sleep apnoea (CSA), and sleep-sustained hypoxemia (SSH). SDB therapy (CPAP and/or nocturnal oxygen therapy) was initiated if needed.

Results Fifty patients were enrolled (36% had OSA, 22% CSA, and 12% SSH). CPAP was started in 54% of patients and nocturnal oxygen therapy in 16%. At one-year, polysomnography found improved parameters, though 17% of patients had to add nocturnal oxygen therapy or CPAP, while 33% presented SDB onset at this second polysomnography. CPAP compliance at one year was 6.74 h/night (SD 0.74). After one year, matrix metalloproteinase-1 decreased in OSA and CSA ($p = 0.029$; $p = 0.027$), C-reactive protein in OSA ($p = 0.045$), and surfactant protein D in CSA group ($p = 0.074$). There was no significant change in lung function.

Conclusions Treatment of SDB with CPAP and NOT can be well tolerated with a high compliance. IPF patients may exhibit SDB progression and require periodic re-assessment. Further studies to evaluate the impact of SDB treatment on lung function and serological mediators are needed.

[†]Carmen Monasterio and María Molina-Molina contributed equally to this work.

*Correspondence:
Carmen Monasterio
cmonasterio@bellvitgehospital.cat

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **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.

Keywords Idiopathic pulmonary fibrosis, Sleep, Apnoea, Hypoxemia, Biomarkers, CPAP, Supplemental oxygen therapy

Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal progressive fibrotic interstitial lung disease (ILD) [1–3]. Antifibrotic drugs slow the decline of lung function [4] and improve prognosis, which remains poor [5]. Sleep-disordered breathing (SDB) is a highly prevalent IPF comorbidity, ranging from 45 to 90% depending on the methodology used [6–11]. SDB involves different entities, and while obstructive sleep apnoea (OSA) and nocturnal hypoxemia have been associated with poor outcomes in IPF [6, 12, 13], the impact of central sleep apnoea (CSA) remains poorly understood [14, 15].

OSA and intermittent hypoxemia have been associated with ILD and an increment in the blood mediators of pulmonary interstitial remodelling and alveolar epithelial damage [14, 16–18]. The progression of pulmonary fibrosis has been associated with the development of SDB through a mechanism that is still under debate [14, 19–21].

The treatment of SDB in IPF patients seems to improve quality of life and prognosis despite the scarce number of studies [11, 22, 23]. Some methodological limitations include the absence of a generalized use of antifibrotic drug therapy [4, 5] and self-selection bias owing to a high refusal rate and poor compliance with continuous positive airway pressure (CPAP) [24]. There is limited data regarding the effect of using nocturnal oxygen therapy (NOT) in ILD patients and, to the best of our knowledge, there is no data regarding the effect of treating CSA in patients with ILD [25–27].

Therefore, this study of IPF patients aimed to assess: (1) the impact of personalized SDB treatment by CPAP and/or nocturnal oxygen therapy on lung function, blood mediators and quality of life; (2) tolerance of and adherence to SDB treatment and sleep-disordered breathing changes after one year of treatment and follow-up.

Methodology

This is a prospective pilot study of consecutive newly diagnosed IPF patients who were systematically studied for SDB and treated with CPAP and/or NOT depending on the type of SDB. Inclusion criteria was a confident IPF diagnosis by a multidisciplinary committee [2, 3]. Exclusion criteria included other life-threatening or unstable diseases.

Polysomnography (PSG), pulmonary function test, 6-minute walking test (6MWT), blood test, and questionnaires were performed at baseline and after one year. SDBs were classified as previously described [7]: (A) OSA when the apnoea-hypopnea index (AHI) was

$\geq 15/h$ and obstructive events were predominant ($\geq 50\%$); (B) CSA when $AHI \geq 15/h$ and there were predominant central events; (C) sleep sustained hypoxemia (SSH) when total sleep time under $SpO_2 88\%$ (TST88) > 5 min and $AHI < 15/h$; (D) No-SDB when $AHI < 15/h$ and $TST88 \leq 5$ min. PSG at one year was performed under treatment if the patients was receiving it or basally if no treatment had been started.

Blood mediators included C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, interleukin 6 (IL-6), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-7, MMP-9, surfactant protein D (SP-D), tenascin-c large, Krebs von den Lungen 6 (KL-6), advanced glycation end-products (AGEs), and receptor of AGEs (RAGEs). Sleep quality and sleep habits questionnaires, the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version, EuroQol 5D-5 L, and the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire were analysed. Comorbidities were assessed through the Beck Depression Inventory-II, the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale and the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire. All patients received anti-fibrotic medication (nintedanib or pirfenidone) after the diagnosis and at least two weeks before the first blood sample was obtained.

The SDB treatment decision was based on the particular SDB (Fig. 1). Patients with moderate or severe OSA were treated with CPAP after a home autoCPAP titration [28, 29]. For those with moderate or severe CSA the treatment was individualized: they underwent manual CPAP titration and started CPAP if events decreased $\geq 50\%$ [30]; if events did not decrease $> 50\%$, servoventilation or oxygen therapy were considered and decided in each individualized case depending on IAH severity and the degree of nocturnal hypoxemia. Patients with nocturnal hypoxia using the criterion $TST88 \geq 5$ min, started nocturnal oxygen therapy (NOT) [31, 32]. After one month of SDB treatment, patients with $TST88 \geq 5$ min were re-assessed by nocturnal pulse-oximetry. Clinical follow-up following the standard of care assessment for IPF treatment and the SDB treatment by specialist nurses was performed at one, three, six and 12 months.

Statistics

Continuous variables were presented with mean and standard deviation, except for those with asymmetry or lack of normality, which were described with median and interquartile range. Categorical variables were reported as the number of cases and the percentage of the total. Paired t-tests were used for normally distributed

Proposal for the treatment of sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

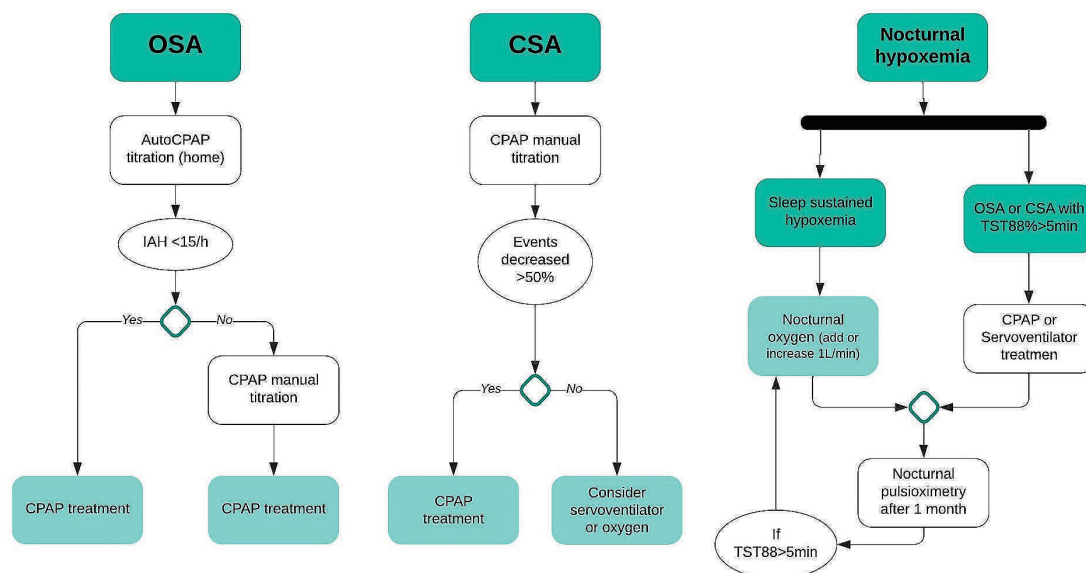


Fig. 1 Proposal for the treatment of sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. OSA: obstructive sleep apnoea; CSA: central sleep apnoea; AHI: apnoea-hypopnea index; TST88: total sleep time under SpO₂ 88%; CPAP: continuous positive airway pressure; O₂: supplemental oxygen

variables, the Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed variables and the McNemar test for categorical variables. Using logistic regression models, the crude effect and the effect adjusted by forced vital capacity (FVC), diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) and age were analysed. Statistical analyses were performed with R software version 4.2.1 or higher and STATA 17.

Results

Study population

Fifty patients were enrolled (Table 1) and 72% were male. Mean age was 72.6 years and only 28% of cases were obese (BMI > 30 kg/m²). The sleep study identified 70% of patients as having some type of SDB encompassing 36% OSA, 22% CSA and 12% SSH. The baseline characteristics have been previously reported in more detail [14]. Importantly, CSA cases were detected by coding non-obstructive hypopneas and these patients presented a predominance of hypopneas, compared to apnoeas, and did not present periodic breathing. CPAP was started in all OSA patients and 82% of CSA patients (nine patients), while NOT was initiated in SSH patients and 18% of CSA patients (two patients) (Table 2). Two patients died during follow-up (one OSA and one CSA).

Changes in lung function, blood mediators and QoL

Data are summarized in Table 3 according to SBD classification. At baseline, the mean FVC was lower in the SSH group (below 80%). After one year, lung function did not significantly change. Regarding the higher serum concentration of MMP-1 at baseline (Fig. 2) in the OSA and CSA groups, a significant decrease was observed after one year ($p=0.029$ and $p=0.027$, respectively). Furthermore, patients with OSA also showed a significant decrease of CRP in blood samples ($p=0.045$) and the CSA group showed a trend to reduction of SP-D ($p=0.07$). No significant differences were found when comparing the 1-year changes in lung function and blood mediators with the non-SBD group. The questionnaires (Supplemental Table 1) showed a significant improvement in ESS in OSA patients, with no other relevant changes.

Polysomnographic changes

The PSG study under SDB treatment at 1-year compared to the baseline showed a significant decrease in AHI and TST90 in the OSA and CSA groups, and a non-significant increase in mean oxygen saturation in the SSH group. The No-SDB group showed a significant decrease only in lowest oxygen saturation in basal PSG at one year.

Table 1 Characteristics of the study population at baseline

	Prospective Cohort
	N = 50
Age, Mean (SD)	72.6 (7.35)
Sex (male),	36 (72.0%)
Smoking Exposure, N (%):	
Never	18 (36.0%)
Former smoker	32 (64.0%)
Arterial Hypertension, N (%)	32 (64.0%)
Dyslipidemia, N (%)	24 (48.0%)
Diabetes Mellitus, N (%)	16 (32.0%)
Heart Disease, N (%)	11 (22.0%)
Echocardiography Pulmonary Hypertension, N (%)	20 (40.0%)
Chronic Kidney Failure, N (%)	5 (10.0%)
GERD, N (%)	23 (46.0%)
Depression-Anxiety, N (%)	13 (26.0%)
Malignant Disease, N (%)	8 (16.0%)
Obesity (BMI ≥ 30)	14 (28.0%)
Thorax HRCT Pattern, N (%):	
Definite UIP pattern	23 (46.0%)
Probable UIP pattern	17 (34.0%)
Pattern indeterminate for UIP	10 (20.0%)
Emphysema (extension < 15%), N (%)	10 (20.0%)
Biopsy, N (%):	
Cryobiopsy	3 (6.00%)
Surgical biopsy	9 (18.0%)
Anatomopathological Patterns, N (%):	
NIU	9 (75.0%)
Probable NIU	3 (25.0%)
Pulmonary Lung function, Median [Q1;Q3]	
BMI	27.0 [26.0;30.0]
FVC (%)	94.0 [81.5;104]
FVC (mL)	2615 [2085;3168]
FEV1/FVC	82.7 [78.2;86.4]
TLC (%)	77.0 [67.2;84.5]
TLC (mL)	4345 [3228;5040]
DLCO (%)	55.0 [46.5;70.0]
KCO (%)	82.0 [70.0;94.8]
6MWD distance (m)	425 [365;462]
6MWD minimal SpO2%	91.0 [87.0;94.0]
Antifibrotic Treatment, N (%):	
Pirfenidone	13 (26.0%)
Nintedanib	37 (74.0%)

SD: Standard deviation; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; GERD: gastroesophageal reflux disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; BMI: body mass index; HRC: High-Resolution Computed Tomography; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

Concerning sleep phases, only the OSA group had a significant decrease in N1 (% TST).

The PSG study under SBD treatment at one year also revealed the need to add NOT to CPAP in two out of 16 OSA group patients and three out of nine patients in the

Table 2 Sleep-disordered breathing treatment

SDBs treatment		OSA	CSA	SSH	No-SDB
		N = 18	N = 11	N = 6	N = 15
Baseline	No treatment				15 (100%)
	NOT		2 (18%)	6 (100%)	
	CPAP	18 (100%)	9 (82%)		
	CPAP + NOT				
After 1-year	No treatment				10 (67%)
	NOT		2 (18%)	5 (83%)	2 (13%)
	CPAP	16 (89%)	6 (55%)		3 (20%)
	CPAP + NOT	2 (11%)	3 (27%)	1 (17%)	

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; SBD: sleep-disordered breathing; CPAP: continuous positive airway pressure; NOT: nocturnal oxygen therapy

CSA group (Table 2). CPAP was added to one patient in the SSH group initially treated with NOT. In the non-SDB group, the sleep study was repeated without treatment and it disclosed the existence of SDB in five out of 15 patients, requiring starting CPAP in three and NOT in two patients. The changes at one year in FVC, DLCO and weight in this group were not predictive of SDB progression in a logistic model.

SDB treatment compliance, side effects and patient satisfaction

CPAP compliance at one year was 6.74 h/night (SD 0.74) and all patients had a compliance higher than 5 h/night. Mean CPAP pressure was 7 mmHg [IQR 6;9] (OSA group: 7 mmHg [IQR 6;8] and CSA group: 8 mmHg [IQR 6;9]). The main reported adverse effect (Supplemental Table 2) was dry mouth, but no treatment discontinuation was associated with side effects. Regarding the Patient-Reported Experience Measures (PREMs) (Supplemental Table 3), satisfaction with the sleep study and SDB management was nearly 100%.

