

OXIGENOTERAPIA. INDICACIONES Y CONTROVERSIAS. VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA EPOC

José M^a Echave-Sustaeta, Ricardo García Luján

RESUMEN

Los pacientes con EPOC grave y muy grave representan alrededor del 5 % del total de pacientes con EPOC y el 80 % de los que utilizan oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD).

La OCD demostró, en 2 estudios realizados hace 30 años, mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC e hipoxemia grave o hipoxemia moderada con repercusión tisular. También parece tener beneficios sobre la calidad de vida, disnea, capacidad de ejercicio, funciones cognitivas; es posible que reduzca las exacerbaciones y ha demostrado ser coste-eficiente. Algunas guías recomiendan su utilización en los pacientes sin hipoxemia pero con desaturaciones nocturnas o con el esfuerzo, pero con dudas para definir los que se beneficiarían, el modo de ajustarlo y los beneficios a largo plazo. Los beneficios de la OCD se basan en una adecuada indicación, corrección de la hipoxemia, seguimiento, cumplimiento y duración del tratamiento.

La EPOC supone la primera causa de ventilación mecánica domiciliaria (VMD), lo que contrasta con que, aunque se han publicado numerosos estudios controlados y no controlados, no existen indicaciones definitivas sobre su empleo. Un solo estudio y recientemente encontró mejoría de la supervivencia. Es muy importante comprobar que la ventilación mecánica corrige la hipoventilación nocturna y parece prometedora la ventilación mecánica de alta intensidad. Los datos disponibles orientan a su utilidad en un subgrupo de pacientes: motivados; hipercapnia importante y/o despro-

porcionada para el FEV₁ y/o incrementada por el oxígeno; episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis y/o imposibilidad de *weaning* tras una exacerbación; desaturaciones nocturnas con un flujo de oxígeno con el que corrige en vigilia y obesidad u otra alteración restrictiva de pared acompañante.

OXIGENOTERAPIA. INDICACIONES Y CONTROVERSIAS

INTRODUCCIÓN

A pesar de que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y muy grave representan alrededor del 5 % del total de pacientes con EPOC⁽¹⁾, suponen la parte más importante de los gastos asociados a esta enfermedad. La EPOC supone cerca del 80 % de los pacientes en oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD)⁽²⁾ y ésta representa un coste económico muy importante para los diferentes sistemas nacionales de salud. Más aún teniendo que el porcentaje de indicaciones incorrectas en función de las recomendaciones de las guías es alto, incluso en poblaciones de EPOC muy grave controladas por neumólogos puede llegar al 22 %⁽³⁾.

BENEFICIOS DE LA OCD

Debe recordarse que los beneficios de la OCD se basan en una adecuada indicación, seguimiento del tratamiento, corrección de la hipoxemia, seguimiento y duración del tratamiento⁽⁴⁻⁸⁾.

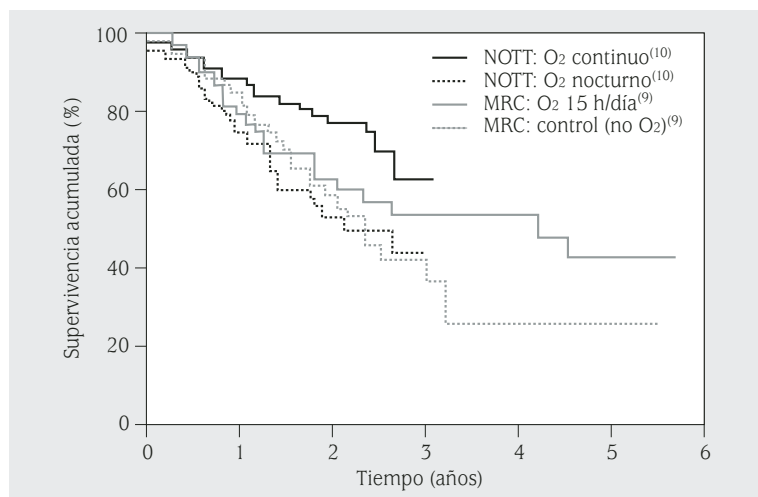


FIGURA 1. Supervivencia acumulada de los pacientes con hipoxemia severa en los estudios MRC⁽⁹⁾ y NOTT⁽¹⁰⁾.

Mortalidad

Hipoxemia severa

Solo dos ensayos clínicos randomizados realizados hace 30 años: el *Medical Research Council Trial* (MRC)⁽⁹⁾ y el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT)⁽¹⁰⁾ han evaluado el efecto de la OCD en la mortalidad en pacientes con EPOC e hipoxemia grave, ambos demostraron un incremento de la supervivencia en el grupo que recibió OCD (Fig. 1).

En el MRC⁽⁹⁾ se comparó OCD al menos 15 horas/día vs. no OCD en un grupo de 87 pacientes con EPOC grave, hipoxemia severa, hipercapnia y cor pulmonale, todos menores de 70 años. A los 3 años la mortalidad en el grupo de OCD fue de un 45,2% vs. 66,7% en el grupo control. Los grupos no empezaron a mostrar diferencias en supervivencia hasta 500 días de tratamiento. En el NOTT⁽¹⁰⁾, 203 pacientes fueron randomizados a recibir OCD continua (media de 17,7 horas/día), vs. OCD nocturna (media de 12 horas/día). La mortalidad en el grupo de OCD continua fue significativamente inferior: 11,9 vs. 20,6% a los 12 meses y 22,4 vs. 40,8% a los 24 meses.

