

FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOXEMIA CRONICA GRAVE ROL DE LA OXIGENOTERAPIA CRÓNICA DOMICILIARIA

JORGE O. CANEVA¹, CLAUDIO A. RABEC², MARIA C. DE SALVO², JUAN A. MAZZEI¹

¹Sección Neumología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro; ²Centro de Insuficiencia Respiratoria, División Neumología, Hospital Tornú, Buenos Aires

Resumen El propósito de este artículo es revisar los aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la hipoxemia crónica grave (HCG) y precisar las indicaciones de la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). Tres hipótesis serán sucesivamente presentadas y analizadas: 1) La hipoxemia crónica grave es perjudicial para el organismo; 2) La OCD es por lo tanto beneficiosa; 3) La OCD no es tóxica ni implica riesgos mayores que los beneficios que aporta. La exposición prolongada a bajos niveles de O₂ genera cambios que conducen a un aumento sostenido de la presión arterial pulmonar. Cabe señalar que la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxemia crónica es mucho más sutil y menos sintomática en su presentación que la secundaria a otras patologías, pudiendo manifestarse por signos de insuficiencia ventricular derecha. La causa más común de hipoxemia crónica es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; estos pacientes poseen un pronóstico desfavorable vinculado a la hipoxemia y sus efectos, siendo una PaO₂ inferior a 60 mmHg uno de los factores predictores de mortalidad más precisos. Se analizan los criterios de selección de pacientes para el tratamiento con OCD, las diferentes fuentes de oxígeno domiciliario, los métodos de administración y por último se detalla la situación actual de la OCD en nuestro país y el mundo.

Palabras clave: hipoxemia crónica, oxigenoterapia crónica domiciliaria, hipertensión pulmonar hipoxémica

Abstract *Pathophysiology, diagnosis and treatment of severe chronic hypoxemia. Role of long-term oxygen therapy.* The purpose of this article is to review the etiological and pathophysiological aspects of chronic severe hypoxemia (CSH) and to determine the indications of long-term oxygen therapy (LTOT). Three hypothesis are presented and analyzed: 1) CSH is harmful to the economy; 2) LTOT is therefore useful; 3) LTOT is not toxic and does not imply major risks than the benefits that it offers. Changes are produced by prolonged exposure to low levels of O₂ leading to a sustained increase in pulmonary artery pressure. Secondary pulmonary hypertension (SPH) due to chronic hypoxemia is much more subtle and less symptomatic than that produced by other pathologies. Chronic obstructive pulmonary disease is the most common cause of CSH; these patients have a poor prognosis associated to the hypoxemia and its effects, being a PaO₂ below 60 mmHg one of the most precise factors of mortality. Patients selection criteria for LTOT different sources for home oxygen therapy, methods of administration and finally an update of LTOT situation in our country and abroad are discussed.

Key words: chronic hypoxemia, long-term oxygen therapy, hypoxemic pulmonary hypertension

Historia

Varios siglos transcurrieron hasta que la ciencia comprobó la existencia en la atmósfera de un elemento fundamental para los seres vivos: el oxígeno (O₂). Dicho elemento fue descubierto durante la década 1770-1780 por el sueco Carl Wilhelm Scheel y el inglés Joseph Priestley. Ambos descubridores no sólo señalaron potenciales be-

neficios terapéuticos sino también la existencia de efectos tóxicos¹. En 1777 el francés Lavoisier acuña el término oxígeno. El primer documento claro respecto de las aplicaciones médicas fue elaborado en 1798 por Boeddes y Watt, quienes establecieron en Inglaterra un instituto de administración terapéutica de dicho elemento. De todos modos no gozó de amplia aceptación en esos inicios. En 1840 se registraron los primeros usos en anestesiología¹. En 1875, Von Linde logró la distribución del oxígeno en forma de gas comprimido. El primer uso reportado del oxígeno en el tratamiento de pacientes data de 1887. Durante la primera guerra mundial, la oxigenoterapia cobra una más firme ubicación terapéutica gracias a los trabajos de Haldane y Barcroft quie-

Recibido: 12-X-1999

Aceptado: 7-III-2001

Dirección postal: Dr Jorge Cáneva, Fundación Favaloro, Sección Neumología, Av Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4982-5700 e-mail: jcaneva@ffavaloro.org

nes establecen bases para su empleo a partir de los beneficios obtenidos en soldados con compromiso respiratorio por el uso de los gases tóxicos. Barach, Woodewel y Stadie en 1921 y 1922 señalan el interés de la oxigenoterapia en los pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)², siendo Campbell y Poulton quienes realizaron en un medio hospitalario los primeros ensayos en este tipo de enfermedad. En 1950 Comroe y Dripps plantean la hipótesis de la acción vasodilatadora del oxígeno sobre el lecho vascular pulmonar; años más tarde, en 1956, Barach en Estados Unidos y Cotes en Gran Bretaña demuestran la mejoría en la tolerancia al ejercicio en pacientes portadores de EPOC sometidos a oxígeno inhalado. Para la misma época Barach utiliza en este tipo de pacientes dispositivos transportables de oxígeno. En 1963 Chamberlain y Milhord reportan la utilidad del oxígeno para la reducción del hematocrito en pacientes con EPOC. En 1968 Abraham describe la disminución de la presión arterial pulmonar en pacientes bajo oxigenoterapia prolongada.

Los progresos en el conocimiento fisiopatológico y el desarrollo tecnológico asociado (oxígeno líquido transportable, concentradores de oxígeno), posibilitaron el uso del oxígeno a domicilio en los pacientes que así lo requirieran³. La evolución histórica de la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) a largo plazo en pacientes con EPOC ha transitado por diferentes etapas en la últimas dos décadas: la primera, a fines de los años 60⁴ en la que se preconizaba su utilización de manera continua pero que no excediera las 12 horas diarias; en la misma época se discutía su ubicación respecto de la asistencia respiratoria mecánica (ARM) domiciliaria, no habiéndose definido hasta ese momento una clara indicación; la segunda etapa comienza a partir de las conclusiones surgidas de los trabajos multicéntricos, norteamericano NOTT⁵ y británico MRC⁶ que utilizaron grupos control, los cuales demostraron fehacientemente un aumento de la sobrevida en pacientes EPOC hipoxémicos tratados con OCD. El NOTT comparó dos grupos: uno tratado 24 horas/día, en forma continua (en la práctica se demostró que habían utilizado el oxígeno 18 horas/día), y otro tratado 12 horas/día, encontrándose diferencias significativas en términos de sobrevida a favor del primer grupo; este estudio se desarrolló durante un período de tres años. El MRC comparó a pacientes EPOC sometidos a 15 horas/día de oxígeno con un grupo control sin tratamiento, llegándose a la conclusión que el grupo tratado 15 horas/día mostraba mayor sobrevida que el no tratado; este estudio se desarrolló durante un período de 5 años. Los pacientes del NOTT eran ligeramente más añosos y no poseían retención de dióxido de carbono; la severidad de la hipoxemia en ambos estudios era similar y el grado de hipertensión pulmonar era moderado en ambos. La interpretación conjunta de los

resultados del NOTT y el MRC permite establecer claramente el beneficio de recibir O₂ 15 horas/día en relación a no recibirlo, beneficio aun más notable si el paciente recibe 18 horas/día, con lo cual surge la propuesta terapéutica de indicar oxigenoterapia a largo plazo las 24 horas. En el NOTT se comparó la hemodinamia pulmonar al inicio y 6 meses más tarde, demostrándose reducción de la presión arterial pulmonar (PAP) en reposo sólo en el grupo tratado con O₂ en forma continua y en ejercicio en ambos grupos; cambios similares se observaron en la resistencia vascular pulmonar.

Un estudio posterior⁷ demostró incluso que la sobrevida de los pacientes hipoxémicos que utilizan la oxigenoterapia más de 19 horas/día se acerca a la de los pacientes no hipoxémicos a igual volumen espiratorio forzado en el 1er. segundo (VEF1).

El propósito de este artículo es revisar los aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la hipoxemia crónica grave (HCG) y precisar las indicaciones de la OCD. Tres hipótesis serán sucesivamente presentadas y analizadas: 1) La hipoxemia crónica es perjudicial para el organismo, 2) La OCD es por tanto beneficiosa y 3) La OCD no es tóxica ni implica riesgos mayores que los beneficios que aporta. Por último, se detallará un análisis de la situación actual de la OCD en nuestro país y el mundo.

1) La hipoxemia crónica es perjudicial para el organismo

Efectos deletéreos de la HCG

1) Efectos sobre el árbol vascular pulmonar

Actualmente existen evidencias que la hipoxia aguda causa contracción a nivel precapilar del músculo liso de las arterias musculares pulmonares^{8,9} a través de un efecto directo sobre el nivel de Ca⁺⁺ intracelular. En el ser humano existe un incremento comprobado de la PAP cuando la PaO₂ desciende de 60 mmHg. Por otro lado puede verificarse un aumento del 50% de la resistencia vascular pulmonar (RVP) con una PaO₂ inferior a 50 mm Hg⁹. La subsecuente relajación depende de la activación de mecanismos de transporte iónico que pueden ser modificados por la acción de hormonas circulantes. En contraste a lo que ocurre en respuesta a la hipoxemia aguda, la exposición prolongada a bajos niveles de O₂ genera cambios adaptativos que conducen a un aumento sostenido de la PAP. Esta hipertensión arterial pulmonar (HTP) reconoce 2 mecanismos fisiopatológicos: 1) vasoconstricción (VC) persistente, 2) remodelación vascular¹⁰. La combinación de los 2 procesos lleva a un estrechamiento de la luz vascular que reduce el área vascular pulmonar al grado crítico necesario para el desarrollo de una HTP.

La *VC persistente* es mediada por la contracción vascular precapilar y representa un proceso potencialmente reversible. En muchos casos sin embargo la adición de altas concentraciones de O_2 es incapaz de mejorar la hemodinamia a pesar de la mejoría de la PaO_2 . Esto ocurriría por un desbalance entre los componentes vasoconstrictores y vasodilatadores o por una alteración de los mecanismos de relajación. Estudios recientes se inclinan por esta última teoría⁹. El mecanismo subyacente sería una reducción en la producción de óxido nítrico (ON) mediado por la reducción de la óxido nítrico sintetasa (ONS); la síntesis basal de ON ha sido demostrada en muchas especies, incluido el hombre, como determinante de la baja RVP. El deterioro en la producción endotelial de ON como resultado de la hipoxia sostenida, puede reforzar el desarrollo de una HTP secundaria. Actualmente la atención se focaliza en la regulación de la ONS, tanto en las formas constitutivas existentes en el endotelio, como en las inducibles de las células inflamatorias. Es posible que la transcripción genética o la translación sean modificadas cuando las células endoteliales están expuestas a la hipoxemia crónica^{11, 12}, y esto abriría perspectivas para una nueva intervención terapéutica.