Discussion

This pilot study highlights the fact that the personalized management and treatment of SDBs with CPAP and NOT in patients with IPF is feasible, resulting in high CPAP compliance, few side effects and a high level of satisfaction. Most patients with SDBs do not present typical symptoms and a SDB may appear at any time during the follow-up.

There is very limited evidence regarding the treatment of SBD in IPF patients, evidence for OSA is scarce [33]; it was anecdotal for nocturnal hypoxia in ILD [25–27], and absent for CSA. Therefore, our proposal was a proof

of concept treating each condition individually according to the recommendations of the respective guidelines, and applying a personalized approach in order to achieve the optimal correction of each sleep disorder. Therefore, OSA was treated with CPAP with good results. As the treatment of CSA is not established for patients with FPI [30], as a general rule, we treated it with CPAP if manual CPAP titration decreased events $\geq 50\%$. This objective was not achieved in only two patients who had low basal IAH (16.0/h and 21.1/h) and a TST88 ≥ 5 min and who received nocturnal oxygen, achieving a good correction in control nocturnal oximetry. For this reason, no patient was submitted to serventilation. Patients with SSH were treated with NOT [32, 34]. This approach, and the cut-off points used to initiate each treatment, should be validated in future multicentre studies and larger real-world settings.

There were no significant differences in lung function after one year. Other studies treating patients with IPF and OSA by CPAP did not measure pulmonary function, but an improvement in survival was reported [11, 22]. However, a longer follow-up of larger a larger cohort and a control group would be required to better assess the potential impact of SDB treatment on IPF outcomes.

Increased levels of oxidative, inflammatory and pro-fibrotic serological mediators were observed in IPF patients with SDB in previous studies [10, 14, 16–18]. Our previous study characterized different SDBs in IPF patients and their relationship with lung function and blood mediators [14]. We hypothesized that different SDBs may be associated with distinct metabolic pathways. Apnoea groups presented higher levels of MMP-1 at baseline, which decreased significantly after one year of SDB treatment. MMP-1 is a profibrotic metalloproteinase related to hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) [35], which is increased in intermittent hypoxia, but not in sustained hypoxia [36]. Furthermore, OSA and CSA present certain differences. As for non-ILD OSA patients [37], CRP was reduced after one year in the OSA group. On the other hand, SP-D was reduced to a figure close to statistical significance ($p=0.07$) in CSA patients. SP-D is a blood mediator of epithelial alveolar tissue [38] associated with an increased death risk rate in IPF patients [39]. SP-D may be up and down-regulated by HIF-1 in acute and persistent hypoxia, respectively [40], and higher levels of hypopnea index were associated with a decrease in SP-D blood levels [41]. However, it is important to note that our study has an exploratory character and these changes cannot be extended to the treatment of SDB because many confounding factors, such as the initiation of antifibrotic treatment, may lead to erroneous conclusions. Future prospective randomized studies with longer follow-ups should evaluate these findings.

On the other hand, there is mounting evidence that non-physiological mechanical lung strain can produce an activation of pro-inflammatory and pro-fibrotic pathways that results in the progression of pulmonary fibrosis [42, 43]. Therefore, the long-term safety of CPAP treatment depending on the required positive end expiratory pressure (PEEP) levels should be considered in the future. Our data showed no significant changes in lung function. In addition, apnoea and hypopnea events in IPF patients have been also suggested as a pro-fibrotic mechanism [21, 44, 45]. CPAP treatment could reduce repetitive lung strain and hypoxia-related damage. The accurate estimation of low CPAP pressure required may also have been a key factor in preventing mechanical damage and reducing the harmful effect of SDBs [43].

The high CPAP acceptance and compliance shown by the patients in our study contrasts with previous studies with IPF patients. In two similar studies, 8% and 16% of IPF candidate patients withdrew from CPAP treatment within the first month [11, 23]. In line with our data, a recent study did not report any CPAP refusal or discontinuation [22]. Regarding CPAP compliance, 33% and 62% reported poor adherence (≥ 4 h/night) [11, 22]. Conversely, none of the patients in our series, had an adherence of less than five hours per night. The reasons for this good SDB treatment compliance are unknown, as they were not the focus of this study. However, a combination of comprehensive information on SDB, personalized SDB treatment and a close follow-up with an assessment of side effects may have had an influence.

One-third of patients without baseline SDB had some SDB at one year of control and had to start treatment, while 17% of patients treated for SDB had to increase their SDB treatment only one year later. Surprisingly, that was not associated with lung function decline or weight change. If this finding is confirmed in further series, sleep studies should be considered not only at diagnosis [8–10, 46, 47], but also during follow-up.

There were no significant differences in quality of life at one year. The COVID-19 outbreak may have negatively impacted quality of life results, which may explain the differences with regard to previous studies [11, 22, 23]. However, the satisfaction score and PREMs of sleep screening, treatment and follow-up were high, suggesting that the process does not cause great inconvenience to patients.

Strengths and limitations

Limited sample size is the main limitation of this exploratory pilot study and constrained the statistical analyses, particularly when examining distinct SDB types such as the SSH group. Furthermore, although the enrolment of all patients after initiating antifibrotic drugs better enabled the assessment of SDB outcomes, its effect on

Table 3 SDB groups. All data are presented as Median [Q1;Q3]

	OSA (N 1)				CSA (N 9)				SSH (N 4)				No-SDB (N 14)			
	Baseline	1-year	p-value		Baseline	1-year	p-value		Baseline	1-year	p-value		Baseline	1-year	p-value	
Lung function test																
BMI	28.5 [27.3;34.3]	29.29 [27.42;33.43]	0.464		26 [25;30.06]	25.83 [23.5;30.06]	0.250		28.5 [26.75;28.4]	26.48 [24.6;28.4]	0.125		27 [25.45;28.47]	26.53 [25.6;28.47]	0.391	
FVC (mL)	2800 [2370;3167.5]	2780 [2172.5;3167.5]	0.132		2790 [2640;3440]	2810 [2480;3440]	0.652		2060 [1997.5;2427.5]	2020 [1910;2427.5]	1.000		2310 [1907.5;33290]	2360 [1790;3290]	0.432	
FVC (%)	92.5 [86.7;5113.75]	90 [83.5;113.75]	0.363		101 [83;117]	108 [78;117]	0.343		72 [62;25.84]	71.5 [61;25.84]	0.250		97 [93;105.75]	99 [85.2;105.75]	0.615	
FEV1/FVC	81.98 [78.26;84.33]	80.31 [78.18;84.33]	0.632		82.62 [74.46;83.9]	78.52 [69.78;83.9]	0.027		80.91 [79.05;88.99]	83.21 [79.09;88.99]	1.000		82.75 [78.74;88.34]	84.75 [76.95;88.34]	0.903	
TLC (mL)	4430 [3960;4640]	4180 [3700;4640]	0.083		4790 [4390;5730]	4820 [4150;5730]	0.359		3310 [3250;3660]	3470 [3250;3660]	0.773		4240 [2930;4730]	4080 [2960;4730]	0.162	
TLC (%)	77 [73.5;83]	74 [71.8;83]	0.123		77 [71;91]	86 [67;91]	0.301		62 [60;70]	67 [64;70]	1.000		80 [71;80]	73 [70;80]	0.233	
DLCO (%)	56.5 [53.2;570.25]	56 [49.5;70.25]	0.029		51 [46;77]	58 [42;77]	0.552		71 [60;65]	57 [49;65]	0.371		62.5 [49.5;60.25]	55 [45.7;560.25]	0.012	
KCO (%)	82.5 [69.7;5103.25]	89 [72;103.25]	0.518		81 [65;103]	77 [71;103]	0.905		97 [95.5;114.5]	99 [93;114.5]	1.000		84 [79.5;86]	79.5 [77.7;86]	0.024	
6MWD distance (m)	431.5 [391;492]	437 [377;492]	1.000		433 [423;447]	423 [384;447]	0.734		374.5 [341;382.5]	329 [293;382.5]	0.789		435 [398.25;446.25]	416.5 [355.75;446.25]	0.069	
6MWD minimal SpO2%	90.5 [87.7;595]	90.5 [88.7;595]	0.861		92 [90;96]	93 [91;96]	0.325		90.5 [88;90.5]	90 [90;90.5]	0.875		92 [89.75;93.75]	90.5 [87.93;75]	0.423	
Blood biological mediators																
CRP	7.3 [3.5;10.62]	6.5 [2.2;10.62]	0.045		2.2 [1.6;5.7]	1.1 [0.7;5.7]	0.496		6.05 [3.47;3]	2.7 [2.2;23]	0.250		2.1 [1.3;3.28]	2.1 [1.2;23.28]	0.485	
LDH	200.5 [170.25;211.25]	194.5 [169.75;211.25]	0.856		203 [190;214]	204 [172;214]	0.129		166 [158.5;167]	154 [153;167]	1.000		200 [179.75;233.5]	193 [173.5;233.5]	0.576	
NT-BNP	83 [25.52;14.5]	187 [169.52;14.5]	0.229		214 [135;214]	204 [172;214]	0.734		32 [25.5;167]	154 [153;167]	0.250		81 [31;236]	198 [175;236]	0.002	
IL-6	11.52 [7.18;27.52]	17.62 [11.27;52]	0.029		98.5 [88;36.74]	12.56 [11.34;36.74]	0.02		11.74 [10.45;15.56]	13.87 [11.66;15.56]	0.875		8.59 [6.5;17.11]	9.49 [7.22;17.11]	0.042	
MMP-1	8.75 [6.12;7.92]	7.02 [5.27;7.92]	0.029		10.2 [7.59;98]	6.91 [50;19.98]	0.027		5.6 [5.25;10.11]	7.31 [5.05;10.11]	1.000		7.5 [6.12;11.5]	6.98 [4.59;11.5]	0.391	
MMP-7	5.54 [4.35;7.37]	5.71 [4.65;7.37]	0.495		7.73 [6.74;7.98]	6.83 [5.94;7.98]	0.57		6.25 [5.73;8.22]	6.84 [6.18;8.22]	0.875		5.4 [5.17;7.28]	5.77 [4.75;7.28]	0.67	
MMP-9	240.06 [186.99;591.38]	487.24 [413.61;591.38]	<0.001		348.2 [293.95;776.08]	640.07 [605.72;776.08]	0.004		246.55 [260.2;590.34]	411.6 [268.01;590.34]	0.625		16.182 [125.18;439.26]	306.89 [228.73;439.26]	<0.001	
FNII-C	92.93 [73.01;184.53]	151.48 [131.58;184.53]	<0.001		103.67 [85.76;261.14]	193.72 [109.59;261.14]	0.055		96.58 [89.8;191.3]	153.66 [131.12;191.3]	0.250		97.27 [69.48;194.79]	174.92 [125.97;194.79]	<0.001	
AGEs/PAGEs	15.03 [9.64;20.88]	12.07 [8.92;20.88]	0.86		17.63 [15.82;18.54]	10.91 [6.58;18.54]	0.027		15.4 [9.87;21.59]	14.39 [8.46;21.59]	0.625		18.11 [15.69;16.95]	12.31 [7.33;16.95]	0.02	
SP-D	12.67 [7.11;28.13]	18.88 [12.16;28.13]	0.562		43.4 [29.16;29.93]	25.97 [15.77;29.93]	0.074		25.06 [19.37;17.36]	10.68 [5.68;17.36]	0.250		22.34 [12.65;24.21]	20.46 [11.65;24.21]	0.626	
KL-6	804.5 [608.5;1242.25]	882 [532.25;1242.25]	0.782		856 [512;991]	855 [599;991]	0.213		410.5 [388.5;841.75]	433 [390.25;841.75]	0.375		797 [62.92;5;1227.75]	897 [646.25;1227.75]	0.626	
Sleep study																
SE (%)	71.75 [62.62;80.45]	67.1 [61.7;80.45]	0.453		74.1 [55.4;75]	69.8 [51.1;75]	0.91		67.8 [56.35;73.22]	65.55 [55.97;73.22]	1		78.1 [62.7;86.35]	72.2 [64.6;86.35]	0.577	
N1 (%TST)	19.4 [15.2;14.95]	12.95 [8.22;14.95]	0.016		13.5 [4.92;28]	16.1 [10.8;28]	0.359		11.3 [8.57;19]	13.5 [9.85;19]	0.375		9.3 [6.85;15.8]	14.1 [5.51;15.8]	0.444	
N2 (%TST)	39.4 [34.95;45.07]	38.25 [28.94;50.7]	0.669		36.9 [27.5;41.1]	31.7 [31.4;41.1]	0.91		32.6 [29.42;38]	35.6 [31.83;38]	0.625		38.4 [33.95;43.35]	38.7 [35.75;43.35]	0.45	
N3 (%TST)	25.9 [16.55;38.03]	28.15 [25.23;80.3]	0.187		38.4 [32.31;3]	26.6 [24.1;31.3]	0.074		38.7 [32.63;80.5]	30.55 [26.32;80.5]	0.25		34.6 [21.4;36.7]	33.6 [23.35;36.7]	0.919	
REM (%TST)	1.44 [67.21;88]	16.5 [10.47;21.88]	0.495		17.6 [9.32;0.3]	20.1 [12.82;0.3]	1		20.15 [15.82;18.22]	15.9 [14.3;18.22]	1		17.4 [12.65;21.55]	17.4 [12.65;21.55]	0.278	
AI (events/h)	3.65 [1.57;0.35]	0 [0.0;35]	<0.001		10.27 [1.190;7]	0 [0.0;7]	0.021		0 [0.1;35]	05 [0.1;35]	0.423		0.63 [0.1;0.5]	0.55 [0.1;0.5]	0.919	
HI (events/h)	20.47 [17.63;8.9]	4.2 [1.53;8.9]	0.002		24.46 [19.91;10.1]	9.5 [4.1;10.1]	0.008		11.36 [10.01;19.22]	10.25 [3.17;19.22]	0.875		6.37 [3.36;11.07]	7.6 [4.62;11.07]	0.091	
AHI (events/h)	25.5 [21.23;9.28]	4.2 [1.65;9.28]	<0.001		30.4 [22.8;10.1]	10.1 [48;10.1]	0.004		11.45 [10.18;20.6]	10.75 [3.17;20.6]	1		7.2 [4.9;12.2]	9.5 [5.3;12.2]	0.146	
Mean SpO2 (%)	94 [93.96]	95 [93.75;96]	0.008		93 [92.97]	95 [94.97]	0.121		92.5 [91.75;96.5]	95 [94.96.5]	0.098		95 [94.95.75]	94.5 [93.25;95.75]	0.198	
Lowest SpO2 (%)	81 [78.75;91]	89 [88;91]	0.015		82 [80.89]	86 [85.89]	0.092		83.5 [82.75;87.75]	86.5 [86.87.75]	0.125		89 [88.88.75]	86 [83.25;88.75]	0.005	

