

Recomendaciones sobre el uso de oxigenoterapia en situaciones especiales

Correspondencia:

Carlos A. J. Codinardo
Domicilio postal: Av. Díaz Velez 5157, 1ro. A
(CP 1405), Buenos Aires, Argentina
Tel.: (+5411)5239 7600
e-mail: codinardo72@yahoo.com.ar

Recibido: 14.10.2015

Aceptado: 02.03.2016

Autores: Carlos Codinardo¹, Jorge Osvaldo Cánave², Guillermo Montiel³, María Elisa Uribe Echevarría⁴, Raúl Lisanti⁵, Luis Larrateguy⁶, Santiago Larrateguy⁶, Julián Ciruzzi⁷, Rubén Torres⁸

¹Sección Neumonología. Dto. Medicina. Htal I. Pirovano. Buenos Aires

²Servicio Neumonología. Fundación Favalaro. Buenos Aires

³Servicio Neumonología. Sanatorio Julio Méndez. Buenos Aires

⁴Servicio de Neumonología. Htal Italiano de Córdoba. Pcia. de Córdoba

⁵Servicio de Neumonología. Htal del Carmen. Pcia. de Mendoza

⁶Centro de Medicina Respiratoria de Paraná. Pcia. de Entre Ríos

⁷Hospital Provincial Dr. E. Castro Rendón. Pcia. de Neuquén

⁸Sección Neumonología. Dto Medicina. Htal I. Pirovano. Buenos Aires

Resumen

La hipoxemia crónica severa se define por la presencia de una presión parcial de oxígeno arterial inferior a 60 mmHg. La oxigenoterapia, es decir el uso terapéutico del oxígeno, consiste en su administración a concentraciones mayores de las que se encuentran en el aire ambiente, con la intención de tratar o prevenir las manifestaciones de la hipoxia. Cuando se prescribe y se usa correctamente, ha demostrado que mejora la sobrevida en pacientes con EPOC e hipoxemia.

Ha sido establecido que la oxigenoterapia a largo plazo representa el único tratamiento que mejora la evolución de pacientes con EPOC en etapa avanzada. En particular, dos estudios clave, el NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial) y el MRC (British Medical Research Council) hace más de 30 años han demostrado que la oxigenoterapia usada más de 15 horas por día, mejora la sobrevida de pacientes con EPOC severo más hipoxemia en reposo.

A pesar de que este concepto se ha extendido por analogía a la insuficiencia respiratoria crónica originada por otras enfermedades respiratorias y no respiratorias, la eficacia de la oxigenoterapia continua no está demostrada claramente en otras entidades.

Considerando que el 25% de las prescripciones de oxigenoterapia en nuestro medio no corresponden a pacientes con EPOC e hipoxemia, la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria encomendó a un grupo de médicos neumonólogos argentinos la elaboración de la presente normativa, redactada a modo de guía sencilla, sobre el uso de la oxigenoterapia en "situaciones especiales", basada en nivel de evidencia por el sistema Grade.

Palabras clave: oxigenoterapia crónica domiciliaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Abstract

Recommendations on the Use of Oxygen Therapy in Special Situations

The severe chronic hypoxemia is defined as an arterial partial oxygen pressure measuring less than 60 mmHg. Oxygen therapy is defined as the therapeutic use of oxygen; it consists in oxygen administration at higher concentrations than room air concentrations, to prevent or treat hypoxia. The right use of oxygen therapy has clearly shown to improve survival in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.

It is well known that long-term oxygen therapy (LTOT) is the only treatment that has been proved to improve the late course of chronic obstructive pulmonary disease. Specially, two landmark studies, the Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) and the British Medical Research Council (MRC) study conducted in the late 1970s have clearly demonstrated

that LTOT (when used for more than 15hours/day) improves survival rates in patients with severe COPD associated with hypoxemia at rest.

Although this concept has been extended by analogy to chronic respiratory failure caused by respiratory and non-respiratory diseases, continuous oxygen therapy has not been shown to be equally effective in other disorders.

Because of 25% of patients who receive oxygen therapy do not have COPD with hypoxemia, the Argentine Association of Respiratory Medicine established a task force of pneumonologists to recommend guidelines about oxygen therapy in "special situations", based on the level of evidence of the Grades System.

Key words: oxygen therapy, chronic obstructive pulmonary disease. LTOT

Introducción

La función principal del sistema respiratorio es mantener un adecuado intercambio gaseoso. El parámetro más importante de la función respiratoria es la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2). Los valores normales de la PaO_2 varían ligeramente con la edad y se sitúan entre 100 y 96 mmHg (entre los 20 y 70 años, respectivamente). La hipoxemia crónica severa se define por la presencia de una PaO_2 inferior a 60 mmHg, respirando aire ambiente y a nivel del mar, medida durante la fase estable de la enfermedad causal. Dicho hallazgo debe confirmarse con al menos dos muestras de sangre arterial consecutivas, con un intervalo de 3 semanas^{3,8}.

La hipoxemia puede ser secundaria a causa ambiental (altitud), por hipoventilación alveolar, por alteración de la difusión alveolocapilar, por desequilibrio ventilación/perfusión o cortocircuito anatómico.

El desequilibrio ventilación-perfusión (V/Q) representa el mecanismo más frecuente para la instalación de hipoxemia crónica severa en EPOC, condición clínica que representa además el motivo más frecuente de prescripción de oxigenoterapia crónica.

Por ello, pacientes con EPOC en fase estable e hipoxemia severa en reposo deben ser considerados para OCD, ya que dicha terapia mejora la hemodinamia pulmonar y la supervivencia³⁻⁵.

Se define como oxigenoterapia al uso terapéutico del oxígeno y consiste en su administración a concentraciones mayores de las que se encuentra en el aire ambiente, con la intención de tratar o prevenir las consecuencias de la hipoxia. Esta medida terapéutica ha demostrado aumentar la

supervivencia de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica^{1,2}.

Los criterios fisiológicos para indicar oxigenoterapia crónica en estos pacientes han sido establecidos claramente (3,4), a saber:

- PaO_2 igual o inferior a 55 mmHg en reposo, respirando aire y a nivel del mar. Una oximetría de pulso (SaO_2) igual o inferior a 90% es orientadora, pero no válida para la prescripción.
- PaO_2 , superior a 55 mmHg, pero igual o inferior a 60 mmHg con una o más de: poliglobulia (hematocrito igual o superior a 55%); cor pulmonale o hipertensión pulmonar.
- Se requiere que los candidatos tengan estabilidad clínica y tratamiento médico óptimo.