La *remodelación vascular* es el segundo mecanismo implicado. Bajo condiciones de hipoxia crónica se ha demostrado una remodelación estructural de la circulación pulmonar que incluye: a) la deposición anormal de colágeno y elastina, b) una hipertrofia del músculo liso de la media y c) una diferenciación de los precursores, al estado basal pobremente desarrollados, de las células del músculo liso (neovascularización). Estos 3 fenómenos ocurrirían en ausencia de signos de toxicidad y necrosis: hay evidencias que sugieren la ausencia de procesos inflamatorios o regenerativos y se trataría solo de respuestas adaptativas, que no sólo resultarían en cambios en la RVP sino además en una disminución de la compliance de la pared vascular y un aumento en la reactividad vascular⁸. Finalmente existe una correlación positiva entre el engrosamiento intimal y la reducción en la liberación de ON¹³.

Otros factores capaces de aumentar la PAP en la EPOC son: la acidemia y la hipercapnia crónica, la pérdida del lecho capilar por destrucción pulmonar en el caso de enfisema y por último el aumento de la presión alveolar incrementada por la hiperinsuflación dinámica (cuyo testimonio es la PEEPi), elemento que cobra importancia sobre todo en presencia de un incremento del volumen minuto respiratorio como ocurre en el caso de ejercicio o de reagudización¹⁴.

No se conoce con precisión el umbral exacto de PaO_2 alveolar que desencadena y perpetúa estos procesos; sin embargo pequeñas variaciones de la PaO_2 pueden prevenir o retardar la evolución.

La HTP es definida por la American Thoracic Society como una PAP media superior a 25 mm Hg en reposo o 35 al ejercicio¹⁵. Sin embargo, otros autores la definen en presencia de una PAP media en reposo superior a 20, o de 30 medida al ejercicio¹⁶. Característicamente, la HTP de los pacientes hipoxémicos crónicos es mucho menos importante que la secundaria a otras patologías (en la HTP primaria es común encontrar valores de 50 a 60 de PAP media) pero no por eso menos grave en lo que se refiere a su repercusión funcional y orgánica¹⁶. Cabe señalar que una RVP aumentada, responsable de esta HTP hipoxémica tiene un claro valor pronóstico: frente a un RVP en reposo $> 550 \text{ dyn}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5$ la sobrevida a 3 años es nula, es decir un pronóstico similar al cáncer de pulmón inoperable^{15, 17}. La evolución de esta HTP es progresiva¹⁴: en primer lugar existe un aumento de la PAP al ejercicio por la incapacidad de reclutar vasos en respuesta a un aumento del volumen minuto (VM). Con la evolución, y al instalarse los cambios estructurales de la vasculatura pulmonar se establece un aumento de la PAP en reposo, que no obstante se exagera al ejercicio como consecuencia de un desplazamiento a la izquierda de la curva presión/volumen de los vasos. Es en esas circunstancias, donde un aumento mínimo del VM (fiebre, ejercicio) explica un aumento desproporcionado de la PAP

La historia natural de la HTP en la EPOC reconoce dos tipos de progresión: 70% de los pacientes presentan una evolución lenta –"grupo normorreactivo"– (aumento de $< 0.6 \text{ mmHg} / \text{año}$), y en el 30% restante la evolución es rápida –"grupo hiperreactivo"– (aumento de $> 2 \text{ mmHg/año}$)^{16, 18}. Existen circunstancias en las cuales la HTP se agrava considerablemente: 1) Los episodios de reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica (IRC): existe una correlación estrecha entre la caída de la PaO_2 y el aumento de la PAP, sin duda ligada a la VC pulmonar hipóxica, 2) el ejercicio muscular, aún moderado, que se acompaña de un aumento significativo de la PAP. La razón principal es la incapacidad de adaptación de la RVP a un aumento del VM, esto es de la vasodilatación del territorio vascular pulmonar en respuesta al aumento del VM (lo que permitiría mantener una PAP estable) como ocurre en el sujeto sano. De esta manera un esfuerzo de 40 watts, que representa un consumo de O_2 de $500 \text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$ y se traduce por una elevación de 100% del VM, entraña una duplicación de la PAP; 3) el sueño: la hipoxemia durante el sueño puede ser agravada por múltiples factores a saber: la hipoventilación, el aumento de la resistencia de la vía aérea superior, la reducción de la capacidad residual funcional y alteraciones en la relación V/Q¹⁶. Los episodios de caídas de la PaO_2 ocasionan aumentos "en espejo" de la PAP^{18, 19}.

Estos aumentos "episódicos" de la PAP son generalmente sin consecuencias, pero en ciertos pacientes ace-

leran la evolución de la HTP y su consecuencia más temida: la aparición de cor pulmonale crónico (CPC).

El CPC es definido por la OMS como la "hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho (VD) secundaria a enfermedades que afectan la función o estructura del pulmón a excepción de la insuficiencia ventricular izquierda"¹⁴. La HTP conduce a la disfunción sistó-diastólica del VD al elevar la postcarga y alterar la relación oferta/demanda de O₂ al miocardio ventricular derecho. En estas circunstancias la oxigenoterapia a largo plazo sería beneficiosa en los pacientes capaces de incrementar el VM derecho. En síntesis: la HTP conduce a la reducción de la calidad de vida y la sobrevida en EPOC por intermedio del deterioro de la función ventricular derecha.

Por último, cabe señalar que la HTP secundaria a la hipoxemia crónica es más silente y menos sintomática en su presentación que la secundaria a otras patologías, pudiendo manifestarse por signos de insuficiencia ventricular derecha, pero el síntoma más frecuente que debe alertar acerca de su presencia es una reducción progresiva de la tolerancia al ejercicio en ausencia de caída significativa del VEF1¹⁵.

2) Otros efectos

- Poliglobulia: una tasa de hemoglobina (Hb) > 16 g% en el hombre y más de 15 g% en la mujer es un hallazgo frecuente en la hipoxemia crónica. No es necesario que la exposición a la hipoxemia sea prolongada: estudios recientes destacan que la poliglobulia puede ocurrir en pacientes con hipoxemia nocturna pero con una PaO₂ diurna normal¹⁰. Un ejemplo concreto es el de los pacientes portadores de un síndrome de apnea sueño con una incidencia de poliglobulia de 10% en presencia de gasometría diurna normal. En un paciente EPOC poliglobulico, la disminución de los valores de Hb es un excelente testimonio de la respuesta a la oxigenoterapia.

- Trastornos del ritmo supraventricular o ventricular: es característica su agravación durante los periodos de hipoxemia nocturna

- Manifestaciones neuropsicológicas: 85% de los pacientes EPOC hipoxémicos presentan al menos uno o más signos de deterioro neuropsicológico. Los más frecuentes son: manifestaciones depresivas, ansiedad, alteraciones cognitivas (notablemente sobre la memoria inmediata), dificultades en la expresión de emociones, en la atención, la capacidad de aprendizaje y la habilidad motriz¹⁰. Un 10% de los pacientes presenta polineuritis. Varias series confirman una mejoría significativa de estos síntomas luego de algunos meses de OCD^{10, 20-22}.

El nivel de hipoxemia crónica a partir del cual sobrevienen consecuencias graves para el organismo no está bien definido. En realidad la PaO₂ en un mismo individuo

EPOC varía a lo largo del día, de un día a otro y en distintas condiciones, lo que hace difícil su caracterización. Se sabe que en los individuos normales una hipoxemia aguda compromete ante todo las funciones superiores. Con una PaO₂ menor de 55 mmHg comienzan a notarse alteraciones del juicio. A medida que la hipoxia se agrava, existe una progresiva pérdida de funciones cognitivas hasta llegar al coma al descender por debajo de los 30 mmHg. En la hipoxemia crónica, sin embargo los mecanismos adaptativos son capaces de mantener el transporte de O₂ con valores inferiores a 55 mmHg, adaptación que ocurre entre horas y días²³. No obstante hay consenso en la mayoría de los autores que una PaO₂ inferior a 55 mmHg durante más de 8 horas / día es deletérea¹⁰. Veremos luego que éste es el umbral definido por la mayoría de los autores como criterio de inclusión en un programa de OCD^{22, 24, 25}. Este valor se justifica ampliamente si se tiene en cuenta el carácter sigmoidal de la curva de saturación de la Hb: a ese valor una caída de 10 mmHg de la PaO₂ se acompaña de una pérdida de 15 a 18% en la SaO₂.

Causas de hipoxemia crónica

La causa más común de hipoxemia crónica es la EPOC; estos pacientes poseen un pronóstico desfavorable vinculado a la hipoxemia y sus efectos, siendo una PaO₂ inferior a 60 mmHg uno de los factores predictivos de mortalidad más importantes (Tabla 1).

TABLA 1.- Variables pronósticas en el paciente EPOC (Robert¹⁰)

Variable	Valor	Porcentaje de sobrevida
VEF1	< 1.0 lt/s	35/40% a 5 años
PAP media	> 30 mm Hg	30% a 5 años
Pa O ₂	< 60 mm Hg	40% a 2.5 años
IRA	1° episodio	30% a 5 años

VEF1: Volumen espiratorio forzado en el 1° segundo

PAP media: Presión media en la arteria pulmonar

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

En pacientes hipoxémicos de causa diferente a la EPOC los resultados son menos concluyentes y la indicación de OCD más controvertida. Ningún trabajo randomizado ha sido publicado hasta el presente que demuestre su eficacia. Sin embargo, algunos trabajos parecen sugerir un aumento de la sobrevida en pacientes portadores de enfermedad pulmonar intersticial difusa, bronquiectasias^{10, 17} y en los pacientes con secuelas de tuberculosis¹⁷. Sin embargo, con respecto a este último grupo, la ventilación nocturna por máscara nasal ha demostrado ser más eficaz en términos de sobrevida que la OCD, como también parece ser el caso en los

TABLA 2.– Rol de la OCD en función de la etiología de la hipoxemia

Etiología	Terapéutica recomendada	Tratamiento alternativo
EPOC	OCDa	
Bronquiectasias	OCDs	
Neumoconiosis	OCDs	
EPID	OCDs	
Secuelas de TBC	VMN	OCD
Cifoescoliosis	VMN	OCD
Afecciones neuromusc.	VMN	OCD
Miopatías	VMN	OCD
SAS	CPAP	ON _o

OCDa: Oxigenoterapia crónica domiciliar admitida

OCDs: Oxigenoterapia crónica domiciliar sugerida

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa

VMN: Ventilación por máscara nasal

ON_o: Oxigenoterapia nocturna

SAS: Síndrome de apnea-sueño

pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a patología de la caja torácica²⁶.