Table 3 (continued)

	OSA (N 1)			CSA (N 9)			SSH (N 4)			No-SDB (N 14)		
	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value
ODI (events/h)	19.55 [16.68;10.12]	5 [2.42;10.12]	< 0.001	48.3 [23.2;11.5]	7.4 [1.7;11.5]	0.004	12.1 [9.38;12.57]	6.4 [0.45;12.57]	0.125	46 [24.29;53]	5.2 [3.62;9.53]	0.124
TST90 (%)	1.9 [1.0;4.5]	0.1 [0.0;4.5]	0.012	1.24 [4.72]	0.1 [0.2]	0.004	7.05 [6.33;0.8]	0.4 [0.0;8]	0.125	0.1 [0.1;65]	0.1 [0.1;65]	0.148
TST88 (%)	0.6 [0.18;0]	0 [0.0]	0.01	3.1 [0.8;0.2]	0 [0.0;2]	0.004	1.8 [1.80;12]	0.05 [0.0;12]	0.125	0 [0.0;2]	0.05 [0.0;2]	0.05
TST88 (minutes)	2.65 [0.75;0.03]	0 [0.0;3]	0.007	14.3 [5.2;1]	0.1 [0.1]	0.004	8.3 [7.85;0.62]	0.3 [0.0;62]	0.125	0 [0.0;95]	0.25 [0.0;95]	0.041
PLM index	2.9 [0.4;1.88]	8.8 [0.4;1.88]	0.059	0 [0.3;4]	1 [0.3;4]	0.281	0 [0.1;35]	0 [0.1;35]	1	0.8 [0.1;45.5]	6.5 [0.1;45.5]	0.042

All data are presented as Median [Q1; Q3]. OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; SDB: sleep-disordered breathing; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; TLC: total lung capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; 6MWT: 6-min walking test; SpO2: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; CRP: [1]; LDH: lactate dehydrogenase; NT-BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; IL-6: human Interleukin 6; MMP-1: matrix metalloproteinase 1; MMP-7: matrix metalloproteinase 7; MMP-9: matrix metalloproteinase 9; FNII-C: tenascin-c large; AGEs: advanced glycation end-products; RAGEs: receptor for advanced glycation end-products; SP-D: surfactant protein D; KL-6: Krebs von den Lungen-6; SE: Sleep Efficiency; REM: rapid eye movement; AI: Apnea index; HI: hypopnea index; AHI: apnea-hypopnea index; SpO2: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; ODI: oxygen desaturation index; TST90: percentage of TST with SpO2 < 90%; TST88: percentage of TST with SpO2 < 88%; PML: Periodic movement legs.

respiratory function and serum mediators could not be completely attributed to SDB treatment and the results should be considered with caution before being properly validated. All patients were treated with antifibrotics, whereas previous studies did not report or reported only partially on the use of antifibrotic drug treatment [11, 22, 23]. The holistic diagnosis and management of SDB is another remarkable strength of the study, since it does not preclude different SDBs such as CSA [22], or treating nocturnal hypoxia with NOT and not only OSA by CPAP [11, 22, 23]. Adherence may impact SDB outcomes, but due to the high level of compliance among the included patients, we were not able to analyse outcomes depending on the level of adherence. Finally, these results must be interpreted with caution, not only due to the limited number of patients, but also other potential confounding factors such as the absence of a control group with SDB but without treatment.

Conclusions

Our study suggests that a personalized selection of SDB treatment including CPAP and/or NOT involving a comprehensive follow-up of the therapy may be well-accepted and achieve high compliance. SDB may appear or increase SDB treatment requirements only one year after their study. Therefore, not only sleep studies in IPF patients should be considered, but also periodic re-assessment. Future randomized and longer follow-up studies are needed to evaluate the impact of SDB treatment on both lung function and biological mediators.

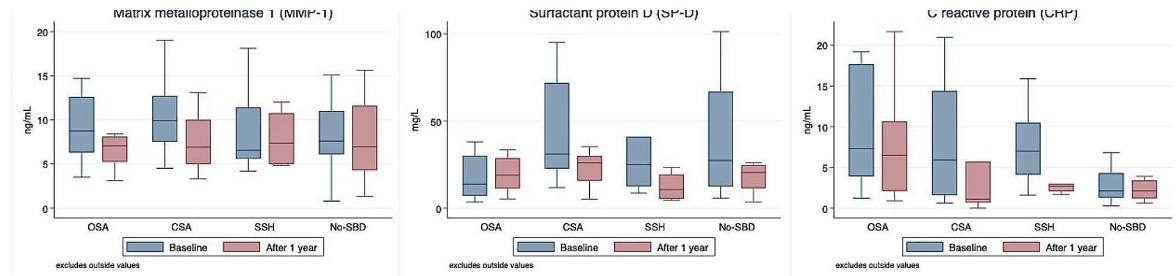


Fig. 2 Blood biological mediators at baseline and at one year by type of SBD. Outsider values were excluded. OSA: obstructive sleep apnoea; CSA: central sleep apnoea; SSH: sleep-sustained hypoxemia; No- SDB: No sleep-disordered breathing; MMP-1: matrix metalloproteinase 1; SP-D: surfactant protein D ; CRP: C-reactive protein

Abbreviations

IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
ILD	Interstitial lung diseases
SDB	Sleep-disordered breathing
OSA	Obstructive sleep apnoea
CSA	Central sleep apnoea
CPAP	Continuous positive airway pressure
NOT	Nocturnal oxygen therapy
6MWT	6-minute walking tests
PSG	Polysomnography
SSH	Sleep-sustained hypoxemia
AHI	Apnoea-hypopnea index
TST	Total sleep time
TST90/88	Total sleep time under SpO2 90% /88%
CRP	C-reactive protein
LDH	Lactate dehydrogenase
NT-BNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
IL-6	Interleukin 6
MMP	Matrix metalloproteinase
SP-D	Surfactant protein D
FNIII-C	Tenascin-c large
KL-6	Krebs von den Lungen 6
AGEs	Advanced glycation end-products
RAGEs	Receptor of advanced glycation end-products
ESS	Epworth sleepiness scale
FOSQ-10	Functional outcomes of sleep questionnaire short version
EQ-5D-5L	EuroQol 5D-5 L
K-BILD	King's brief interstitial lung disease questionnaire
BDI-II	Beck depression inventory-II
GAD-7	7-item generalized anxiety disorder scale
GerdQ	Gastroesophageal reflux disease questionnaire
FVC	Forced vital capacity
DLCO	Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide
BMI	Body mass index
GERD	Gastroesophageal reflux disease
SD	Standard deviation
PREMs	Patient-Reported Experience Measures
IQR	Interquartile range
PEEP	Positive end expiratory pressure

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02871-6>.

Supplementary Material 1

Acknowledgements

We would like to thank Fujirebio Europe N.V. for providing KL-6 reactivities free of charge and David Bridgewater for the English language revision of the manuscript.

Author contributions

J.B.M. made substantial contributions to the conception, acquisition and interpretation of data and drafted the work; S.P., E.P., M.C., R.B. and G.B. made substantial contributions to data acquisition; N.S., V.V.-Z., S.S. made substantial contributions to the design of the work and substantively revised the manuscript. J.C. made substantial contributions to the analysis; C.M. and M.M.-M. made substantial contributions to the conception, the acquisition, interpretation of data and substantively revised the manuscript. All the authors have approved the submitted version.

Funding

This study has been funded by: Instituto de Salud Carlos III through the grants CM20/00093 (Co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future) and PMP22/00083 (Co-funded by European Regional Development Fund, ERDF, a way to build Europe); Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) grants 631/2018 and 685/2018; Emerging ILD Group of SEPAR grant 005 (Boehringer-Roche); Pneumology Foundation of Catalonia (FUCAP) grant 2019; Spanish Sleep Society (SES) grant 2019. Investigation support BRN-Fundació Ramon Pla Armengol. We thank the CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for their institutional support.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval

This study was approved by the Ethics Committee of Bellvitge University Hospital (PR413/18).

Consent to participate

All patients have signed the informed consent.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Conflict of interest

The authors state that they have no conflict of interests to declare.

Author details

¹Interstitial Lung Disease Unit, Respiratory Department, Bellvitge University Hospital. IDIBELL. CIBERES, University of Barcelona. -Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Barcelona, Spain

²Sleep Unit, Respiratory Department, Bellvitge University Hospital, IDIBELL. University of Barcelona. - Hospitalet de Llobregat (Barcelona), 08907 Barcelona, Spain

³Respiratory Department, Granollers University Hospital. -Granollers (Barcelona), Barcelona, Spain

⁴Biostatistics Unit, IDIBELL. Hospital de Llobregat (Barcelona), Barcelona, Spain

⁵Respiratory Department, Hospital Moises Broggi. -Sant Joan Despi, Barcelona, Spain

Received: 21 March 2024 / Accepted: 7 June 2024

Published online: 18 June 2024

References

- Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157).
- 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.
- 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.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–47.
- Platenburg M, van Moersel CHM, Wiertz IA, van der Vis JJ, Vorseleers ADM, Veltkamp M et al. Improved Survival of IPF patients Treated With Antifibrotic Drugs Compared With Untreated Patients. *Lung*. 2023.
- Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):593–601.
- Lee RN, Kelly E, Nolan G, Eigenheer S, Boylan D, Murphy D, et al. Disordered breathing during sleep and exercise in idiopathic pulmonary fibrosis and the role of biomarkers. *QJM*. 2015;108(4):315–23.
- Bosi M, Miloli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and prolonged Oxygen Desaturation during Sleep are strong predictors of poor outcome in IPF. *Lung*. 2017;195(5):643–51.
- Tudorache V, Traila D, Marc M, Oancea C, Manolescu D, Tudorache E, et al. Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211455.
- Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6).
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385–91.
- Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012;29(1):41–50.
- Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996–1004.
- Bordas-Martinez J, Salord N, Vicens-Zygmunt V, Perez S, Prado E, Calvo M et al. Characterization of Sleep-Disordered Breathing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2023.
- Hagmeyer L, Herkenrath SD, Trembl M, Pietzke-Calcagnile A, Anduleit N, Randerath W. Sleep-related breathing disorders in idiopathic pulmonary fibrosis are frequent and may be associated with pulmonary vascular involvement. *Sleep Breath*. 2022.
- Lederer DJ, Jelic S, Basner RC, Ishizaka A, Bhattacharya J. Circulating KL-6, a biomarker of lung injury, in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009;33(4):793–6.
- Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, et al. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011;105(6):939–45.
- Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, et al. Obstructive sleep apnea and subclinical interstitial lung disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(12):1786–95.
- Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220073.
- Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and Chronic Respiratory Disease: mechanisms and epidemiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9).
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a new target for improving outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2017;152(6):1327–38.
- Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Maurodi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):533–44.
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath*. 2013;17(4):1137–43.
- Mermigkis C, Mermigkis D, Varouchakis G, Schiza S. CPAP treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea—therapeutic difficulties and dilemmas. *Sleep Breath*. 2012;16(1):1–3.
- Al Aghbari J, Wong K, Lau E, Taylor N, Webster S, Yee B, et al. Supplemental oxygen improves sleep disordered breathing but not quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirol (Carlton Vic)*. 2016;21:147.
- Vazquez JC, Perez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude. *Respiration*. 2001;68(6):584–9.
- Adegunsaye A, Neborak JM, Zhu D, Cantrill B, Garcia N, Oldham JM, et al. CPAP Adherence, Mortality, and progression-free survival in interstitial lung disease and OSA. *Chest*. 2020;158(4):1701–12.
- Mediano O, Gonzalez Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Alvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernandez A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):52–68.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive Airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335–43.
- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
- Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, 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.
- Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British thoracic society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(Suppl 1):i1–43.
- Srivali N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Assessing the impact of continuous positive airway pressure therapy on clinical outcomes in interstitial lung disease patients with coexisting obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Breath*. 2024.
- O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen, Guideline G, Group BTSEOGD. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1–90.
- Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2016;17:23.
- Minoves M, Hazane-Puch F, Moriondo G, Boutin-Paradis A, Lemarie E, Pepin JL et al. Differential Impact of intermittent vs. sustained hypoxia on HIF-1, VEGF and proliferation of HepG2 cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
- Friscic T, Percic M, Vidovic D, Stajduhar A, Galic E. Impact of CPAP therapy on new inflammation biomarkers. *J Clin Med*. 2022;11:20.
- Carreto-Binaghi LE, Aliouat el M, Taylor ML. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir Res*. 2016;17(1):66.
- Wang K, Ju Q, Cao J, Tang W, Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Med (Baltim)*. 2017;96(23):e7083.
- Sakamoto K, Hashimoto N, Kondoh Y, Imaizumi K, Aoyama D, Kohnoh T, et al. Differential modulation of surfactant protein D under acute and persistent hypoxia in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(1):L43–53.
- Liang S, Li N, Heizhati M, Yao X, Abdireim A, Wang Y, et al. What do changes in concentrations of serum surfactant proteins A and D in OSA mean? *Sleep Breath*. 2015;19(3):955–62.
- Freeberg MAT, Perelas A, Rebman JK, Phipps RP, Thatcher TH, Sime PJ. Mechanical feed-Forward loops Contribute to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Pathol*. 2021;191(1):18–25.

43. Marchioni A, Tonelli R, Cerri S, Castaniere I, Andrisani D, Gozzi F et al. Pulmonary Stretch and Lung Mechanotransduction: implications for progression in the fibrotic lung. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12).
44. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(6):591–600.
45. Melani AS, Croce S, Messina M, Bargagli E. Untreated obstructive sleep apnea in interstitial lung disease and impact on interstitial lung Disease outcomes. *Sleep Med Clin.* 2024.
46. Pitsiou G, Bagalas V, Boutou A, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P. Should we routinely screen patients with idiopathic pulmonary fibrosis for nocturnal hypoxemia? *Sleep Breath.* 2013;17(2):447–8.
47. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):772–8.