De ambos estudios se concluyó que la utilización de OCD superior a 15 horas/día mejora la supervivencia en los pacientes severamente hipoxémicos (PaO₂ inferior a 55 mmHg o entre 55 y 59 mmHg en presencia de cor pulmonale

y/o hematocrito superior al 55%), y que la utilización continua es mejor que la nocturna. Sin embargo, los mecanismos por los que el oxígeno mejora la supervivencia no se comprenden con claridad. Esto se ha considerado desde entonces una verdad irrefutable, pero no se debe olvidar que fueron realizados en una población que difícilmente representa la heterogeneidad de los pacientes con EPOC, en un momento en el que el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EPOC estable y de las exacerbaciones era muy diferente del actual (véanse otros capítulos de este *Manual*) y no se consideraron factores que ahora se consideran muy relevantes, como el índice de masa corporal, comorbilidades, frecuencia de exacerbaciones, etc. Un meta-análisis reciente subrayaba que estos problemas podrían cuestionar la aplicabilidad actual de dicha información⁽¹¹⁾.

En cualquier caso, parece claro que la población de pacientes con EPOC beneficiarios de la OCD no está cerrada y, para futuros estudios, deberían considerarse nuevas aproximaciones⁽¹²⁾.

El único punto discrepante en este aspecto es un análisis reciente de la base de datos del estudio NETT⁽⁵⁾, en el que, en el grupo randomizado al tratamiento médico, la utilización de OCD fue un factor de riesgo independiente de la mortalidad (HR: 1,36; IC95%, 1,02-2,10).

Si la OCD contribuyó a una mortalidad precoz o fue sólo un marcador de más gravedad es difícil de dilucidar en función de los datos.

Hipoxemia moderada

El papel de la OCD sobre la supervivencia en pacientes con EPOC e hipoxemia moderada, que no cumplen los criterios de OCD de los estudios anteriores, fue evaluado en otros dos estudios^(13,14). En el trabajo más importante⁽¹³⁾, 135 pacientes con EPOC y PaO₂ entre 56 y 65 mmHg que no presentaban hipertensión pulmonar ni policitemia, fueron randomizados a recibir OCD (utilización media de 13,5 horas/día), vs. no oxígeno. A los 3 años no encontraron diferencias en los 3 desenlaces evaluados: supervivencia, hemodinámica pulmonar y valores de gases arteriales en sangre. Una de las críticas fue la utilización de OCD sólo durante 13,5 horas/día.

Sin embargo, es posible que, en un subgrupo de pacientes con hipoxemia moderada y con otros datos de gravedad y/o repercusión tisular y/o comorbilidad, la OCD podría mejorar la supervivencia u otros desenlaces, pero esto deberá ser objeto de futuros estudios⁽¹²⁾.

Hemodinámica pulmonar

Ni en MRC ni el NOTT evidenciaron una reducción de la presión de arteria pulmonar; sin embargo, el NOTT sí evidenció una reducción de las resistencias vasculares pulmonares asociadas a la utilización de OCD continua y, durante mucho tiempo, se ha postulado que esta mejoría de la hemodinámica pulmonar era la responsable del incremento de la supervivencia asociado al uso de la OCD, aunque no está demostrado.

Policitemia

En el MRC no hubo diferencias en la evolución del hematocrito; sin embargo, en el NOTT sí se observó una reducción del 7% en el grupo de OCD continua. Diversos trabajos posteriores coinciden en demostrar una reducción de la policitemia asociado a la utilización de OCD⁽⁴⁻⁸⁾.

Función pulmonar

No existe información que apoye que la OCD sea capaz de modificar la pendiente de caída del FEV₁⁽⁴⁻⁸⁾.

Funciones cognitivas y neuropsicológicas

Es bien conocido que la hipoxemia crónica afecta a las funciones cognitivas y puede producir un deterioro progresivo de las mismas. Diversos trabajos sugieren que, tras el inicio de la OCD, se produce una mejoría en las mismas, pero los datos disponibles son insuficientes.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

El efecto de la OCD sobre la CVRS no está claro, aunque parece ser beneficioso. En el MRC⁽⁹⁾ no se midió, y en el NOTT⁽¹¹⁾ se evidenció una mejoría en el *Sickness Impact Profile*. Trabajos más recientes⁽¹⁵⁾ evidenciaron mejorías en el corto plazo en que se mantenían a los 6 meses, e incluso en pacientes sin criterios “habituales” de OCD en reposo, pero que presentaban desaturación con el esfuerzo. Es posible, además, que dependa de la fuente utilizada. Algunos trabajos utilizando fuentes estáticas han evidenciado ligeros deterioros o estabilidad y con fuentes portátiles mejorías significativas⁽¹⁶⁾.

Disnea y capacidad de esfuerzo

La OCD mejora la disnea y la capacidad de ejercicio, tanto en los pacientes que desarrollan hipoxemia severa como en los que presentan hipoxemia moderada⁽¹⁷⁾, disminuye la frecuencia respiratoria, disminuye el volumen minuto para una tasa de trabajo y mejora la capacidad inspiratoria.

Exacerbaciones y hospitalizaciones

Otros trabajos han relacionado la utilización de OCD con una reducción de las exacerbaciones y la necesidad de hospitalización en los pacientes con EPOC e hipoxemia grave⁽¹⁸⁾, aunque los estudios no son concluyentes.

Efectos de la oxigenoterapia sobre el sueño

Dos estudios^(19,20) evaluaron el efecto de la oxigenoterapia nocturna (ON) en pacientes sin hipoxemia severa en reposo, pero con desaturaciones nocturnas, y no evidenciaron un incremento de la supervivencia ni a una modificación en la hemodinámica pulmonar. Algunos estudios han asociado la utilización de ON con una mejoría de la calidad de sueño, pero esto es un tema controvertido.