No hay evidencias al momento actual que la ventilación nocturna por máscara nasal en el paciente EPOC ofrezca beneficios adicionales a la OCD en términos de sobrevida, mejoría clínica o número de admisiones hospitalarias^{27,28}. No obstante, algunos autores señalan cierta mejoría en términos de eficiencia del sueño y calidad de vida en grupos seleccionados de pacientes. Por último, los resultados en términos de mejoría gasométrica en los pacientes EPOC con esta modalidad muestran resultados contradictorios^{26, 28, 29}.

Un resumen de las alternativas terapéuticas en los pacientes hipoxémicos crónicos puede verse en la Tabla 2.

2) La oxigenoterapia es beneficiosa

Efectos de la OCD

- Sobre la HTP: la OCD de una duración mayor de 15 horas/día en pacientes EPOC ha demostrado revertir la progresión de la HTP en un porcentaje significativo de pacientes, pero la normalización de la hemodinamia pulmonar es raramente obtenida^{10, 30}. Igualmente bajo OCD se asiste a una minimización de los aumentos "episódicos" de la PAP durante el sueño y al ejercicio.

- Sobre el hematocrito: característicamente, el cumplimiento adecuado de la OCD conlleva una reducción significativa del hematocrito en los pacientes EPOC poliglobúlicos¹⁰.

El enlentecimiento en la progresión de la HTP sumada a la supresión de los aumentos «episódicos» de la PAP en relación al sueño y al ejercicio y a la caída del hematocrito, explican la significativa mejoría hemodinámica en los pacientes bajo OCD, pudiendo limitar la evolución al CPC³¹. Sin embargo no se conoce el valor pronóstico de esta mejoría hemodinámica, ni si está relacionada con el aumento de la sobrevida secundaria a la OCD³⁰.

- Sobre las alteraciones neuropsíquicas: existen evidencias de una mejoría de la calidad de vida, evaluada por índices psíquicos y psicosociales^{10, 20, 21, 32}.

- Sobre las complicaciones: varios estudios han demostrado una reducción significativa en el número de hospitalizaciones, así como una disminución de la duración de las mismas en los pacientes EPOC bajo OCD^{10, 20, 21}.

Objetivos de la OCD^{33, 34}

- Corregir la hipoxemia sin inducir acidosis hipercápnica
- Mejorar la sobrevida
- Mejorar las funciones neuropsicológicas
- Reducir la policitemia
- Mejorar la calidad del sueño y prevenir los descensos bruscos de la saturación nocturna
- Prevenir el fallo ventricular derecho
- Mejorar la calidad de vida
- Mejorar la capacidad funcional y disminuir la disnea
- Disminuir las hospitalizaciones con la consiguiente reducción de costos en salud

Criterios e indicaciones de la OCD

Admitidas:

EPOC con PaO₂ < 55 mmHg. (7.3 kPa)

EPOC con PaO₂ entre 55 y 60 mmHg más signos de disfunción orgánica secundaria a la hipoxemia a saber:

- Policitemia (Hb superior a 16 g%)
- Evidencia clínica de cor pulmonale crónico o HTP

En ambos casos luego de un período de prueba que confirme la estabilidad clínica con tratamiento adecuado, kinesioterapia y suspensión del hábito tabáquico.

Estos son los criterios aceptados en regla general por la mayoría de los autores^{3, 10, 16, 23, 35-38} y responden a lo aceptado por los sistemas de seguridad social de los diferentes países en vista a su cobertura o reembolso^{25, 35, 36, 39}.

Discutidas:

Grupo 1: EPOC con PaO₂ e/ 55 y 60 mm Hg sin signos de disfunción orgánica secundaria sobre todo si presenta:

- desaturaciones nocturnas significativas
- desaturación al ejercicio

Grupo 2: Enfermedad pulmonar restrictiva (fibrosis intersticial, neumoconiosis) con PaO_2 inferior a 55 mmHg. (7.3 kPa), asumiendo que los efectos de la hipoxemia sobre la PAP son independientes de la etiología de la enfermedad pulmonar y teniendo en cuenta que aún no se han concluido seguimientos a largo plazo en patologías diferentes de la EPOC⁴⁰.

En el grupo 1, como veremos más adelante, se recomiendan investigaciones diagnósticas complementarias: test de ejercicio, estudio del sueño, eventual cateterismo derecho. En estos pacientes el monitoreo continuo de la SaO_2 (MCSaO_2) por la oximetría de pulso permite conocer sus variaciones y precisar los criterios de OCD. En síntesis el MCSaO_2 permite apreciar exactamente la importancia de la desaturación y estimar mejor su gravedad. Resulta útil además su realización en el caso de los pacientes en los cuales la indicación de la OCD ya es cierta para detectar las situaciones más vulnerables (esfuerzo físico, digestión, y sobre todo el sueño), momentos del día en los cuales el oxígeno resulta más justificado. Es importante señalar, no obstante, que si bien la SaO_2 por oximetría de pulso resulta interesante para evaluar los cambios dinámicos de la SaO_2 en un mismo paciente, el valor absoluto de una o varias determinaciones puntuales para indicar una OCD es discutido por la mayoría de los autores si tenemos en cuenta una variabilidad de +/- 5% con respecto a los gases en sangre⁴¹. Este error es más importante cuanto menor sea el valor de la SaO_2 . El aporte de los exámenes complementarios a la institución de una OCD puede verse en la Tabla 3.

En el caso del grupo 2, si bien no hay estudios randomizados que certifiquen su eficacia, el sentido común sugiere que en estas patologías con grave pronóstico los pacientes se beneficiarían con una OCD. El conocimiento de que estos pacientes pueden también desarrollar severas hipoxemias nocturnas sugiere que el O_2 puede jugar un rol importante durante la noche.

En vista de la ausencia de trabajos randomizados y controlados demostrando su eficacia, una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg no es criterio de OCD^{42, 43}. En este grupo de pacientes quedó demostrado que la administración de oxigenoterapia a largo plazo no prolonga la supervivencia⁴⁴ ni la calidad de vida⁴⁵ ni modifica el curso evolutivo de la enfermedad⁴⁶. A pesar de las evidencias antedichas, un estudio francés demostró que el 18,5% de los pacientes bajo OCD tenían una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg al momento de la prescripción⁴⁷. Se discute hoy día la indicación de una oxigenoterapia nocturna (ON_o) en el paciente con una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg y signos de disfunción orgánica (HTP) relacionados con desaturaciones nocturnas^{10, 18}. Si bien esta indicación es aceptada en varios países, no hay acuerdo sobre el criterio de instauración y sus efectos benéficos, y sólo un estudio ha demostrado mejoría de la supervivencia en los desaturadores nocturnos tratados con oxígeno comparados con un grupo control sin tratamiento^{46, 48, 49}. En una situación similar de incertidumbre se halla la indicación de oxigenoterapia en ejercicio en los pacientes con $\text{PaO}_2 > 60$ y desaturación significativa ($\text{SaO}_2 < 86\%$) a la marcha^{25, 47, 50}.

De todo lo precitado puede inferirse que la PaO_2 es un elemento esencial para proponer una OCD pero una única determinación no basta para definir su indicación: es necesaria la determinación del estado estable inclu-

TABLA 3.- Aporte de los exámenes complementarios a la institución de una OCD

Examen	Problema a detectar	Interés
Cateterismo derecho	HTP pre capilar	Decidir la indicación de OCD en casos límite
Prueba de esfuerzo	Hipoxemia de esfuerzo	Determinar la indicación de oxigenoterapia al esfuerzo Determinar el flujo adecuado al esfuerzo
Estudio del comportamiento respiratorio nocturno (OXN, PG, PSG)	Desaturaciones	Cuantificar la hipoxemia nocturna y los dips
	Trastornos ventilatorios asociados al sueño	Evaluación de un probable SAS asociado

OXN: oximetría nocturna PG: poligrafía
PSG: Polisomnografía SAS: Síndrome de apnea sueño

yendo un período de prueba, que para diferentes autores oscila de 3 semanas a 3 meses^{34, 37, 51}. Esto tiene valor sobre todo si la determinación gasométrica fue hecha en pacientes luego de una exacerbación donde la lógica hace pensar que los valores de PaO₂ no correspondan al estado estable. Aún en pacientes catalogados como "en estado estable" se impone un período de prueba ya que del 33 al 45% no cumple los criterios de OCD a distancia de una primera determinación^{38, 52}.

La mayoría de los autores coinciden en no indicar la OCD a los pacientes que continúan fumando (lo que puede verificarse con dos determinaciones de carboxiHb > de 3% realizadas con 2 semanas de diferencia); esta decisión se basa en haberse conocido casos de pacientes que fumaban al mismo tiempo que recibían O₂ con el consiguiente riesgo de combustión y sus consecuencias, no habiendo evidencias de que el pronóstico mejore bajo OCD en quienes continúan fumando y por último para no movilizar fondos de los sistemas de seguridad social destinados a pacientes que no se beneficiarán con la terapéutica. No obstante, es de destacar que no existe acuerdo global sobre el tema y en las recomendaciones del consenso argentino recientemente publicado no se establece como condición para la prescripción de OCD la suspensión del tabaquismo²⁵.

Por último, la indicación de OCD requiere una cooperación y disposición del paciente y de su entorno como así también una evaluación cuidadosa del medio social y habitacional, elementos indispensables para el mantenimiento a largo plazo de la terapia.

