

Curvas de supervivencia y permanencia en el programa de oxigenoterapia domiciliaria y ventilación no invasiva (Bilevel/CPAP). Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza, 1752 pacientes en el período 2004-2014

Correspondencia:

Javier Abal
Domicilio postal: JV González 245-
Godoy Cruz- Mendoza
Tel.: 02614228800, int 9033
E-mail: drjavierabal@gmail.com

Recibido: 23.07.2015

Aceptado: 29.12.2015

Autores: Raúl Lisanti, Héctor Videla, Javier Abal, David Gatica, Luis González, Elena Dalaballe, Gonzalo Moreno, Lucas DiGiorgi

Servicio de Neumonología Hospital del Carmen-OSEP

Resumen

Introducción y objetivos: La oxigenoterapia es una terapéutica trascendente dentro de las enfermedades respiratorias, siendo la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) y la oxigenoterapia domiciliaria en otras situaciones (OT) costo-efectiva. Se realizó un estudio retrospectivo de 10 años con el objetivo de conocer y comparar el tiempo de permanencia y supervivencia (mediana en meses) dentro de un programa de oxigenoterapia y ventilación no invasiva, su relación con el tipo indicación (OCD, OT), motivo de prescripción (patología) y sexo.

Resultados: Se estudiaron 1752 pacientes, la prevalencia anual para oxigenoterapia fue de 90.47/100.000/habitantes/año. Para OCD las patologías más frecuentes fueron EPOC y enfermedades pulmonares intersticiales (fibrosis), el tiempo de permanencia fue de 15 meses y supervivencia de 23 meses. Para OT la causa más frecuente de prescripción fue cáncer (pulmonar y no pulmonar), el tiempo de permanencia fue de 2 meses y supervivencia de 3 meses. En ambos casos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de permanencia y supervivencia en relación con el sexo. La causa principal de prescripción de CPAP fue síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS), observando una permanencia de 66 meses. Las principales causas de prescripción de equipos Bilevel fueron EPOC, SAHOS y enfermedades neuromusculares con una permanencia de 34 meses, cuando se agregaba oxigenoterapia la permanencia era de 46 meses.

Conclusiones: Es fundamental conocer las características de los pacientes, tiempos de permanencia, supervivencia, motivos de discontinuación, patología para la prescripción y el equipo suministrado, datos necesarios para la toma de decisiones destinadas al paciente y a la gestión de programas de oxigenoterapia.

Palabras clave: oxigenoterapia crónica domiciliaria, ventilación mecánica no invasiva, prevalencia, supervivencia

Abstract

Survival Curves and Continuation Time, Program of Homecare Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation (Bilevel/CPAP)

Introduction and objectives: Oxygen therapy is a significant therapy for respiratory disease. Both Continuous Home Oxygen Therapy (COT) and Home Oxygen Therapy in Other Situations (TO) are cost-effective. A 10-year retrospective study was conducted, aimed at learning about and comparing the continuation time and survival curves (median

in months) within a Continuous Home Oxygen Therapy and Non-Invasive Ventilation Program and its relation with the therapy type (COT, TO), reason for the prescription (pathology) and gender.

Results: 1752 patients were studied. The annual prevalence of Oxygen Therapy was 90.47/100.000/population/year. For COT the most frequent pathologies were COPD and Pulmonary Fibrosis. The continuation time was 15 months and survival time 23 months. For TO the most frequent prescription was for the treatment of cancer (pulmonary and non-pulmonary); the continuation time was 2 months and survival time 3 months. No significant statistical differences were registered regarding gender in either case, continuation and survival time. The main cause of a Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) prescription was Obstructive Sleep Apnea / Hypopnea Syndrome (OSAHS) with a continuation time of 66 months. The main causes of the Bilevel prescription were COPD, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and neuromuscular diseases, with a continuation time of 34 months. When Oxygen Therapy was added, the continuation time was 46 months.

Conclusions: It is essential to know the characteristics of patients, continuation time, survival curves, reasons for dropping and the treatment and equipment prescribed for the pathology, because these data are needed for decision-making aimed at the patient and the oxygen management program.

Key words: Continuous Home Oxygen Therapy, Non-Invasive Ventilation, prevalence, survival

Introducción

La oxigenoterapia es una herramienta trascendente en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Desde sus comienzos en el siglo XX, el objetivo ha sido tratar la hipoxemia aguda, inicialmente en pacientes con neumonía¹ y posteriormente en la década del setenta comenzó a describirse su uso en domicilio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)².

Con el transcurso de los años, su uso se ha difundido y cada vez existen más indicaciones y recomendaciones. Sin embargo, el nivel de evidencia de estas recomendaciones en algunas situaciones aún es limitado. Recién a principios de la década del ochenta con los estudios NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial)³ y MRC (British Medical Research Council)⁴, estudios realizados en pacientes con EPOC, se comenzó a desarrollar un nivel de evidencia para el tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas.