Efectos de la oxigenoterapia sobre la desaturación asociada al esfuerzo

La utilización de oxigenoterapia con esfuerzo en pacientes que no cumplen criterios de OCD se ha asociado a una mejoría de la disnea, de la distancia recorrida en una prueba de marcha y un tiempo de recuperación post-esfuerzo más corto y podría mejorar la CVRS, pero no se ha asociado a mejorías en la supervivencia o la hemodinámica pulmonar⁽⁴⁻⁸⁾.

Sin embargo, debe tenerse precaución con la generalización de los sistemas portátiles de oxígeno porque, en estudios que han medido el cumplimiento con los mismos, los pacientes los utilizan poco⁽²¹⁾.

Estudios de coste-eficacia

En un análisis reciente, utilizando los datos disponibles del NOTT y el MRC, la OCD ha demostrado ser coste-eficiente⁽²²⁾, en una magnitud que supera al de otras terapias no farmacológicas admitidas, como la cirugía reductora del volumen, el trasplante pulmonar o el tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina.

OCD y comorbilidades

Aunque es bien conocido que, en los pacientes con EPOC, las comorbilidades, especialmente las cardio-vasculares, están relacionadas con el pronóstico y otros desenlaces, ni la mayoría de los estudios que evaluaron la OCD las tuvieron en cuenta, ni las guías proporcionan una orientación adecuada en los pacientes con necesidad de OCD y comorbilidades complejas.

Los mecanismos responsables de la hipoxemia en los pacientes con EPOC son, fundamentalmente, intrapulmonares mientras que, en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, predominan los extrapulmonares⁽²³⁾. La administración de oxígeno es eficaz en corregir los primeros pero, su efecto sobre los extrapulmonares, es insignificante, en los que es más importante optimizar el tratamiento farmacológico.

Este hecho resalta la importancia adicional de la búsqueda de comorbilidades cardio-vasculares en los pacientes con EPOC e hipoxemia crónica, en los que un tratamiento médico óptimo, al mejorar la hipoxemia de causa extrapulmonar puede, o bien evitar la necesidad de OCD, o mejorar sus prestaciones.

INDICACIONES ACTUALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE OCD

Condiciones previas

Antes de considerar la indicación de OCD, debería comprobarse una serie de condiciones⁽²⁴⁻²⁹⁾:

- Tratamiento médico óptimo, incluyendo cese del tabaquismo y tratamiento de las comorbilidades, especialmente las cardio-vasculares.
- Estabilidad clínica, funcional y gasométrica: muchos pacientes inician la OCD tras el alta después de una exacerbación, sin que hayan alcanzado la estabilidad. Alrededor del 30% de los pacientes que inician OCD en estas condiciones presentan mejorías en las siguientes 8-12 semanas que les permitiría retirarla⁽³⁰⁾. Esto es una práctica frecuente, sin que haya evidencia de los beneficios de la OCD en tan corto plazo.
- Actitud colaboradora, por parte del paciente y sus familiares, para llevar a cabo esta terapéutica de manera correcta.

Indicaciones admitidas

La mayor parte de las recomendaciones actuales⁽²⁴⁻²⁹⁾ están de acuerdo, con pequeños matices, en los criterios para iniciar OCD en los pacientes con EPOC e hipoxemia grave e hipoxemia moderada (Tabla 1).

TABLA 1. Comparación de diferentes guías para la indicación de OCD.

	GOLD ⁽²⁴⁾	SEPAR-ALAT ⁽²⁵⁾	ATS-ERS ⁽²⁶⁾	NICE ⁽²⁷⁾	Thoracic Society of Australia and New Zealand ⁽²⁸⁾	AIPO ⁽²⁸⁾
Hipoxemia						
Severa	PaO ₂ ≤55 mmHg y/o SaO ₂ ≤88 %	PaO ₂ <55 mmHg	PaO ₂ <55 mmHg y/o SaO ₂ ≤88 %	PaO ₂ <55 mmHg	PaO ₂ ≤55 mmHg	PaO ₂ <55 mmHg
Moderada	PaO ₂ 55-59 mmHg y/o SaO ₂ <89 % y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Edemas periféricos Hematocrito >55 %	PaO ₂ 55-60 mmHg y ≥ 1 de: Insuf. cardiaca dcha. Poliglobulia	PaO ₂ 55-59 mmHg y/o SaO ₂ <89 % y ≥ 1 de: Cor pulmonale Edemas periféricos Hematocrito >55 %	PaO ₂ 55-59 mmHg y/o SaO ₂ <89 % y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Edemas periféricos Poliglobulia > 50 % de la noche con SaO ₂ <90 %	PaO ₂ 55-59 mmHg y/o SaO ₂ <89 % y ≥ 1 de: Insuf. cardiaca dcha. Hipertensión pulm. Edemas periféricos Polioglobulia	PaO ₂ 55-60 mmHg y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Hematocrito > 55 % Edemas periféricos Deterioro mental Enf. coronaria
Oxígeno nocturno	No recomendación	PaO ₂ > 60 mmHg y desaturaciones nocturnas graves con: Insuf. cardiaca dcha. Polioglobulia	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ >90 % y desaturaciones nocturnas graves	No recomendación	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ >90 % y repercusión tisular de la hipoxemia o > 30 % de la noche con SaO ₂ <88 %	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ > 90 % y CT90 % > 30 %
Oxígeno esfuerzo	No recomendación	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	No recomendación	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	PaO ₂ > 60 mmHg o SaO ₂ > 90 % y desaturación con el esfuerzo.