Duración de la OCD y determinación del flujo de O₂

La duración de la oxigenoterapia debe ser de al menos 15 hs/día incluyendo el período nocturno (teniendo en cuenta la exacerbación de la hipoxemia durante el sueño y los descensos bruscos de la saturación nocturna)^{6, 32}, aunque otros autores postulan un mínimo de 18 horas/día²². Por otro lado, una OCD eficaz no debe dejar intervalos libres de O₂ de más de 3 horas y resulta más efectiva en términos de sobrevida cuanto más horas/día sea utilizada. Para ejemplo de ello baste la frase que corona las conclusiones del NOTT: "...parece evidente que algo de O₂ es mejor que nada y que una oxigenoterapia continua es mejor que una nocturna, al menos en los pacientes severamente enfermos"⁵.

En relación al flujo de O₂ cabe destacar que bajos flujos (entre 1 y 3 l/min por bigoterías o su equivalente por máscara, una FiO₂ aproximada entre 24 y 32%) son generalmente suficientes para asegurar una PaO₂ superior a 60 mm Hg sin entrañar una hipercapnia peligrosa^{22, 27}. Esto resulta lógico si se piensa que el principal mecanismo de hipoxemia en la EPOC es un desequilibrio

V/Q. Distinto es el caso de las fibrosis intersticiales y secuelas mutilantes, donde altos flujos de O₂ son por lo general necesarios^{10, 24}.

Fuentes de oxígeno y métodos de administración

Una vez determinada la indicación de OCD es preciso decidir cuál de las tres fuentes de O₂ se indicará: O₂ gaseoso, concentradores de O₂ u O₂ líquido^{1, 53}. Se debe tener en cuenta para su elección la duración de la utilización a domicilio, el flujo requerido, el posible uso ambulatorio, el área geográfica de residencia y el interés del paciente por actividades físicas y sociales.

El **O₂ gaseoso** es la primera forma históricamente disponible para la OCD. Se suministra habitualmente en cilindros cuyo peso oscila entre 20 y 100 kg; poseen un manómetro reductor de presión; a un flujo de 2 l/min un tubo de 6 m³ (6000 l) dura 50 horas. Su peso impide que sean portátiles y existe una dependencia absoluta con la casa proveedora a los fines del recambio de cilindros. Poseen ventajas tales como ser un sistema confirmado como confiable a través del tiempo, con redes de distribución ya desarrolladas. Sus desventajas son el hecho de ser una fuente fija, el recambio frecuente y el almacenamiento exagerado, que obliga al paciente a depender de los cilindros. Esta modalidad está cayendo en desuso progresivo pero existe un interés renovado a partir del desarrollo de los sistemas ahorradores de O₂. Hay también cilindros portátiles que presentan beneficios similares a los que poseen los fijos y pueden complementar a los concentradores. Se trata de pequeñas botellas de 0.4 m³ de O₂ gaseoso (3.2 kg), que pueden ser utilizadas como fuente portátil transportándose en mochilas, con una autonomía de 2 horas 20 min. a un flujo de 2 l/min, siendo un recurso efectivo para la oxigenoterapia de deambulación en pacientes que utilizan concentradores como fuente principal^{3, 23}. Otra alternativa para la deambulación, ésta más difícil de manipular, son los tubos de 1 m³ desplazadas con un carrito de deambulación (9 a 11 kg dependiendo si la botella es de aluminio o de acero) con una autonomía de 5 a 8 horas⁵⁴. Las desventajas de estos cilindros portátiles son la escasa autonomía que brindan y la dificultad para su relleno. Estarían indicados en los pacientes con limitada capacidad de deambulación que usan concentradores como fuente fija.

La segunda fuente disponible son los **concentradores de O₂**, equipos de escaso peso y volumen, verdaderos productores de O₂ domiciliario cuyo trabajo consiste en comprimir el aire ambiente, pasarlo por un tamiz molecular de una sustancia denominada zeolite que posee la capacidad de adsorber el nitrógeno y generar de este modo un gas con una concentración que debe ser superior al 95% en oxígeno. Las ventajas son que no se

requiere un circuito de distribución por parte de las empresas proveedoras (como para la forma gaseosa o líquida) y es el más económico de los tres. La desventajas son que la instalación es relativamente fija y por tal motivo no es apto para el cumplimiento de actividades físicas, no resultando útil por tanto para planes de rehabilitación que incluyan la marcha, el excesivo ruido que producen y por último su consumo de electricidad (250-500 w/h). Además son efectivos hasta un flujo de 4.5 l/min, ya que más allá de ese flujo la concentración de oxígeno desciende sensiblemente¹⁰. Su indicación preferencial es el caso de aquellos pacientes que viven en áreas geográficas desfavorables o alejadas de los centros urbanos y aquellos que posean limitación o incapacidad para deambular.

La tercera fuente es el **oxígeno líquido**. A fines del siglo pasado Von Linde logra la licuefacción del aire ambiente enfriándolo y comprimiéndolo repetidamente. Con el fraccionamiento de este aire se obtiene el componente de O₂ líquido el que desde entonces es usado con fines industriales; paralelamente se iniciaron sus usos médicos y en 1940 en Francia se realiza la primera instalación de O₂ líquido. Su uso a domicilio comienza con pequeños recipientes, pero el costo inicial facilitó el desarrollo del O₂ gaseoso en cilindros. Posteriormente, a fines de los 70, vuelve a potenciarse el uso del O₂ líquido para el domicilio, principalmente para facilitar el cumplimiento de la prescripción, mejorando la posibilidad de deambulación y teniendo en cuenta la gran capacidad de almacenamiento que esta forma ofrece: 1 l de O₂ líquido equivale a 850 l de O₂ gaseoso. El O₂ líquido resulta de gran utilidad durante la deambulación para corregir la hipoxemia vinculada al esfuerzo. Como se dijo previamente, la oxigenoterapia de deambulación puede también hacerse con O₂ gaseoso, pero los recipientes son en general más pesados y su autonomía más limitada^{55, 56}. El paciente dispone de un recipiente de almacenamiento que es un depósito de reserva de aproximadamente 40 kg de peso conteniendo 28 l de O₂ líquido (17000 l de gas) que debe ser recargado cada 8 a 10 días; éste sirve como carga al portátil, conocido con el nombre de mochila o "stroller" de un peso de 4 kg. conteniendo 1.35 l de O₂ líquido (1147 l de O₂ gaseoso) y que garantiza una autonomía de 8 horas a un flujo de 2 l/min^{3, 10}. El sistema es silencioso y de una autonomía considerable, la transferencia de O₂ de la fuente fija al stroller no es un proceso difícil y puede ser realizado por el paciente, previa educación, y resulta claramente superior al O₂ gaseoso¹⁰. Sin embargo, es necesario un sistema complejo de transporte por lo que no está indicado para los pacientes alejados de los centros de distribución, requiere un control mensual de la fuente (por posibilidades de obstrucción en el circuito que produzca caída del flujo) y además resulta la fuente más onerosa

de las tres⁵⁷. Es el único medio actualmente disponible capaz de asegurar a los pacientes suficientemente válidos y que deseen conservar una cierta autonomía, una OCD durante un lapso mayor de 15 hs/día permitiéndoles cumplir programas de rehabilitación. Se ha demostrado un aumento significativo de la compliance a la terapéutica con esta fuente, lo que conlleva probablemente a una disminución de la mortalidad^{43, 58}. A modo de recomendación, entonces, esta forma de oxígeno-terapia debe indicarse a los pacientes que posean autonomía y deseos de deambular y buen cumplimiento de la prescripción (por el costo que esta prestación implica), y previa demostración que el O₂ portátil mejora la hipoxemia durante el ejercicio, para lo cual es necesario realizar un test de esfuerzo como el de los 6 minutos de caminata.

Un resumen de las ventajas e inconvenientes de cada método y de sus indicaciones preferencias puede verse en la Tabla 4^{10, 59}.

Métodos de administración

Los métodos de administración de O₂ son las vías a través de las cuales llega el mismo desde la fuente hasta el paciente. Estos se dividen en convencionales y no convencionales^{1, 53}.

Las **formas convencionales** son las formas históricamente más utilizadas: bigoterías nasales, catéter nasofaríngeo y máscaras.

Las **bigoterías nasales** son el método de elección para la OCD. Ha quedado demostrado que la tolerancia a las mismas es superior a la máscara facial tipo Venturi⁶⁰. Consisten en pequeñas cánulas apareadas que se colocan en las narinas penetrando entre 0.5 y 1 cm de simple manejo, bajo costo y bien toleradas cuando se utiliza un flujo menor a 3 l/min. Sin embargo con flujos mayores de 3 l/min puede originar sequedad de mucosas por lo que se requiere humidificación¹⁰. Pueden ser incorporadas a los armazones de los anteojos, mejorando sensiblemente la estética. Sin embargo, este montaje es útil solamente durante el día y resulta relativamente oneroso⁶¹. La FiO₂ depende del patrón ventilatorio (flujo inspiratorio y volumen minuto respiratorio)²³ y del flujo de salida, pudiendo calcularse la FiO₂ de forma aproximada por la fórmula siguiente:

$$FiO_2 = 20 + [4 \cdot \text{flujo (l/min)}]$$

Sus inconvenientes son su carácter poco estético y la pérdida de eficacia terapéutica con el desplazamiento del mismo o con la respiración bucal.