Publisher's Note

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

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental table 1

	OSA (N 16)			CSA (N 9)			SSH (N 4)			No-SDB (N 14)		
	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value	Baseline	1-year	p-value
EQ5D5L VAS, Median [Q1;Q3]	62.5 [50;80]	70 [65;80]	0.067	70 [50;70]	65 [50;70]	0.810	65 [50;77.5]	65 [50;77.5]	0.850	75 [68.5;82.5]	70 [56.25;82.5]	0.285
KBILD score, Median [Q1;Q3]	62.2 [53.22;73.7]	62.3 [54.32;73.7]	0.433	61 [53.5;75.2]	61 [51;75.2]	0.834	62.05 [57.47;58.95]	49.75 [48.78;58.95]	0.125	58.1 [53.38;69.08]	54.75 [51.77;69.08]	0.67
GERDQ, Median [Q1;Q3]	6 [4;7;7]	6 [6;7]	0.370	6 [6;6]	6 [6;6]	0.833	6 [6;7]	4.5 [2.5;7]	0.371	6 [5.25;8.75]	7.5 [6;8.75]	0.247
GAD7, Median [Q1;Q3]	1 [0;5]	1 [0;5]	0.156	4 [1;12]	3 [2;12]	0.400	0 [0;2]	0 [0;2]	1.000	3.5 [0.25;10]	5 [2;10]	0.305
BECK, Median [Q1;Q3]	6.5 [2;11.5]	7.5 [1.75;11.5]	0.172	7 [5;19]	10 [3;19]	0.360	5.5 [3;12.75]	11.5 [8.25;12.75]	0.174	7.5 [2.5;16]	9 [4.25;16]	0.482
FOSQ, Median [Q1;Q3]	19.7 [18.78;20]	19.83 [18.94;20]	0.255	19.4 [18.5;20]	19.67 [13.67;20]	0.441	20 [18.23;19.58]	18.97 [17.08;19.58]	0.181	18.55 [17.55;20]	19.48 [17.33;20]	0.683
ESS, Median [Q1;Q3]	8.5 [4.75;8]	5.5 [4;8]	0.01	8 [4;8]	6 [3;8]	0.181	4.5 [3;11.5]	7.5 [3.5;11.5]	0.586	9 [5.5;8.75]	6 [3.5;8.75]	0.342

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; SBD: sleep-disordered breathing; ESS: Epworth sleepiness scale

Supplemental table 2. Sleep treatment side effects

	1 month N=26	1 year N=29
Nasal congestion, N (%):	1 (3.85%)	3 (10.3%)
Air leak, N (%):	1 (3.85%)	3 (10.3%)
Skin problems, N (%):	0 (0.00%)	1 (3.45%)
Dry mouth, N (%):	6 (23.1%)	8 (27.6%)
Noise, N (%):	2 (7.69%)	2 (6.90%)
Conjunctivitis, N (%):	0 (0.00%)	3 (10.3%)
Headache, N (%):	0 (0.00%)	1 (3.45%)
Insomnia, N (%):	0 (0.00%)	2 (6.90%)
Heat, N (%):	1 (3.85%)	3 (10.3%)
Abdominothoracic discomfort, N (%):	0 (0.00%)	1 (3.45%)

Supplemental table 3. Patient satisfaction

Are you satisfied with the sleep follow-up conducted? N (%):					
Partially					
Yes					
Has access to healthcare professionals and information been easy? N (%):					
Partially					
No					
Yes					
Did you feel secure regarding the confidentiality of your data? N (%):					
No					
Partially					
Yes					
Have you been treated respectfully and kindly? N (%):					
No					
Partially					
Yes					
Did you feel safe during the sleep study? N (%):					
No					
Partially					
Yes					
Would you consider doing the sleep study again or would you recommend it to others? N (%):					
No					
Partially					
Yes					
Satisfaction level (minimum 0-10 maximum)					
Median [Q1;Q3]					

OSA: obstructive sleep apnea; CSA: central sleep apnea; SSH: sleep sustained hypoxemia; SBD: sleep-disordered breathing

5. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta tesis se resumen a continuación. Los pacientes con FPI presentan una elevada prevalencia de diferentes tipos de TRS subclínicos. Los TRS podrían presentar una relación bidireccional con la FPI a través de la función pulmonar en decúbito supino y vías metabólicas inflamatorias, oxidativas y pro-fibróticas. Por otro lado, los pacientes presentan buena adherencia al tratamiento personalizado de los TRS mediante CPAP y/o oxígeno suplementario. Tras un año de tratamiento de los TRS en algunos grupos se aprecia una disminución de marcadores serológicos pro-fibróticos. Los TRS pueden progresar en el tiempo por lo que debería considerarse su re-evaluación periódica. Finalmente, el estudio y tratamiento de los TRS tiene una alta satisfacción por parte de los pacientes.

Para evaluar las hipótesis de esta tesis se han realizado tres estudios. En síntesis, el primer estudio (250) analiza las características de una cohorte retrospectiva de pacientes con FPI, así como el impacto de las comorbilidades y los tratamientos en la práctica clínica diaria. El segundo estudio (251) se centra en el estudio sistemático del sueño, describir sus características y explorar mecanismos de que interrelacionan los TRS y la FPI. El tercer estudio (252) aborda el impacto del tratamiento de los TRS en términos de progresión de la FPI, cambios en mediadores biológicos y en la calidad de vida, así como el cambio de los TRS en el seguimiento y la adherencia al tratamiento de los TRS.

A continuación, presentamos la discusión conjunta de los tres estudios

Prevalencia de los TRS

En la práctica clínica habitual, el estudio de TRS se realiza bajo sospecha clínica (síntomatología asociada o existencia de poliglobulia sin desaturación al esfuerzo ni otra posible causa). Sin embargo, algunos estudios de investigación han incluido el estudio sistemático de TRS en la valoración de posibles comorbilidades de pacientes con fibrosis pulmonar teniendo en cuenta el potencial impacto negativo de estos trastornos en la calidad de vida e incluso la propia enfermedad pulmonar (66, 189, 222, 223, 232, 244). En función del tipo de estudio, la prevalencia de esta comorbilidad es muy variable (76% vs 25%) (76, 227, 253). La AOS es prácticamente el único TRS del sueño evaluado en estudios previos en pacientes con FPI. Dependiendo del estudio y la metodología utilizada, los diferentes estudios presentan gran variabilidad de AOS en FPI (217, 220-223, 229, 234). Al comparar el diagnóstico de los TRS en nuestro propio centro, identificamos en la cohorte retrospectiva

(estudio del sueño basado en la sospecha clínica) una prevalencia de TRS del 15% (11% AOS, 4% HSS). Mientras que, en la cohorte prospectiva con un estudio sistemático del sueño, la prevalencia fue del 70% (36% de AOS, 22% de ACS y 12% de HSS)

No se registró ningún paciente con ACS en la cohorte retrospectiva. Las características diferenciales epidemiológicas entre ambas cohortes fueron principalmente la edad, siendo la edad media mayor en la cohorte prospectiva (69 vs. 73, respectivamente), y el género, con mayor porcentaje de mujeres (19 vs. 28%), pero no se identificaron diferencias que pudieran considerarse factor predisponente para TRS en la cohorte prospectiva. Por lo tanto, la prevalencia de AOS y otros TRS es elevada en FPI, y puede existir incluso en pacientes que no presentan el fenotipo típico ni síntomas guía asociados.

La ausencia de sintomatología de los TRS tanto en nuestros datos como en otros estudios hace poco útiles los cuestionarios de despistaje de TRS (220, 222, 223). En nuestra serie, la falta de impacto en el FOSQ y escala de somnolencia de Epworth es consistente con la ausencia de sintomatología del sueño a pesar de la existencia de AOS o ACS. Lo cual enfatiza la falta de valor de los síntomas para la detección. Por todo ello, los cuestionarios como método de despistaje de los TRS en pacientes con FPI son de escasa utilidad (217, 220). Es posible que el potencial impacto de los TRS en la calidad de vida se pueda ver diluida por el bien establecido y rotundo impacto del diagnóstico de la FPI. De forma similar, los cuestionarios de síntomas de sueño tampoco son útiles en otras enfermedades graves como el cáncer o individuos convivientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (224-226).

El sistema de estudio del sueño en los pacientes con FPI es otro punto de debate fuera de los objetivos de la presente tesis doctoral. Sin embargo, y analizando las opciones de cara a futuros estudios, la mayoría de los estudios se han realizado mediante PSG (217, 218, 220-223). Otros estudios, por recursos y disponibilidad tanto técnica como de tiempo, han utilizado sistemas simplificados como la PR (230, 231), PR simplificada (232) e incluso un estudio ha utilizado pulsioximetría nocturna (78). El debate es relevante dado que es necesario ponderar la necesidad del estudio sistemático del sueño respecto a los recursos sanitarios disponibles, especialmente, si se pretende garantizar tanto la accesibilidad como la equidad para todos los pacientes en las diferentes regiones y países. En este contexto, hay que tener también en consideración otros TRS como la ACS en FPI, en los que el método recomendado de estudio es la PSG (242, 251). Una opción es que una vez se hayan establecido los diversos fenotipos

de TRS en la FPI el estudio del sueño podría realizarse, o al menos su despistaje, mediante sistemas simplificados para impulsar su implementación. No obstante, ningún estudio hasta la fecha ha correlacionado la PSG en estos pacientes con PR, o incluso con pulsioximetrías de despistaje, tal como se realiza en el despistaje de TRS en otras enfermedades como por ejemplo la obesidad mórbida (172). Por lo tanto, el debate sigue abierto pendiente que nuevos estudios que aborden como realizar el estudio de una forma precisa pero eficiente, a la vez que viable tanto por recursos materiales como en tiempo.

En conclusión, y como otros autores han defendido previamente (219, 220, 222, 232), el estudio del sueño en FPI debería ser sistemático al tener una presentación clínica anodina y ser paucisintomática. Especialmente teniendo en cuenta la ventana de oportunidad terapéutica implícita.

Tipos de TRS en pacientes con FPI

El estudio prospectivo de TRS identificó 58% de apneas moderadas-severas y un 12% de HSS. Sin embargo, del 58% de apneas moderadas-severas un 22% tuvieron un predominio de eventos centrales. Por lo que los diferentes tipos TRS se compusieron de AOS en un 36%, ACS en un 22% e HSS en un 12%. La prevalencia de la ACS del 22% es llamativa. Especialmente cuando el otro único artículo en FPI que reporta ACS, identificó un 9% y lo describe como un porcentaje elevado y significativo (242). La ACS es una entidad apenas descrita en paciente con FPI. Dos motivos serían los principales responsables de la detección de un elevado porcentaje de ACS en nuestro estudio. El primero, presentar ACS ha sido criterio de exclusión en algún estudio en FPI (189). El segundo y más general es que la codificación de las hipopneas en obstructivas, mixtas y centrales, presenta un alto consumo de recursos y es excepcional en los estudios de sueño (231). Al mismo tiempo, es importante recordar que las hipopneas son el evento predominante de los TRS en FPI (219-221). Por lo tanto, al ser uno de nuestros objetivos principales la caracterización de los diferentes tipos de TRS en FPI decidimos codificar las hipopneas. Esto podría explicar que no haya sido previamente identificado, o al menos no en el porcentaje que según nuestros hallazgos parece estar presente.

No obstante, dentro de las causas de apneas y sobre todo de las apneas centrales hay que considerar otras enfermedades como enfermedad cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad neurológica, neuromuscular o la ACS inducida farmacológicamente como por ejemplo

mediante el uso de benzodiacepinas u opioides (196). En nuestra serie (251), en una minoría de casos se identificaron patrones de respiración periódica entre los cuales se incluyeron tres pacientes con enfermedad cardíaca. Un paciente presentó hipoventilación, el cual en la revisión del caso se asoció al tratamiento crónico con opioides para el control del dolor. Es por ello, que nunca se debe olvidar realizar una evaluación completa del paciente, dado que además de la FPI, el paciente puede presentar otras comorbilidades y tratamientos que puedan inducir diferentes tipos de TRS. La propia patología respiratoria que padecen los pacientes con FPI podría ser la inductora de estas hipopneas centrales. La inestabilidad del centro de control respiratorio presente en pacientes con patología respiratoria crónica es otro de los mecanismos que puede producir apneas e hipopneas centrales, asociadas a una hiperventilación crónica con un alto impulso respiratorio (195, 254). El aumento de la ganancia de circuito (*high loop gain*) y la disminución de la PaCO_2 son los principales responsables de la inestabilidad del centro de control respiratorio en la ACS (194, 255). Es por lo tanto un delicado equilibrio de la quimiosensibilidad del centro respiratorio (PaCO_2), la ventilación pulmonar y la circulación sanguínea, que aumentan o disminuyen el volumen minuto produciendo hiperpneas o apneas/hipopneas. Además, la estimulación de HIF debida a la hipoxia también puede producir inestabilidad del centro respiratorio, principalmente mediante la estimulación del cuerpo carotideo y reflejo quimio-sensorial (160). En esta línea, la ACS también ha sido reportada en pacientes con otras enfermedades respiratorias como la HAP o la enfermedad tromboembólica crónica (256).

Respecto a la hipoxia durante el sueño, hemos identificado dos patrones diferenciados. Aquellas asociadas a apneas e hipopneas, las cuales habían sido ampliamente descritas en estudios previos, y la más escasamente descrita HSS. Ambas presentan una fisiopatología diferente, tanto en el mecanismo etiopatogénico como en la activación de diferentes vías metabólicas.