Vale aclarar que la insuficiencia respiratoria crónica también es la condición final en la evolución de otras enfermedades además de EPOC, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la hipertensión pulmonar primaria o secundaria. Asimismo, las alteraciones de la caja torácica como la cifoescoliosis severa, bronquiectasias o secuelas fibróticas post tuberculosis pueden conducir a hipoxemia severa. Estas enfermedades ocasionan un importante deterioro psicofísico y social, con una disminución en la calidad de vida y supervivencia^{3,4}.

El concepto del aumento de supervivencia en pacientes con EPOC tratados con oxigenoterapia se ha extendido por analogía a la insuficiencia respiratoria crónica originada por otras enfermedades. Si bien esta visión parece razonable, cabe recordar que está basada en la hipótesis de que el efecto beneficioso del oxígeno se debe a la corrección de la hipoxemia independientemente de la causa de la misma^{3,4}. Se analizarán, a continuación, las evidencias científicas del rol de la oxigenoterapia en algunas enfermedades diferentes a EPOC, en

función de posibles recomendaciones⁶¹, como “situaciones especiales”.

Esta normativa pretende ser una herramienta sencilla que ayude en la toma de decisiones sobre este tipo de terapia. Para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones disponibles, se ha seguido el sistema Grade⁶⁰, descrito en la Tabla 3.

Insuficiencia cardíaca izquierda

Una variedad de factores pueden contribuir al desarrollo de hipoxemia nocturna en pacientes con insuficiencia cardíaca: hipoventilación durante el sueño, reservas de oxígeno reducidas por restricción de volúmenes pulmonares, trastornos respiratorios del sueño y empeoramiento del intercambio gaseoso secundario a desequilibrio ventilación perfusión.

Varios estudios han analizado el impacto de la oxigenoterapia nocturna en la insuficiencia cardíaca izquierda (ICI), en base a los efectos sobre la respiración periódica de Cheyne-Stokes (RCS) y otros parámetros como la desaturación nocturna de Hb¹².

Se ha descrito que del 33 al 82% de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pueden tener apneas centrales con respiración periódica de Cheyne-Stokes¹⁰⁻¹². La supresión de la hipoxemia nocturna con oxigenoterapia permite mejorar la respiración de Cheyne-Stokes, reducir la actividad simpática y aumentar la tolerancia al ejercicio.

Campbell y cols¹³ compararon el efecto de la OCD versus ASV (servo-ventilación adaptativa) en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca en forma randomizada en períodos de ocho semanas de terapia y comprobaron que ambas terapias reducen significativamente el índice de apnea-hipopnea previo, aunque ninguno de ellos modificó el pronóstico o los síntomas de la enfermedad de base en el corto plazo.

Sasayama y cols¹⁴ analizaron los efectos de oxigenoterapia nocturna versus terapia convencional en 56 pacientes con ICI (NYHA Class II/III, FEV1 \leq 45%) en forma randomizada, y pudieron comprobar que la OCD nocturna mejora el IAH y desaturación de Hb nocturna, así como los indicadores de función del ventrículo izquierdo, remarcando el valor de la oxigenoterapia como terapia no farmacológica complementaria para dicho trastorno.

Krachman y cols¹⁵ evaluaron el impacto de la oxigenoterapia en 10 pacientes con ICI sobre la función del ventrículo izquierdo (LVEF) medido por ventriculografía por radionucleídos y polisomnografía. Comprobaron que si bien el oxígeno logra reducir significativamente el índice de apnea-hipopnea, la función del VI no se modificó luego de un mes de tratamiento. Por otro lado, el mismo autor¹⁶ comparó en forma randomizada el efecto de dar oxígeno versus CPAP nasal a 25 pacientes con insuficiencia cardíaca estable durante una noche, y observó que ambas terapias incrementaban la saturación de Hb en forma significativa, con valores comparables en ambos grupos analizados.

En otro estudio¹⁷ se determinaron los efectos de la terapia con oxígeno en 36 pacientes con insuficiencia cardíaca y se observó que mejoraba significativamente la respiración periódica, y eliminaba la desaturación de Hb nocturna que los pacientes registraban antes de la terapia. Sin embargo, restaba evaluar, dicen estos autores, los efectos de la oxigenoterapia a largo plazo.

Un abordaje por pasos, combinando tratamiento convencional óptimo más oxigenoterapia nocturna a baja dosis, parece ser el enfoque más adecuado en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda que sufren desaturación nocturna frecuente, somnolencia diurna excesiva y sueño fragmentado o no reparador.

Un enfoque sensato podría ser tratar la hipoxemia nocturna y la respiración periódica de CS en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, comenzando con oxigenoterapia con flujos nasales progresivos. Ante un empeoramiento de los síntomas, puede adicionarse terapia con CPAP nasal o ventilación no invasiva en modo ASV.

En resumen, y si bien no se dispone aún de estudios clínicos a largo plazo, la oxigenoterapia nocturna demostró que reduce la respiración periódica nocturna y mejora la oxigenación, aunque no se ha podido demostrar una mejoría en la arquitectura del sueño ni en la función ventricular izquierda a mediano plazo.

Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia cardíaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<$ 45%) y respiración de Cheyne-Stokes, se recomienda considerar la oxigenoterapia nocturna, una vez verificada la corrección de los parámetros de sueño (nivel de recomendación 1).

La apnea del sueño central está asociada a mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia

cardíaca. La servo-ventilación adaptativa es una terapia no invasiva a presión positiva que ha mostrado utilidad para tratar la apnea central, mediante un soporte inspiratorio de presión servo-controlado en la vía aérea. En un estudio reciente¹⁸, se estudiaron los efectos de dicha terapia en forma randomizada con tratamiento convencional (control) a 1325 pacientes con fracción de eyección $\leq 45\%$ con índice de apneas-hipopneas ≥ 15 /hora de tipo central. La mortalidad cardiovascular fue significativamente superior en el grupo con ASV versus el control (índice hazard por causa cardiovascular 1.34; 95% CI, 1.09 to 1.65; $P = 0.006$), lo que impacta negativamente sobre la expectativa de esta terapia en estos pacientes.