El **catéter nasofaríngeo** se coloca atravesando la fosa nasal, de tal modo que el aporte de O₂ se hace directamente a la faringe con lo que mejora la eficacia de la oxigenación durante la respiración oral. No obstante, es poco frecuente su uso domiciliario siendo poco

TABLA 4.– Elementos a considerar al elegir una fuente de OCD

Fuente	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Concentrador	Simple y económico	Poca movilidad	Paciente que no deambula
	Fácil de manipular	Control técnico necesario	
	Transportable (vacaciones, fin de semana)	Dificultad para la rehabilitación	Oxigenoterapia nocturna
Oxígeno Gaseoso	No necesidad de reaprovisionamiento	Ruidoso	OCD <18 hs./día
	Sistema bien conocido	Pierde eficacia a altos flujos	
	Disponibles	Cilindro de O ₂ gaseoso indispensable (corte de corriente)	
	Silencioso	Produce calor	
Oxígeno Líquido	Posibilidad de deambular (pequeño cilindro)	Caída de la FiO ₂ no detectable por el paciente	En vías de desaparición como fuente de OCD
	Posibilidad de un stock importante en poco espacio	Dependencia de proveedor	
	Posibilidad de deambular (fuentes fija y portátil)	Alto costo	
Oxígeno Líquido	Posibilidad de asegurar altos flujos	Fuente fija	Oxigenoterapia > de 18 hs
		Manipulación difícil	
		Riesgos ligados a la alta presión	
		Necesidad de fijar la botella	
Oxígeno Líquido		Perdidas estáticas por evaporación	Oxigenoterapia de deambulación
		Fuente fija no transportable	
		Costo elevado	
		Problemas de seguridad	
Oxígeno Líquido		Dependencia de un distribuidor	Oxigenoterapia a altos flujos
		Necesidad de educación del paciente	
		Reaprovisionamiento periódico	

estético³³. Su colocación es desagradable y es indispensable una fijación con tela adhesiva sobre la nariz. Es por lo general necesario humidificar el O₂, ya que las fosas nasales no participan en la humidificación. Existe además el riesgo de ruptura esofágica si se produce un alto flujo inesperado. Otros efectos indeseables, tanto de las bigoterías como de los catéteres nasofaríngeos incluyen: epistaxis y alteraciones del gusto y del olfato¹⁰.

Las **máscaras** son hoy en día de uso excepcional a domicilio. Son el método menos estético, el más inestable, generalmente son mal toleradas, generan limitación para comer y hablar llevando al paciente al retiro de las mismas con el consiguiente incumplimiento de la terapéutica. Se las utiliza cuando se pretende administrar O₂ de forma más controlada y por sobre todo a altas FiO₂, como ocurre en los episodios de insuficiencia respiratoria aguda. Las máscaras que pueden utilizarse son las de tipo Venturi.

El O₂ puede además adicionarse a través de diferentes dispositivos ventilatorios: a presión positiva intermitente, acoplada a una CPAP o a nebulizadores para la administración de fármacos.

Las **formas no convencionales** de administración de O₂, llamadas también sistemas conservadores o ahorradores de O₂, se han desarrollado en la última década e incluyen el catéter transtraqueal (O₂ tt) y los dispositivos o válvulas ahorradoras de O₂. En general estos sistemas han sido concebidos para aumentar la eficacia de la OCD, disminuir el consumo y por consiguiente los costos^{61, 62}. Su utilización es fundamentalmente propuesta en 4 situaciones: 1) para optimizar la oxigenoterapia de deambulación (posibilidad de utilizar equipos portables más livianos y de incrementar la autonomía^{22, 49, 72}); en este caso las 2 alternativas terapéuticas son la oxigenoterapia líquida con un sistema conservador o la utilización de un concentrador, complementado al esfuerzo con O₂ gaseoso utilizado con un sistema economizador 2) para administrar O₂ a pacientes que requieren un flujo mayor a 3 l/min^{10, 61}, 3) en pacientes en los cuales los métodos tradicionales son insuficientes para corregir la hipoxemia (esta última indicación se aplica especialmente al caso de la O₂ tt), 4) para disminuir los costos en pacientes que utilizan oxígeno líquido (en este caso pueden aumentar la autonomía hasta 12

horas)⁶³. El uso de estos sistemas no se justifica si la fuente es un concentrador, dado el bajo costo de producción de O₂ del mismo.

El **catéter transtraqueal** fue desarrollado por Heimlich en 1982 partiendo de la hipótesis que este sistema permitiría obviar el espacio muerto anatómico y disminuir los requerimientos de O₂. Es un dispositivo que se coloca por vía percutánea bajo anestesia local a la altura del 2° anillo traqueal, utilizándose una guía y un dilatador. Luego de un período de epitelización queda formado el ostoma que le permite al paciente colocar y retirar el catéter para su higiene. Tiene un diámetro interno de 2 mm ingresando en la luz traqueal y realizando un trayecto de 10 cm., quedando su extremo a 2 cm. de la carina. Permite un ahorro de O₂ de hasta un 50% comparado con la bigotera. Su mayor eficacia se basa en 3 principios: 1) la ausencia de pérdida por reflexión a nivel de las narinas, 2) la disminución del espacio muerto (menor dilución del O₂ al evitarse el espacio muerto de la vía aérea superior, 3) al rol de la tráquea como reservorio de O₂ durante la fase de "flujo 0" de la espiración, de manera que una mezcla mas enriquecida en O₂ es inspirada durante la fase inicial de la inspiración sin aumentar la hipercapnia^{10, 62}. El catéter es radiopaco, lo que permite el control radiológico para verificar su posición y posee la ventaja que la cantidad de O₂ administrado no varía con el patrón ventilatorio. En los últimos años se concibió una tunelización subcutánea, ingresándose por la región subxifoidea, desplazándose la tubuladura por la región preesternal hasta llegar la punto del ostoma traqueal donde ingresa el catéter a la vía aérea. Algunas series demuestran que el O₂ tt mejora la compliance al tratamiento, disminuye el trabajo respiratorio, y aumenta la tolerancia al ejercicio⁶⁴. Por otro lado es el sistema mas estético, dado que su ingreso a nivel cutáneo puede ser disimulado por la vestimenta, siendo su índice de aceptación del 97% en pacientes seleccionados⁶⁵. Sus desventajas son su carácter invasivo, el alto requerimiento de atención por parte del paciente y del equipo tratante, la necesidad de supervisión periódica por la potencial obstrucción con secreciones o acodamiento de su trayecto (elementos importante ya que puede generar ineficacia del tratamiento dado que el paciente es incapaz de percibir la caída del flujo de O₂); asimismo pueden ocurrir hemorragias, enfisema subcutáneo, infección local o irritación⁶⁵. Requiere un particular cuidado por parte del paciente, que debe ocuparse de la higiene del catéter diariamente⁶⁶. Hay incluso 2 casos reportados en la literatura de muertes por complicaciones secundarias al O₂ tt^{67, 68}. El tipo de catéter, la educación y el nivel de comprensión del paciente resultan críticos en el riesgo de complicaciones. Estas complicaciones y desventajas ameritan privilegiar otros sistemas ahorradores y reservar el O₂ tt para pacientes seleccionados.

Los otros dos sistemas conservadores de O₂ son los dispositivos "a reservorio" y los sistemas con válvulas a demanda:

Los **sistemas «a reservorio»** consisten en bigoteras nasales ligadas a un reservorio de entre 20 y 40 ml. que se llenan de O₂ al 100% durante la espiración. Esto garantiza una FiO₂ significativamente mayor al inicio de la inspiración. Los hay de 2 tipos: el tipo "bigote" en la cual el reservorio esta ubicado a los lados de las narinas, cubriendo el área del bigote (Oxymizer®) y el tipo collar que se ubica en la pared anterior del tórax pendiendo del cuello (Oxymizer *pendant*®) y que tiene la ventaja que puede estar oculto por la vestimenta, lo que lo hace estéticamente mas apto^{62, 63, 67, 68}. Se ha demostrado que estos sistemas mejoran la protección contra la desaturación durante el ejercicio en los EPOC⁶⁹.

Los **sistemas de válvula a demanda** (Pulsair®, Oximatic®) son dispositivos que se intercalan entre la fuente de O₂ y el paciente y tienen la particularidad de liberar O₂ exclusivamente durante la fase inspiratoria. Pueden ser activados, ya sea por una diferencia de temperatura o por la generación de una mínima presión negativa⁶². Sus desventajas incluyen la necesidad de un complejo dispositivo mecánico - electrónico expuesto a defectos de funcionamiento y el hecho de utilizar una batería que debe ser cambiada o recargada frecuentemente. Además el ruido generado por la apertura de la válvula puede generar disconfort en algunos pacientes⁶².

Tanto uno como otro sistema pueden ser utilizados con todas las fuentes de O₂ tanto en reposo como en ejercicio, y permiten un ahorro de O₂ de entre el 40 y el 70%⁶². Es interesante señalar, no obstante, que el sistema con válvula a demanda de oxígeno resultó menos efectivo que el aporte continuo del mismo en evitar la desaturación al ejercicio⁷⁰. Estos sistemas pueden ser también utilizados a nivel hospitalario con el objeto de ahorrar a gran escala O₂ de la red.

Una comparación de los distintos sistemas puede verse en la tabla 5.

Una aproximación a las fuentes y métodos de administración a elegir en diversas situaciones puede verse en la Tabla 6

Pronóstico bajo OCD

Como se dijo con anterioridad, ya a principios de la década del 80, el NOTT⁵ y el MRC⁶ demostraron una mejoría significativa de la sobrevida bajo OCD. Sin embargo muchos autores coinciden en señalar que el pronóstico vital de los EPOC severos, bien que mejor bajo OCD, sigue siendo pobre, con una media de sobrevida estimada en 3 años^{6, 71}. No pueden aventurarse cifras globales de sobrevida, ya que ésta depende críticamente de la causa de la HCG, siendo peor el pronóstico en los

TABLA 5.— Características, ventajas y desventajas de los distintos sistemas ahorradores de O₂

	Oxígeno transtraqueal	Sistema «Reservorio»	Válvulas a demanda
Mecanismo de conservación	Reducción EM Reservorio en VAS	Llenado del reservorio durante la espiración	Sistema activado por la inspiración
Ventajas	Estética	No sujeto a fallo mecánico	Libera O ₂ solo en inspiración Mejora compliance
Necesidad de humidificación	No	No	No
Desventajas	Invasivo	Antiestético	Sujeto a fallo mecánico Complicaciones (infección, hemorragia)