Es de destacar que el uso de oxígeno domiciliario transitorio^{5, 6} es cada vez más frecuente y en los últimos consensos se comienzan a dar recomendaciones en cuanto al tiempo de uso, frecuencia de los controles y momentos para retirar esta medicación. Hay estudios que demuestran que la hipoxemia por enfermedades agudas se resuelve

en días o semanas⁵ y que entre el 30-50% de los pacientes con oxígeno domiciliario transitorio dejan de necesitarlo en un lapso de 2-3 meses^{7, 8}.

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento fundamental para los pacientes con apneas obstructivas del sueño (SAHOS) con buenos niveles de evidencia y estudios que avalan su indicación⁹.

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) con modalidad Bilevel (presión Bi-nivelada) es una forma de asistencia respiratoria, constituye un instrumento terapéutico que provee soporte ventilatorio a inspiraciones iniciadas por el paciente sin la necesidad de intubación endotraqueal o traqueotomía⁹. Tiene como objetivo tratar la insuficiencia respiratoria hipercápnica tanto aguda¹⁰⁻¹³ como crónica¹⁴; su uso domiciliario es relativamente nuevo, entre 1960 y 1988 se describieron 990 casos de pacientes ventilados en domicilio¹⁴⁻¹⁷. Su uso en pacientes agudos con EPOC reagudizado^{12, 13} es efectivo, pero en el caso de pacientes con enfermedades crónicas avanzadas con hipercapnia persistente y sintomática, las evidencias que se disponen son menores^{10, 14, 18}; para síndrome de obesidad hipoventilación (HO) y EPOC estable muestran grados de recomendación C y para enfermedades restrictivas como pacientes neuromusculares (NM) muestran recomendación B, en algunos trabajos se vio mejoría en la mortalidad^{10, 19-22}.

Es conocido que la oxigenoterapia domiciliaria tiene un alto costo económico, por ejemplo en 2009, Medicare gastó 2,15 billones de dólares en oxígeno domiciliario²³. Sin embargo esta es una terapéutica costo-efectiva ya que si analizamos la relación costo/beneficio en estos pacientes con enfermedades agudas, vemos un descenso de los días de hospitalización en los grupos a los que se les prescribe oxígeno domiciliario para propiciar el alta hospitalaria^{24, 25}. Esto mismo puede verse en los grupos con VNI domiciliaria^{26, 27}.

En la mayoría de los países, la regulación de la oxigenoterapia domiciliaria se realiza a través de programas ya sean estatales o privados, los cuales son responsables de auditar estas prestaciones.

En países como Suecia, se puede realizar un control de todas las prescripciones a nivel nacional, lo que les permite de esta manera un análisis de situación y modificaciones para optimizar los recursos y la calidad de las prestaciones²⁸.

En nuestro caso, la Provincia de Mendoza (Argentina) tiene una población de 1.741.610 habitantes²⁹. La Obra Social de Empleados Públicos (OSEP) posee en la actualidad 385.739 afiliados (año 2013) correspondientes al 22,15% de toda la población de Mendoza. La Obra Social cuenta con un programa de oxigenoterapia y ventilación no invasiva (que incluye CPAP y Bilevel) desde el año 2003. Esto ha permitido contar con un registro de todos los pacientes que han requerido oxígeno o VNI domiciliaria en un periodo de 11 años.

La cantidad de afiliados no se ha modificado sustancialmente en los últimos años, 300.000 en el año 2004, 385.637 en 2010 y 385.739 en 2013. Esto nos permite el análisis comparativo a través del tiempo y nos da la posibilidad de diferenciar si los crecimientos en cuanto a la prescripción de oxigenoterapia domiciliaria se deben simplemente al aumento poblacional o intervienen otros factores (mayor diagnóstico de insuficiencia respiratoria, entre otros).

En el año 2011, se publicó el primer trabajo sobre el programa de oxigenoterapia domiciliaria de la Obra Social con una experiencia de 7 años³⁰. En este trabajo se mostró la importancia creciente de la prescripción de oxígeno en situaciones especiales (oxigenoterapia en otras situaciones) y el rol fundamental de la EPOC en la prescripción de oxígeno crónico domiciliario (OCD).

En el presente trabajo se pretende mostrar, además de las características epidemiológicas generales, las curvas de permanencia en el programa

y supervivencia, la comparación según distintas características de los pacientes y su influencia con el tiempo de permanencia dentro del mismo (tipo y motivo de prescripción y sexo, entre otras).