Recomendación

Los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda en fase estable requieren tratamiento convencional adecuado de base. En caso de que se confirme presencia de respiración periódica de Cheyne-Stokes y/o hipoxemia nocturna significativa confirmadas, la oxigenoterapia nocturna podría estar indicada, junto a la terapia convencional (nivel de evidencia 1).

Eventualmente, se podría asociar terapia a presión positiva por vía nasal (CPAP) (GRADE B).

En pacientes con apnea-hipopnea del sueño, síndrome de obesidad-hipoventilación o síndrome de superposición SAHOS/EPOC, la oxigenoterapia nocturna no es recomendable. En el caso en el que se evidencie falla ventilatoria, podría ser utilizada asociada a ventilación no invasiva (Grade B).

Hipertensión pulmonar

El uso de OCD en pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria puede mejorar la oxigenación tisular y prevenir las complicaciones asociadas a la hipoxemia más que beneficios en la sobrevida de los pacientes (nivel de evidencia 2).

No existen datos consistentes sobre los efectos a largo plazo de la oxigenoterapia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (Grupo I OMS). Aunque en algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar se ha descrito una mejoría en los niveles de presión arterial pulmonar con oxígeno a bajo flujo, esto no ha sido confirmado en estudios controlados^{46, 47}.

En un estudio controlado en pacientes con síndrome de Eisenmenger, la oxigenoterapia nocturna no demostró efecto sobre las variables hematológi-

cas, la calidad de vida o la supervivencia, mientras que un estudio previo sugirió un incremento de la supervivencia¹¹.

A los fines del presente documento, y tal como se describió previamente, la presencia de una PaO_2 , superior a 55 mmHg, pero igual o inferior a 60 mmHg con evidencia de hipertensión arterial pulmonar, representa la indicación a considerar.

Recomendación

En pacientes con evidencia de hipertensión pulmonar primaria o secundaria, se debe indicar oxigenoterapia domiciliar si la PaO_2 , superior a 55 mmHg, pero igual o inferior a 60 mmHg. (GRADE B)

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

La sobrevida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) está influenciada por varios factores, incluyendo la edad avanzada, el género masculino, la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), la historia de deterioro en parámetros de función pulmonar (capacidad vital forzada, etc.) y descenso en la PaO_2 arterial^{20, 21}.

Normas de otras sociedades científicas²⁰ sugieren que si bien no existen trabajos prospectivos randomizados y controlados que demuestren que la oxigenoterapia tenga impacto en la sobrevida de los pacientes con FPI, algunos estudios demuestran que el oxígeno puede aliviar la disnea y la tolerancia al ejercicio, y debe ser considerada.

La hipoxemia confirmada en reposo y la desaturación durante el ejercicio son hallazgos frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar difusa, especialmente en la FPI, y constituyen además un factor de mal pronóstico^{21, 22}. Se ha postulado que la oxigenoterapia podría mejorar la hipertensión pulmonar secundaria, mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes.

Sin embargo, los efectos del oxígeno en forma ambulatoria en estos pacientes, sin hipoxemia en reposo, no han sido bien dilucidados⁴².

Hook y cols analizaron el impacto de TOR (siglas en inglés de requerimiento titulado de oxígeno) sobre la mortalidad de estos pacientes. El índice TOR ha sido definido como flujo de oxígeno más bajo requerido para mantener una saturación de Hb de al menos 96%. Un índice TOR elevado está asociado a mayor mortalidad, en forma indepen-

diente del test de caminata de 6 minutos y de la capacidad vital forzada en pacientes con FPI (Hazard ratio 1.16, 95% CI 1.06-1.27). Estos autores lo han propuesto como un factor pronóstico simple, sencillo, que sirve para contribuir a la estimación del pronóstico en estos pacientes²².

Recomendación

Es recomendable usar oxigenoterapia si se confirma una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg en reposo o una desaturación superior a 4% durante ejercicio (nivel de evidencia 1). Se puede titular el flujo de oxígeno y usar estos hallazgos como factor pronóstico, entre otros.

No se recomienda, per se, usar oxígeno ambulatorio en pacientes que no presenten hipoxemia severa en reposo, aunque la decisión será individual en cada paciente, para optimizar los resultados de su rehabilitación respiratoria.

Síndrome hepato-pulmonar

El síndrome hepato-pulmonar (SHP) se caracteriza por un incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno causado por vasodilatación pulmonar. Inicialmente puede cursar sin hipoxemia y ocurre en el seno de una enfermedad hepática, tanto aguda como crónica, en presencia de hipertensión portal, con o sin cirrosis.

El SHP se establece siempre que exista un gradiente alveolo-arterial de O_2 elevado (> 15 mmHg), y en función del grado de hipoxemia será: 1. Leve cuando la PaO_2 es > 80 mmHg; 2. Moderado entre 60 y 80 mmHg; 3. Grave entre 50 y 60 mmHg, y 4. Muy grave cuando es inferior a 50 mmHg. El tratamiento de elección es el trasplante hepático²³.

La causa de la hipoxemia en el SHP es la dilatación de los vasos precapilares y poscapilares pulmonares, que permiten que sangre venosa desaturada pase rápidamente a las venas pulmonares, con la consiguiente disminución de la oxigenación de la sangre arterial (mecanismo de shunt). La mayoría de los estudios han objetivado que los pacientes con cirrosis hepática con SHP tienen una mayor mortalidad que los pacientes sin SHP con similar grado de disfunción hepática. El pronóstico es aún peor en los que tienen una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg²³.

Resulta evidente que el mecanismo causal de hipoxemia inhabilita a que la administración de oxígeno inhalado permita incrementar la presión

parcial de oxígeno en sangre arterial, por lo que la oxigenoterapia resulta ineficaz.

Recomendación

No hay evidencias que sustenten recomendación para su uso, ya que el mecanismo causal (shunt) impide que la oxigenoterapia mejore la hipoxemia.