TABLA 2. Ventajas e inconvenientes de las diferentes fuentes de suministro de oxígeno.

	Cilindros de presión	Concentrador estático	Oxígeno líquido	Concentrador portátil
Barata	+++	++++	++	++
Disponibilidad	+++	++++	+++	++
Facilidad de manejo	+++	++++	+++	++++
Movilidad a domicilio	-	+++	+++	++++
Movilidad fuera del domicilio	-	+ / +++ ¹	+++	++++
Necesidad de recambios	Muy frecuente	No	Frecuente	No

- = nada; + = poco; ++++: mucho.
¹Dependiendo si son capaces de rellenar cilindros de gas comprimido o producir oxígeno líquido.

Oxígeno intermitente con el esfuerzo

Existe amplia diversidad en las guías en la utilización de oxigenoterapia exclusivamente durante el esfuerzo. La GOLD⁽²⁴⁾, y la NICE⁽²⁷⁾ no la mencionan. La SEPAR-ALAT⁽²⁵⁾ y la ATS-ERS⁽²⁶⁾ establecen que, en “ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el ejercicio está indicada si consigue mejoría clínica en pacientes con limitación física por disnea”, pero no exige la presencia de desaturaciones con el esfuerzo. La guía italiana⁽²⁸⁾ la recomienda en presencia de desaturaciones con el esfuerzo y la guía australiana⁽²⁹⁾ recomienda realizar una prueba de marcha de 6 minutos, comparando la disnea y la capacidad de esfuerzo respirando aire ambiente y oxígeno.

En una revisión reciente⁽³¹⁾ se concluye que hay pruebas sólidas de que el oxígeno, con el esfuerzo, mejora la tolerancia al ejercicio y la capacidad máxima de ejercicio, aunque son necesarios nuevos estudios que traten de definir a los pacientes con EPOC que se beneficiarían, el modo de justarlo y los beneficios a largo plazo.

Nuestra recomendación sería utilizarla en pacientes que presenten limitación por disnea, especialmente si se objetivan desaturaciones y/o repercusión tisular, comprobando mejorías en una prueba de marcha y evaluando, en las primeras 8 semanas de su indicación, las mejorías obtenidas y la utilización de la misma.

Oxígeno con el sueño

Algo parecido ocurre con la utilización de ON en pacientes que no presentan indicación de OCD. La GOLD⁽²⁴⁾, y la NICE⁽²⁷⁾ no la mencionan. La SEPAR-ALAT⁽²⁵⁾ la recomienda si, además de desaturaciones prolongadas, hay poliglobulia o signos de insuficiencia cardiaca derecha, la ATS-ERS⁽²⁶⁾ lo apoya en presencia de desaturaciones nocturnas graves, la Sociedad Australiana⁽²⁹⁾ en presencia de repercusión tisular de la hipoxemia o > 30 % de la noche con SaO₂ < 88 %, mientras que la italiana⁽²⁸⁾, con > 30 % de la noche con SaO₂ < 90 %.

ASPECTOS PRÁCTICOS SOBRE EL INICIO DE LA OCD

Sistemas actuales para proveer OCD

En los últimos años se han introducido avances considerables en los sistemas para proveer oxígeno a los pacientes⁽⁹⁾ (Tabla 2). Ahora tienen disponibles unidades portátiles de oxígeno líquido con pesos inferiores a 1,6 kg (un litro de O₂ líquido rinde unos 840 litros de oxígeno gas), o cilindros de gas comprimido por el mismo peso que, incluso, pueden rellenarse de un concentrador estacionario. Incluso hay disponibles concentradores de oxígeno que son capaces de producir oxígeno líquido que permita rellenar unidades portátiles y, en los últimos años, se han introducido varias marcas comerciales de concentradores portátiles,

que varían entre sí en el peso, autonomía y flujos de oxígeno, algunos de los cuales incluso han sido autorizados por las compañías aéreas para poder ser utilizados en vuelo.

Aunque estos sistemas, muy portátiles y de bajo peso, ofrecen, en teoría, beneficios considerables, permitiendo facilitar el cumplimiento y la autonomía del paciente para utilizarlo cuando deambula, faltan estudios bien diseñados que lo demuestren.

Los sistemas ahorradores de oxígeno han revolucionado la OCD, en el sentido de que prolongan la duración de las fuentes portátiles de oxígeno líquido, debe tenerse precaución, especialmente con el esfuerzo, cuando pueden no proporcionar el flujo de oxígeno necesario para corregir las desaturaciones.

Horas recomendadas de OCD al día

Según los datos del estudio NOTT⁽¹⁰⁾, los pacientes que realizaron OCD continua (alrededor de las 18 horas/día) tenían mejor supervivencia que los que la realizaban nocturnamente (12 horas/noche). Del estudio NOTT también se deduce que, aquellos que la realizaban más cercana a las 24 horas/día, parece que iban mejor. Por tanto, parece recomendable estimular y facilitar a los pacientes en OCD que la utilización sea la máxima posible y mejor cuanto más horas/día y no se recomienda utilizarlo durante menos de 12 horas/día. El facilitar y evaluar periódicamente el cumplimiento debería ser un objetivo prioritario⁽²⁴⁻²⁹⁾.

Ajuste del flujo de oxígeno

No hay unanimidad en las guías en cómo se debe ajustar el flujo de oxígeno en los pacientes, esto se refleja en las diferentes prácticas entre países⁽³²⁾.