En nuestra cohorte, la HSS no asociada a apneas-hipopneas presentó una prevalencia del 12%. En el momento del diseño de los estudios, el estudio de la HSS había sido reportada en los estudios del sueño en FPI únicamente por *Bosi et al.* (222) con una prevalencia del 3% (1 de 35 pacientes). Posteriormente a la publicación de nuestro segundo estudio (251), *Myall et al.* (232) en un estudio con pacientes con FPI reportó una prevalencia del 7% de HSS (7 de 102 pacientes). Lo primero a destacar en la metodología de estos 2 estudios y el nuestro, es que el de *Bosi et al.* (222) presentó el menor tamaño muestral teniendo un mayor papel la variabilidad

de la muestra. Por otro lado, para la codificación de la hipoxia nocturna en nuestro estudio utilizamos el criterio definido por ICSD-3 de la AASM (168). Definido por un descenso de la saturación sanguínea igual o mayor a 88% durante un tiempo mayor a 5 minutos. Es el mismo criterio que utilizó *Bosi et al.* (222), el cual es mucho más permisivo que el utilizado por *Myall et al.* (232) requiriendo estar al menos el 10% del tiempo de sueño con una saturación de oxígeno inferior al 90%. Por lo tanto, podríamos tener una prevalencia muy similar en nuestro estudio y el de *Myall et al.* (232) si se utilizaran los mismos criterios.

Sin embargo, para el diagnóstico de HSS de la actual clasificación ICSD-3 (168) se requiere además de un descenso de la saturación sanguínea, la ausencia de elevación de CO₂ medido por gasometría o por capnografía transcutánea durante el sueño. En caso de hipercapnia no se consideraría HSS, sino un trastorno de hipoventilación. A diferencia de otros estudios en que no fue evaluado (222, 232), en nuestro estudio realizamos tanto capnografía durante el sueño como una gasometría al despertar.

En nuestra serie los pacientes que presentaron HSS tenían una FVC, capacidad pulmonar total (TLC) y especialmente una capacidad vital (VC) en supino más baja que el resto de los pacientes, sugiriendo que el mecanismo por el que se produce la hipoxemia sostenida nocturna está en relación a ello.

La hipoxia nocturna intermitente asociada a apneas e hipopneas en nuestra cohorte se identificó en el 59% de los pacientes con apnea-hipopnea moderada-severa, correspondiendo a un 34% de todos los pacientes. Los estudios con un análisis similar reportaron 23% (222) y 13% (232). La diferencia especialmente respecto a *Myall et al.* (232) podría explicarse debido a dos razones metodológicas. El primero sería el uso de la PR simplificada para estudiar el sueño, un método que no permite excluir los periodos de vigilia. El segundo, la diferencia de criterios de hipoxia nocturna previamente mencionado, al ser el criterio de *Myall et al.* (232) considerablemente más restrictivo que el utilizado por nosotros y *Bosi et al.* (222).

El impacto del AOS en la calidad de vida de pacientes con FPI ha sido previamente establecido por diversos autores (218, 236, 257, 258), incluso se ha descrito un empeoramiento cognitivo en pacientes con FPI que presentan TRS (229). No obstante, en nuestro estudio (251) no encontramos diferencias significativas medidas por los cuestionarios EQ-5D-5L, K-BILD y

FOSQ ni los grupos con TRS respecto al que no presentaba TRS, ni tampoco entre los diferentes grupos de TRS.

En conclusión, en los pacientes con FPI los TRS del sueño incluyen diferentes entidades como la AOS y ACS, con o sin hipoxia intermitente asociada, además de HSS. La distinta metodología utilizada en los estudios, tanto en el dispositivo de estudio como en los criterios clasificatorios, podrían explicar las diferencias reportadas. Cabe destacar que nuestro estudio se realizó mediante PSG completa y capnografía, lo que permite una caracterización de los diferentes TRS mucho más precisa.

Mecanismos de interacción de la FPI y los TRS

Para profundizar en la comprensión de los diferentes mecanismos fisiopatológicos que interrelaciona la FPI y los TRS, se identificaron tres diferencias fundamentales respecto a la metodología de estudios previos similares (217, 218, 220-223, 244, 245, 257). La primera es la codificación de las hipopneas en obstructivas y centrales. La segunda, fue la codificación de los TRS en AOS, ACS e HSS. Un enfoque más fisiológico respecto a otros autores con una clasificación de AOS respecto no AOS, o incluso los más recientes en que se subdividía AOS con hipoxia, AOS sin hipoxia e hipoxia relacionada con el sueño sin AOS (222, 232). El tercer punto es la diferencia entre la hipoxia sostenida y la intermitente, dado que tiene mecanismos etiopatogénicos diferentes y producen una respuesta fisiológica diferente.

Empezando con el análisis de los mecanismos por los cuales la FPI podría influir en la presencia de TRS, el elevado IMC es uno de los factores con una mayor asociación a los TRS en la población general (259). Sin embargo, en pacientes con FPI la correlación entre IMC y IAH es muy variable (217, 220-223, 257). Además, la prevalencia reportada del AOS en pacientes con EPID es considerablemente mayor que la reportada en la población general emparejada por IMC (227). En este punto es donde la diferencia entre AOS y ACS podría explicar la variabilidad en resultados previos. En nuestra cohorte (251), los pacientes con AOS son los que presentan un mayor IMC y un mayor diámetro de la cintura que otros grupos. Ello sugiere que el sobrepeso tiene un papel, al menos en parte, en los eventos genuinamente obstructivos. No obstante, como otros autores han destacado (227) no explicaría la elevada prevalencia de TRS en pacientes con FPI y debemos explorar otros mecanismos en este tipo de pacientes. El aumento en la tendencia al colapso de las vías respiratorias superiores, causado por una

disminución en la tracción traqueal caudal secundaria a una disminución restrictiva progresiva del volumen pulmonar, ha sido otro de los mecanismos propuestos en la FPI (260, 261). En esta línea, en nuestra serie el índice AGE/RAGEs, el cual se ha relacionado con la progresión de la fibrosis pulmonar (61, 262), presentó una correlación negativa con la función pulmonar en la FVC, TLC y DLCO. Sin embargo, la correlación más intensa del índice AGE/RAGEs fue con la VC en decúbito supino. Mientras que, a su vez, el índice AGE/RAGEs presentó una correlación negativa con el índice central y no con el IAH o el índice obstructivo. Ello podría explicar el elevado porcentaje de ACS en estos pacientes. Por otro lado, la función pulmonar en supino, la fisiológica del sueño, se muestra disminuida respecto a la posición pulmonar en sedestación (263). Por ello, la función pulmonar en decúbito supino podría llegar a considerarse como un marcador prematuro de TRS en pacientes con estados iniciales de una enfermedad restrictiva pulmonar como la FPI. Todo ello sugiere que la relación de la FPI con los TRS puede estar incluso presente desde etapas iniciales en las que la función pulmonar en sedestación esta preservada.

Respecto al grupo de HSS, destaca por ser el grupo con unos volúmenes pulmonares menores tanto en la medición por espirometría forzada como por pletismografía. Además, a pesar de tener un menor valor de los volúmenes pulmonares tanto en el la medida absoluta en mililitros como en porcentaje respecto al valor de referencia, el grupo con HSS fue el grupo con mayor caída absoluta y relativa al medirse la función pulmonar en supino. El único paciente identificado por *Bosi et al.* (222) con HSS tenía una menor FVC que la media de los otros grupos. Sin embargo, esta menor capacidad pulmonar en el grupo de HSS no fue identificada en el estudio de *Myall et al.* (232). Ninguno de los dos estudios reportó el volumen pulmonar total ni evaluó la función pulmonar en decúbito supino. De la misma forma, la mayor hipoxemia diurna y requerimiento de oxígeno al esfuerzo en el grupo de HSS detectada en nuestra cohorte tampoco fue confirmado en otras series (232). En nuestra cohorte, los pacientes con HSS presentaron la mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, lo cual podría tener una mayor relación con el estadio más grave de la enfermedad (223, 228, 244, 245). Todo ello, de forma individual o en conjunto, podría explicar el impacto de la fibrosis pulmonar en la presencia de los TRS.

A continuación, analizaremos diferentes mecanismos desde los cuales los TRS pueden influir en la FPI. Los TRS podrían actuar como un factor agravante de la fibrosis pulmonar mediante diversos mecanismos entre los que se encuentran el estrés oxidativo relacionado con la hipoxia

intermitente, micro-lesiones pulmonares por tracción secundarias al estiramiento mecánico recurrente y la micro aspiración repetitiva del reflujo gastroesofágico (264).

Los ciclos recurrentes de desaturación y re-oxigenación pueden producir lesiones por reperfusión hipóxica generando ROS (265, 266). Y a su vez, a través de la producción del TGF- β y otras citocinas pro-fibróticas se puede generar la activación de miofibroblastos y producir respuestas fibrogénicas en lesiones pulmonares (267). En un modelo animal de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, la hipoxemia intermitente aumentó la deposición de colágeno a nivel tisular en el pulmón mediante la activación de vías oxidativas e inflamatorias, dando como resultado un pulmón con menor compliancia (268). En este sentido y pasando a estudios en humanos, la hipoxia nocturna y el AOS se han relacionado con hallazgos de la EPID subclínica y elevación de marcadores sanguíneos tanto de daño y remodelación del epitelial alveolar como pro-fibróticos en el intersticio pulmonar (SP-A, SP-D, proteína C reactiva, MMP-7 y KL-6) (55, 237, 238). Estos resultados son consistentes con los nuestros que muestran una correlación de la hipoxemia nocturna con mediadores inflamatorios, oxidativos y pro-fibróticos (SP-D, tenascina C y LDH).

Los estiramientos mecánicos recurrentes con tracción pulmonar se han descrito como un mecanismo de daño al epitelio alveolar en pacientes con FPI (269). Por ello, sería plausible que en eventos de esfuerzos inspiratorios durante el sueño como los ocasionados por apneas y en menor medida por hipopneas del sueño, pudieran generar daño pulmonar. En modelos animales la inspiración resistida provocó lesiones pulmonares con inflamación (270) y fibrosis vía la inducción de MMP-9 y MMP-12 (271). Lo cual sería congruente con la correlación de MMP-7 con ODI encontrada en un estudio del AOS en pacientes con FPI (221). Todo ello, unido a nuestros propios hallazgos que reflejan una correlación del MMP-9 con AHI y ODI, hace suponer que al menos en parte los estiramientos mecánicos recurrentes en el sueño puedan tener un papel pro-inflamatorio y pro-fibrótico.

Respecto a las micro-aspiraciones reiterativas por reflujo gastroesofágico no encontramos ninguna evidencia en nuestros datos que puedan sustentarlo tanto por clínica o en el cuestionario Gerd-Q, como en la identificación de hernia de hiato por tomografía computarizada. No obstante, prácticamente la totalidad de los pacientes tenían prescritos inhibidores de la bomba de protones, y no se realizó ningún estudio endoscópico, manometría

esofágica ni medición del pH ambulatoria; lo cual limita la interpretación de este mecanismo (272).

En conclusión, hay diversos potenciales mecanismos bidireccionales de interacción de los TRS y la FPI, lo que se debería considerar en el tratamiento holístico de estos pacientes.

Tratamiento de los TRS

En cuanto al efecto del tratamiento mediante CPAP y/o oxígeno suplementario en la función pulmonar, mediadores biológicos y calidad de vida, cabe destacar que, a diferencia de la mayoría de estudios reportados previamente (189, 239, 240), todos los pacientes incluidos recibían tratamiento anti-fibrótico antes de iniciar el tratamiento los TRS.

La función pulmonar en nuestro estudio no presentó diferencias significativas tras un año ni en la evaluación global ni en el análisis por subgrupos. Tampoco se encontraron diferencias en la función pulmonar al comparar la cohorte retrospectiva con el estudio del sueño por sintomatología referida respecto a la prospectiva con el estudio del sueño sistemático. Los cambios en la función pulmonar no fueron evaluados previamente por otros estudios de FPI que trataban la TRS (189, 239, 240). *Myall et al.* (232) en un estudio en pacientes con FPI observacional, sin tratamiento de los TRS, no encontró diferencias en la función pulmonar al año del diagnóstico entre los que presentaron TRS y los que no. Por otro lado, dos estudios evaluaron el impacto del tratamiento con CPAP en la supervivencia de pacientes con AOS y FPI (189, 240). En ellos se encontró un aumento de la supervivencia según las curvas de Kaplan-Meier a partir de los dos años de tratamiento entre los pacientes que presentaron buen y mal cumplimiento. De la misma forma, podría ser que la función pulmonar requiera tiempos más largos de seguimiento para reflejar el impacto del tratamiento de los TRS. En nuestro análisis entre ambas cohortes tampoco se hallaron diferencias significativas en la mortalidad a 12 meses (9,2% cohorte retrospectiva vs. 4% cohorte prospectiva, $p=0,25$). Además del tiempo de seguimiento inferior a dos años, es posible que la ausencia de significancia se deba a una falta de potencia estadística. En el diseño del estudio con los escasos datos disponibles en la literatura en aquel momento respecto al impacto del tratamiento de los TRS en FPI, se estimó que para un estudio aleatorizado se requeriría un tamaño muestral de 586 pacientes (293 por grupo) para alcanzar diferencias significativas. Se consideró que debido al prácticamente inexistente conocimiento del impacto del tratamiento de los TRS en aquel momento no

justificaba un estudio de tal envergadura, y se optó por un estudio piloto que permitiera de entrada mejorar el conocimiento del potencial impacto de los TRS en los pacientes con FPI.

