

OXIGENO DOMICILIARIO PARA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA

DAIRA ELIZABETH MAYA RUIZ

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA  
2013

OXIGENO DOMICILIARIO PARA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA

DAIRA ELIZABETH MAYA RUIZ

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Tutor: Dr. Hernando Vargas Uricoechea

Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Msc en  
Epidemiología. Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente Departamento Medicina  
Interna Universidad del Cauca

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA

2013

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

JURADOS:

---

---

---

Popayán, Junio 07 de 2013

## TABLA DE CONTENIDO

1.	TITULO	6
2.	RESUMEN	7
3.	ABSTRACT	8
4.	ANTECEDENTES	9
4.1.	DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO	9
4.2.	DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	9
4.3.	¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?	9
4.4.	¿PORQUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA?	10
5.	OBJETIVOS	11
5.1.	GENERAL	11
5.2.	ESPECIFICOS	11
6.	MÉTODOS	12
6.1.	CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN	12
6.1.1.	Tipos de estudios a incluir.	12
6.1.2.	Tipos de participantes a incluir.	12
6.1.3.	Tipos de intervenciones a incluir.	12
6.1.4.	Tipos de desenlaces (outcomes)	12
6.1.4.1.	Desenlaces primarios:	12
6.1.4.2.	Desenlaces secundarios:	12
6.2.	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACIÓN DE EVIDENCIA	12
7.	RESULTADOS	14

7.1.	DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS	14
7.1.1.	Resultados de la búsqueda	14
7.2.	LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS	15
7.3.	ESTUDIOS EXCLUIDOS	15
7.4.	RESUMEN DE ESTUDIOS INCLUIDOS	19
8.	EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	27
	EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	33
9.	EXTRACCION DE RESULTADOS	34
10.	DISCUSION	39
11.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES	44
11.1.	IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	44
11.2.	CONFLICTOS DE INTERÉS	44
11.3.	ESTUDIOS EN CURSO	44
	REFERENCIAS	

## 1. TITULO

OXIGENO DOMICILIARIO PARA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA

## 2. RESUMEN

### OXIGENO DOMICILIARIO PARA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

#### ANTECEDENTES:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una patología frecuente en la población mayor de 40 años, dentro de las opciones para el tratamiento se encuentra la administración de oxígeno domiciliario a largo plazo. Esta estrategia incluye costos adicionales para los sistemas de salud.

**OBJETIVOS:** Evaluar el efecto de la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo sobre la supervivencia y calidad de vida de los pacientes adultos con EPOC.

**ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA:** Se identificaron ensayos clínicos y estudios de cohorte disponibles en la literatura desde 1980 hasta 2012.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:** Cualquier ensayo clínico ó estudio de cohorte, de pacientes con EPOC que compare el uso de la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo con grupo control. Los estudios fueron seleccionados de forma independiente por los revisores.

**RESULTADOS PRINCIPALES:** Se encontraron 7 ensayos clínicos y 1 estudio de cohorte. Dos de los ensayos clínicos muestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con EPOC e hipoxemia severa que reciben oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo. Los estudios que evalúan pacientes con hipoxemia moderada en los que se aplica la intervención no muestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia. Los estudios revisados no evalúan el efecto en la disnea, ni en la calidad de vida de los pacientes. Uno de los estudios muestra una disminución hasta de un 9% en el hematocrito de los pacientes que reciben oxigenoterapia a largo plazo. Uno de los estudios encuentra una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,001$ ) a los 6 meses de seguimiento en los cambios de presión de la arteria pulmonar.

**CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:** La oxigenoterapia a largo plazo mejoró la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia severa. No es claro el beneficio en cuanto a supervivencia en los pacientes con EPOC e hipoxemia leve a moderada. Existe alguna evidencia de la mejoría en el valor de la presión de la arteria pulmonar y descenso del hematocrito en los pacientes que reciben oxigenoterapia a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** EPOC, OXIGENO DOMICILIARIO, HIPOXEMIA, SUPERVIVENCIA.

### 3. ABSTRACT

#### DOMICILIARY OXYGEN FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

##### BACKGROUND

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common pathology in the population over 40 years. One of the options for treatment is administering long-term home oxygen. This strategy includes additional costs for health systems.

**OBJECTIVES:** To evaluate the long-term effect of oxygen therapy on survival and quality of life in patients with COPD

**SEARCH STRATEGY:** We identified trials and cohort studies available in the literature from 1980 to 2012

**SELECTION CRITERIA:** Any clinical trial or cohort study of patients with COPD comparing use of long-term oxygen therapy with a control group. Studies were selected independently by the reviewers.

**MAIN OUTCOMES:** We found seven clinical trials and one cohort study. Two clinical trials show statistically significant differences in survival of patients with COPD and severe hypoxemia who receive long-term oxygen therapy. Studies evaluating patients with moderate hypoxemia on whom implementing intervention does not show statistically significant differences in survival. Reviewed studies does not evaluate the effect of dyspnea, and quality of life of patients neither. One study shows a hematocrit decrease by 9% in patients receiving long term oxygen therapy. One study finds a statistically significant difference ( $P = 0.001$ ) at 6 months of follow-up on changes in pulmonary artery pressure.

**AUTHOR'S CONCLUSIONS:** The long-term oxygen therapy improved survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxemia. There is clear benefit in terms of survival in patients with COPD and mild to moderate hypoxemia. There is some evidence of improvement in the value of pulmonary artery pressure and hematocrit decrease in patients receiving long-term oxygen therapy.

**KEYWORDS:** COPD, home oxygen, hypoxemia, survival.

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial. En Estados Unidos afecta a más de 5% de la población adulta, es la cuarta causa de muerte y la 12<sup>a</sup> causa de morbilidad. En términos económicos en el tratamiento de la EPOC se estimaron gastos de \$ 49,9 mil millones de dólares en 2010 y en costos totales de atención médica aproximadamente \$ 29,5 mil millones al año. [1, 2]

En Colombia existen datos de 2008, del estudio Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL), que revela una prevalencia de 8.9% en mayores de 40 años. PREPOCOL determinó que el cigarrillo es el principal condicionante de la enfermedad y que la exposición al humo de leña no está muy distante en su capacidad de generarla, tanto en mujeres como en hombres. [3]

### 4.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

La EPOC es un problema de salud pública y con el envejecimiento de la población cobra aún más importancia. Además de la formulación de medicamentos orales y de la terapia inhalatoria, se ha propuesto desde hace más de 50 años el uso de oxígeno a largo plazo en el domicilio del paciente, para disminuir los efectos de la hipoxemia y tratar de revertir sus complicaciones en los pacientes en estado avanzado de la enfermedad. [5]

Según reportes de países europeos, el oxígeno domiciliario puede llegar a usarse hasta en 280 por cada 100.000 habitantes. El 5% de los pacientes con EPOC en España usan oxígeno domiciliario y puede representar una tercera parte de los gastos totales del manejo ambulatorio de éstos pacientes. En Estados Unidos más de 800.000 pacientes al año reciben oxígeno a largo plazo, con un costo anual de aproximadamente de \$ 2 billones de dólares al año. [5-7]

### 4.3. ¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?

El oxígeno es un medicamento y como tal, debe tener indicaciones y contraindicaciones claras. Se describen efectos a nivel de tolerancia al ejercicio, en la mecánica pulmonar, efectos sobre la disnea, a nivel de hematocrito y de la

hipertensión pulmonar. Se han identificado además efectos adversos como toxicidad por oxigenoterapia, retención de dióxido de carbono e incluso accidentes durante su almacenamiento.[8]

#### 4.4. ¿PORQUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA?

A pesar de que esta patología es motivo de múltiples estudios hay varios aspectos que aún quedan por aclarar a la luz de la Medicina Basada en la Evidencia. Existen muchas conductas que se han adoptado de forma rutinaria en el manejo en la fase crónica y de las cuales en muchos de los casos no se dispone del nivel de evidencia o el personal médico no se ajusta estrictamente a las indicaciones. Reportes en Europa muestran que en el 25-50% de los casos de uso de oxígeno domiciliario no existen indicaciones claras para su administración.[6]