Ajuste en reposo

Idealmente, el flujo de oxígeno necesario para corregir los valores de PaO₂ y/o SaO₂ debería hacerse de forma individual en cada paciente⁽²⁷⁻³²⁾. El objetivo es alcanzar una PaO₂ > 60 mmHg y/o una SaO₂ ≥ 90%. En los pacientes con hipercapnia significativa puede ser impres-

cindible comprobarlo con una gasometría arterial (GA) y, probablemente, debería realizarse una GA basal, una con oxígeno, en vigila, y otra tras despertarse por la mañana, para evaluar la respuesta hipercápica⁽⁵⁾.

Ajuste con el esfuerzo

Tampoco hay unanimidad en como proceder. Algunas guías recomiendan incrementar el flujo en reposo en 1 lpm^(24,26) mientras que, otras, recomiendan ajustarlo con una prueba de esfuerzo; la más habitual es una prueba de marcha, ya que se ha visto⁽⁵⁶⁾ que la desaturación producida durante una prueba de marcha de 6 minutos refleja fielmente las que se producen en la vida diaria, lo que permitiría su utilización para el ajuste del flujo de oxígeno en los esfuerzos de la vida diaria. La mayor parte de los países europeos realizan un ajuste con pruebas de esfuerzo⁽³²⁾.

Ajuste durante el sueño

Habría 3 posibilidades: 1) utilizar el mismo flujo de oxígeno prescrito en reposo; 2) incrementar este flujo en 1-2 lpm (como fue recomendado en el NOTT), y 3) realizar un ajuste individualizado para mantener una SaO₂ > 90%. Según la encuesta de Wijkstra⁽³²⁾, en Estados Unidos lo habitual era incrementar el flujo de oxígeno en 1 lpm mientras que, en Europa, o mantenían el mismo o realizaban un ajuste individual. Algunos trabajos han evidenciado la no necesidad de incremento del flujo de oxígeno por la noche. Debe tenerse en cuenta que, incrementar el flujo de oxígeno en estos pacientes, puede producir acidosis respiratoria⁽³⁴⁾.

Algunos autores⁽⁵⁾ recomiendan el ajuste individualizado, tanto con SaO₂ nocturna, como con una GA al despertarse por la mañana. Si los pacientes en la GA matutina presentan un incremento significativo del valor de PaCO₂ y/o acidosis respiratoria, se debería descartar un SAHS y, en caso negativo, valorar utilizar mascarillas Venturi o asociar BiPAP (véase más adelante).

En cualquiera de las situaciones, debería evaluarse en el seguimiento que el ajuste del flujo decidido inicialmente sigue siendo correcto.

Reevaluación posterior de la indicación

Toda indicación de OCD debe reevaluarse en las siguientes 8-12 semanas, especialmente cuando menos convencional sea⁽²⁴⁻²⁹⁾. Además, debería reevaluarse que el paciente mantiene el tratamiento de la EPOC, sigue sin fumar, si el paciente considera el tratamiento útil y fácil de cumplimentar y si ha impactado (negativa o positivamente) en su calidad de vida.

Una de las dudas es qué hacer en aquellos pacientes en los que se indicó en fase estable con hipoxemia severa, y en el seguimiento se objetiva una mejoría mantenida de la PaO₂ por encima de 60 mmHg. En muchos casos si se retira la OCD, se vuelve a objetivar en el seguimiento una PaO₂ < 55 mmHg y, si se vuelve a indicar, de nuevo alcanzarán valores > 60 mmHg. En estos casos, se ha hipotetizado que el oxígeno podría tener un efecto reparativo sobre la vasculatura pulmonar y se recomienda no volver a suspenderlo.

VENTILACIÓN MECÁNICA DOMICILIARIA EN EL PACIENTE CON EPOC ESTABLE

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica domiciliaria (VMD), también llamada ventilación mecánica a largo plazo, ha demostrado su utilidad en el tratamiento del fallo ventilatorio crónico debido a enfermedades de la caja torácica (cifoescoliosis y secuelas de tuberculosis), enfermedades neuromusculares lenta y rápidamente progresivas y síndromes de obesidad-hipoventilación⁽³⁵⁾.

En pacientes con EPOC e IRC que reciben OCD, la presencia de hipercapnia suele ser considerada un factor pronóstico desfavorable, especialmente con valores de PaCO₂ por encima de 55 mmHg⁽³⁾, lo mismo ocurre con la hipercapnia que persiste tras una exacerbación⁽³⁶⁾. Además, se ha visto que los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación que precisa ventilación mecánica no invasiva (VMNI) presentan una mortalidad a los 12

meses que oscila entre el 31 y el 49% y de ingreso por nueva exacerbación entre el 66 y el 80%^(37,38).

El papel de la VMD en la EPOC está menos definido, pese a lo cual la EPOC supone la primera causa de VMD tanto en Europa como en nuestro medio, con alrededor del 40% del total de los pacientes^(39,40), con una prevalencia estimada de 9 casos/100.000 habitantes con VMD debida a EPOC.

BENEFICIOS DE LA VMD

Sorprende el hecho de la implantación de la VMD en la EPOC estable en la práctica clínica con el nivel de información que sustenta esta práctica⁽⁴¹⁾.

Mientras que la utilización de la VMNI en la agudización grave de la EPOC demostró rápidamente sus beneficios en desenlaces tan relevantes como la reducción de la mortalidad y la necesidad de intubación oro-traqueal y se convirtió rápidamente en un estándar del tratamiento, la utilización de la VMNI en el tratamiento del fallo ventilatorio de la EPOC estable ha recorrido un camino diferente.