Por otro lado, los pacientes incluidos al diagnóstico de FPI con distintos tipos de TRS presentaron niveles más altos de mediadores serológicos oxidativos, inflamatorios y pro-fibróticos. Los cuales además tuvieron interesantes correlaciones con la hipoxia, apneas y función pulmonar, especialmente en decúbito supino. Estos resultados fueron consistentes con la bibliografía previa (55, 221, 237, 238, 251). En el tercer artículo (252) se evaluó el impacto en los mediadores tras un año de tratamiento de los TRS. El primer hallazgo a destacar fue que los niveles más altos de MMP-1 detectados al diagnóstico en los grupos AOS y ACS disminuyeron significativamente tras un año. Ambos grupos presentan eventos de apnea e hipopnea moderado o severos, es decir, 15 o más eventos por hora, los cuales se asocian a hipoxia intermitente con constantes ciclos recurrentes de desaturación y re-oxigenación (265, 266). La MMP-1 es una metaloproteasa pro-fibrótica sobre-expresada en paciente con FPI, la cual presenta una regulación positiva del HIF-1 en situaciones de hipoxia de las células epiteliales alveolares (59). Minoves *et al.* (210) en un reciente estudio utilizando un modelo celular estudiaron específicamente la respuesta del HIF-1 tanto en ciclos de hipoxia intermitente como en la hipoxia sostenida. Encontraron un aumento significativo del HIF-1 en la hipoxia intermitente pero no en la hipoxia sostenida. Estos hallazgos son congruentes con nuestros datos, en que en los grupos AOS y CSA el MMP-1 está inicialmente sobreexpresada y disminuye tras un año de tratamiento con CPAP y/o oxígeno. Por lo tanto, parece que al disminuir los ciclos de desaturación y re-oxigenación se podría influir en la vía metabólica de la generación de la MMP-1. Aunque prometedora, está por establecer si a largo plazo este abordaje terapéutico mediante la corrección de la hipoxia intermitente se traduce en una menor progresión de la fibrosis pulmonar.

No obstante, fuera de la vía metabólica de la MMP-1, la AOS y la ACS parecen involucrar diferentes vías metabólicas. La proteína C reactiva (PCR) disminuyó significativamente al año de tratamiento en los pacientes con AOS. Hallazgos similares se han reportado en pacientes con AOS sin enfermedad pulmonar intersticial (273). La PCR es un marcador inflamatorio asociado a un peor pronóstico en las EPIDs (274). Por ello, podría ser considerada en el futuro como otra vía metabólica diana en el tratamiento del AOS y la FPI.

Por otro lado, el SP-D presentó una tendencia al descenso ($p=0.07$) tras un año de tratamiento en pacientes con ACS. El SP-D es un mediador sanguíneo del tejido alveolar epitelial (275). Un mayor nivel de SP-D se ha asociado con un aumento del 111% en la tasa de riesgo de muerte en pacientes con FPI (276). Además, el SP-D puede ser regulado positivamente en situaciones de hipoxia aguda (aumento) y de forma negativa (disminución) en situaciones de hipoxia persistente (277).

Respecto al análisis del impacto del tratamiento de los TRS en la calidad de vida, estudios previos en pacientes con FPI y AOS encontraron una mejoría tras el tratamiento mediante CPAP (189, 239, 240). Sin embargo, en nuestra serie no se encontró ninguna diferencia significativa al año de tratamiento. Parece razonable asumir que el brote de la pandemia por COVID-19 a mitad del estudio influyó en la calidad de vida percibida debido al clima de incertidumbre y miedo que afectó sobre todo al inicio de la pandemia.

El hallazgo quizás con mayor relevancia de esta tesis doctoral, es la evidencia de aparición de los TRS durante el seguimiento de la FPI al año en casos que al diagnóstico no lo presentaban. En el momento del diseño del estudio se especuló que la progresión de la FPI podría provocar una progresión de los TRS, sobre todo correlacionada con una pérdida de la función pulmonar. Sin embargo, era una hipótesis teórica que nunca había sido explorada por ningún otro estudio, y con un tiempo relativamente corto de seguimiento para evidenciar cambios en los TRS. En nuestra cohorte un tercio de los pacientes sin TRS al inicio presentaron algún TRS en una nueva evaluación solo un año más tarde, por lo que se les inició tratamiento de los TRS según los criterios establecidos (252). Además, el 17% de los pacientes que en la evaluación inicial presentaron TRS con inicio de tratamiento, al re-evaluar el sueño al año con el tratamiento iniciado, requirieron inicio según nuestros criterios de O₂ nocturno en combinación con la CPAP iniciada en el año anterior, o inicio de CPAP en combinación con el oxígeno nocturno iniciado el año anterior. Se analizó si en los pacientes con un debut o aumento de las necesidades de tratamiento al año había habido una asociación con cambio de peso o empeoramiento de la función pulmonar sin encontrar asociaciones significativas. Destacar que el estudio no estaba diseñado ni dimensionado para encontrar estas asociaciones, por lo que debería evaluarse en estudios con un mayor tamaño muestral y diseñados para una evaluación específica.

En el caso de confirmarse en otras series la progresión de los TRS en el evolutivo, no sólo debería realizarse el estudio del sueño en el diagnóstico como múltiples autores han propuesto (220-222, 228, 229), sino que también debería realizarse periódicamente en el seguimiento. El enfoque podría ser similar, aunque con una periodicidad a determinar, al seguimiento periódico de la función pulmonar y la capacidad al esfuerzo mediante el test de marcha de los 6 minutos (2, 6, 278).

La aceptación y adherencia al tratamiento en nuestra serie es excelente, y bastante superior a la reportada por la mayoría de estudios previos. Respecto a la aceptación del tratamiento de los TRS, dos estudios similares en pacientes con FPI reportaron una tasa de abandono del tratamiento con CPAP dentro del primer mes entre el 8% y el 16% (239, 240). No obstante, *Papadogiannis et al.* (189) en un reciente estudio del tratamiento con CPAP en pacientes con FPI, y similar a nuestro estudio, no reportó ningún rechazo o interrupción de la CPAP en el primer mes. En cuanto al cumplimiento de la CPAP ninguno de los pacientes de nuestra serie registro uso menor de 5 horas por noche promedio. Esta adherencia contrasta con estudios previos en los que se reportó que entre el 33% y el 62% de los pacientes presentaron una baja adherencia (< 4 horas/noche) (189, 240). Similar a estudios previos, el principal efecto adverso reportado por nuestros pacientes fue la sequedad de boca. Analizando las diferencias con los estudios previos y las experiencias con los pacientes de primera mano, pensamos que la combinación de proporcionar información detallada sobre los TRS y su potencial impacto en la FPI, la personalización del tratamiento del TRS (CPAP y/o O₂ nocturno), junto a un seguimiento cercano combinado por las unidades de EPID y de sueño puede haber marcado la diferencia. Sin embargo, estos resultados requerirían ser validados en futuros estudios utilizando la misma aproximación metodológica con los pacientes. En conclusión, con un abordaje personalizado es posible obtener buena tolerancia y adherencia del tratamiento de los TRS en pacientes con FPI.

El estudio sistemático del sueño en pacientes con FPI ha sido recomendado por diversos autores como se ha detallado ampliamente en apartados anteriores (220-222, 228, 229). Hipotetizando respecto a las barreras para un estudio sistemático del sueño en pacientes con FPI, consideramos que se podría sintetizar en tres. La primera, la limitada evidencia del impacto de los TRS en pacientes con FPI. La segunda, el coste económico y la escasa disponibilidad de recursos para el estudio sistemático del sueño en un gran volumen de pacientes, especialmente si se realiza mediante PSG y/o PR. La tercera, la preocupación por el desgaste del paciente ante

la numerosa cantidad de pruebas diagnósticas y de seguimiento del paciente. La primera causa, justifica también el riesgo o esfuerzo / beneficio para las otras dos. En este sentido, creemos que la creciente evidencia en los últimos años, con estudios un diseño y resultados más robustos debería convencer a la comunidad médica de la importancia del estudio sistemático. La segunda, probablemente requiere un esfuerzo adicional aún no realizado, de identificar unos criterios y un método de estudio con bajo consumo de recursos, pero suficientemente sensible y preciso para el estudio sistemático. Respecto a la tercera causa, en oncología donde estos aspectos han sido más estudiados se utiliza el término “toxicidad temporal” para referirse a la carga de tiempo tanto directo como indirecto que implica el tratamiento y seguimiento oncológico (279). Debería tenerse en cuenta siempre en los estudios y tratamientos no solo los potenciales efectos adversos, sino también la toxicidad temporal, dado que en pacientes con enfermedades de mal pronóstico el tiempo es uno de los recursos más valiosos. En este sentido evaluamos la satisfacción y la experiencia del paciente (PREMs) respecto a la detección, el tratamiento y el seguimiento del sueño, las cuales tuvieron puntuaciones excelentes. Estas fueron similares a los resultados de otros estudios del sueño en población general (no EPID) (183). Sin embargo, la satisfacción y los PREMs no han sido previamente evaluados en otros estudios de TRS en pacientes con FPI por lo que no es posible comparar estos resultados (189, 239, 240).

En conclusión, nuestros hallazgos indican que el estudio del sueño, su tratamiento y seguimiento es percibido por los pacientes con buena aceptación y que no supone un desgaste o sobrecarga de visitas y procedimientos para el paciente. Además, la evaluación de la percepción ha sido en medio de la peor pandemia sanitaria de la era moderna, por lo que este aspecto no ha de ser un impedimento para proponer el estudio de sueño de forma sistemático en entornos ciertamente más favorables.

Limitaciones

- Tamaño muestral. El número de pacientes ha afectado tanto al análisis de la cohorte retrospectiva del primer artículo como la cohorte prospectiva en el segundo y tercer artículo. En el primer artículo, para un análisis de clústeres se suelen utilizar muestras superiores a 1000 pacientes, dado que cuanto mayor es la muestra mejor funciona el análisis estadístico de clústeres. En el segundo y tercer artículo, aunque con un tamaño muestral considerable para ser un estudio prospectivo en pacientes con FPI en un único centro, 50 pacientes son una limitación para los análisis de subgrupos y especialmente en el de menor tamaño (HSS).
- Cohorte retrospectiva. El uso de datos retrospectivo en la cohorte del primer estudio presenta una limitación implícita en la recogida de los datos y pruebas a realizar.
- Único centro. Pertenecer todos los pacientes a un único centro limita la validez externa debido a que puede haber tanto características propias en la población a estudio, como las características particulares de la institución con sus circuitos y procedimientos.
- FPI. La inclusión de únicamente paciente con FPI presenta una limitación en la validez externa del estudio, no siendo extrapolable los resultados a otros tipos de EPIDs fibrosantes. Los cuales deberán ser evaluados en un estudio que incluya otras EPID fibrosantes diferentes a la FPI.
- Pandemia SARS-CoV-2. El impacto de la pandemia a mitad del reclutamiento afectó al seguimiento asistencial de todos los pacientes. Lo cual, ha sido una limitación imprevisible y significativa respecto del manejo habitual de estos pacientes. Ello, indudablemente ha influido en la calidad de vida de los pacientes, a la calidad asistencial del seguimiento clínico habitual y que podría también haber influido en el pronóstico de los pacientes.

Fortalezas de los resultados

- Certeza y uniformidad en el diagnóstico y manejo de los pacientes incluidos. En estudios exploratorios, realizar el estudio prospectivo en un único centro, con un mismo equipo multidisciplinar diagnóstico-terapéutico, permite homogeneidad en el diagnóstico y manejo de los pacientes, lo que reduce la dispersión en la interpretación de los resultados.
- FPI. La inclusión únicamente de pacientes con FPI, excluyendo pacientes con otras EPID fibrosantes, aporta una elevada validez interna debido a la gran homogeneidad entre los pacientes en términos de características fisiopatológicas y pronóstico.
- Tratamiento antifibrótico. En estudios similares al tercer artículo, los pacientes no tenían, o sólo un pequeño subgrupo, tratamiento antifibrótico, lo cual implica resultados mixtos y no controlados, o solamente controlados en el análisis estadístico.
- Evaluación global del paciente. El estudio ha sido diseñado para obtener una evaluación integral del paciente tanto clínica y funcional tanto de la FPI como de los TRS, así como, evaluar las diferentes comorbilidades, mediadores de diversas vías metabólicas y la satisfacción del paciente. Estudios previos se han focalizado en uno o varios aspectos del paciente, pero ninguno en un abordaje tan multidimensional del problema. Todo ello se traduce en un estudio holístico del paciente estudiando prospectivamente los diversos aspectos de los TRS.
- Estudio de los diferentes TRS. La evaluación de diferentes TRS son otra notable fortaleza del estudio, ya que no excluye diferentes tipos de TRS como la ACS, sino que los diferencia y analiza por tipos de TRS. La mayoría de estudios previos se han centrado en la evaluación de la presencia de AOS, y los más recientes incluyen si este se acompañaba de hipoxemia relacionada con el sueño o no. No se ha evaluado previamente de forma específica la presencia de ACS, ni se ha diferenciado entre hipoxia sostenida e intermitente asociada al sueño.
- Personalizar el tratamiento de los TRS. El tratamiento de los TRS mediante CPAP y/o oxígeno nocturno suplementario es novedoso. Ningún estudio previo ha evaluado

Impacto clínico y biológico de los trastornos respiratorios del sueño en FPI

ambos tratamientos ni propuesto un algoritmo de decisión para la su elección, los escasos estudios existentes han utilizado CPAP o oxígeno nocturno.

- Impacto del tratamiento de los TRS en los mediadores sanguíneos. Aunque algunos estudios han evaluado algunos mediadores al diagnóstico, ningún estudio hasta la fecha ha evaluado el impacto del tratamiento de los TRS en los mediadores biológicos.
- Re-evaluación de los TRS. La re-evaluación al cabo de un año con la misma metodología ha provisto de un resultado que puede cambiar la interpretación de los trastornos del sueño al evidenciar en esta serie que los TRS progresan con el tiempo y pueden ser tributarios de un estudio periódico.

Perspectivas futuras

- Evaluar en otras series la prevalencia de TRS escasamente identificados hasta el momento como la ACS, hipoxia intermitente e hipoxia sostenida asociada al sueño en pacientes con FPI.
- Evaluar la validez de métodos simplificados para el diagnóstico de los TRS en la FPI, como pueden ser la PR domiciliaria. Así como si la pulsioximetría nocturna puede ser un método de despistaje de los TRS en EPID como lo es en otras enfermedades.
- Evaluar el impacto clínico y biológico del diagnóstico y el tratamiento de los TRS en pacientes con FPI a largo plazo.
- Evaluar el grado de hipoxia nocturna que produce un impacto clínico y requiere tratamiento. Actualmente diferentes estudios han utilizado diferentes criterios sin un estudio que evalúe las implicaciones de cada punto de corte.
- Evaluar si los pacientes con apneas leves y moderadas, y/o con hipoxia nocturna requieren tratamiento, y el tipo de abordaje terapéutico más apropiado.
- Evaluar si los conocimientos obtenidos de los TRS en pacientes con FPI son similares y extrapolables a pacientes con fibrosis pulmonar progresiva diferentes a la FPI.