En respuesta a ésta problemática, que año tras año incrementa las cifras en cuanto a prevalencia, mortalidad y costos, éste artículo revisa, la evidencia en la literatura médica disponible en el impacto de la oxigenoterapia domiciliaria de forma crónica en los pacientes con EPOC, en cuanto a la sobrevida, mejoría de la calidad de vida, mejoría de disnea, progresión de la hipertensión pulmonar, hematocrito, tolerancia al ejercicio, si los eventos adversos superan estos beneficios y si los costos para el sistema de salud justifican la prescripción de éste medicamento de forma rutinaria en las fases avanzadas de ésta patología.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. GENERAL

Evaluar el efecto de la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo sobre la supervivencia y calidad de vida de los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### 5.2. ESPECIFICOS

- Determinar el efecto de la oxigenoterapia domiciliaria en la sobrevida de los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Determinar el efecto de la oxigenoterapia domiciliaria en la mejoría de la calidad de vida, según escalas validadas usadas en los estudios en los pacientes adultos con EPOC.
- Describir los efectos de la oxigenoterapia domiciliaria en los pacientes adultos con EPOC en cuanto a mejoría de disnea, impacto en hematocrito y tolerancia al ejercicio
- Describir los eventos adversos reportados con el uso de oxigenoterapia domiciliaria en los de los pacientes adultos con EPOC.

## 6. MÉTODOS

### 6.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

#### 6.1.1. Tipos de estudios a incluir.

Cualquier ensayo clínico o estudio de cohorte que compare el uso de oxígeno domiciliario a largo plazo en pacientes con EPOC.

#### 6.1.2. Tipos de participantes a incluir.

Adultos con diagnóstico de EPOC, que recibieron oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo en la comunidad

#### 6.1.3. Tipos de intervenciones a incluir.

En el grupo de tratamiento se incluyen todas las formas de oxigenoterapia domiciliaria: suministro mediante cilindros de oxígeno, concentradores u oxígeno líquido. En el grupo de control: aire como placebo con el mismo método de administración, o ninguna intervención específica

#### 6.1.4. Tipos de desenlaces (outcomes)

##### 6.1.4.1. Desenlaces primarios:

- Supervivencia
- Calidad de vida medida en instrumentos validados

##### 6.1.4.2. Desenlaces secundarios:

- Mejoría de disnea
- Efecto en la hipertensión pulmonar
- Hematocrito
- Eventos adversos relacionados con la administración

### 6.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACIÓN DE EVIDENCIA

La identificación de los estudios se realizó mediante la búsqueda electrónica en la bases de datos: PUB MED, SCIENCE, EBSCO, desde 1980 hasta 2012, en pacientes adultos, incluyendo ensayos clínicos y estudios de cohorte, que comparan el uso de oxígeno domiciliario a largo plazo en pacientes con EPOC.

Los investigadores revisaron los estudios que parecían ser potencialmente pertinentes y después seleccionaron de forma independiente los ensayos para su inclusión en esta revisión.

Los desacuerdos fueron resueltos mediante la opinión de un tercer evaluador para resolver las diferencias y definir si dichos estudios se incluían o no en la revisión.

### **TERMINOS MESH**

PULMONARY DISEASE CHRONIC OBSTRUCTIVE, OXYGEN INHALATION THERAPY, LONG TERM, DOMICILIARY. LUNG DISEASES OBSTRUCTIVE MORTALITY/ THERAPY, OXIGEN INHALATION THERAPY METHODS

RANGO DE FECHAS: 1980 -01-01 hasta 2012 -12-01

TIPOS DE PUBLICACION: Clinical Trial, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, cohort

EDAD: adultos mayores de 19 años

IDIOMA: ingles - español

### **ESTUDIOS A INCLUIR**

Se incluirá cualquier ensayo controlado aleatorizado o estudio de cohorte, de pacientes enfermedad pulmonar obstructiva crónica que compare el uso de la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo con grupo control Los estudios deben coincidir con los objetivos de la búsqueda para su Inclusión.

### **CALIDAD METODOLOGICA**

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de la calidad metodológica con la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración Cochrane.

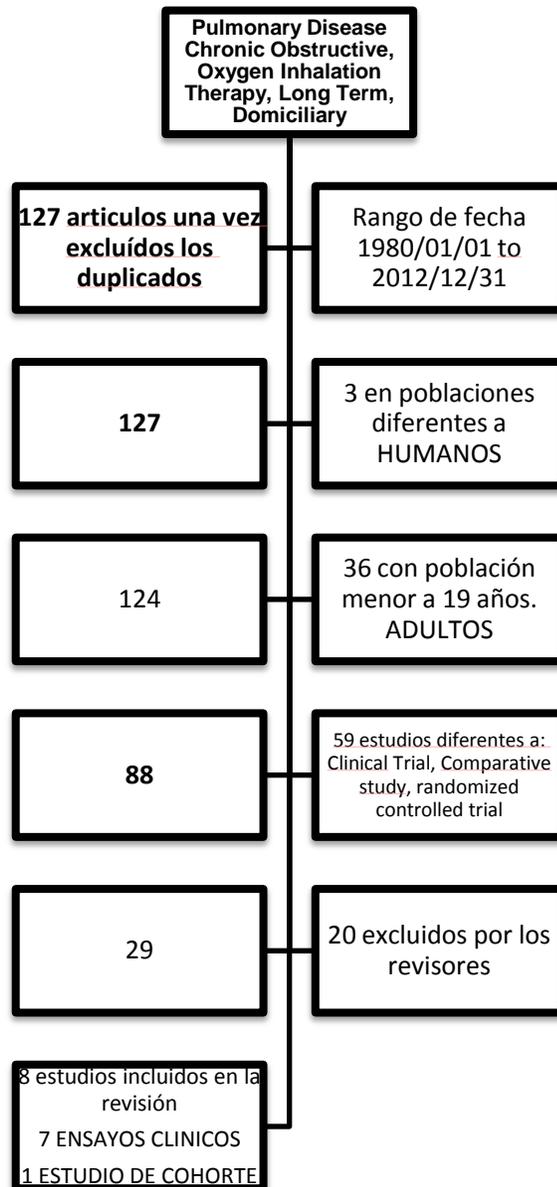
Para los estudios de cohorte se utilizó la herramienta de evaluación de calidad metodológica STROBE

## 7. RESULTADOS

### 7.1. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

#### 7.1.1. Resultados de la búsqueda

Una vez realizada la búsqueda se encontraron 127 artículos que cumplen con los términos MESH planteados.



Una vez activados los filtros de la búsqueda los autores revisaron los abstracts de los estudios de los cuales se seleccionaron para esta revisión 7 ensayos clínicos y 1 estudio de cohorte

## 7.2. LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS

- Long-Term Follow-Up of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients on Long-Term Oxygen Treatment. Gulbas G, Gunen H, Kilic T col. International Journal of Clinical Practice 66(2):152-157, Feb 2012 [9]
- Long-Term Oxygen Therapy Stops the Natural Decline of Endurance in COPD Patients with Reversible Hypercapnia P. Haidl C. Clement C. Wiese D. Dellweg D. Köhler. Respiration 2004;71:342–347 [10]
- A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. A. Chaouat, E. Weitzenblum, R. Kessler, C. Charpentier, M. Ehrhart, R. Schott, P. Levi-Valensi, J. Zielinski, L. Delaunois, R. Cornudella, J. Moutinho dos Santos. Eur Respir J 1999; 14: 1002 – 1008
- Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. Dorota Gorecka, Katarzyna Gorzelak, Paweł Sliwinski, Mirosław Tobiasz, Jan Zielinski. Thorax1997;52:674–679 [1]
- Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet1981;1:681-5. [11]
- Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Timms RM, Khaja FU, Williams GW . Annals of Internal Medicine1985;102(1):29-36. 3966742 [12]
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Annals of internal medicine 1980 sep 1980 vol 93 number 3[13]