Las propias guías suelen conceder escaso espacio a este tema. La GOLD⁽²⁴⁾ dice que la información disponible impide aconsejarlo en el manejo rutinario de los pacientes con IRC, pero que combinado con el oxígeno podría ser de utilidad en un subgrupo de pacientes con hipercapnia pronunciada en vigilia. Mientras, la guía SEPAR-ALAT⁽²⁵⁾ establece que no existen evidencias que justifiquen el uso crónico de la VMD en pacientes con EPOC estable.

El nivel de información publicada es relativamente escaso y las propias revisiones sistemáticas basan sus resultados mayoritariamente en estudios no controlados que muestran una heterogeneidad muy importante⁽⁴¹⁾.

Mortalidad

Hasta hace poco tiempo sólo se habían publicado dos estudios randomizados que evaluaban el papel de la VMD en la EPOC estable con un seguimiento superior o igual a 12 meses^(42,43). En ninguno de los dos el cálculo

de la muestra se realizó para evaluar la supervivencia. En el trabajo de Casanova⁽⁴²⁾, la supervivencia al año fue del 78 % en los 2 grupos y en el de Clini⁽⁴³⁾, a los 24 meses, del 83 % en grupo de VMD + OCD y del 82 % en el grupo de OCD.

En un estudio no controlado que comparó la supervivencia a 4 años de un grupo de pacientes con EPOC que recibieron VMD, ésta fue muy superior a la de los pacientes que fracasaron en adaptación a la VMD⁽⁵⁴⁾.

En otro estudio no controlado⁽⁵⁵⁾ utilizando VMNI de alta intensidad (véase más adelante), la supervivencia a los 24 meses fue del 86 %.

Recientemente se ha publicado el primer estudio en el que el objetivo primario era la supervivencia y el cálculo de la muestra se realizó para este objetivo⁽⁴⁶⁾. El seguimiento medio fue de 2,2 años. A los 12 meses habían fallecido el 28 % del grupo asignado a OCD vs. 20 % del grupo de tratamiento combinado VMD + OCD, y a los 24 meses 47 y 32 %, respectivamente. A los 3,5 años de seguimiento las curvas volvían a ser similares. El HR ajustado fue de 0,63 (IC95 %: 0,40-0,99, $p = 0,045$). Los datos más evidentes en los pacientes que cumplían la VMD más de 4 horas/día: HR: 0,57, IC95 %: 0,33-0,96; $p = 0,036$, sugiriendo un efecto dosis-respuesta, lo que reafirmaría los datos.

Calidad de vida

En los tres estudios que habían evaluado la calidad de vida como un objetivo, los tres encontraron mejoría en al menos una de las escalas utilizadas en el grupo que usó VMNI + OCD^(41,43,47,48).

Más recientemente, en el citado trabajo de McEvoy⁽⁴⁶⁾, a los 12 meses los dos grupos no presentaban diferencias en el SGRQ, pero en el grupo asignado a VMD + OCD presentó deterioro en alguna de las escalas del SF-36 (salud general y salud mental) y del POMS (*Profile of mood status*), sugiriendo que el incremento en la supervivencia podría ser “a costa” de un deterioro en algunos aspectos de la calidad de vida;

y, en el trabajo del grupo de Windisch⁽⁴⁹⁾, se objetivó una mejoría en el cuestionario SRI (*Severe Respiratory Insufficiency questionnaire*) de 6,4 puntos (IC95 %: 1,5-11,2; $p = 0,014$).

Función pulmonar

Gases en sangre

En una revisión sistemática reciente⁽⁵¹⁾, el análisis de la combinación de los estudios randomizados controlados no mostró cambios significativos en los valores de la PaO_2 y PaCO_2 , sin embargo los estudios no randomizados sí mostraron mejorías de los valores de los gases arteriales, destacando mayores reducciones en aquellos que utilizaban mayores niveles de presión de soporte, aunque en general la heterogeneidad era muy evidente. En un estudio más reciente no incluido en la revisión sistemática, tampoco hubo cambios en los gases⁽⁵⁶⁾. Como se comentará más adelante, es importante destacar la experiencia de Windisch y cols.^(45,49) quienes, utilizando VMNI de alta intensidad, obtiene reducciones significativas en la PaCO_2 nocturna de 14,8 mmHg (IC95 %: -18,5 a -9,4; $p = 0,001$) y de la PaCO_2 diurna de: 6,2 mmHg (IC95 %: -9,5 a -2,9; $p = 0,001$).

Espirometría

La mayor parte de los estudios no han evidenciado mejorías en los valores del FEV_1 y la FVC^(41,46). Al igual que con los gases arteriales, la utilización de VMNI de alta intensidad⁽⁴⁹⁾ se ha asociado a mejorías en el FEV_1 de hasta 110 ml (IC95 %: 10 a 210 ml; $p = 0,037$), y de la capacidad vital de 220 ml (IC95 %: 60 a 360; $p = 0,012$). Estas mejorías en el FEV_1 también han sido encontradas por otros autores que utilizan presiones de soporte mayores⁽⁴¹⁾ y superan incluso las obtenidas en estudios recientes, como el TORCH o el UPLIFT (véase capítulo 7 de esta *Monografía*).

Patrón ventilatorio

Al igual que con los gases arteriales, los estudios controlados no encontraron cambios y los no controlados sí observaron incrementos significativos del volumen corriente⁽⁴¹⁾.

Función muscular

La mayor parte de los estudios no han evidenciado mejorías significativas.