6. CONCLUSIONES

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

1. Los trastornos respiratorios del sueño presentan una alta prevalencia, con frecuencia son asintomáticos y están infradiagnosticados e infratratados en la práctica clínica habitual.
2. Se identifican diferentes tipos de trastornos respiratorios del sueño incluyendo, la apnea obstructiva del sueño, la apnea central del sueño, ambas acompañadas o no de hipoxemia intermitente, y en tercer lugar la hipoxemia sostenida asociada al sueño.
3. La fibrosis pulmonar podría favorecer la existencia de trastornos respiratorios del sueño y, a su vez, éstos podrían modificar vías metabólicas relacionadas con el daño alveolo-intersticial.
4. El tratamiento individualizado de los trastornos respiratorios del sueño mediante CPAP y/o oxígeno suplementario durante el sueño tiene una buena tolerancia y una alta adherencia al tratamiento con un seguimiento especializado y conjunto entre unidades de enfermedades intersticiales y de sueño.
5. El tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño parece influir en una mejora en mediadores de vías metabólicas inflamatorias y pro-fibróticas del intersticio pulmonar y epitelio alveolar, pero no se ha podido comprobar un impacto en la progresión de la fibrosis pulmonar.
6. Los trastornos respiratorios del sueño pueden aparecer o empeorar durante el seguimiento de los pacientes. Por lo tanto, debería considerarse una evaluación periódica tanto de los pacientes sin trastornos respiratorios del sueño como de los pacientes con trastornos respiratorios del sueño que reciben tratamiento.
7. Los pacientes reportaron una alta satisfacción respecto al estudio y manejo de los trastornos respiratorios del sueño.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
2. 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.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
4. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021;22(1):197.
5. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernandez-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):263-9.
6. 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-e68.
7. Lee JH, Park HJ, Kim S, Kim YJ, Kim HC. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):54.
8. Alsomali H, Palmer E, Aujayeb A, Funston W. Early Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023;9(2):177-93.
9. Bermudo G, Roman-Rodriguez M, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases: never forget to think about it in primary care. *Expert Rev Respir Med*. 2024:1-7.
10. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, Sverzellati N, Piciocchi S, Cozzi D, et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance and perspectives. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164).
11. Bermudo G, Suarez-Cuartin G, Rivera-Ortega P, Rodriguez-Portal JA, Sauleda J, Nunez B, et al. Different Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Preserved Forced Vital Capacity. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):135-41.
12. Heukels P, Moor CC, von der Thusen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79-91.
13. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17074.
14. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-52.
15. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:157-79.
16. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2021;12:797292.
17. Zhang D, Newton CA. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest*. 2021;160(5):1764-73.
18. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., 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.
19. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):130.
20. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):52-9.

21. van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1419-25.
22. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1249-52.
23. Nogee LM, Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573-9.
24. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016;25(8):1457-67.
25. Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadija Z, Morbini P, Dore R, et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res*. 2014;15:43.
26. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet*. 2015;47(5):512-7.
27. Kannengiesser C, Borie R, Menard C, Reocreux M, Nitschke P, Gazal S, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;46(2):474-85.
28. Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, Mitchell DB, Rives L, Markin C, et al. Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(6):646-55.
29. Borie R, Tabeze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1721-31.
30. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1317-26.
31. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):729-37.
32. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One*. 2010;5(5):e10680.
33. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1710-20.
34. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):603-14.
35. Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):379-83.
36. Kc R, Shukla SD, Gautam SS, Hansbro PM, O'Toole RF. The role of environmental exposure to non-cigarette smoke in lung disease. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):39.
37. Pardo A, Selman M. The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(2):163-72.
38. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52.
39. Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):698-705.

40. Song M, Peng H, Guo W, Luo M, Duan W, Chen P, et al. Cigarette Smoke Extract Promotes Human Lung Myofibroblast Differentiation by the Induction of Endoplasmic Reticulum Stress. *Respiration*. 2019;98(4):347-56.
41. Shull JG, Pay MT, Lara Compte C, Olid M, Bermudo G, Portillo K, et al. Mapping IPF helps identify geographic regions at higher risk for disease development and potential triggers. *Respirology*. 2021;26(4):352-9.
42. Gandhi SA, Min B, Fazio JC, Johansson KA, Steinmaus C, Reynolds CJ, et al. The Impact of Occupational Exposures on the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2023.
43. Lipinski JH, Moore BB, O'Dwyer DN. The evolving role of the lung microbiome in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(4):L675-L82.
44. Meiners S, Eickelberg O, Konigshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J*. 2015;45(3):807-27.
45. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1161-72.
46. Selman M, Martinez FJ, Pardo A. Why Does an Aging Smoker's Lung Develop Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Not Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):279-85.
47. Yamada M. The Roles of MicroRNAs and Extracellular Vesicles in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(4):313-26.
48. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res*. 2015;165(1):48-60.
49. Chen Z, Li S, Subramaniam S, Shyy JY, Chien S. Epigenetic Regulation: A New Frontier for Biomedical Engineers. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19:195-219.
50. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol*. 1995;146(1):56-66.
51. Ornatowski W, Lu Q, Yegambaram M, Garcia AE, Zemskov EA, Maltepe E, et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol*. 2020;36:101679.
52. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol*. 2007;179(6):1311-23.
53. Goodwin AT, Jenkins G. Molecular Endotyping of Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2016;149(1):228-37.
54. Huang Y, Xie Y, Abel PW, Wei P, Plowman J, Toews ML, et al. TGF-beta1-induced miR-424 promotes pulmonary myofibroblast differentiation by targeting Slit2 protein expression. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114172.
55. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, et al. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011;105(6):939-45.
56. Craig VJ, Zhang L, Hagood JS, Owen CA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53(5):585-600.
57. Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, Markart P. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Matrix Biol*. 2018;68-69:404-21.
58. Domvri K, Organtzis I, Apostolopoulos A, Fouka E, Kontakiotis T, Papakosta D. Prognostic Value of Serum Biomarkers in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Relation to Disease Progression. *J Pers Med*. 2023;13(9).
59. Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2016;17:23.
60. Estany S, Vicens-Zygmunt V, Llatjos R, Montes A, Penin R, Escobar I, et al. Lung fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGFbeta1. *BMC Pulm Med*. 2014;14:120.

61. Machahua C, Montes-Worboys A, Llatjos R, Escobar I, Dorca J, Molina-Molina M, et al. Increased AGE-RAGE ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016;17(1):144.
62. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):810-6.
63. Castillo D, Sanchez-Font A, Pajares V, Franquet T, Llatjos R, Sansano I, et al. A Multidisciplinary Proposal for a Diagnostic Algorithm in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Transbronchial Cryobiopsy. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(2):99-105.
64. Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157).
65. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
66. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151425.
67. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153).
68. Cano-Jimenez E, Hernandez Gonzalez F, Peloche GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel).* 2018;6(3).
69. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1113-30.
70. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731.
71. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
72. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008;76(3):288-94.
73. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):657-63.
74. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9.
75. Lemmers JMJ, Vonk MC, van den Ende CHM. Patient-reported outcomes to assess dyspnoea in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a systematic literature review of measurement properties. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166).
76. Khor YH, Ng Y, Sweeney D, Ryerson CJ. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review. *Thorax.* 2021;76(12):1200-8.
77. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases.* 2014;2(12):828-34.
78. Margaritopoulos GA, Proklou A, Trachalaki A, Badenes Bonet D, Kokosi M, Kouranos V, et al. Overnight desaturation in interstitial lung diseases: links to pulmonary vasculopathy and mortality. *ERJ Open Res.* 2024;10(1).
79. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136-42.
80. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1322-31.

81. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-4.
82. Molina-Molina M. The relationship between gastro-oesophageal reflux and pulmonary fibrosis: a never-ending story. *Eur Respir J*. 2023;61(5).
83. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
84. Brown SW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(8):1041-51.
85. Wang H, Yang R, Jin J, Wang Z, Li W. Impact of concomitant idiopathic pulmonary fibrosis on prognosis in lung cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259784.
86. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-70.
87. Farjah F, Monsell SE, Smith-Bindman R, Gould MK, Banegas MP, Ramaprasan A, et al. Fleischner Society Guideline Recommendations for Incidentally Detected Pulmonary Nodules and the Probability of Lung Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(11):1226-35.
88. Choi SM, Lee J, Park YS, Cho YJ, Lee CH, Lee SM, et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 2014;87(4):287-93.
89. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Yonemori Y, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today*. 2011;41(7):914-21.
90. Karampitsakos T, Sampsonas F, Herazo-Maya JD, Tzouveleakis A. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: challenges in clinical practice. *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(5):416-26.
91. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):15-6.
92. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162(3):156-73.
93. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010;15(5):843-8.
94. 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(1):234-40.
95. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5.
96. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
97. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):153-7.
98. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Clinical Features and Management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:167-77.
99. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, 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.

100. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-53.
101. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41.
102. King TE, Jr., 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.
103. Azuma A. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(3):301-10.
104. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146).
105. 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.
106. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60-8.
107. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-45.
108. Shaw J, Marshall T, Morris H, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic pulmonary fibrosis: a holistic approach to disease management in the antifibrotic age. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4700-7.
109. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2022;8(1).
110. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res*. 2021;22(1):109.
111. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient: Addressing Key Questions. *Chest*. 2015;148(1):242-52.
112. Wijsenbeek MS, Bonella F, Orsatti L, Russell AM, Valenzuela C, Wuyts WA, et al. Communicating with patients with idiopathic pulmonary fibrosis: can we do it better? *ERJ Open Res*. 2022;8(1).
113. Moor CC, Wijsenbeek MS, Balestro E, Biondini D, Bondue B, Cottin V, et al. Gaps in care of patients living with pulmonary fibrosis: a joint patient and expert statement on the results of a Europe-wide survey. *ERJ Open Res*. 2019;5(4).
114. Chianese M, Screm G, Salton F, Confalonieri P, Trotta L, Barbieri M, et al. Pirfenidone and Nintedanib in Pulmonary Fibrosis: Lights and Shadows. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(6).
115. Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2019;53(12):1238-48.
116. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(7):857-65.
117. Iommi M, Gonnelli F, Bonifazi M, Faragalli A, Mei F, Pompili M, et al. Understanding Patterns of Adherence to Antifibrotic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Insights from an Italian Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2024;13(9).
118. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017;129:24-30.
119. Salisbury ML, Wijsenbeek MS. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2021;42(2):275-85.

120. Wu Z, Spencer LG, Banya W, Westoby J, Tudor VA, Rivera-Ortega P, et al. Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH): a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover trial. *Lancet Respir Med*. 2024.
121. Fletcher SV, Jones MG, Renzoni EA, Parfrey H, Hoyles RK, Spinks K, et al. Safety and tolerability of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. *ERJ Open Res*. 2018;4(4).
122. Russell AM, Olive S, Lines S, Murphy A, Hocking J, Newell K, et al. Contemporary challenges for specialist nursing in interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2018;14(1):36-41.
123. Sinclair C, Auret KA, Evans SF, Williamson F, Dormer S, Wilkinson A, et al. Advance care planning uptake among patients with severe lung disease: a randomised patient preference trial of a nurse-led, facilitated advance care planning intervention. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013415.
124. Moor CC, Mostard RLM, Grutters JC, Bresser P, Aerts J, Chavannes NH, et al. Home Monitoring in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):393-401.
125. Marcoux V, Wang M, Burgoyne SJ, Fell CD, Ryerson CJ, Sajobi TT, et al. Mobile Health Monitoring in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(10):1327-9.
126. Stanzola AA, Salzano A, D'Angelo R, Marra AM, Gallotti L, D'Assante R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis telemedicine management during COVID-19 outbreak. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):689-93.
127. Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, Sambataro G, Palmucci S, Vancheri C. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:6-11.
128. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD006322.
129. Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of rehabilitation and reactivation: interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration*. 2015;89(2):89-99.
130. McDonald CF. Exercise desaturation and oxygen therapy in ILD and COPD: Similarities, differences and therapeutic relevance. *Respirology*. 2018;23(4):350-1.
131. Troy LK, Young IH, Lau EM, Corte TJ. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21(6):1005-14.
132. 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.
133. Jacobs SS, Lederer DJ, Garvey CM, Hernandez C, Lindell KO, McLaughlin S, et al. Optimizing Home Oxygen Therapy. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(12):1369-81.
134. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, 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-e41.
135. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70 Suppl 1:i1-43.
136. Awano N, Jo T, Yasunaga H, Inomata M, Kuse N, Tone M, et al. Body mass index and in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2021;7(2).
137. Yoon HY, Kim H, Bae Y, Song JW. Body mass index is associated with clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):11921.
138. He M, Yang T, Zhou J, Wang R, Li X. A real-world study of antifibrotic drugs-related adverse events based on the United States food and drug administration adverse event reporting system and VigAccess databases. *Front Pharmacol*. 2024;15:1310286.

139. Rudilla D, Beceiro MJ, Alonso T, Oliver A, Soriano J, Valenzuela C, et al. Psychological Profile of Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):191-3.
140. Glaspole IN, Watson AL, Allan H, Chapman S, Cooper WA, Corte TJ, et al. Determinants and outcomes of prolonged anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
141. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Kourtidou S, Bouros E, Tzilas V, Katsaras M, et al. Impact of Depression on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:29.
142. van Jaarsveld MF, Gwyther L. A systematic review of literature to evaluate the burden of physical and psychological symptoms and palliative care in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2019;25(1).
143. Kalluri M, Luppi F, Ferrara G. What Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Caregivers Want: Filling the Gaps With Patient Reported Outcomes and Experience Measures. *Am J Med*. 2020;133(3):281-9.
144. Bramhill C, Langan D, Mulryan H, Eustace-Cook J, Russell AM, Brady AM. A scoping review of the unmet needs of patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *PLoS One*. 2024;19(2):e0297832.
145. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
146. Mediano O, Gonzalez Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Alvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernandez A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):52-68.
147. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Barbe F, Gozal D, Agusti A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):456-64.
148. Randerath WJ, Herkenrath S, Treml M, Grote L, Hedner J, Bonsignore MR, et al. Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification. *ERJ Open Res*. 2021;7(1).
149. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.
150. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
151. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
152. Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev*. 2004;5(3):171-2.
153. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164).
154. Alterki A, Abu-Farha M, Al Shawaf E, Al-Mulla F, Abubaker J. Investigating the Relationship between Obstructive Sleep Apnoea, Inflammation and Cardio-Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
155. Teng AY, Won C. Implications of OSA on Work and Work Disability Including Drivers. *Clin Chest Med*. 2012;33(4):731-44.
156. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
157. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-28.
158. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266-74.