## 7.3. ESTUDIOS EXCLUIDOS

ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSION
A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, Jackson B, McDonald CF. Thorax. 2011 Jan;66(1):32-7. [14]	Estudios de pacientes con EPOC sin hipoxemia grave. Uso de oxígeno con esfuerzo significativo. No se evalúa la terapia con oxígeno en reposo a largo plazo que es el objetivo de la revisión.
Acute care costs of patients admitted for management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: contribution of disease	Estudio que mide la influencia de la gravedad de la EPOC fenotipo y co-morbilidades sobre la utilización de servicios de salud en forma aguda

<p>severity, infection and chronic heart failure. Hutchinson A, Brand C, Irving L, Roberts C, Thompson P, Campbell D. Intern Med J. 2010 May;40(5):364-71[15]</p>	<p>y los costos directos que genera la atención de estos pacientes. Uso de oxígeno en exacerbaciones. No tiene en cuenta los outcomes considerados en la presente revisión.</p>
<p>Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J Thorax. 2009 Feb;64 (2):133-8. doi: 10.1136/thx.2007.088930. Epub 2008 Apr 4. PubMed PMID: 18390630.</p>	<p>Estudio en el que no se realiza intervención en los pacientes. Se evalúa el impacto en la calidad de vida de los pacientes que presentan desaturación en las noches.</p>
<p>Comparison of nasal cannulas and the OxyArm in patients requiring chronic domiciliary oxygen therapy. Paul J, Otvos T. Can Respir J. 2006 Nov-Dec;13(8):421-6. [16]</p>	<p>Uso de oxígeno de forma intermitente y en actividades que implican ejercicio. Estudio que compara el rendimiento de un nuevo dispositivo de administración de oxígeno, con una cánula nasal estándar. No contempla en sus outcomes los resultados que se tendrán en cuenta en la presente revisión</p>
<p>Asthma is not a common cause of severe chronic respiratory failure in non-smokers: ALOT study. Caramori G, Fabbri M, Paioli D, Falcone F, Severino C, Felisatti G, Arar O, Adcock IM, Fan Chung K, Barnes PJ, Ciaccia A, Papi A. Monaldi Arch Chest Dis. 2005 Jun;63(2):84-7. [17]</p>	<p>Incluyen pacientes fumadores que adicionalmente tienen diagnóstico de asma. No es claro el diagnóstico de EPOC. En las conclusiones anotan que los resultados apoyan el consenso actual que el asma y la EPOC son enfermedades diferentes con diferentes estadios de gravedad</p>
<p>Nutritional depletion in relation to mortality in patients with chronic respiratory insufficiency treated with long-term oxygen therapy. Tóth S, Tkáčová R, Matula P, Stubna J. Wien Klin Wochenschr. 2004 Sep 30;116(17-18):617-21.[18]</p>	<p>Evalúan únicamente variables enfocadas al estado nutricional de los pacientes. Sin considerar los resultados que serán evaluados en la presente revisión.</p>
<p>Perrin C, Wolter P, Berthier F, Tamisier R, Jullien V, Lemoigne F, Blaive B. Comparison of volume preset and pressure preset ventilators during daytime nasal ventilation in chronic respiratory failure]. Rev Mal Respir. 2001 Feb;18(1):41-8. French. [19]</p>	<p>Uso de oxigenoterapia con ventiladores de presión, lo que se aleja de los objetivos de la revisión, en la que se incluyen estudios que administran oxigenoterapia con otros dispositivos</p>
<p>Study Group. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patient with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Górecka D, Sliwiński P, Pałasiewicz G, Pachocki</p>	<p>Estudio que evalúa el efecto de la Almitrina bismesilato en los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada para retrasar el uso de oxígeno domiciliario a largo plazo.</p>

R, Zieliński J; Almitrine Respiration. 2003 May-Jun;70(3):275-83. [20]	
Oxygen supplementation before or after submaximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nandi K, Smith AA, Crawford A, MacRae KD, Garrod R, Seed WA, Roberts CM. Thorax. 2003 Aug;58(8):670-3.	Estudio del efecto de oxigenación, antes o después del ejercicio en la percepción de la disnea y caminata de 6 minutos. Se uso oxígeno antes de la realización de las pruebas; pero no a largo plazo, lo que es objetivo de la presente revisión.
Analysis of logistical and organizational aspects of a cruise for patients with chronic respiratory insufficiency. The RESPIRA Expedition and the COPD Cruise. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S, Gómez Mendieta MA, Sanz Baena S, Martín Sánchez R, Díaz-Agero P. Arch Bronconeumol. 2003 Jun;39(6):266-73.[21]	Estudio que evalúa la posibilidad de ofrecer a los pacientes con EPOC, usuarios de oxigenoterapia a largo plazo, viajes en cruceros ante la dificultad de uso de aviones por su compromiso pulmonar.
Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. Clini E, Sturani C, Porta R, Scarduelli C, Galavotti V, Vitacca M, Ambrosino N Respir Med. 1998 Oct;92(10):1215-22.	Estudio que evalúa el papel de la ventilación domiciliaria no invasiva nocturna en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con hipercapnia crónica todavía se discute. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la supervivencia a largo plazo, la eficacia clínica y los efectos secundarios de la ventilación domiciliaria no invasiva nocturna
Domiciliary oxygen and smoking: an explosive combination. Muehlberger T, Smith MA, Wong L. Burns. 1998 Nov;24(7):658-60.	Determina la incidencia de las lesiones por quemaduras en paciente fumadores que usan oxígeno domiciliario a largo plazo. 21 pacientes en un seguimiento de 7 años. Sin tener en cuenta los otros resultados que son objetos de la presente revisión.
Refillable oxygen cylinders may be an alternative for ambulatory oxygen therapy in COPD. Cuvelier A, Nuir JF, Chakroun N, Aboab J, Onea G, Benhamou D. Chest. 2002 Aug;122(2):451-6. PubMed PMID: 12171816.	Compara la eficacia de dos tipos de dispositivos para la administración de oxígeno. Cilindros convencionales vs recargables
Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. Perrin C, El Far Y, Vandenbos F, Tamisier R, Dumon MC, Lemoigne F, Mouroux J, Blaive B Eur Respir J. 1997 Dec;10(12):2835-9. PubMed PMID: 9493670.	El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la ventilación domiciliaria nasal con presión positiva intermitente (VNI) en la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con hipercapnia con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Catorce pacientes con EPOC e hipercapnia en una condición clínica estable se evaluaron en un

	estudio prospectivo
Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Aug;152(2):538-44. [22]	Evalúa la adición de la ventilación con presión positiva nasal para la terapia de oxígeno a largo plazo en un estudio aleatorizado en 14 pacientes, en comparación con oxígeno convencional en pacientes con EPOC e hipercapnia estables.
Vectarion International Multicentre Study (VIMS): a long term double blind placebo controlled trial in COLD patients. Sadoul P. Eur J Respir Dis Suppl. 1983;126:357-61. PubMed PMID: 6373344.	Estudio de la administración almitrina bismesilato en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica e hipercapnica
Assessing physiological benefit from domiciliary nebulized bronchodilators in severe airflow limitation. Morrison JF, Jones PC, Muers MF. Eur Respir J.1992 Apr;5(4):424-9.	Evalúa la administración de fenoterol nebulizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica resistente a esteroides
Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Nov;152(5 Pt 1):1616-9.[23]	Evaluaron los efectos del aire y oxígeno suplementario en el rendimiento del ejercicio en 26 pacientes a corto plazo.
The prescription of domiciliary long-term oxygen therapy in Auckland. Sivakumaran P, Garrett JE. N Z Med J. 1996 Nov 22;109(1034):439-42.	Estudia 304 pacientes incluyendo niños y pacientes con neoplasias pulmonares
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. Fletcher EC, Lockett RA, Goodnight-White SA, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. American Review of Respiratory Disease1992;145(5):1070-6.[24]	Evalúan únicamente 38 pacientes no asignados y se siguieron además un grupo de pacientes no asignados al azar. De los que reciben oxigenoterapia 4 abandonaron el estudio lo que corresponde al 21%. El grupo que recibía placebo, recibió concentraciones superiores al 21%. Se descarta por las falencias metodológicas y el número de participantes