Disnea

La mayor parte de los estudios randomizados que midieron la disnea obtuvieron beneficios significativos, independientemente de las diferentes escalas utilizadas^(41,49). Pese a lo anterior, la mayor parte de los trabajos que midieron tolerancia al ejercicio utilizando pruebas de la marcha no encontraron beneficio⁽⁴¹⁾.

Exacerbaciones

En el trabajo de Clini⁽⁴³⁾ se evidenció una reducción de la necesidad de ingresos por exacerbaciones. En el de Casanova⁽⁴²⁾ no hubo diferencias en la tasa de exacerbaciones y se detectó una reducción en la necesidad de ingresos a los 3 meses que no fue corroborado en los análisis posteriores a los 6 y 12 meses. En el trabajo de McEvoy no hubo diferencias en la tasa de ingresos⁽⁴⁶⁾.

AJUSTE DE LOS PARÁMETROS DEL RESPIRADOR EN LA VMD DE LA EPOC GRAVE

El comprender el mecanismo por el que actúa la VMD es de gran importancia a la hora de fijar la programación del respirador. Es muy probable que si la programación del respirador no consigue compensar los procesos subyacentes que llevan al fallo ventilatorio, ésta no sea eficaz, y es posible que ésta sea una de las causas que justifiquen la falta de resultados con algunos de los estudios⁽⁵⁰⁾. En los pacientes con fallo ventilatorio debido, por ejemplo, a enfermedades de la caja torácica, el objetivo es la normalización de la PaCO₂, tanto con el respirador, como en los momentos de descanso del mismo. Sin embargo, en los estudios de VMD en la EPOC se han utilizado diferentes aproximaciones.

Por ejemplo, en el trabajo de Casanova⁽⁴²⁾, los parámetros se fijaron para conseguir la máxima reducción visual en la actividad de los músculos accesorios de la respiración, en la

disnea y una reducción de la frecuencia respiratoria de un 20%. La IPAP media fue de 12,6 cmH₂O, 5 de 26 pacientes abandonaron la VMD antes de las 3 semanas, y del restante, un 11% presentaron una utilización inferior a 3 horas/día. En el trabajo de Clini⁽⁴³⁾, el objetivo con el respirador era conseguir una reducción del 5% del valor de la PaCO₂ y presentar más del 90% de la noche con una SaO₂ por encima del 90%. Utilizó una BIPAP en modo ST, con una frecuencia de 8 rpm y la IPAP media fue de 14,3, 28% abandonaron la VMD. McEvoy⁽⁴⁶⁾ refiere que utilizó una BIPAP en modo S y se incrementó la IPAP hasta la máxima tolerada, con el objetivo de una diferencia entre IPAP y EPAP de 10 cmH₂O. La IPAP media fue de 12,9 y la EPAP, de 5,1. Ninguno de estos autores evaluó el control de la hipoventilación nocturna como un modo de la bondad de ajuste de la programación del respirador.

Frente a esta “filosofía” de ajuste del respirador se encuentra la llamada VMNI de alta intensidad, en gran parte defendida por los trabajos de Windisch^(45,49). En éstos, se programa el respirador para conseguir la máxima reducción de la PaCO₂, y las presiones alcanzadas son mucho mayores. En un trabajo muy reciente⁽⁴⁹⁾ con un sistema tipo BIPAP, la IPAP media fue de 28,6 cmH₂O y la frecuencia respiratoria, 17,5 rpm. Se obtuvieron reducciones significativas tanto de la PaCO₂ nocturna como de la PaCO₂ en vigilia⁽⁴⁹⁾ que, a diferencia de los trabajos previos^(41-43,46), no se obtuvieron utilizando la VMNI de baja intensidad.

Los trabajos que han evaluado la VMD en la EPOC han descrito peor tolerancia al tratamiento que cuando se hace en otras poblaciones, como los toracógenos o los musculares⁽⁵⁵⁾, y este hecho era uno de los motivos aducidos para no poder alcanzar presiones de soporte más elevadas. Sorprende la buena tolerancia descrita en los estudios que utilizan la VMNI de alta intensidad⁽⁴⁹⁾, que supera la convencional, esto podría ser porque realmente permite una corrección de los mecanismos subyacentes del fracaso ventilatorio, pero hay que tener precaución porque la mayor parte

TABLA 3. Ajuste de los parámetros del respirador en la VMNI a largo plazo de pacientes con EPOC.

- Invertir en una buena adaptación suele ser muy rentable posteriormente
- Preferentemente hospitalizar al paciente en algún momento de la adaptación
- Utilizar siempre respiradores tipo BIPAP en modo ST
- Monitorizar y evitar asincronías
- IPAP la mayor posible, la diferencia IPAP-EPAP debe ser > 10 cmH₂O, y/o la IPAP debería estar al menos en los 20 cmH₂O
- Frecuencias respiratorias elevadas, \geq que la que presentaba en reposo
- Documentar descensos “significativos” de la PaCO₂ en vigilia (≥ 5 mmHg)
- Documentar descensos “significativos” de la PaCO₂ nocturna (≥ 10 mmHg)

TABLA 4. Población candidata a VMD en la EPOC.

Cuanto más criterios presentes mejor:

- Pacientes motivados e instruidos
- Hipercapnia muy importante (mejor si ≥ 55 mmHg)
- Episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis respiratoria
- Imposibilidad de *weaning* tras un ingreso por una exacerbación que ha requerido VM invasiva o no invasiva
- Hipercapnia incrementada por la oxigenoterapia
- Desaturaciones nocturnas con un flujo de oxígeno con el que corrige en vigilia
- Hipercapnia desproporcionada a la gravedad de la EPOC medida por FEV₁
- Obesidad u otra alteración restrictiva de la pared acompañante

de la experiencia está concentrada en un solo autor.