159. Prabhakar NR. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(5):1986-94.
160. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967-1003.
161. Meliante PG, Zoccali F, Cascone F, Di Stefano V, Greco A, de Vincentiis M, et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6).
162. Arnaud C, Bochaton T, Pepin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-8.
163. Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11(0 11):S287-96.
164. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):287-97.
165. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, et al. Therapeutic decision-making for sleep apnea and hypopnea syndrome using home respiratory polygraphy: a large multicentric study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):964-71.
166. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, de la Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181-90.
167. El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(1):E25-51.
168. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
169. Randerath W, Baillieu S, Tamisier R. Central sleep apnoea: not just one phenotype. *Eur Respir Rev*. 2024;33(171).
170. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
171. Sanchez-Quiroga MA, Corral J, Gomez-de-Terreros FJ, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz MI, Cabello M, et al. Primary Care Physicians Can Comprehensively Manage Patients with Sleep Apnea. A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):648-56.
172. Gasá M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Embid C, Vilarrasa N, et al. Optimizing screening of severe obstructive sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(4):539-46.
173. Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, Conti G, Bonsignore MR. Treatment options in obstructive sleep apnea. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):971-8.
174. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.
175. Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(3):143-56.
176. Berry RB. Retrospective: When Were Oronasal Masks First Used to Treat Obstructive Sleep Apnea? *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):523-4.
177. Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR, et al. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):677-83.

178. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):656-64.
179. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):939-43.
180. Masa JF, Jimenez A, Duran J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1218-24.
181. Lloberes P, Ballester E, Montserrat JM, Botifoll E, Ramirez A, Reolid A, et al. Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 Pt 1):1755-8.
182. Molina M, Hernandez L, Duran J, Farre R, Rubio R, Navajas D, et al. [Protocol to evaluate automatic continuous positive airway pressure. Assessment of the usefulness of the Autoset-T device to determine optimal pressure for treating sleep apnea/hypopnea syndrome]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(3):118-25.
183. Bordas-Martinez J, Salord N, Fontanilles E, Prado E, Calvo M, Carmezim J, et al. Telemedicine home CPAP titration and follow-up in the COVID-19 scenario. *ERJ Open Res*. 2022;8(4).
184. Babbin SF, Velicer WF, Aloia MS, Kushida CA. Identifying Longitudinal Patterns for Individuals and Subgroups: An Example with Adherence to Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Multivariate Behav Res*. 2015;50(1):91-108.
185. Catcheside PG. Predictors of continuous positive airway pressure adherence. *F1000 Med Rep*. 2010;2.
186. Van Ryswyk E, Anderson CS, Antic NA, Barbe F, Bittencourt L, Freed R, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep*. 2019;42(10).
187. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-9.
188. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.
189. Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Mauroudi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):533-44.
190. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-8.
191. Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116(1):3-12.
192. Xie A, Teodorescu M, Pegelow DF, Teodorescu MC, Gong Y, Fedie JE, et al. Effects of stabilizing or increasing respiratory motor outputs on obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;115(1):22-33.
193. Xie A, Bedekar A, Skatrud JB, Teodorescu M, Gong Y, Dempsey JA. The heterogeneity of obstructive sleep apnea (predominant obstructive vs pure obstructive apnea). *Sleep*. 2011;34(6):745-50.
194. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131(2):595-607.
195. Hernandez AB, Patil SP. Pathophysiology of central sleep apneas. *Sleep Breath*. 2016;20(2):467-82.
196. Baillieul S, Revol B, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pepin JL. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(6):545-57.

197. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2025-33.
198. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraix MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1989;111(10):777-82.
199. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, Sasayama S. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels*. 2016;31(2):165-72.
200. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest*. 2014;146(2):514-23.
201. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105.
202. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, Khayat R. SERVE-HF: More Questions Than Answers. *Chest*. 2016;149(4):900-4.
203. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):873-81.
204. Duchna HW. [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie*. 2006;60(9):568-75.
205. Korbecki J, Siminska D, Gassowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, et al. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-kappaB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
206. Nakayama K, Kataoka N. Regulation of Gene Expression under Hypoxic Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13).
207. West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1965-71.
208. Miao ZF, Zhao TT, Wang ZN, Xu YY, Mao XY, Wu JH, et al. Influence of different hypoxia models on metastatic potential of SGC-7901 gastric cancer cells. *Tumour Biol*. 2014;35(7):6801-8.
209. Hsieh CH, Lee CH, Liang JA, Yu CY, Shyu WC. Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity. *Oncol Rep*. 2010;24(6):1629-36.
210. Minoves M, Hazane-Puch F, Moriondo G, Boutin-Paradis A, Lemarie E, Pepin JL, et al. Differential Impact of Intermittent vs. Sustained Hypoxia on HIF-1, VEGF and Proliferation of HepG2 Cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
211. Zeineddine S, Rowley JA, Chowdhuri S. Oxygen Therapy in Sleep-Disordered Breathing. *Chest*. 2021;160(2):701-17.
212. Deep Singh T. Abnormal Sleep-Related Breathing Related to Heart Failure. *Sleep Med Clin*. 2022;17(1):87-98.
213. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40.
214. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):365-75.
215. Khor YH, Renzoni EA, Visca D, McDonald CF, Goh NSL. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. *ERJ Open Res*. 2019;5(3).
216. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline G, Group BTSEOGD. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-ii90.

217. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. 2010;14(4):387-90.
218. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, Korkonikitas P, Mermigkis D, et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract*. 2009;18(1):10-5.
219. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1281-8.
220. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-8.
221. Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6).
222. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. 2017;195(5):643-51.
223. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):593-601.
224. Inoshita A, Sata N, Ohba S, Suzuki Y, Ito S, Shiroshita N, et al. Impact of radiotherapy for head and neck cancer on obstructive sleep apnea: a prospective study. *Ann Palliat Med*. 2022;11(8):2631-40.
225. Madut A, Fuchsova V, Man H, Askar S, Trivedi R, Elder E, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in women diagnosed with endometrial or breast cancer. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249099.
226. Schmickl CN, Bosompra NO, DeYoung PN, Gilbertson D, Orr JE, Malhotra A, et al. Diagnostic performance of screening tools for the detection of obstructive sleep apnea in people living with HIV. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(7):1797-804.
227. Khor YH, Ryerson CJ, Landry SA, Howard ME, Churchward TJ, Edwards BA, et al. Interstitial lung disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101442.
228. Pitsiou G, Bagalas V, Boutou A, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P. Should we routinely screen patients with idiopathic pulmonary fibrosis for nocturnal hypoxemia? *Sleep Breath*. 2013;17(2):447-8.
229. Tudorache V, Traila D, Marc M, Oancea C, Manolescu D, Tudorache E, et al. Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211455.
230. Reid T, Vennelle M, McKinley M, MacFarlane PA, Hirani N, Simpson AJ, et al. Sleep-disordered breathing and idiopathic pulmonary fibrosis--is there an association? *Sleep Breath*. 2015;19(2):719-21.
231. Canora A, Nicoletta C, Ghinassi G, Bruzzese D, Rea G, Capaccio A, et al. First Description of the Hyperpnea-Hypopnea Periodic Breathing in Patients with Interstitial Lung Disease-Obstructive Sleep Apnea: Treatment Implications in a Real-Life Setting. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23).
232. Myall KJ, West AG, Martinovic JL, Lam JL, Roque D, Wu Z, et al. Nocturnal Hypoxemia Associates With Symptom Progression and Mortality in Patients With Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2023;164(5):1232-42.
233. Li D, Wang B, Liu Y, Wang H. Prevalence and impact of comorbid obstructive sleep apnoea in diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246878.
234. Lee RN, Kelly E, Nolan G, Eigenheer S, Boylan D, Murphy D, et al. Disordered breathing during sleep and exercise in idiopathic pulmonary fibrosis and the role of biomarkers. *QJM*. 2015;108(4):315-23.
235. Tzouvelekis A, Voulgaris A, Steiropoulos P. Obstructive sleep apnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: pulmonary hypertension could be the missing link for the

- diagnosis and different positive airway pressure treatment outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1325.
236. Bosi M, Milioli G, Parrino L, Fanfulla F, Tomassetti S, Melpignano A, et al. Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: The impact of sleep disordered breathing. *Respir Med*. 2019;147:51-7.
237. Lederer DJ, Jelic S, Basner RC, Ishizaka A, Bhattacharya J. Circulating KL-6, a biomarker of lung injury, in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009;33(4):793-6.
238. Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, et al. Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Interstitial Lung Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(12):1786-95.
239. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath*. 2013;17(4):1137-43.
240. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385-91.
241. Mermigkis C, Mermigkis D, Varouchakis G, Schiza S. CPAP treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea--therapeutic difficulties and dilemmas. *Sleep Breath*. 2012;16(1):1-3.
242. Hagmeyer L, Herkenrath SD, Tremel M, Pietzke-Calcagnile A, Anduleit N, Randerath W. Sleep-related breathing disorders in idiopathic pulmonary fibrosis are frequent and may be associated with pulmonary vascular involvement. *Sleep Breath*. 2022.
243. Lee JH, Jang JH, Park JH, Lee S, Kim JY, Ko J, et al. Prevalence and clinical impacts of obstructive sleep apnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291195.
244. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012;29(1):41-50.
245. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004.
246. Vazquez JC, Perez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude. *Respiration*. 2001;68(6):584-9.
247. Al Aghbari J, Wong K, Lau E, Taylor N, Webster S, Yee B, et al. Supplemental oxygen improves sleep disordered breathing but not quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;21:147.
248. Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, Cantrill B, Garcia N, Oldham JM, et al. CPAP Adherence, Mortality, and Progression-Free Survival in Interstitial Lung Disease and OSA. *Chest*. 2020;158(4):1701-12.
249. Barratt SL, Blythe T, Ourradi K, Jarrett C, Welsh GI, Bates DO, et al. Effects of hypoxia and hyperoxia on the differential expression of VEGF-A isoforms and receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Respir Res*. 2018;19(1):9.
250. Bordas-Martinez J, Gavalda R, Shull JG, Vicens-Zygmunt V, Planas-Cerezales L, Bermudo-Peloché G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis cluster analysis highlights diagnostic delay and cardiovascular comorbidity association with outcome. *ERJ Open Res*. 2021;7(2).
251. Bordas-Martinez J, Salord N, Vicens-Zygmunt V, Perez S, Prado E, Calvo M, et al. Characterization of Sleep-Disordered Breathing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2023.
252. Bordas-Martinez J, Salord N, Vicens-Zygmunt V, Carmezim J, Perez S, Prado E, et al. Treating sleep-disordered breathing of idiopathic pulmonary fibrosis patients with CPAP and nocturnal oxygen treatment. A pilot study : Sleep-disordered breathing treatment in IPF. *Respir Res*. 2024;25(1):247.

253. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018;19(1):141.
254. Dempsey JA. Central sleep apnea: misunderstood and mistreated! *F1000Res.* 2019;8.
255. Naughton MT. Loop gain in apnea: gaining control or controlling the gain? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):103-5.
256. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(1).
257. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kopanakis A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007;185(3):173-8.
258. Sahin Duyar S, Uzel Sener M, Akinci Ozyurek B, Firat S, Kara T, Erdogan Y, et al. An Integrated Approach Toward the Clinical and Polysomnographic Characteristics of OSA Accompanying IPF. *Turk Thorac J.* 2020;21(5):334-9.
259. Lee JH, Cho J. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin.* 2022;17(1):111-6.
260. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):114-7.
261. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1379-85.
262. Machahua C, Montes-Worboys A, Planas-Cerezales L, Buendia-Flores R, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V. Serum AGE/RAGEs as potential biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018;19(1):215.
263. Katz S, Arish N, Rokach A, Zaltzman Y, Marcus EL. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):159.
264. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a New Target for Improving Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2017;152(6):1327-38.
265. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1082-95.
266. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux JV, Beaudin AE, Hartmann SE, et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):1002-9.
267. Hecker L, Vittal R, Jones T, Jagirdar R, Luckhardt TR, Horowitz JC, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med.* 2009;15(9):1077-81.
268. Braun RK, Broymann O, Braun FM, Brinkman JA, Clithero A, Modi D, et al. Chronic intermittent hypoxia worsens bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;256:97-108.
269. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(6):591-600.
270. Toumpanakis D, Kastis GA, Zacharatos P, Sigala I, Michailidou T, Kouvela M, et al. Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1129-36.
271. Toumpanakis D, Noussia O, Sigala I, Litsiou E, Loverdos K, Zacharatos P, et al. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(7):L683-92.
272. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62.
273. Friscic T, Percic M, Vidovic D, Stajduhar A, Galic E. Impact of CPAP Therapy on New Inflammation Biomarkers. *J Clin Med.* 2022;11(20).

274. Stock CJW, Bray WG, Kouranos V, Jacob J, Kokosi M, George PM, et al. Serum C-reactive protein is associated with earlier mortality across different interstitial lung diseases. *Respirology*. 2023.
275. Carreto-Binaghi LE, Aliouat el M, Taylor ML. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir Res*. 2016;17(1):66.
276. Wang K, Ju Q, Cao J, Tang W, Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e7083.
277. Sakamoto K, Hashimoto N, Kondoh Y, Imaizumi K, Aoyama D, Kohnoh T, et al. Differential modulation of surfactant protein D under acute and persistent hypoxia in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(1):L43-53.
278. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023.
279. Quinn PL, Saiyed S, Hannon C, Sarna A, Waterman BL, Cloyd JM, et al. Reporting time toxicity in prospective cancer clinical trials: A scoping review. *Support Care Cancer*. 2024;32(5):275.