EM: espacio muerto VAS: Vía aérea superior

portadores de enfermedades intersticiales difusas⁷¹. Los factores que correlacionan con mal pronóstico son: una Hb superior a 16 g%, una relación DLCO/VA disminuida, la imposibilidad de aumentar la PaO₂ por encima de 65 mmHg con flujos convencionales de O₂, y desde el punto de vista clínico la presencia de anomalías de la caja torácica, la edad avanzada y el sexo masculino^{17, 36, 72, 73}. La presencia de hipercapnia en aquellos pacientes que reciben OCD no debería considerarse en forma general como un signo de mal pronóstico; ésta está relacionada con peor pronóstico sólo en los pacientes neuromusculares^{71, 74}. Por el contrario, en el caso del EPOC, incluso, una PaCO₂ menor a 43 mmHg parece ser factor de mal pronóstico^{36, 73}. Esto parece lógico si se asume que los pacientes caracterizados como "pink puffer" (que "luchan" por mantener la PaCO₂) están en condiciones basales al límite de la fatiga muscular respiratoria y se descompensan más fácilmente que los que "toleran" cifras más altas de PaCO₂ crónicamente ("blue

bloater"). Sin embargo cuando la PaCO₂ sobrepasa los 55 mmHg el pronóstico se ensombrece nuevamente. En el primer caso (PaCO₂ entre 43 y 55 mmHg) se trataría de una "hipercapnia adaptativa" en vista de reducir el trabajo respiratorio y aumentar su eficiencia y en el segundo, de la fase terminal de la enfermedad ("hipercapnia debido a fallo de la bomba muscular"). En relación al valor predictivo de la PAP, los resultados son controvertidos. El NOTT⁵ no demostró diferencias significativas de PAP y RVP entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes. No obstante, otros autores en un análisis de múltiples variables (edad, VEF₁, PAP, nivel de PaO₂, nivel de PaCO₂, etc.) han concluido que el mejor predictor de supervivencia en el EPOC recibiendo OCD es el nivel de PAP media previo al inicio del tratamiento⁷⁵. En dicho estudio, los pacientes que poseían una PAP media de 25 mm Hg o menor tuvieron una supervivencia a los 5 años de 62.2% vs. 36.3% para los que mostraron una PAP > a 25 mm Hg. Otros autores citan una mejoría

TABLA 6.— Criterios sugeridos para la elección de la fuente y el método de administración en OCD

Prescripción (Flujo en l/min)	Fuente		Método de administración
	< 15 hs/día *	> 15 hs/día	
< 3	Concentrador	Concentrador con o sin botella de O ₂ gaseoso para deambulaci3n u O ₂ líquido	Bigotera
> 3	Concentrador	O ₂ líquido	Catéter nasofaríngeo o bigoteras con sistemas conservadores de O ₂

* La Oxigenoterapia <15 hs/día es aplicable sólo a ciertos casos particulares como los desaturadores nocturnos (con reservas el síndrome de apnea sueño de tipo central. De acuerdo a lo expuesto anteriormente y acorde a los resultados de los principales estudios (NOTT, MRC) la eficacia de una OCD inferior a 15 horas /día en el marco de la IRC hipoxémica no ha sido demostrada

significativa de la sobrevida si la PAP bajo OCD desciende o se mantiene por debajo de 30 mm Hg⁷⁶.

Según otras series el valor pronóstico de la PAP no es independiente del VEF₁ o de la PaCO₂⁷⁷. Ashutosh sugirió que una caída de la PAP > de 5 mm Hg respirando O₂ al 28% durante 24 horas correlaciona significativamente con una mejoría de la sobrevida a 2 años e indicaría, por tanto, una respuesta favorable de la PAP al O₂⁷⁸. El mismo autor, en un artículo posterior, demostró que un consumo de O₂ máximo (VO₂max) >6.5 ml/kg/min en un test de ejercicio correlaciona fuertemente con una respuesta positiva al test del O₂ y permite identificar al grupo de pacientes "respondedores al O₂"⁷⁹. De esta manera una VO₂max de 6.5 ml/kg/min separa al grupo de "respondedores" (>6.5) y "no respondedores" (<6.5) en términos de sobrevida (p<0.05). Sin embargo para otros autores la respuesta aguda al O₂ a alta concentración no predice una mejoría de la sobrevida⁸⁰.

Adhesión al tratamiento

Entre los factores predictivos de una mayor observancia al tratamiento figuran la enfermedad más severa (en términos de PaO₂ y VEF₁), el uso de oxígeno líquido como fuente y la implementación de un programa educativo que incluya una explícita prescripción en términos de tiempo de uso, disposición a la resolución de problemas cotidianos derivados del tratamiento y visitas periódicas a domicilio. Todos los esfuerzos deben estar orientados a indicar personalmente el tipo de fuente y método de administración, contemplando sobre todo la provisión de oxígeno ambulatorio al paciente deseoso de mantener una vida activa⁸¹. La implementación de un programa de educación y seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario parece crítico también en la reducción del número de admisiones hospitalarias²⁷.

Control de la oxigenoterapia a largo plazo

Una vez incluido el paciente en un programa de OCD debe asegurarse una normativa de seguimiento. El mismo debe hacerse con controles clínicos periódicos y de gases en sangre respirando oxígeno y aire ambiental. Debe realizarse al menos una vez al año una determinación de gases en sangre arterial al flujo habitual prescrito y toda vez que se compruebe deterioro clínico y/o disminución de la SaO₂ medida por oximetría de pulso con el fin de retitular el flujo de oxígeno^{25, 82}.

En teoría en el paciente que mejora su PaO₂ respirando aire, a más de 55 mm Hg debería reconsiderarse la terapéutica. Sin embargo, fue señalada la mejoría de la PaO₂ en aire ambiente inducida por la OCD. El mecanismo de esta mejoría es desconocido, pero insta a considerar la continuación del tratamiento⁸³. Hoy día está aceptado que una mejoría que ocurre más allá de los 3

meses de tratamiento es inducida por la OCD *per se* y justifica la continuación del tratamiento²⁵.

3) La oxigenoterapia no es tóxica y genera menos riesgos que los beneficios que aporta

Toxicidad y riesgos de la OCD

La OCD no implica riesgos para el organismo ya que su objetivo es obtener una PaO₂ cercana a la normal²⁴. La única excepción es el riesgo potencial de efectos tóxicos a nivel del pulmón. Esta toxicidad pulmonar al oxígeno estaría relacionada con un desbalance entre la producción de radicales libres y los sistemas antioxidantes del pulmón. La PaO₂ alveolar capaz de entrañar lesiones pulmonares no ha sido determinada; sin embargo todos los reportes de casos de toxicidad pulmonar por oxígeno conciernen concentraciones mayores de 50%, lo que es muy superior a las FiO₂ utilizadas en OCD: una OCD por catéter nasofaríngeo a 4 l/min. corresponden en el mejor de los casos a una FiO₂ del 40%²⁴.

A grandes rasgos, los riesgos relacionados con una OCD pueden ser divididos en 3 categorías⁴³:

1) *Riesgos físicos*: Incluyen el riesgo de incendio, el traumatismo por catéter y la sequedad de las mucosas debida a una inadecuada humidificación.

La utilización de O₂ a concentraciones superiores a las del aire entraña **riesgo de incendio**, por el hecho que el O₂ es un gas comburente, es decir que facilita la combustión en presencia de energía y un combustible. A mayor concentración de O₂ mayor es el riesgo de combustión¹⁰. Las 3 principales causas de incendio ligado a la OCD son: paciente que fuma durante el tratamiento, utilización del O₂ en proximidades de una fuente de energía (por ejemplo chimenea) y la presencia de combustibles vaporizados en el ambiente (por ejemplo vapor de alcohol). Se calcula que el 10-20% de los pacientes bajo OCD continúan fumando, y si bien el riesgo es alto, los reportes de accidentes son escasos, probablemente debido a sub-registro. No obstante han sido reportados casos de quemaduras severas (un caso en nuestro país) e incluso incendios en pacientes que fumaban⁸⁴. La ventilación insuficiente del sitio de almacenamiento del O₂ (baúl de un auto, placard) implica también un riesgo, en el caso de oxígeno líquido o gaseoso. Existe también la posibilidad de la inflamación "espontánea" de la boca del tubo en caso de apertura brusca del manómetro¹⁰. Las medidas de seguridad tendientes a evitar estos riesgos consisten en no almacenar el O₂ en sitios cerrados, no fumar durante su utilización y abrir progresivamente el manómetro. El O₂ líquido implica también el riesgo de quemaduras por frío (es almacenado a -183°C) si entra en contacto con alguna parte del cuerpo. Sin embargo, la literatura americana no ha reportado ningún acci-

dente sobre 200 000 pacientes que utilizan oxígeno líquido.

No existen riesgos con el uso de concentradores (el concentrador no almacena O_2), pero este sistema amerita controles periódicos por la posibilidad de una caída inadvertida de la FiO_2 .

La **sequedad de las mucosas** es un efecto adverso frecuente con flujos mayores de 3 l/min, lo que nos hace proponer la utilización de un humidificador con flujos superiores a dicho valor.

2) *Riesgos funcionales*: Consisten en la hipercapnia y otras alteraciones secundarias a la modificación de la relación V/Q.

La **hipercapnia** no es una contraindicación de la OCD en la EPOC. No obstante el nivel de $PaCO_2$ inicial debe ser tenido en cuenta al poner en marcha una OCD²⁴. En reglas generales a mayor $PaCO_2$ al estado basal, mayor será el efecto hipercápnico de la OCD. El mecanismo más importante de esta hipercapnia es la agravación por el O_2 del "efecto espacio muerto"^{85, 86}. Cabe recordar que en la EPOC, la retención de CO_2 es en gran parte debido a un aumento de la relación Vd/Vt; el O_2 es capaz de aumentarla por la apertura de alvéolos no perfundidos. Esa variación de la Vd/Vt inducida por el O_2 entraña una modificación muy distinta de la $PaCO_2$ según el valor de la relación Vd/Vt previa del paciente. Así, un aumento adicional del 5% de esta relación, aumenta la $PaCO_2$ 25 mm Hg si la relación Vd/Vt es de 0.75 y solamente 2.56 mm Hg si la Vd/Vt es de 0.3⁸⁶. De ello se deduce que el O_2 puede ser administrado sin retenciones en pacientes normo o hipocápnicos y con más cuidado cuanto más hipercápnico sea el paciente. Globalmente, en el sujeto hipercápnico estable, la corrección de la hipoxemia implica un aumento de 3 a 10 mmHg. de la $PaCO_2$, aumento que se estabiliza entre la 4ta y la 8va hora y que regresa lentamente en las semanas que siguen, de manera que el riesgo de hipercapnia en general es mínimo a los flujos que habitualmente se indican en la OCD (85% de los pacientes requieren entre 1 y 3 lt/min)²⁴. Sin embargo, es necesario valorar la respuesta individual de cada paciente. Esto implica realizar un test de tolerancia al O_2 con el flujo indicado para observar el comportamiento de la $PaCO_2$; la tolerancia del paciente puede ser suficiente a pesar del nivel de hipercapnia a condición que este se estabilice sin acidosis intensa, aún si la $PaCO_2$ resta elevada. No obstante, un aumento mayor de 20 mm Hg. de la $PaCO_2$ debe alertar y conducirá a un control estrecho del paciente. Aumentos de ese tipo deben sospecharse cuando existe una cefalea inducida por la OCD²⁴.