Disnea secundaria a enfermedad neoplásica avanzada

Tres meta-análisis evaluaron la eficacia de la oxigenoterapia a largo plazo para el tratamiento de la disnea refractaria en pacientes con neoplasia en estadio avanzado y sin hipoxemia severa. Ninguno de los tres permitió confirmar un efecto benéfico de la oxigenoterapia en estos pacientes, a saber:

Dos de ellos^{28, 29} no verificaron la eficacia del oxígeno como tratamiento sintomático de la disnea refractaria en pacientes con neoplasias sin hipoxemia grave. Abernethy et al no demostró superioridad del oxígeno frente al aire comprimido en el control sintomático de pacientes oncológicos con limitación de la expectativa de vida, disnea refractaria y una $\text{PaO}_2 > 55$ mmHg²⁷.

Otro estudio²⁴, que evaluó la eficacia de diversos tratamientos sintomáticos de la disnea secundaria a cáncer, confirma el efecto beneficioso de los opiáceos, y superior comparado con el oxígeno (nivel de evidencia 1).

De todas maneras, la administración de oxígeno a pacientes oncológicos con disnea en etapa final de la vida, podría aliviar parcialmente su sintomatología y, por tanto, se considera siempre como tratamiento paliativo adyuvante a considerar.

Recomendación

Se recomienda considerar oxigenoterapia domiciliar si se identifica hipoxemia inferior a 60 mmHg (nivel de evidencia 1).

Pacientes con neoplasias en estadio avanzado que sufran disnea intratable no debieran recibir oxigenoterapia paliativa si se encuentran sin hipoxemia severa ($\text{SatHbO}_2 \geq 92\%$). (Grade A)

De todas maneras, la administración de oxígeno a pacientes oncológicos con disnea, en etapa final de la vida, podría aliviar parcialmente su sintomatología y, por tanto, se considera como tratamiento paliativo adyuvante a considerar.

Pacientes con hipoxemia exclusiva durante la actividad física

Si bien la oxigenoterapia a largo plazo representa el único tratamiento que incrementa la supervivencia de los pacientes con hipoxemia crónica severa en reposo, existe controversia en la consideración de los pacientes que no cumplen criterios de EPOC en reposo, pero presentan desaturación significativa durante el esfuerzo. En este documento, se analizará la información disponible sobre esta última indicación.

La oxigenoterapia con sistemas portátiles ha podido demostrar mediante test de caminata que reduce el índice de disnea y evita la desaturación⁴³. Estos hallazgos no constituyen un efecto placebo y la mayoría de los pacientes alcanzan beneficios considerables usando sistemas portátiles de oxígeno durante la deambulación.

Pepin y cols evaluaron el uso diario de oxigenoterapia en 930 pacientes con EPOC bajo OCD y factores asociados al uso efectivo del tratamiento. Además de datos objetivos de uso (contador horario, etc.), analizaron datos de calidad de vida y actividades fuera del domicilio, además de aspectos ligados a la prescripción médica de oxígeno. Los pacientes que usaban más de 15 horas al día fueron aquellos más hipóxicos, más hipercápnicos y también aquellos que habían recibido educación y soporte por parte de una enfermera. Si bien sólo el 48% de los pacientes contaban con sistemas portátiles de oxígeno, el uso de los mismos se asoció a un uso más prolongado diario promedio de oxígeno³⁸.

Vergeret y cols³⁹ evaluaron el impacto de sistemas portátiles de oxigenoterapia en 159 pacientes con EPOC bajo OCD y observaron que el grupo de pacientes que usaron oxígeno portátil logró un número de horas de uso diario de oxígeno significativamente superior ($17 \pm 3.5 \text{ h}\cdot\text{day}^{-1}$ vs $14 \pm 3 \text{ h}\cdot\text{day}^{-1}$, $p < 0.01$, aunque los autores no pudieron describir criterios predictivos estrictos de uso del oxígeno portátil, y remarcaron que la supervisión en los primeros tres meses resulta ser de utilidad.

Bradley realizó un meta-análisis sobre los beneficios a corto plazo del oxígeno ambulatorio en EPOC y remarcó que si bien el oxígeno ambulatorio provee mejoras en la performance del ejercicio en pacientes con EPOC, se requieren investigaciones adicionales para establecer los beneficios a largo plazo del oxígeno ambulatorio en pacientes con desaturación en el esfuerzo⁴⁰.

Se han podido confirmar beneficios de la oxigenoterapia durante el esfuerzo en el corto plazo, incluyendo el incremento de la performance del ejercicio y mejora en indicadores de disnea⁴³. Sin embargo, otros estudios no pudieron encontrar dicho beneficio, incluso con controversia de la utilidad del oxígeno versus aire comprimido⁴⁵.

En nuestro medio, Jolly y cols⁴³ analizaron el impacto de la oxigenoterapia ambulatoria en 20 pacientes con EPOC con desaturación en el esfuerzo, sin hipoxemia en reposo. Observaron que los pacientes que recibieron oxígeno incrementaron la distancia recorrida en test de caminata y mejoraron sus índices de disnea. No se pudo predecir por parámetros en reposo la respuesta al oxígeno y se sugirió que debe ser medida dicha respuesta en cada paciente.

Varios estudios sugieren que, si bien la desaturación durante el ejercicio es un indicador de mal pronóstico en los pacientes con enfermedad pulmonar severa^{31, 34}, no existe evidencia de que la oxigenoterapia tenga efecto favorable sobre la supervivencia en estos pacientes.

En un estudio retrospectivo de 471 pacientes con hipoxemia en ejercicio del grupo que recibió tratamiento médico en el National Emphysema Treatment Trial (NETT) no se encontraron diferencias en la supervivencia entre sujetos que hubiesen sido tratados con oxígeno o sin él^{32, 33}. Por ello, aunque la hipoxemia de esfuerzo en pacientes con EPOC o FPI que permanecen normoxémicos en reposo augura un mal pronóstico, no hay información prospectiva del efecto de la oxigenoterapia en la supervivencia de estos pacientes³⁴.

El oxígeno suplementario parece que mejora la capacidad de esfuerzo a corto plazo de pacientes con EPOC y enfermedades intersticiales que solo tienen hipoxemia con el ejercicio³².

El mecanismo parece deberse a sus efectos sobre el patrón ventilatorio, como demuestra un estudio en el que el oxígeno suplementario aumentó la tolerancia al esfuerzo de resistencia, redujo la frecuencia respiratoria y la hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio en pacientes con EPOC e hipoxemia leve. Es interesante señalar que la saturación de oxígeno cerebral disminuye durante el ejercicio en pacientes con desaturaciones durante el mismo³². El oxígeno suplementario mejora la oxigenación cerebral y, por tanto, existe la posibilidad de que ayude a mantener la función cerebral durante el esfuerzo.