#### 7.4. RESUMEN DE ESTUDIOS INCLUIDOS

<b>TITULO</b>	<b><i>Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial</i></b>
AUTORES	American college of physicians
AÑO	1980
PUBLICACION	Annals Internal Medicine
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Comparar el uso de oxigenoterapia continua vs oxigenoterapia nocturna en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica
Duración del estudio	12 meses
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	203 pacientes. 101 en terapia continua y 102 en terapia nocturna
Edad	65 años en promedio para ambos grupos
Sexo	80% hombres
Pais	6 centros de Norte América
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de EPOC</li> <li>• PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg</li> <li>• PaO<sub>2</sub> ≤ 59 mmHg asociado a edema-hematocrito ≥ 55</li> <li>• P pulmonar en EKG</li> <li>• Funcion Pulmonar VEF1 /Cvf &lt; 705 Despues De B2 Inhalado</li> <li>• Capac pulmonar total ≥ 80%</li> <li>• Edad mayor a 35 años</li> </ul>
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Oxigenoterapia continua vs oxigenoterapia en la noche
Dosis	1 a 4 lt minute
Forma de administración	Concentradores de oxigeno, sistemas de oxigeno liquido y gas comprimido
Seguimiento	19 meses en promedio.
Duración de la intervención	Nocturna en promedio 12 horas vs continua promedio 17 horas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Presión de la arteria pulmonar</li> <li>• Hematocrito</li> </ul>

TITULO	<b><i>Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.</i></b>
AUTORES	Report of the Medical Research Council Working
AÑO	1981
PUBLICACION	LANCET
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Determinar si la terapia con oxígeno a largo plazo durante 15 horas en el día puede reducir la mortalidad y mejorar la tolerancia al ejercicio y la capacidad de trabajo
Duración del estudio	Seguimiento durante 5 años
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	87 pacientes. 42 pacientes en el grupo que recibió oxígeno y 45 pacientes a los que no les administraron oxigenoterapia
Edad	Menores de 70 años. Con una edad promedio de 59 años.
Sexo	Grupo de oxígeno: 33 hombres y 9 mujeres. Grupo control: 33 hombres y 12 mujeres
Pais	3 centros de Reino Unido
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menores de 70 años.</li> <li>• Bronquitis crónica o enfisema con obstrucción irreversible del flujo en la vía aérea.</li> <li>• VEF1 menor a 1-2 litros.</li> <li>• Pao2 entre 40- 60 mmHg .</li> <li>• Al menos un episodios de falla cardiaca con edemas</li> </ul>
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Grupo de oxigenoterapia durante 15 horas vs grupo control
Dosis	2 lt /min o flujo mayor para obtener PaO2 mayor a 60 mmHg
Forma de administración	cánula nasal usando cilindros de oxígeno
Duración de la intervención	15 horas en el día
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	MORTALIDAD PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR

TITULO	<b><i>Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease</i></b>
AUTORES	Timms RM, Khaja FU, Williams GW
AÑO	1985
PUBLICACIÓN	Annals of Internal Medicine
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia de la oxigenoterapia para pacientes con EPOC, comparando terapia de 12 horas en la noche vs terapia continua con oxígeno.
Duración del estudio	Seguimiento 12 meses
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	203 pacientes con EPOC.
Edad	65 años en promedio para ambos grupos
Sexo	80% hombres
Pais	Estados unidos
Criterios de inclusión	Adultos con EPOC Presión arterial de O2 55 mmHg Presión arterial de O2 59 mmHg con signos de falla cardiaca o eritrocitosis
<b>INTERVENCIÓN</b>	
Grupos de intervención	Oxigenoterapia continua vs oxigenoterapia en la noche
Dosis	1 a 4 lt minute
Forma de administración	concentradores de oxígeno, sistemas de oxígeno liquido y gas comprimido
Duración de la intervención	Nocturna en promedio 12 horas vs continua promedio 17 horas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	MORTALIDAD PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR

TITULO	<b><i>Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia.</i></b>
AUTORES	Dorota Gorecka, Katarzyna Gorzelak, Paweł Sliwinski, Mirosław Tobiasz, Jan Zielinski.
AÑO	1997
PUBLICACIÓN	Thorax
<b>MÉTODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Evaluar la prescripción de oxígeno en pacientes con EPOC que tienen hipoxemia moderada Pao <sub>2</sub> 7.4–8.7 kPa (56–65 mmHg)
Duración del estudio	Reclutamiento entre 1987 y 1992. seguimiento hasta 1994
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	135 pacientes. Grupo control 67 grupo LTOT 68 pacientes
Edad	40 – 80 años
Sexo	103 hombres y 32 mujeres
Pais	9 centros de Polonia
Criterios de inclusión	pacientes con EPOC Y limitación flujo de aire definida Con VEF1 /VC < 70%
<b>INTERVENCIÓN</b>	
Grupos de intervención	Grupo que recibe oxígeno y el grupo control
Dosis	Flujo ajustado para mantener Pa O <sub>2</sub> por encima de 8,7 kpa 65 mmHg
Forma de administración	Concentrador
Duración de la intervención	17 horas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	MORTALIDAD

TÍTULO	<b><i>A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients.</i></b>
AUTORES	A. Chaouat, E. Weitzenblum, R. Kessler, C. Charpentier, M. Ehrhart, R. Schott, P. Levi-Valensi, J. Zielinski, L. Delaunois, R. Cornudella, J. Moutinho dos Santos
AÑO	1999
PUBLICACIÓN	Eur Respir J
<b>MÉTODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Evaluar los efectos a largo plazo del Oxígeno nocturno, en los pacientes con EPOC que no calificaban para oxigenoterapia convencional, pero que presentan desaturación nocturna significativa.
Duración del estudio	Desde noviembre de 1992 a enero de 1996.
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	118 pacientes reclutados. 11 se negaron a someterse a Cateterismo cardíaco derecho, dos tenían asociado obstructiva síndrome de apnea y 29 no mostraron hipoxemia relacionada con el sueño. Setenta y seis pacientes fueron incluidos y 46 fueron capaces de someterse a dos investigaciones hemodinámicas pulmonares. 41 en el grupo de oxígeno y 35 en el grupo control
Edad	Control: promedio de edad 64 años. Grupo de intervención: 63 años
Sexo	no especifican
Pais	6 consultas externas de cuatro países europeos
Criterios de inclusión	1. Diagnóstico de la EPOC basada en los criterios clínicos y funcionales habituales. Relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) / capacidad vital: <60% y capacidad pulmonar total (TLC) > 80% del valor predicho, con el fin de excluir enfermedades restrictivas. 2. La presencia de hipoxemia diurna leve a moderada, Pa O <sub>2</sub> : 7,4 ± 9,2 kPa (56 ± 69 mmHg) en dos mediciones separadas por 4 semanas, en pacientes libres de exacerbación aguda y en un estado estable de la enfermedad. PaCO <sub>2</sub> podría ser alta ≥ 6,0 kPa (≥ 45 mmHg) normal o baja ≥ 4.8 kPa (≥ 36 mmHg). La muestra de sangre arterial para el análisis de los gases de la sangre con aire ambiente, en la mañana, después de período de descanso de 15 minutos en la posición supina 3. Presencia de una desaturación nocturna significativa, que se define, como pasar el 30% del tiempo en la cama con saturación transcutánea menor a 90
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Oxigenoterapia vs control
Dosis	El flujo de oxígeno usado fue el que permitió a los pacientes tener una Sa O <sub>2</sub> constantemente > 90%. Esto se evaluó por medio de la oximetría de pulso durante una grabación completa de la noche. En la

	mayoría de los casos, el oxígeno de flujo fue de 2 L . Min
Forma de administración	El oxígeno se proporcionó por concentrador y cánula nasal.
Duración de la intervención	8 ± 10 h en la noche
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Mortalidad Presión de la pulmonar