El comportamiento durante el sueño muestra una elevación de la $PaCO_2$ al comienzo de la noche, que luego se estabiliza y salvo patología asociada, la administración de O_2 durante la noche no implica riesgos. Una si-

tuación distinta es el caso de la asociación de una EPOC con un SAS (Overlap Syndrome); si la OCD es mal tolerada durante el sueño (cefaleas matinales, acentuación franca de la hipercapnia), es necesario solicitar un estudio polisomnográfico para identificar la posible coexistencia de eventos obstructivos de la vía aérea superior⁸⁷.

La hipercapnia no es la única consecuencia funcional de la oxigenoterapia: **otras alteraciones secundarias al desequilibrio V/Q** inducido por el O_2 pueden ocurrir. En efecto, un aumento de la FiO_2 resulta en un aumento de la PaO_2 con la consiguiente disminución de N_2 en el alvéolo²³. Esta pérdida de N_2 sumada a la pérdida de la vasoconstricción hipóxica secundaria a la administración de O_2 , en alvéolos de baja relación V/Q, puede producir un aumento del shunt, y a largo plazo atelectasias por reabsorción. No obstante, esta complicación se ve casi con exclusividad cuando se administran altos flujos de O_2 .

3) *Manifestaciones citotóxicas*: Incluyen la toxicidad pulmonar por O_2 ya citada con anterioridad. Además algunos estudios utilizando altas FiO_2 reportaron una disminución de la capacidad vital y de la capacidad de difusión de CO, como así también del clearance mucociliar y de la actividad fagocítica. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida²³.

Estado actual de la OCD en los diferentes países

Cabe formularse dos preguntas en relación a la oxigenoterapia a largo plazo: cuántos pacientes reciben actualmente esta terapéutica y cuál es el costo de esta prescripción? En relación a la primera pregunta, los datos son dispares entre los distintos países. En Estados Unidos de América, con datos de 1993, alrededor de 616 000 pacientes reciben OCD, lo que implica una prevalencia de pacientes bajo esta terapéutica de 241/100 000. Este valor excede marcadamente el uso reportado en otros países: Francia 49/100 000; Australia 43/100 000; Reino Unido 18/100 000; Suecia 15/100 000; Japón 19/100 000, Canadá 60/100.000; Finlandia 21/100 000; España 115/100 000, Holanda 45/100 000, Italia 20/100 000⁸⁸⁻⁹⁰.

Las razones de estas diferencias pueden basarse en diferentes motivos: frecuencia y facilidades para la realización de gases en sangre arterial y oximetría de pulso, diferencias en cuanto a la precocidad con la que los pacientes portadores de hipoxemia crónica severa son identificados, grado de conocimiento de las indicaciones de la OCD entre la población médica, disponibilidad de empresas que prestan los servicios domiciliarios y cobertura económica del tratamiento por parte del Estado o la Seguridad Social. En el caso de nuestro país, se carece de cifras exactas de pacientes bajo OCD surgidas de un registro nacional, pero se estima que en

TABLA 7.- Estado actual de la OCD en los diferentes países

País	Año de inicio	Fuentes utilizadas*	N° de pacientes**	Control domiciliario	Reembolso del Estado o SS
Francia ³⁹	1970	Concentrador	35 000 (2)	Sist. asociativo (70%) Sist privado (30%)	100 %
Canadá ⁹¹	1970	O ₂ líquido	15 000 (1)	Sist asociativo Sist privado	100%
Australia ⁹²	1970	Concentrador	20 000 (1)	Sist privado	parcial (coseguro)
Alemania ⁹³	1981	Concentrador	ND	ND	ND
Italia ⁵⁸	1980	O ₂ líquido	ND	Privado	parcial
Inglaterra ⁹⁴	1975	O ₂ gaseoso Concentrador	10 000 (1)	Sist privado	100%
Polonia ⁹⁵	1986	Concentrador	1 200 (1)	Sist asociativo	100%
USA ³⁵	1965	O ₂ líquido	800 000 (1)	Sist privado	100%

* Fuente más utilizada

ND: No hay datos

** Estimado (1) datos de 1993
(2) datos de 1994

SS: Seguridad social

1998 unos 2 200 pacientes estaban bajo este tratamiento²⁵. En base a los datos de prevalencia citados en la mayoría de los países, entre 8 000 y 24 000 pacientes tendrían indicación de OCD, lo que marca la franca subutilización de esta modalidad terapéutica en nuestro medio.

En relación a la segunda pregunta, a pesar de la probada eficacia y de los indiscutibles beneficios de la OCD en EPOC, el costo no es desdeñable. En los EEUU el costo de esta terapéutica (1 400 millones de dólares) ha superado en 1993 el presupuesto global del NHLBI, Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (1,1 billones de dólares). Sin embargo, sin OCD, el costo total de los cuidados médicos para la mayoría de estos pacientes sería mayor con un incremento de la mortalidad y una reducción de la calidad de vida y de la productividad individual⁸⁹. En la experiencia francesa, la provisión y el control de la oxigenoterapia domiciliaria por parte de entidades asociativas con participación estatal, permite ahorrar hasta un 37% en los costos de esta práctica⁹⁰.

Una puesta al día de la realidad de la OCD en diferentes países puede verse en la Tabla 7.

En conclusión la HCG constituye una condición perjudicial para el organismo. Entre sus consecuencias deletéreas se cuenta la hipertensión arterial pulmonar responsable del *cor pulmonale* crónico, que habitualmente complica a estos pacientes en estadios avanzados de su enfermedad. El nivel de hipoxemia crónica a partir del cual sobrevienen consecuencias graves no está bien definido, pero la mayoría de los autores coinciden en señalar un valor límite de 55 mm Hg, siendo éste el umbral utilizado habitualmente como criterio de inclusión en un programa de OCD.

La principal causa de HCG es la EPOC. Estos pacientes poseen un pronóstico pobre vinculado a la hipoxemia y sus efectos, siendo una Pa O₂ inferior a 60 mm Hg uno de los factores predictivos de mortalidad más importantes. Es en este grupo en el cual se demostró que la OCD se asociaba frecuentemente a una reducción de la RVP y por consiguiente de la PAP, disminuía el hematocrito y mejoraba las funciones neuropsicológicas sin modificar la función pulmonar.

En los pacientes con HCG, la OCD permite un tratamiento racional y efectivo con base fisiopatológica, capaz de modificar la sobrevida, mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones. Además, resulta seguro, sin riesgos significativos y sin casos reportados de toxicidad.

Bibliografía

1. Levi-Valensi P, Muir J, Aubry P, Pedinielli J. Traitement des bronchopaties chroniques obstructives par l'oxygénothérapie a long terme à domicile. *Encycl Med Chir (Poumon)*. Vol. 6040 K 10. Paris, 1985: 7-14.
2. Petty T, Nett L. The history of long term oxygen therapy. *Resp Care* 1983; 7: 859-65.
3. Levi-Valensi P, Aubry P, Muir J. Modalités pratiques de l'oxygénothérapie de longue durée et critères d'efficacité. *Rev Mal Resp* 1984; 1: 38-52.
4. Petty T, Finigan M. The clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in patients with chronic airway obstruction. *Am J Med* 1968; 45: 245-52.
5. Nocturnal Oxygen Therapy Trial: Continous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic GOLD. *Ann Int Med* 1980; 93: 391-8.
6. Medical Research Council Working Party. Long Term Oxygen Therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1980; 1: 681-6.