Los estudios sobre el efecto de la oxigenoterapia sobre la eficacia de la rehabilitación pulmonar en pacientes con hipoxia durante el ejercicio sin hipoxemia basal son contradictorios, posiblemente por variaciones metodológicas³⁴.

Pocos estudios han analizado el efecto a largo plazo de la oxigenoterapia sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes que presentan desaturación durante el ejercicio. Un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, cruzado, comparó la oxigenoterapia con aire en 26 pacientes con SpO₂ en reposo casi normal ($94 \pm 21\%$) y desaturación en ejercicio. Se encontró que el oxígeno producía un efecto positivo sobre la distancia recorrida en test de 6 min, pero no tuvo beneficio a largo plazo en la capacidad de esfuerzo, la disnea o la calidad de vida³⁷.

Lacasse y cols⁴⁵ estudiaron a 24 pacientes en forma prospectiva, randomizada los efectos de la OCD sobre la capacidad de vida y ejercicio, y observaron que el oxígeno ambulatorio no afectaba la evolución ni los parámetros de eficacia terapéutica analizados, incluyendo cuestionario de calidad de vida, test de marcha de 6 minutos. Ellos no recomendaron el uso oxígeno en la deambulación en forma indiscriminada, a pesar de que los pacientes cumplan criterios de OCD en reposo.

El suplemento de oxígeno durante 12 semanas en pacientes con desaturación durante el ejercicio mejoró la calidad de vida medida mediante cuestionarios específicos, así como la ansiedad y la depresión. Sin embargo, no hubo correlación entre el efecto agudo del oxígeno en la distancia o en la disnea de la prueba de marcha de 6 min y la mejoría según los citados cuestionarios, y el 41% de los que mejoraron en los cuestionarios rechazaron seguir con oxígeno^{7, 44}.

Eaton y cols⁴⁴ estudiaron si la respuesta observada luego de 12 semanas de uso de oxígeno ambulatorio permite predecir mejoras en la calidad de vida en pacientes con EPOC e hipoxemia severa ante el esfuerzo, aunque no en reposo. El estudio fue doble ciego versus aire comprimido y randomizado. Estos autores demostraron que el uso de oxígeno ambulatorio a corto plazo está asociado a una mejora significativa en la calidad de vida de pacientes EPOC, quienes no cumplían con criterios para OCD, pero presentaban desaturación significativa durante test de marcha.

En resumen, la oxigenoterapia ambulatoria incrementa la capacidad de ejercicio medida me-

dante tests específicos en pacientes que no cumplen criterios para OCD pero desaturan durante el ejercicio (nivel de evidencia 1). La oxigenoterapia ambulatoria mejora la distancia recorrida en test de marcha, dentro de programa de rehabilitación (nivel de evidencia 1), cuando el paciente ha demostrado un incremento de 10% en la capacidad de ejercicio.

Recomendación

Se recomienda considerar oxigenoterapia ambulatoria en pacientes con hipoxemia de esfuerzo confirmada (test de esfuerzo/test de caminata), sin hipoxemia en reposo, quienes desean mantener una actividad física regular y no tengan limitaciones físicas al esfuerzo, y además se encuentren realizando un programa de rehabilitación específico, a fin de optimizar la capacidad de esfuerzo y los resultados de la rehabilitación respiratoria (Grade B).

No es recomendable indicar oxigenoterapia ambulatoria a todos los pacientes que ingresen a OCD en forma indiscriminada (Grade B).

Además, el beneficio logrado siempre debe ser valorado en función de las limitaciones a la movilidad que impone el portar una fuente ambulatoria de oxígeno, eligiendo la fuente de oxígeno en forma personalizada para cada paciente, previa titulación del flujo, confirmada mediante test de marcha usando la fuente definida de oxígeno.

Pacientes con hipoxemia nocturna

En el presente documento se analizará información disponible en relación a pacientes con hipoxemia nocturna, sin hipoxemia severa diurna.

Se considera desaturación nocturna significativa cuando se confirma la presencia de un período superior al 30% del tiempo total de sueño con saturación inferior a 90%⁴⁹.

Un estudio prospectivo publicado por Chauat y cols, controlado, comparó la evolución de pacientes con EPOC y moderada hipoxemia en vigilia que desaturaban y no desaturaban por la noche, sin oxigenoterapia, y no encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación a la sobrevida, evolución hemodinámica y necesidad de OCD⁴⁸.

Existen datos retrospectivos que indican que la supervivencia podría estar disminuida en pacientes con desaturación nocturna, pero sólo unos pocos estudios han examinado el impacto del oxígeno

suplementario nocturno sobre la mortalidad en los pacientes con EPOC y desaturación nocturna.

En pacientes con hipoxemia moderada a severa durante el día (PaO_2 , 56-69 mmHg) y desaturación nocturna, que han sido estudiados en relación al impacto del uso de oxígeno nocturno, no se observó mayor supervivencia de pacientes tratados con oxigenoterapia nocturna versus grupo control⁴⁷.

Algunos investigadores han comunicado elevaciones de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con desaturación nocturna, pero otros no. Así, los resultados de los estudios con oxigenoterapia nocturna sobre la hemodinamia pulmonar son controversiales. En un estudio de pacientes con desaturación nocturna aislada, el grupo con OCD mostró un descenso significativo de la PAPm al recibir oxigenoterapia versus el grupo sin oxígeno⁴⁷.

El impacto de la hipoxemia nocturna sobre el desarrollo de hipertensión pulmonar no ha sido bien aclarado aún. Una situación especial es la de los pacientes con PaO_2 entre 55 y 65 mmHg en vigilia, en quienes se sospecha que durante el sueño puedan tener valores de PaO_2 inferiores a 55 mmHg. Durante las últimas dos décadas se sospechó que estos pacientes podían tener una evolución más rápida al desarrollo de hipertensión pulmonar⁴⁸⁻⁵⁰.

Además, la calidad del sueño es deficiente en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Los resultados de los estudios que investigaron los efectos de la oxigenoterapia nocturna en la calidad del sueño son limitados y contradictorios, con un estudio que demuestra una mejoría de la calidad de sueño y otro que no encuentran este beneficio⁴⁷.