TITULO	<b><i>Long-Term Oxygen Therapy Stops the Natural Decline of Endurance in COPD Patients with Reversible Hypercapnia</i></b>
AUTORES	P. Haidl C. Clement C. Wiese D. Dellweg D. Köhler.
AÑO	2004
PUBLICACIÓN	Respiration
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Evaluar en pacientes con EPOC e hipercapnia reversible, si la prescripción de oxigenoterapia puede disminuir la mortalidad a pesar de hipoxemia leve.
Duración del estudio	desde 1995 a 1998
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	28 pacientes. 14 en cada grupo
Edad	64 años en promedio en el grupo control y 65 años en el grupo de intervención
Sexo	en total 26 hombres y 2 mujeres
Pais	Alemania
Criterios de inclusión	Diagnóstico de EPOC según las guías clínicas actuales PCO2 mayor a 45 mmHg en reposo e incremento la pco2 después del ejercicio mayor a 45 mmHg Po2 en reposo mayor a 55 mmhg Saturación promedio en la noche mayor a 90% En ecocardiograma gradiente máximo de la regurgitación tricuspídea que no exceda los 30 mmHg Antes del egreso la pco2 debe retornar a valores normales menor a 45 mm Hg
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	oxigenoterapia vs control
Dosis	2 lt minute
Forma de administración	concentrador de oxígeno
Duración de la intervención	mínimo 15 horas al día
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	MORTALIDAD A TRES AÑOS
	EVALUACION DE SENSACIÓN DE DISNEA

TITULO	<b><i>Long-Term Follow-Up of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients on Long-Term Oxygen Treatment.</i></b>
AUTORES	Gulbas G, Gunen H, Kilic T col
AÑO	2012
PUBLICACIÓN	International Journal of Clinical Practice
<b>MÉTODOS</b>	
Diseño del estudio	Prospectivo no aleatorizado
Objetivo del estudio	Determinar los efectos de la terapia prolongada con oxígeno sobre la supervivencia en pacientes con EPOC
Duración del estudio	Enero de 2000 a enero de 2008. seguimiento durante 5 años
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	267 pacientes
Edad	Promedio de 69 a 70 años
Sexo	La gran mayoría de los pacientes fueron hombres
Pais	1 centro de Turquía
Criterios de inclusión	PaO <sub>2</sub> ≤ 55 mm Hg o SaO <sub>2</sub> ≤ 88% o PaO <sub>2</sub> de 56 a 59 mm Hg o SaO <sub>2</sub> de 89% en combinación con al menos uno de los siguientes hallazgos: hematocrito > 55%, insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión pulmonar. El diagnóstico de EPOC se realizó en función de la sintomatología, del antecedente de tabaquismo o de exposición a gases tóxicos o irritantes y de un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada < 0.7.
<b>INTERVENCIÓN</b>	
Grupos de intervención	GRUPO 1 a pesar de la indicación no utilizaron oxígeno por diversos motivos. GRUPO 2 Uso de oxígeno menos de 15 horas. GRUPO 3 usaron oxígeno 15 horas o más por día
Dosis	flujo promedio de 1 a 3 lt por minuto ajustado para lograr saturación de por encima de 90%
Forma de administración	Concentrador
Duración de la intervención	grupo2 menos de 15 horas día. Grupo 3 mas e 15 horas al día
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Supervivencia Índice de disnea

## 8. EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980;93(3): 391-398

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
Generación de la Secuencia	De forma aleatorizada	BAJO RIESGO DE SESGO
Ocultamiento de la asignación	asignación en cada centro de forma aleatorizada	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	El estudio no aborda este resultado	NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	No hubo pérdidas	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
Notificación selectiva de los resultados	No se describen todos los resultados pre especificados, el estudio muestra los valores de base de todas las variables, pero no especifica los cambios en el seguimiento	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	No hay información clara acerca de los resultados de las intervenciones en todos los outcomes panteados	ALTO RIESGO DE SESGO

**Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet1981;1:681-5.**

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
<b>SESGO DE SELECCIÓN</b>		
Generación de la Secuencia	Por medio de tabla de números aleatorios.	BAJO RIESGO DE SESGO
Ocultamiento de la asignación	Forman grupos sucesivos de 8 pacientes, 4 en el grupo de tratamiento y 4 en el grupo control. En cada centro	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No hay suficiente información para permitir una evaluación de "alto riesgo de sesgo" o "bajo riesgo de sesgo"	NO CLARO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No hay suficiente información para permitir una evaluación de "alto riesgo de sesgo" o "bajo riesgo de sesgo"	NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	No reportan perdidas en el seguimiento	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
Notificación selectiva de los resultados	La publicación incluye todos los resultados esperados, incluidos los que se pre especificaron	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	BAJO RIESGO DE SESGO

**Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Timms RM, Khaja FU, Williams GW . Annals of Internal Medicine 1985;102(1):29-36. 3966742**

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
<b>SESGO DE SELECCIÓN</b>		
Generación de la Secuencia	de forma aleatorizada	BAJO RIESGO DE SESGO
Ocultamiento de la asignación	asignación en cada centro de forma aleatorizada	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	el estudio no aborda este resultado	NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	16 pacientes no aceptaron la realización de nuevo cateterismo. En 16 pacientes no hay datos completos a los 6 meses de seguimiento	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
Notificación selectiva de los resultados	No se describen todos los resultados pre especificados, el estudio muestra los valores de base de todas las variables, pero no especifica los cambios en el seguimiento	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	Este estudio toma la población y los datos de un estudio publicado previamente con objetivos y variables diferentes	ALTO RIESGO DE SESGO

**Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia**  
**Thorax1997;52:674–679**

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
<b>SESGO DE SELECCIÓN</b>		
Generación de la Secuencia	Las asignaciones de tratamiento fueron generadas por un computador con números al azar. Con igual numero de pacientes para el grupo de tratamiento y para el grupo control	BAJO RIESGO DE SESGO
Ocultamiento de la asignación	Asignación central	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	NO hay información suficiente	REISGO NO CLARO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	no se especifica	REISGO NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	No hay perdidas ni abandonos	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
Notificación selectiva de los resultados	La publicación incluye todos los resultados esperados, incluidos los que se pre especificaron	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	BAJO RIESGO DE SESGO

**A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients**

**Eur Respir J 1999; 14: 1002 - 1008**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCIÓN</b>		
Generación de la Secuencia	A cada centro se le proporcionó una tabla diferente de números para muestreo aleatorio con las instrucciones para asignar de forma prospectiva, números pares para grupo de oxígeno y los números impares para el grupo control	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento de la asignación	No especifican	Alto riesgo de sesgo
<b>SESGO DE REALIZACIÓN</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se especifica en el personal que participa en el estudio . Los participantes del grupo control no utilizan placebo	alto riesgo de sesgo NO CLARO
<b>SESGO DE DETECCIÓN</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No especifican si se utilizó algún método para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. no es claro si los evaluadores conocían los resultados de las intervenciones asignadas.	NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	Evalúan los resultados describiendo abandonos 17 para el grupo de tratamiento y 13 para el grupo control. Explican los motivos de las deserciones	Bajo riesgo de sesgo
<b>B</b>		
Notificación selectiva de los resultados	La publicación no incluye los datos de las variables hemodinámicas de los pacientes. No todos los pacientes en ambos grupos fueron reevaluados	alto riesgo de sesgo
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo de sesgo

**Long-Term Oxygen Therapy Stops the Natural Decline of Endurance in COPD Patients with Reversible Hypercapnia P. Haidl C. Clement C. Wiese D. Dellweg D. Köhler. Respiration 2004;71:342–347**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCIÓN</b>		
Generación de la Secuencia	refieren asignación al azar pero no especifican el metodo utilizado	riesgo no claro
Ocultamiento de la asignación	el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva	Riesgo no claro
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Quienes realizan las pruebas desconocen la aleatorización. Pero no hay cegamiento en los participantes.	alto riesgo de sesgo
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	no especifican	Riesgo no claro
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
Datos de resultado incompletos	Existen importantes pérdidas en el seguimiento del estudio. No publican Iso datos a lo tres años. Dado que en el grupo control quedan solo 4 pacientes y en el grupo de oxigenoterapia 9 pacientes.	alto riesgo de sesgo
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
Notificación selectiva de los resultados	no se especifican los resultados de las variables pre establecidas	alto riesgo de sesgo
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	bajo riesgo de sesgo

## EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

NOTT 1980	RMRCW 1981	TIMS 1985	GORECKA 1997	CHACOUAT 1999	HAIDL 2004	
						DOMINIO 1
						DOMINIO 2
						DOMINIO 3
						DOMINIO 4
						DOMINIO 5
						DOMINIO 6

ALTO RIESGO DE SESGO

BAJO RIESGO DE SESGO

RIESGO NO CLARO

### **Dominio 1: SESGO DE SELECCIÓN**

Generación de la Secuencia

Ocultamiento de la asignación

### **Dominio 2: SESGO DE REALIZACION**

Cegamiento de los participantes y del personal

### **Dominio 3: SESGO DE DETECCION**

Cegamiento de los evaluadores del resultado

### **Dominio 4: SESGO DE DESGASTE**

Datos de resultado incompletos

### **Dominio 5: SESGO DE NOTIFICACION**

Notificación selectiva de los resultados

### **Dominio 6: OTRAS FUENTES DE SESGO**

## 9. EXTRACCION DE RESULTADOS

**Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980;93(3): 391-398**

### DESENLACES PRIMARIOS:

#### Efecto de la intervención en supervivencia

En el estudio NOTT que compara oxigenoterapia continua vs oxigenoterapia nocturna, con 203 pacientes de forma aleatorizada. Con un seguimiento en promedio de 19 meses. Murieron en total 64 pacientes, 41 del grupo de oxigenoterapia nocturna y 23 del grupo de oxigenoterapia continua. con una diferencia en la supervivencia estadísticamente significativa  $p= 0,001$ . El riesgo relativo de muerte para el grupo de oxigenoterapia nocturna fue de 1,94 con un intervalo de confianza del 95% rango 1,17 a 3,24.

La mortalidad a 12 meses fue 20% en el grupo de oxigenoterapia nocturna y de 11% en el grupo de oxigenoterapia continua. A los 24 meses fue del 40% y 22% respectivamente.

#### Efecto de la intervención en calidad de vida.

Describe para la valoración de la calidad de vida las escalas de MMPI Minnesota Multiphasic Personality Inventory y la escala SIP Sickness impact profile y la escala POMS Profile of Mood States. Se escriben los datos iniciales sin diferencias estadísticamente significativas en el valor de  $p$  en los dos grupos, pero no describen los resultados después del seguimiento.

### DESENLACES SECUNDARIOS:

#### Efecto de la intervención en la hipertensión pulmonar

La media de presión de la pulmonar en el grupo de oxigenoterapia nocturna es de 29 mmHg y en el grupo de oxigenoterapia continua es de 30 mmmHg. No se describen los valores después del seguimiento

#### Efecto de la intervención en el hematocrito

El hematocrito de base fue de 47% para el grupo de oxigenoterapia nocturna y 47,7 para el grupo de oxigenoterapia continua. A los 6 meses no hubo diferencias

estadísticamente significativas,  $P= 0,06$ . A los 12 meses fue significativa  $p=0,005$  y a los 18 meses hubo una disminución del 2% en el valor de hematocrito de la línea de base en 36 pacientes de la terapia con oxígeno nocturno y 9,2% en 40 pacientes de la terapia con oxígeno continuo

**Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party**

DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad.

Durante el seguimiento de 5 años, fallecieron 19 de los 42 pacientes tratados con oxígeno, y 30 de los 45 pacientes del grupo control. Las diferencias en la supervivencia aparecían a partir de los 500 días en el grupo de los hombres y para las mujeres del grupo control, 8 de cada 12 mujeres fallecían en los primeros 3 años. Después de los 500 días la mortalidad por año parecía constante 12% para los tratados y 29% para los no tratados.  $P= 0,04$ . El grupo de mujeres evaluadas fue solamente de 21 y los hombres fueron 66. La mortalidad del grupo control de las mujeres fue significativamente mayor que la de los hombres desde el inicio del estudio. Log Rank test  $p<0,05$

DESENLACES SECUNDARIOS:

Efecto de la intervención en la hipertensión pulmonar

La presión arterial pulmonar mostró pocos cambios en los hombres que sobrevivieron mas tiempo. Con tendencia a aumentar en los 21 hombres del grupo control que sobrevivieron mas de 500 días. Sin especificar el valor de  $p$ .

**Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Timms RM, Khaja FU, Williams GW . Annals of Internal Medicine 1985;102(1):29-36. 3966742**

DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad. Retoma los datos presentados en el estudio NOTT

DESENLACES SECUNDARIOS:

Efecto de la intervención en la hipertensión pulmonar

Con respecto a los valores e la línea de base y los cambios a los 6 meses en los valores de presión media de la arteria pulmonar los cambios fueron estadísticamente significativos  $p < 0,01$  y se relacionaron con la supervivencia.

**Efect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. Dorota Gorecka, Katarzyna Gorzelak, Paweł Sliwinski, Mirosław Tobiasz, Jan Zielinski. Thorax 1997;52:674–679**

DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad.

No se encontraron diferencias en la mortalidad en el periodo de estudio en los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada con tratamiento convencional mas oxigenoterapia a largo plazo. La tasa acumulada de supervivencia desde 88% en el primer año, 77% a los 2 años y 66% a los tres años murieron durante el periodo de observación 32 pacientes en el grupo control y 38 pacientes en el grupo que recibía oxigenoterapia. La causa de muerte en ambos grupos fue la progresión de EPOC. El Hazard Ratio para los miembros del grupo control es igual A 0,916 CON UN IC 95% 0,571 a 1,471  $p = 0,49$ .

DESENLACES SECUNDARIOS:

Efecto de la intervención en el hematocrito

Valores basales de 49% en el grupo sobrevivientes del control y 45% de los que murieron. En los pacientes que recibieron oxígeno 48% para los sobrevivientes y 47% para los que murieron. No especifican el valor de p. no aparece en las que reportan como estadísticamente significativas

**A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. A. Chaouat, E. Weitzenblum, R. Kessler, C. Charpentier, M. Ehrhart, R. Schott, P. Levi-Valensi, J. Zielinski, L. Delaunois, R. Cornudella, J. Moutinho dos Santos. Eur Respir J 1999; 14: 1002 – 1008**

#### DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad. No hubo diferencias en la mortalidad entre el grupo que recibía tratamiento con oxígeno y el grupo control. De los 41 pacientes del grupo de intervención 7 murieron durante los dos primeros años. En el grupo control de 35 pacientes 3 murieron durante los 2 primeros años.

En total murieron 16 pacientes. En el grupo de oxígeno 9 y 7 en el grupo control. P= 0,84

#### DESENLACES SECUNDARIOS:

Efecto de la intervención en la hipertensión pulmonar no se mencionan los resultados del seguimiento de los pacientes y de las pruebas realizadas 2 años después.

**Long-Term Oxygen Therapy Stops the Natural Decline of Endurance in COPD Patients with Reversible Hypercapnia P. Haidl C. Clement C. Wiese D. Dellweg D. Köhler. Respiration 2004;71:342–347[10]**

#### DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad.

7 pacientes murieron en el periodo de observación de 3 años, 3 en el grupo control y 4 en el grupo de tratamiento. Todas las muertes fueron por progresión de EPOC. La tasa acumulada de supervivencia fue de 72%.

#### DESENLACES SECUNDARIOS:

Efecto de la intervención en la mejoría de disnea: se utiliza la escala de disnea de Borg con una diferencia estadísticamente significativa al año de seguimiento p 0,03. Pero no se presentan los resultados del seguimiento a tres años

Efecto de la intervención eventos adversos: no reportados

**Long-Term Follow-Up of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients on Long-Term Oxygen Treatment**

#### DESENLACES PRIMARIOS:

Efecto en la mortalidad: El 75% de los 228 enfermos falleció en el curso del estudio. La supervivencia de la cohorte fue en promedio de 29 meses. Se dividieron en tres grupos: Grupo 1 a pesar de la indicación no utilizaron oxígeno por diversos motivos. GRUPO 2 Uso de oxígeno menos de 15 horas. GRUPO 3 usaron oxígeno 15 horas o más por día

Hubo diferencias estadísticamente significativas en los índices de mortalidad entre el grupo 1 y 2 con una  $p=0,027$  en el primer año, y una  $p= 0,047$  en el seguimiento en el segundo año. Sin diferencias estadísticamente significativas al tercer, cuarto y quinto año. Entre los grupos 1 y 3  $p= 0,11$  en el primer año y  $p= 0,093$  en el segundo año. Sin diferencias entre el grupo 2 y 3.