7. Anthonisen N. The Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. IPPB therapy in COPD. *Ann Int Med* 1983; 99: 612-20.
8. Vender R. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. Cell biology to pathophysiology. *Chest* 1994; 106: 236-43.
9. Voelkel N. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Res Dis* 1986; 133: 1186-95.
10. Robert D, Robert M, Léger P, Salamand J, Jennequin J. Oxygénotherapie de longue durée. Hypoxémie chronique grave. Paris, Masson, 1991.
11. Frostell C, Fratacci M, Wain J, Jones R, Zapol WI. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-47.
12. Higenbottam T, G C. Acute and chronic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 1993; 6: 1207-12.
13. Dinhxuan A, Higenbottam T, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in COPD. *N Eng J Med* 1991; 324: 1539-47.
14. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Part one). *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 833-52.
15. Salvaterra C, Rubín L. Investigation and management of pulmonary hypertension in COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 1993; 148: 1414-7.
16. Oswald M, Weitzenblum E. L'hypertension artérielle pulmonaire des affections respiratoires chroniques. *Rev Prat (Paris)* 1991; 41: 1548-53.
17. Kira S, Aiba M, Suzuki T. Improvement of prognosis in patients with chronic respiratory failure using home oxygen therapy. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 337-44.
18. Aprill M, Weitzenblum E. Hypertension artérielle pulmonaire et hypoxémie nocturne dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Resp* 1991; 8: 13-27.
19. Douglas N, Flenley D. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Res Dis* 1990; 141: 1055-70.
20. Lahdensuo A. Psychosocial effects of home oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive disease patients. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 301-6.
21. Muramatsu Y, Kio S, Satoh M, Suzuki E, Masaaki A. Psycho-socioeconomical problems of chronic respiratory failure patients treated with home oxygen therapy. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 293-300.
22. Sadoul P, Duwoos H, Pretet S. Etude critique des indications de l'oxygénotherapie à long terme. *Rev Mal Resp* 1988; 5: 363-72.
23. Fulmer J, Snider G. ACCP-NHLBI National Conference on oxygen therapy. *Chest* 1984; 86: 234-47.
24. Paramelle B, Brambilla C, Geraads A, Rigaud D. Indications et critères de décision de l'oxygénotherapie de suppléance pour hypoxémie chronique. *Rev Mal Resp* 1984; 1: 22-37.
25. Rhodius E, Cáneva J, Sivori M. Consenso argentino de oxigenoterapia crónica domiciliaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 85-94.
26. Léger P, Bedicam J, Cornette A, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long term follow up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100-5.
27. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996; 9: 1605-10.
28. Lin C-C. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Resp Crit Care* 1996; 154: 353-8.
29. Rabec C, Reybet Degat O, Merati M, Baudouin N. Alveolar hypoventilation of any etiology with or without sleep apnea syndrome. Role of Nasal BiPAP. *Eur Resp J* 1995; 8: 344s.
30. Weitzenblum E, Santegean A, Elrhart M, Mammoset M, Pelleties A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with COPD. *Am Rev Res Dis* 1985; 131: 493-8.
31. Timms R, Khaja F, Williams G. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
32. Anthonisen N. L'oxygénotherapie au long cours. *Rev Mal Resp* 1984; 1: 13-21.
33. Levi-Valensi P. Recommendations for long term oxygen therapy (LTOT). *Eur Respir J* 1989; 2: 160-4.
34. Pierson D. Criteria and indications for home oxygen therapy. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 115-24.
35. Pierson D. Current status of home oxygen therapy in the USA. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 93-8.
36. Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving Long Term Oxygen Therapy. *Chest* 1994; 105: 469-74.
37. Levi-Valensi P. Indications, conditions de prescription et surveillance d' un appareil d'assistance respiratoire. *Bull Eur Physiopat Resp* 1986; 22: 75-125.
38. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli J, Racineaux J, Duwoos H. Three month follow-up of arterial blood gases determinations in candidates for long term oxygen therapy. *Am Rev Res Dis* 1986; 133: 547-71.
39. Rapport sur les indications d'oxygénotherapie de longue durée: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (France), 1995.
40. Donner F, Braghiroli A, Ioli F, Zaccaria S. Long term oxygen therapy in patients with diagnoses other than COPD. *Lung* 1990; 168S: 776-81.
41. Hanhnhart B, Michalski H, Delorme N, Chaparro G, Polu JM. Reliability of six pulse oximeters in COPD. *Chest* 1991; 99: 842-46.
42. Donner C, Braghiroli A, Sacco C. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 Torr, with or without nocturnal hypoxemia. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 328-36.
43. Petty T, O'Donohue J. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long term oxygen therapy. *Am Rev Res Dis* 1994; 150: 875-7.
44. Górecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxemia. *Thorax* 1997; 52: 674-9.
45. McDonald C, Blyth C, Lazarus M, Marschner I, Barter C. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1616-9.
46. Zielinski J. Long-term oxygen therapy in COPD patients

- with moderate hypoxemia: does it add years to life? *Eur Respir J* 1998; 12: 756-8.
47. Veale D, Chalilleux E, Taytard A, Cardinaud J. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J* 1998; 12: 780-4.
 48. Fletcher E, Donner C, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P. Survival in COPD patients with daytime PaO₂>60 mm Hg with or without oxygen desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-55.
 49. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep related O₂ desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients with mild hypoxemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1730-5.
 50. ATS Statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
 51. Levi-Valensi P, Aubry P, Rida Z, Rose D, Ndadurinzé S, Jounieaux V. Selection of patients for long-term oxygen therapy. *Eur Resp J* 1989; 2:624S-629S.
 52. Timms R, Levale P, Anthonisen N. Selection of patients with COPD for long-term oxygen therapy. *JAMA* 1981; 245: 2514-5.
 53. Flenley D. Long term home oxygen therapy. *Chest* 1985; 87: 99-103.
 54. Vergeret J, Cardinaud J, Courty G, Faytard A. L'oxygénothérapie de deambulation. *Bull Eur Physiop Resp* 1986; 22: 13s-17s.
 55. Levi-Valensi P, Aubry P. Oxygène liquide portable et problématique du choix d'une source. *Agressologie* 1988; 29: 585-94.
 56. Vergeret J, Brambilla C, Mounier L. Portable oxygen therapy: use and benefit in hypoxemic COPD patients on long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1989; 2: 20-5.
 57. Kampelmacher M, Corneliss P, Alsbach G, et al. Accuracy of oxygen delivery by liquid oxygen canisters. *Eur Respir J* 1998; 12: 204-7.
 58. Donner C, Braghioroli A, Zacaria S, Erbeth M, Ioli F. Current status of HOT in Italy. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 35-40.
 59. Tarpay S, Celli B. Long term oxygen-therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 710-4.
 60. Costello R, Liston R, McNicholas W. Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and Venturi face masks. *Thorax* 1995; 50: 405-6.
 61. Petty T. Newer technologies in LTOT. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 277-86.
 62. Barker A, Burgher L, Plummer A. Oxygen conserving methods for adults. *Chest* 1994; 105: 248-52.
 63. Tjep B, Nicotra B, Carter R, Belman M, Mittman C. Evaluation of a low flow oxygen-conserving nasal cannula. *Am J Resp Crit Care Med* 1984; 130: 500-2.
 64. Heimlich H, Carr G. The Micro-Trach. A seven-year experience with transtracheal oxygen therapy. *Chest* 1989; 95: 1008-12.
 65. Kampelmacher M, Deenstra M, van Kesteren R, Melissant C, Douze J, Lammers J. Transtracheal oxygen therapy: an effective and safe alternative to nasal oxygen administration. *Eur Respir J* 1997; 10: 828-33.
 66. Christopher K, Spofford B, Petrun M, McCarty D, Goodman J, Petty T. A program for transtracheal oxygen delivery. Assessment of safety and efficacy. *Ann Intern Med* 1987; 107: 802-8.
 67. Kristo D, Turner J, Hugler R. Transtracheal oxygen catheterization with pneumomediastin and sudden death. *Chest* 1996; 110: 844.
 68. Burton G, Wagshul F, Henderson D. Fatal airway obstruction caused by a mucous ball from transtracheal oxygen catheter. *Chest* 1991; 99: 1520-3.
 69. Arlata S, Rolo J, Midalleg E, Sacerdoti C, Brambilla I. A reservoir nasal cannula improves protection given by oxygen during muscular exercise in COPD. *Chest* 1988; 93: 1165-9.
 70. Roberts C, Bell J, Wedzicha J. Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and oxygen desaturation on walking. *Thorax* 1996; 51: 831-4.
 71. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu J. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10 year analysis of ANTADIR observatory. *Chest* 1996; 109: 741-9.
 72. Harris P. Are pulmonary hemodynamics of importance to survival in COPD? *Eur Resp J* 1989; 2: 674S-677S.
 73. Chailleux E, Binet F, Sadoul P. Facteurs pronostiques de la survie des insuffisants respiratoires traités par oxigénothérapie à long terme. Données de l'Observatoire de l'Antadir. *Rev Mal Resp* 1992; 9: 603-11.
 74. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami S. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188-93.
 75. Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD receiving long term oxygen therapy. *Chest* 1995; 107: 188-93.
 76. Matthys H, Wurtemberg G. Increased survival in patients with COPD and oxygen therapy. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 321-8.
 77. Weitzenblum E, Hirth C, Pucolone A, Mirhom R, Rasaholintjanahary J, Erhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in COPD. *Thorax* 1981; 36: 752.
 78. Ashutosh K, Mead G, Dunsky M. Early effects of oxygen administration and prognosis in COPD and cor pulmonale. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127: 399-404.
 79. Ashutosh K, Dunsky M. Noninvasive tests for responsiveness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with COPD and cor pulmonale. *Chest* 1987; 92: 393-8.
 80. Kuriyama T, Katoh O, Okada O, et al. Pulmonary vascular response to oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and sequelae of pulmonary tuberculosis. In: Kira S, Petty T (eds). Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 203-10.
 81. Weitzenblum E. Observance of long term oxygen therapy at home. *Chest* 1996; 109: 1135-6.
 82. European Respiratory Society-Consensus Statement: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 8: 1398-420.
 83. O'Donhoue W. Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic pulmonary disease while breathing ambient air. *Chest* 1991; 100: 968-72.
 84. Rabec C. Quemadura facial de segundo grado por combustión de tabaco en un paciente bajo oxigenoterapia domiciliaria (comunicación personal), 1999.
 85. Aubier M, Murciano M, Milic Emily J, et al. Effects of administration of oxygen on ventilation and blood gases in patients with COPD during acute respiratory failure. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 747-54.

86. Similowski T, Derenne J. Relation entre hypoxemie et hypercapnie des IRCO. *Rev Mal Resp* 1987; 4: 373-80.
87. Flenley D. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-61.
88. Leger P. Organization of home respiratory care in Europe. In: Simmonds A (ed). *Non invasive respiratory support*. Oxford, Chapman and Hall, 1996: 150-7.
89. O'Donohue W. Magnitude of usage and cost of home oxygen therapy in the United States. *Chest* 1995; 107: 301-2.
90. Pelletier-Fleury N, Lanoe J, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a french population. *Chest* 1996; 110: 411-6.
91. Lilker E. Domiciliary respiratory care in Canada. In: Kira S, Petty T (eds). *Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 11-8.
92. Grunstein R. Current status of home oxygen and other domiciliary respiratory care in Australia. In: Kira S, Petty T (eds). *Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 3-10.
93. Matthys H, Wurtemberger G, Werner P. Current status of home oxygen therapy in Germany. In: Kira S, Petty T (eds). *Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 29-34.
94. Rahman S, Howard P. Home oxygen therapy in United kingdom In: Kira S, Petty T (eds). *Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 87-92.
95. Zielinski J, Tobiasz M, Gorecka D, Sliwinski P. Long term oxygen therapy in Poland. In: Kira S, Petty T (eds). *Progress in domiciliary respiratory care. Current status and perspective*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994 p 57-62.

- - - -

Toda labor científica, sean estudios observacionales o experimentales, es incompleta. El trabajo científico siempre es susceptible de alteración o modificación por los conocimientos nuevos. Eso no nos da licencia para desconocer los conocimientos que ya existen, o para posponer la acción claramente necesaria en un momento dado.

No puede ser, se preguntaba Robert Browning, ¿que el mundo se acabe esta noche? Sí, pero, basándonos en las pruebas disponibles, casi todos nos prepararemos para llegar al trabajo mañana a las 8:30.

Austin Bradford Hill

Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? Bol Of Sanit Panam 1992; 113: 233-42.

(Traducido de: *The environment and disease: association or causation?*

Proc Roy Soc Med 1965; 58: 295-300)