En resumen, los pacientes con hipoxemia nocturna sola han mostrado que tienen una sobrevida menor versus aquellos con desaturación nocturna normal (nivel de evidencia 1).

Recomendación

Ante la presencia de hipoxemia nocturna significativa, se recomienda descartar presencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño e hipoventilación como causa de la misma.

Si el paciente, a pesar de presentar hipoxemia nocturna significativa, no presenta hipoxemia durante el día, no es recomendable indicar oxigenoterapia nocturna exclusiva.

Oxigenoterapia durante viajes en avión

Se ha incrementado la demanda de consultas sobre la evaluación de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que planean hacer viajes en avión⁵¹.

Viajar en avión expone al pasajero a experimentar presiones parciales de oxígeno atmosférico similares a las de una altura de aproximadamente 2438 metros (8000 pies) sobre el nivel del mar durante varias horas, lo que puede causar hipoxemia significativa en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas^{51, 52}. A dicha altura, la PaO_2 cae al equivalente a respirar una fracción inspirada de O_2 de 15.1%. En sujetos normales, la PaO_2 a dicha altura estará influenciada por la edad y la ventilación minuto, y podrá oscilar entre 53 a 64 mmHg (satHb 85 a 91%).

Es por ello que se considera que la exposición a esta altura puede exacerbar la hipoxemia de pacientes con enfermedades respiratorias, en especial en aquellos con hipoxemia a nivel del mar; situación en la que se disparan mecanismos fisiológicos compensatorios, como incremento en la ventilación minuto y taquicardia moderada⁵².

Si se considera indicar oxígeno suplementario durante vuelo en avión, se ha recomendado administrarlo a 2 l/min, o bien 2 l/min sobre el valor previo si ya se utilizaba⁴. Si la EPOC es grave, la situación clínica debe ser estable para autorizar el vuelo, ya que en estas circunstancias el paciente podría sufrir un descenso de la PaO_2 de más de 25 mmHg. Se recomienda tener especial cuidado si existen comorbilidades como anemia e insuficiencia cardíaca asociadas.

Se dispone de varias opciones a la hora de predecir la PaO_2 durante el vuelo: se pueden usar las ecuaciones de predicción como el nomograma de Gong⁶⁰, o bien realizar el test de simulación de hipoxia⁵⁵. Esta evaluación debe ser realizada por un médico neumólogo.

Se realizó una encuesta telefónica sobre la accesibilidad de los pacientes a oxigenoterapia en vuelo en nuestro país, lo que describió un alto grado de falta de información en las aerolíneas nacionales, a diferencia de las líneas internacionales, en las que si bien había mejor acceso a la información, era muy heterogénea la prestación en calidad, requisitos y costos superiores⁵⁹.

Las indicaciones actuales que requerirán una evaluación previa sobre la eventual necesidad de oxígeno en un vuelo comercial incluyen:

1. EPOC o asma bronquial severos.
 2. Enfermedades restrictivas severas, incluyendo aquellas con enfermedad muscular respiratoria o de pared torácica, en especial si cursan con hipoxemia e hipercapnia.
 3. Enfermedades cardio o cerebro vasculares que podrían empeorar ante hipoxemia severa (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, etc.).
 4. Tuberculosis pulmonar. Neumotórax reciente. Riesgo de trombosis venosa.
- En dichos pacientes, se deben realizar^{52, 53}:

1. Examen y evaluación cardiorespiratoria y anamnesis sobre síntomas relacionables en vuelos previos.
2. Espirometría.
3. Oximetría de pulso. Si se sospecha hipercapnia, o se encuentra SatHb entre 92 y 95% se debe tomar muestra de gases en sangre arterial. Si la SatHb es \geq a 95% no se debe considerar indicar oxígeno adicional.
4. La Sociedad Británica del Tórax^{52, 56, 58} recomienda hacer test de simulación de hipoxia de altitud (TSH) cuando la SatHb basal está entre 92 y 95% más un factor de riesgo, a saber: hipercapnia, $FEV_1 \leq$ a 50% del teórico, enfermedad restrictiva (cifoesciosis, fibrosis pulmonar, enf muscular respiratoria), enfermedad cardíaca o vascular cerebral, neoplasia pulmonar, menos de 6 semanas de reagudización de EPOC, soporte ventilatorio.

En presencia de enfermedad coronaria o vascular carotídea, o pacientes que hayan manifestado con anterioridad síntomas en vuelos, o que estén recuperándose de exacerbaciones agudas, deberían recibir oxígeno aun en vuelos breves de cabotaje.

En los vuelos comerciales, las empresas aéreas entregan formularios específicos para pacientes que requieran oxigenoterapia en vuelo, con detalles a informar de los requerimientos médicos del paciente, para ser completados por el médico tratante y por el paciente. Dichas empresas autorizan el uso de concentradores portátiles de oxígeno del propio paciente durante el vuelo, siempre que el paciente disponga de las baterías necesarias para su autonomía según las horas previstas o bien disponga en cabina de toma corrientes correspondientes para recarga^{51, 52}.

Si el paciente no dispusiera de concentrador portátil, el oxígeno puede suministrarse a través de cilindros de oxígeno gaseoso de bajo volumen a ser provistos por la línea aérea comercial según flujo y detalles de la prescripción médica^{53, 56}.

En el caso de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y criterios de severidad clínica y funcional de base, es recomendable que sean evaluados mediante un test de simulación de hipoxia (TSH), a fin de evaluar la tolerancia y eventual corrección mediante oxigenoterapia. Si bien no es un test que permite autorizar o no al paciente a volar, al inhalar el paciente una mezcla de nitrógeno con oxígeno al 15% permite estimar la respuesta fisiológica y tolerancia a la altitud durante el viaje⁵⁴⁻⁵⁶.

Finalmente, se considera que pacientes con necesidades de flujo de oxígeno a nivel del mar superior a 4 lts/min no debieran realizar viajes en avión en función del riesgo a sufrir complicaciones médicas en el curso del mismo⁵⁶.

Recomendación

En pacientes bajo OCD, se deberá indicar oxigenoterapia en vuelo; si el paciente usa concentrador portátil, podrá usar dicho sistema; si no, deberá solicitarse a la empresa aérea la provisión de oxígeno gaseoso en cilindros, durante el vuelo, mediante formulario específico a completar.