En cualquier caso, parece claro que, cuando se considere la VMNI, debería aplicarse con un nivel de soporte suficiente que garantice la mayor corrección posible de la hipoventilación nocturna (lo que debería ser comprobado) y durante el máximo número posible de horas del sueño (Tabla 3).

LA VMD DE LA EPOC: ¿A QUIÉN?

Parece claro que la VMD, en caso de ser utilizada en la EPOC, debería reservarse para un subgrupo muy concreto de pacientes. No existen criterios estrictos que permitan definir a la población diana basados en estudios randomizados⁽⁵⁾. Sin embargo, la lectura de la

literatura orienta a una mayor utilidad en un subgrupo concreto de pacientes (Tabla 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.
2. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTA-DIR Observatory. *Chest*. 1996; 109: 741-9.
3. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al, for the NETT Investigators. Continuous Oxygen Use in Nonhypoxemic Emphysema Patients Identifies a High-Risk Subset of Patients. Retrospective Analysis of the Natio-

- nal Emphysema Treatment Trial *Chest*. 2008; 134: 497-506.
4. Güell R. Long term oxygen therapy: Are we prescribing appropriately. *Int J COPD*. 2008; 3: 231-7.
 5. Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *International Journal of COPD*. 2008; 3: 605-18.
 6. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 513-8.
 7. Corrado A, Renda T, Bertini S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD: evidences and open questions of current indications. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010; 73 (1): 34-43.
 8. Casaburi R. Long-term oxygen therapy: state of the art. *Pneumonol. Alergol Pol*. 2009; 77: 196-9.
 9. Report of The Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981; 1: 681-6.
 10. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *An Intern Med*. 1980; 93: 391-8.
 11. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4: CD001744.
 12. Croxton TL, Bailey WC for the NHLBI Working Group on Long-term Oxygen Treatment in COPD. Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. An NHLBI Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 373-8.
 13. Gorecka D, Gorselak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997; 52: 674-9.
 14. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*. 2004; 71: 342-7.
 15. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med*. 2004; 98: 285-3.
 16. Andersson A, Strom K, Brodin H, et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1284-9.
 17. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 892-8.
 18. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002; 20: 38-42.
 19. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999; 14: 1002-8.
 20. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime Pao₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1070-6.
 21. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, et al. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J*. 2005; 25: 1032-8.
 22. Ova Y. Cost-Effectiveness of Long-Term Oxygen Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Manag Care*. 2009; 15: 97-104.
 23. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 1017-9.
 24. www.goldcopd.com
 25. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
 26. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23: 932-46.
 27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004; 59: 1-232.
 28. Murgia A, Scano G, Palange P, et al. Gruppo di Studio Riabilitazione Respiratoria. Linee Guida per l'Ossigenoterapia a Lungo Termine. Aggiorn

- namiento anno 2004. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio. 2004; 19: 206-19.
29. McDonald CF, Crockett AJ, Young IH. Adult domiciliary oxygen therapy. Position Statement of the Thoracic Society of Australian and New Zealand. MJA. 2005; 182: 621-6.
 30. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinelli JL, Racineux JL, Duwoos H. Three month follow up of arterial blood gas determination in candidates for LTOT. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 547-51.
 31. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 4
 32. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Güell R, Muir JF, Préfaut C, Mendes ES, Ferreira I, Austin P, Weaver B, Goldstein RS. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. Eur Respir J. 200; 18: 909-13.
 33. Morante F, Güell R, Mayos M. Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 596-600.
 34. Tárrega J, Güell R, Antón A, Mayos M, Farré A, Jerez FR, Sanchis J. Are daytime arterial blood gases a good reflection of nighttime gas exchange in patients on long-term oxygen therapy? Respir Care. 2002; 47: 882-6.
 35. Estopà Miró R, Villasante Fernández-Montes C, de Lucas Ramos P, Ponce de León Martínez P, Mosteiro Anón M, Masa Jiménez JF, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 142-50.
 36. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, et al. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. Am J Med. 1997; 102: 239-44.
 37. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. Thorax. 2004; 59: 1020-5.
 38. Echave-Sustaeta J, Comeche Casanova L, García Luján R, Sayas Catalán J, Gómez de la Cámara A, López Encuentra A. Prognosis following acute exacerbation of COPD treated with non-invasive mechanical ventilation. Archiv Bronconeumol. 2010; 46: 405-10.
 39. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J. 2005; 25: 1025-31.
 40. Chiner E, Llombart M, Martínez-García MA, Fernández-Fabrellas E, Navarro R, Cervera A; en representación del Grupo de Trabajo de SAHS y VMNI de la Sociedad Valenciana de Neumología. Ventilación mecánica no invasiva en la Comunidad Valenciana: de la teoría a la práctica. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 118-22.
 41. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. Eur Respir J. 2007; 30: 293-306.
 42. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest. 2000; 118: 1582-90.
 43. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J. 2002; 20: 529-38.
 44. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of non-invasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD - a prospective observational study. Int J Clin Pract. 2007; 61: 1516-22.
 45. Windisch W, Kostic S, Dreher M, et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). Chest. 2005; 128: 657-62.
 46. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. Thorax. 2009; 64: 561-6.
 47. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 538-44.
 48. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary non-invasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1335-41.
 49. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. Thorax. 2010; 65: 303-8.
 50. Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation in stable COPD? Thorax. 2009 64: 553-6.