## 10. DISCUSION

La evidencia en cuanto al uso de oxigenoterapia a largo plazo de forma ambulatoria en pacientes con EPOC, se basa en estudios que aparecen en los años 80. Los ensayos clínicos no superan el reclutamiento de 203 pacientes. Dentro de los estudios encontrados se identifican varias falencias metodológicas. Ninguno de los estudios analizados en ésta revisión es doble ciego y algunos de ellos tienen fallas en la aleatorización.

De los 6 ensayos clínicos que se tienen en cuenta en la revisión todos incluyen pacientes con diagnósticos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica basados en los criterios clínicos y en la evaluación de los parámetros de espirometría. Los seguimientos en los ensayos clínicos de los pacientes para evaluar supervivencia se realizaron de 12 meses a 5 años.

Los pacientes estudiados tenían un presión arterial de oxígeno menor o igual a 55 mmHg en 3 de los estudios y mayor a 55 mm Hg en 2 estudios.

La evaluación de las variables hemodinámicas en varios de los estudios se realizó mediante la medición directa a través de cateterización de la arteria pulmonar. Se tienen en cuenta además las características basales de la población que incluyen datos de paraclínicos y variables demográficas. En algunos estudios no fue posible el seguimiento de la totalidad de los pacientes, ni la medición en un segundo tiempo de las variables hemodinámicas.

En todos los estudios la gran mayoría de los pacientes son de sexo masculino. Uno de ellos no reporta la diferencia de géneros en la población estudiada. En todos los estudios la edad supera los 40 años. En general con un promedio de 65 años.

Todos los ensayos clínicos establecen como grupo de intervención la administración de oxígeno domiciliario a largo plazo con un promedio mínimo de 8 horas en uno de los estudios y un máximo de 17 horas en otro de los analizados. Los estudios utilizaron la administración de oxígeno a través de cilindros y de concentradores.

El flujo de oxígeno utilizado en estos pacientes es en promedio de 2 litros por minuto haciendo ajustes para lograr saturación de oxígeno mayor a 90%

Todos los pacientes evaluados se encontraban en una fase estable de su enfermedad y recibían manejo farmacológico ambulatorio, algunos con terapia oral y otros con terapia con inhaladores o ambas.

En todos los estudios se excluyeron los pacientes que padecían de enfermedades graves que podrían afectar la supervivencia.

## EFFECTO DE LA INTERVENCION

### SUPERVIVENCIA

Todos los estudios evalúan supervivencia, sin embargo tienen rangos de valor de la hipoxemia diferentes. Dos ensayos clínicos que reúnen un número importante de los pacientes que se tienen en cuenta en la presente revisión evalúan pacientes con valores de PaO<sub>2</sub> menor a 55 mmHg.

### HIPOXEMIA SEVERA:

Un ensayo clínico realizado en Norte América el estudio NOTT , publicado en 1980, evalúa 203 pacientes con un seguimiento en promedio de 19 meses, aleatoriza los pacientes en dos grupos; el que recibe oxigenoterapia continua en promedio de 17 horas y el grupo de oxigenoterapia nocturna que recibe en promedio 12 horas. Utilizan oxígeno de 2 a 4 litros por minuto a través de cánulas nasales. En éste estudio murieron en total 64 pacientes, 41 del grupo de oxigenoterapia nocturna y 23 del grupo de oxigenoterapia continua, con una diferencia en la supervivencia estadísticamente significativa  $p= 0,001$ . El riesgo relativo de muerte para el grupo de oxigenoterapia nocturna fue de 1,94 con un intervalo de confianza del 95% rango 1,17 a 3,24.

La mortalidad a 12 meses fue 20% en el grupo de oxigenoterapia nocturna y de 11% en el grupo de oxigenoterapia continua. A los 24 meses fue del 40% y 22% respectivamente.

El segundo estudio publicado un año después, realizado en Reino Unido recluta 87 pacientes, menores de 70 años, con una edad promedio de 59 años. Realizan aleatorización en dos grupos : oxigenoterapia durante 15 horas y el grupo control. Se administra oxígeno a través de cánula usando cilindros. En promedio se usa un flujo de 2 litros minuto. Durante un seguimiento de 5 años fallecieron 19 de los 42 pacientes que recibieron oxígeno y 30 de los 45 pacientes del grupo control. Siendo las diferencias notorias en cuanto a la supervivencia después de los 500

días de seguimiento con una p estadísticamente significativa. Se encontraron además diferencias en el grupo de las mujeres que corresponden al 24 % del total de pacientes estudiados. En el sexo femenino la mortalidad fue significativamente mayor desde el inicio del estudio.

En general en los 2 estudios hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría de la supervivencia en los pacientes que reciben oxigenoterapia; sin embargo los estudios difieren en que uno utiliza como intervención en ambos grupos la administración de oxígeno, en promedio con una diferencia de 5 horas al día. El otro estudio utiliza como grupo control a quienes no reciben oxígeno en su casa.

A pesar de las diferencias ya mencionadas, estos dos estudios son la base para muchas de las recomendaciones que se realizan en los diferentes consensos acerca de la prescripción de oxigenoterapia ambulatoria a largo plazo en pacientes estables con EPOC e hipoxemia severa.

Un estudio observacional de cohorte que incluye 267 pacientes o con un seguimiento a 5 años, divididos en tres grupos, muestra diferencias entre los pacientes que reciben oxigenoterapia con respecto a quienes a pesar de ser formulada no reciben la intervención. Mejorando la supervivencia en los primeros dos años. Pero el beneficio desaparece en la observación del segundo al quinto año. Sin encontrar diferencias entre los pacientes que reciben oxigenoterapia por menos de 15 horas con respecto a los que la reciben por más de 15 horas en el día

**HIPOXEMIA MODERADA:** Dos estudios de los analizados en esta revisión publicados en la década de los años 90; reclutan pacientes con presión arterial de oxígeno en promedio entre 59 y 60 mmHg. Uno es el estudio de Gorécka, publicado en 1997 que recluta 135 pacientes en 9 centros de Polonia, entre 1987 y 1992, aleatorizados en dos grupos, el de intervención que recibe oxigenoterapia durante un promedio de 17 horas con un flujo ajustado para obtener PaO<sub>2</sub> por encima de 65 mmHg y el grupo control que sólo recibe el manejo farmacológico convencional. En este ensayo no encuentran diferencias en la mortalidad en el periodo de estudio en los pacientes con hipoxemia moderada que reciben tratamiento convencional más oxigenoterapia a largo plazo. Durante el periodo de observación murieron 32 pacientes en el grupo control y 38 pacientes en el grupo de intervención. Con un hazard ratio y un valor de p que no son estadísticamente significativos.

El segundo estudio se publica en 1999, realizado en 4 países europeos con un total de 76 pacientes incluidos en consulta externa. Con PaO<sub>2</sub> entre 56 -69 mmHg, y desaturación nocturna significativa. Aleatorizados a un grupo que recibe oxigenoterapia durante un promedio de 8 a 10 horas en la noche y el grupo control. En cuanto a mortalidad no hubo diferencias estadísticamente significativas. Del total de pacientes murieron 16. 9 en el grupo de intervención y 7 en el grupo control con un p que no es estadísticamente significativa.

Ambos estudios hicieron un seguimiento no mayor a 36 meses, utilizaron como intervención la administración de oxígeno en pacientes con hipoxemia de leve a moderada con diagnóstico de EPOC, en ninguno se observó un efecto en la supervivencia estadísticamente significativo.

#### EFFECTO DE LA INTERVENCION EN LA CALIDAD DE VIDA.

De los ensayos analizados, el estudio NOTT, describe como herramientas para la valoración de la calidad de vida las escalas de MMPI Minnesota Multiphasic Personality Inventory y la escala SIP Sickness impact profile y la escala POMS Profile of Mood States. Anotan los datos iniciales sin diferencias estadísticamente significativas en el valor de p en los puntajes de las líneas de base de los dos grupos, pero no describen los resultados después del seguimiento.

#### EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN EN LA DISNEA

El estudio de HAIDL publicado en el año 2004, realizado en Alemania, que aleatoriza 28 pacientes con diagnóstico de EPOC e hipercapnia reversible, evalúa la disnea en la escala de Borg con un puntaje promedio de 5.0 en el grupo de intervención y en el grupo control, en el seguimiento a un año especifican un valor de p estadísticamente significativo. Sin embargo este es un estudio únicamente con 14 pacientes en el grupo control y en el de intervención, con pérdidas importantes en el seguimiento en ambos grupos. No se presentan los resultados del seguimiento a tres años.

#### EFFECTOS DE LA INTERVENCION EN EL HEMATOCRITO

Como marcador de hipoxemia crónica. El valor de hematocrito se evalúa en el estudio NOTT, con un valor en promedio de las condiciones basales de los participantes de 47%. 6 meses después de la intervención no mostraron

diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses la diferencia si fue estadísticamente significativa y a los 18 meses hubo una disminución del 2% en el valor de hematocrito de la línea de base en 36 pacientes de la terapia con oxígeno nocturno y 9,2% en 40 pacientes de la terapia con oxígeno continuo

En el estudio de Górecka de 1997 el valores basal del hematocrito es de 49% en el grupo sobrevivientes del control y 45% de los que murieron. En los pacientes que recibieron oxígeno 48% para los sobrevivientes y 47% para los que murieron. No especifican si las diferencias son estadísticamente significativas

### EFEECTO DE LA INTERVENCION EN LA PRESION DE LA PULMONAR

En el estudio NOTT la media de presión de la pulmonar en el grupo de oxigenoterapia nocturna es de 29 mmHg y en el grupo de oxigenoterapia continua es de 30 mmmHg. No se describen los valores después del seguimiento. 5 años después la publicación de Tims que toma los datos de los pacientes del estudio NOTT revela como con respecto a la línea de base los cambios a los 6 meses de seguimiento en los valores de la presión arterial pulmonar media fueron estadísticamente significativos y se relacionaron con mejoría en la supervivencia.

El estudio Británico La presión arterial pulmonar mostró pocos cambios en los hombres que sobrevivieron más tiempo, pero observan una tendencia a aumentar en los 21 hombres del grupo control que sobrevivieron más de 500 días. Sin especificar el valor de p.

El estudio de Chacoaut publicado en 1999 no presenta los resultados de las pruebas de seguimiento realizadas 2 años después de la aleatorización.

### EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS

Ninguno de los estudios analizados reporta eventos adversos relacionados con el uso de oxígeno. Ninguno especifica este ítem dentro de los efectos a evaluar.

## 11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- La oxigenoterapia a largo plazo mejoró la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia severa.
- No es claro el beneficio en cuanto a supervivencia en los pacientes con EPOC e hipoxemia leve a moderada
- Existe evidencia de la mejoría en el valor de la presión de la arteria pulmonar y descenso del hematocrito en los pacientes que reciben oxigenoterapia a largo plazo.

### 11.1. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Se requieren estudios con mejor calidad metodológica y mayor número de pacientes que evalúen el efecto de la oxigenoterapia a largo plazo en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diferenciando sus beneficios de acuerdo a sub grupos clasificados de acuerdo a la severidad de la enfermedad y el grado de hipoxemia.

### 11.2. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los revisores no manifiestan conflicto de intereses.

### 11.3. ESTUDIOS EN CURSO

Effectiveness of Long-term Oxygen Therapy in Treating People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The Long-term Oxygen Treatment Trial [LOTT])

- Study Type: Interventional Study
- Design: Allocation: Randomized
- Endpoint Classification: Efficacy Study
- Intervention Model: Parallel Assignment
- Masking: Open Label
- Primary Purpose: Treatment Official Title: Long-term Oxygen Treatment Trial

- Estimated Enrollment: 1134
- Study Start Date: January 2009
- Estimated Study Completion Date: July 2014
- Estimated Primary Completion Date: July 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

## REFERENCIAS

1. Gorecka 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 hypoxaemia.** *Thorax* 1997, **52**(8):674-679.
2. Murray CJ, Lopez AD: **Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study.** *Lancet* 1997, **349**(9064):1498-1504.
3. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar F, Sanabria F, Osorio P, Orduz C, Guevara DP, Maldonado D: **Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study).** *Chest* 2008, **133**(2):343-349.
4. Burch HB, Wartofsky L: **Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management.** *Endocr Rev* 1993, **14**(6):747-793.
5. Make B, Krachman S, Panos RJ, Doherty DE, Stoller JK: **Oxygen therapy in advanced COPD: in whom does it work?** *Semin Respir Crit Care Med*, **31**(3):334-342.
6. Pepin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C: **Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy.** **ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. Association Nationale de Traitement a Domicile des Insuffisants Respiratoires.** *Chest* 1996, **109**(5):1144-1150.
7. O'Donohue WJ, Jr., Plummer AL: **Magnitude of usage and cost of home oxygen therapy in the United States.** *Chest* 1995, **107**(2):301-302.
8. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B: **Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial.** *Chest*, **138**(1):179-187.
9. Gulbas G, Gunen H, In E, Kilic T: **Long-term follow-up of chronic obstructive pulmonary disease patients on long-term oxygen treatment.** *International journal of clinical practice* 2012, **66**(2):152-157.
10. 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; international review of thoracic diseases* 2004, **71**(4):342-347.
11. **Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party.** *Lancet* 1981, **1**(8222):681-686.
12. Timms RM, Khaja FU, Williams GW: **Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease.** *Annals of internal medicine* 1985, **102**(1):29-36.
13. **Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.** *Annals of internal medicine* 1980, **93**(3):391-398.
14. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, Jackson B, McDonald CF: **A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia.** *Thorax* 2011, **66**(1):32-37.
15. Hutchinson A, Brand C, Irving L, Roberts C, Thompson P, Campbell D: **Acute care costs of patients admitted for management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: contribution of disease severity, infection and chronic heart failure.** *Internal medicine journal* 2010, **40**(5):364-371.

16. Paul J, Otvos T: **Comparison of nasal cannulas and the OxyArm in patients requiring chronic domiciliary oxygen therapy.** *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 2006, **13**(8):421-426.
17. Caramori G, Fabbri M, Paioli D, Falcone F, Severino C, Felisatti G, Arar O, Adcock IM, Fan Chung K, Barnes PJ *et al*: **Asthma is not a common cause of severe chronic respiratory failure in non-smokers: ALOT study.** *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondo ateneo* 2005, **63**(2):84-87.
18. Toth S, Tkacova R, Matula P, Stubna J: **Nutritional depletion in relation to mortality in patients with chronic respiratory insufficiency treated with long-term oxygen therapy.** *Wiener klinische Wochenschrift* 2004, **116**(17-18):617-621.
19. Perrin C, Wolter P, Berthier F, Tamisier R, Jullien V, Lemoigne F, Blaive B: **[Comparison of volume preset and pressure preset ventilators during daytime nasal ventilation in chronic respiratory failure].** *Revue des maladies respiratoires* 2001, **18**(1):41-48.
20. Gorecka D, Sliwinski P, Palasiewicz G, Pachocki R, Zielinski J, Almitrine Study G: **Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *Respiration; international review of thoracic diseases* 2003, **70**(3):275-283.
21. Diaz Lobato S, Mayoralas Alises S, Gomez Mendieta MA, Sanz Baena S, Martin Sanchez R, Diaz-Agero P: **[Analysis of logistical and organizational aspects of a cruise for patients with chronic respiratory insufficiency. The RESPIRA Expedition and the COPD Cruise].** *Archivos de bronconeumologia* 2003, **39**(6):266-273.
22. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA: **Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, **152**(2):538-544.
23. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE: **Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, **152**(5 Pt 1):1616-1619.
24. 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 PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg.** *The American review of respiratory disease* 1992, **145**(5):1070-1076.