Para pacientes que no estén bajo OCD, se deberán seguir las recomendaciones que figuran en Tabla 1.

Todos los pacientes con $PaO_2 < 70$ mm Hg a nivel del mar deberán recibir oxígeno durante vuelos comerciales.

En pacientes con enfermedades respiratorias o cardio- cerebro vasculares con hipoxemia en reposo inferior a 70 mmHg o $SatHb \leq 92\%$ a nivel del mar, que no se encuentren bajo OCD, debe considerarse la posibilidad de que el paciente pueda padecer hipoxemia durante el curso de un vuelo comercial e indicar oxigenoterapia durante el vuelo. En caso de disponerse, se recomienda realizar test de simulación de hipoxia en estos pacientes (ver Tabla 2).

La disponibilidad de dicho estudio no es generalizada, por lo que en caso de no disponer de este, la decisión deberá basarse en los criterios de evaluación inicial, descriptos en la tabla 1, junto a las ecuaciones de predicción mencionadas⁶⁰.

Dichos pacientes deberán ser evaluados y deberá coordinarse la disponibilidad de oxígeno en vuelo con la empresa aérea mediante formularios específicos a completar por el médico neumonólogo que prescriba el oxígeno.

TABLA 1. Recomendación basada en evaluación inicial^{52, 53}

| Evaluación inicial | Recomendación |
|--|--|
| SatHbO ₂ > 95% a nivel del mar | No requiere oxígeno en vuelo (Grade B) |
| SatHbO ₂ entre 92 y 95% a nivel del mar SIN factor de riesgo(*) | No requiere oxígeno en vuelo (Grade B) |
| SatHbO ₂ entre 92 y 95% CON factor de riesgo (*) | Test de simulación hipoxia (TSH) (Grade B) |

(*) Hipercapnia, FEV1 ≤ 50% teórico, enfermedad restrictiva (cifoescoliosis, fibrosis pulmonar, enf. muscular respiratoria), enf. cardíaca o vascular cerebral, neoplasia pulmonar, ≤ 6 semanas de reagudización de EPOC, soporte ventilatorio.

TABLA 2. Recomendación según resultados de TSH^{52, 53}

| Test de simulación hipoxia (TSH): resultados | Recomendación |
|---|---|
| PaO ₂ > 55 mm Hg | No requiere oxígeno en vuelo (Grade B) |
| PaO ₂ entre 50 y 55 mm Hg (Borderline) | No requiere oxígeno en vuelo- Test de marcha puede ser útil (Grade B) |
| PaO ₂ inferior a 50 mmHg | Oxígeno en vuelo a 2 lts/min. |

No se recomienda un vuelo a pacientes bajo OCD con necesidades de flujo de O₂ mayores a 4 lts/min. a nivel del mar, debido a riesgo asociado.

TABLA 3. Clasificación de calidad de la evidencia y de las recomendaciones según el sistema GRADE⁶⁰

Clasificación por nivel de evidencia

| | |
|--|---|
| Nivel 1 | Evidencia de alta calidad basada en estudios controlados, randomizados, bien realizados (ECA), o de evidencia enorme de estudios observacionales bien realizados con efectos fuertes. |
| Nivel 2 | Evidencia de calidad moderada basada en estudios randomizados (que tuvieron fallas en conducta, inconsistencia, estimaciones imprecisas, resultados sesgados u otras limitaciones). |
| Nivel 3 | Evidencia de baja calidad basada en estudios observacionales (EO) o en estudios randomizados con varias limitaciones serias. |
| Utilidad práctica | No están basados en evidencia suficiente, sin embargo, sí en consensos de expertos en grupos de trabajo, basados en experiencias clínicas. |
| Grado de recomendación basado en la calidad de evidencia | |
| Grade A | Recomendación fuerte para hacer (o no hacer), donde los beneficios claramente superan el riesgo (o viceversa) para la mayoría, sino, todos los pacientes. |
| Grade B | Recomendaciones débiles donde los beneficios y el riesgo son más inciertos. |

No se recomienda un vuelo a pacientes bajo OCD con necesidades de flujo de O₂ mayores a 4 lts/min. a nivel del mar, debido a riesgo asociado.

Conclusiones

La hipoxemia crónica severa representa un desafío vigente, no sólo en relación a la EPOC severa, sino también a un número de situaciones que requieren particular atención y consulta creciente.

Así, la necesidad de evaluar la oxigenoterapia incluye situaciones en las que el paciente sufre hipoxemia en determinadas circunstancias específicas (nocturna, ante el ejercicio, etc.) que requieren particular enfoque para el médico especialista, y es por eso que hemos intentado contribuir a dar fundamento en dichas circunstancias, que las llamamos “situaciones especiales”.

Así, podemos concluir que la utilidad de la oxigenoterapia crónica no está demostrada claramente en todas las entidades que la suelen motivar, y en otras requerirán de evaluaciones o estudios específicos a realizar, por ejemplo, previo a un vuelo comercial.

Teniendo en cuenta esto, se recomienda considerar que:

1. En pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda con hipoxemia nocturna significativa y/o respiración periódica de Cheyne-Stokes, la oxigenoterapia nocturna podría estar indicada, asociada eventualmente a presión positiva nasal.
2. En pacientes con hipoxemia nocturna significativa sin hipoxemia diurna, debe descartarse apnea-hipopnea del sueño, y no debiera, per se, indicar oxigenoterapia nocturna.
3. En pacientes con evidencia de hipoxemia exclusivamente durante el esfuerzo, se recomienda considerar oxigenoterapia exclusiva en la deambulación, a fin de optimizar la capacidad de esfuerzo, previa confirmación de eficacia mediante test específico (ej: test de marcha 6 minutos) usando oxígeno a las dosis a prescribir, y no muestren limitaciones físicas al esfuerzo a realizar.
4. No es claramente recomendable el uso de oxigenoterapia en pacientes con disnea de origen neoplásico (aunque podría ser usado en forma sintomática en cuidados paliativos), igual que para pacientes con síndrome hepato-pulmonar.
5. El uso de oxígeno durante viajes en avión requiere pautas claras; en ocasiones es preciso evaluar la respuesta fisiológica a la hipoxia,

mediante test de simulación de hipoxia (TSH), a fin de estimar la PaO₂ durante el vuelo, cuyas indicaciones han sido claramente establecidas, como se describe más arriba.

La oxigenoterapia continúa siendo una herramienta terapéutica de utilidad en pacientes que sufren hipoxemia severa y que se encuentren en las situaciones especiales mencionadas, que requerirán enfoques específicos basados en el impacto clínico de la enfermedad causante de hipoxemia y, en varias ocasiones, en la confirmación del efecto beneficioso del oxígeno en la corrección de la hipoxemia.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-5.
2. Nocturnal Oxygen Therapy Trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann InternMed* 1980; 93: 391-8.
3. Rhodius E, Cánova J, Sivori M. Consenso Argentino de Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 85-94.
4. Gene R, Giugno E, Abate E, Figueroa Casas JC, Mazzei JA, Schiavi E. Nuevo Consenso Argentino de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 419-46.
5. Cánova J, Rabec CA. Physiopathology, diagnosis and treatment of severe chronic hypoxemia. Role of residential chronic oxygen therapy. *Medicina (B Aires)* 2001; 61(4) 453-69.
6. Cánova J, Codinardo C. Prescripción de oxigenoterapia en Argentina. Poster en American Thoracic Society Conference. 2001. Toronto. Canada.
7. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med.* 2004; 98: 285-93.
8. GOLD 2013. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. En: www.goldcopd.org
9. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B, Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: Current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179-87.
10. Momomura S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea in patients with heart failure. *J Cardiol* 2012; 59: 110-6.
11. Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Lüscher TF, Noll G. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2013; 123: 366-71.

12. Toyama T, Seki R, Kasama S et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 299-304.
13. Campbell AJ, Ferrier K, Neill AM. Effect of oxygen versus adaptative pressure support servo-ventilation in patients with central sleep apnea-Cheyne Stokes respiration and congestive heart failure. *Intern Med J* 2012; 42 (10): 1130-6.
14. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and C-S respiration. *Circ J* 2006; 70 (1): 1-7.
15. Krachman SL, Nugent T, Crocetti J. Effects of oxygen therapy on left ventricular function in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure *Chest* 1999; 116(6): 1550-7.
16. Krachman SL1, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *J Clin Sleep Med* 2005; 15; 1 (3): 271-6.
17. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ. Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* 1999; 22(8): 1101-1106.
18. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 17; 373(12): 1095-105.
19. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Longterm oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-8.
20. Xaubert A, Ancochea J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(8): 343-353.
21. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic Pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicines, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1172-8.
22. Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel MN. Titrated oxygen requirement and prognostic in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 359-65.
23. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 213-9.
24. Quinn-Lee L, Gianlupi A, Weggel J et al. Use of oxygen at the end of life: On what basis are decisions made. *Int J Palliat Nurs* 2012; 18: 369-72.
25. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003; 123: 284S-311S.
26. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004769.
27. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 784-93.
28. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 29; 98(2): 294-9.
29. Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 15; 148(2): 141-6.
30. Eaton T, Garrett JE, Young P et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: A randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 306-12.
31. Takigawa N, Tada A, Soda R et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *RespirMed* 2007; 101: 561-7.
32. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. Perfiles de movilidad de los pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 55-60.
33. Strickland SL, Hogan TM, Hogan RG, Sohal HJ, McKenzie WN, Petroski GF. A randomized multi arm repeated measures prospective study of several modalities of portable oxygen delivery during assessment of functional exercise capacity. *RespirCare*. 2009; 54: 344-8.
34. Ortega Ruiza F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JD, García Riord F, Güell Rouse R. Oxigenoterapia continua domiciliaria Norma Separ. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(5): 185-200.
35. Criner GC. Ambulatory Home Oxygen: Whats is the Evidence for Benefit, and Who Does It Help? *Respiratory Care* 2013; 58: 48-64.
36. Restrck LJ, Noone L, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen in chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340(8829): 1192-1193.
37. Criner GC. Ambulatory Home Oxygen: Whats is the Evidence for Benefit, and Who Does It Help? *Respiratory Care* 2013; 58: 48-64.
38. Pepin JL, Rarjhoux CE, Deschaux C, Rrambilla C. Compliance With Medical Prescription and Effective Use of Therapy. *Chest* 1996; 109: 1144-50.
39. Vergeret C, Brambilla L, Mounier. Portable oxygen therapy: use and benefit in hypoxemic COPD patients on long-term oxygen therapy. *EurRespir J* 1989; 2: 20-25.
40. Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, MacMahon J, O'Neill B. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Examining the Short-term Benefit of Ambulatory Oxygen in COPD. *Chest* 2007; 131(1): 278-285.
41. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. Perfiles de movilidad de los pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria. *ArchBronconeumol* 2012; 48(2): 55-60.
42. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *RespirMed* 2013; 107(8): 1241-6.
43. Jolly EC, Di Boscio V, Aguirre L, Luna CM, Berensztein S, Gené RJ. Effects of Supplemental Oxygen during Activity in Patients With Advanced COPD Without Severe Resting Hypoxemia. *Chest* 2001; 120(2): 437-443.
44. Eaton T, Garrett JE, Young P et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 306-12.
45. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, Bégin R, Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent. *Eur Respir J* 2005; 25: 1032-8.
46. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costaragos Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-6.
47. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costaragos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-64.

48. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001; 17: 848-55.
49. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-8.
50. Fletcher S, Donner C, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime Pao₂ > 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-55.
51. Josephs LK, Coker RK, Thomas M, en nombre del Grupo de trabajo sobre viajes en avión de la BTS. Tratamiento de los pacientes con enfermedad respiratoria estable que van a viajar en avión: resumen de las recomendaciones de la British Thoracic Society para atención primaria. *Prim Care Respir J* 2013; 22(2): 234-238.
52. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66(1): i1-i30.
53. Shrikrishna D, Coker RK. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66(9): 831-3.
54. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The pre-flight evaluation: a comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest* 1995; 107(2): 352-7.
55. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(6): 980-6.
56. British Thoracic Society Standards of Care Committee, Air Travel Working Party. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002; 57: 289-304.
58. Martínez Fraga A, Sívori M, Alonso M. Situación de la oxigenoterapia en vuelos nacionales e internacionales en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 433-436.
59. Gong H Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101: 1104-13.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.