Objetivos

1. Conocer el tiempo de permanencia y supervivencia, su relación con el tipo indicación, motivo de prescripción y sexo en el período 2004-2014.
2. Determinar la prevalencia anual y motivo de discontinuación.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes ingresados al programa de oxigenoterapia y ventilación no invasiva de la obra social de empleados públicos desde enero del 2004 a enero del 2014. Los datos fueron extraídos del registro electrónico que cuenta el programa, que surgen de la prescripción realizada por el neumólogo de cabecera y auditada por el programa. Se analizaron las características epidemiológicas, tiempo de estadía, causa de prescripción y de discontinuación de oxigenoterapia y VNI. Se describen dos grupos de población, pediátricos (hasta 16 años inclusive) y adultos (a partir de los 17 años).

Oxigenoterapia domiciliaria: Se dividieron los pacientes del programa de oxigenoterapia en dos grupos: **1-Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD):** pacientes que reúnen los **criterios clásicos**²⁵ **2-Oxigenoterapia domiciliaria en otras situaciones (OT):** pacientes que no reúnen criterios clásicos de OCD que se han incorporado debido a la necesidad de cobertura, entre los que se incluyen: enfermos oncológicos terminales (paliativos), enfermedades cardiovasculares incapacitantes o transitorias para propiciar el alta precoz hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (saturación de oxígeno < 90% o < 60 mmHg de PaO₂).

Ventilación no invasiva domiciliaria: Se incluyeron enfermos con uso de equipos binivelados (**Bilevel**), los cuales podían estar o no acompañados de oxígeno suplementario.

CPAP: El uso de equipos de presión positiva continua (**CPAP**) podía estar acompañado o no de oxígeno suplementario.

Comparación de pacientes activos en el tiempo: Se entiende por pacientes activos a aquellos que se encuentran en un determinado tiempo,

surge de la sumatoria de pacientes ingresados menos los egresos hasta la fecha analizada.

Comparación del tiempo de permanencia: Se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier (sólo población adulta, > 16 años): tiempo de estadía en el programa, mediana en meses, relación entre el tiempo de permanencia y otros factores como el sexo, motivo de prescripción y tipo de prescripción. Además para OCD y OT se analizaron **curvas de supervivencia** puntualmente al excluirse los pacientes que fueron discontinuados del programa por razones distintas al óbito.

Motivo de discontinuación: Se estudiaron las principales causas de baja del programa (óbito, indicación médica, salida voluntaria y otras como desafiliación a la obra social).

Equipos: Se analizaron globalmente los equipos utilizados y posteriormente se comparó para los pacientes con OCD el tiempo de permanencia y la relación con el tipo de dispensador de oxígeno (oxígeno líquido vs concentrador).

Análisis estadístico: para el análisis estadístico, se utilizó el programa MedCalc versión 11.6.1.0 (MedCalc Software bvba). Para la comparación de pacientes activos por año, se realizó un análisis mediante tablas de contingencia y X^2 con corrección de Pearson considerando significancia estadística a una $p < 0.05$. En cuanto a las curvas de permanencia y supervivencia, se utilizó el método de Kaplan-Meier con su mediana en meses (considerando el tiempo que demora encontrarse de baja el 50% de la población analizada) y en el momento de las comparaciones, se evaluó la significancia estadística con una $p < 0.05$; en caso de contarse con sólo dos variables se calculó además el Hazard Ratio (HR). Se decidió analizar no sólo las curvas de supervivencia, sino también las curvas de permanencia en las que, además de las discontinuaciones por óbitos, se incluyen otros tipos de baja como son el alta médica o voluntaria.

Resultados

Características generales

Entre enero del 2004 y enero del 2014 ingresaron al programa 1752 pacientes, 781 (44.58%) mujeres y 971 (55.42%) hombres. Un total de 1671 (95.38%) adultos y 81 (4.62%) niños. La edad promedio de ingreso para adultos fue de 67.69 años (rango 17-102 DS 13.55) y para niños de 4.73 años (rango 0.5-16 DS 5.92).

Población adulta

OCD: 716 pacientes (42.84%), 42.3% mujeres y 57.7% hombres, con una edad promedio de 70.53 años (69.73-71.34; DS 10.87).

OT: 589 pacientes (35.25%), 53.5% mujeres y 46.5% hombres, con una edad promedio de 68.83 años (67.59-70.1, DS 15.28).

CPAP: 224 pacientes (13.41%), 24.5% mujeres y 75.45% hombres, con una edad promedio de 58.17 años (56.6-59.6, SD 11.27). **CPAP + O₂:** 21 pacientes (1.26%), 47.6% mujeres y 52.4% hombres, con un promedio 63.09 años (57.66-68.52, DS 11.92).

Bilevel: 46 pacientes (2.75%), 54.3% mujeres y 45.7% hombres, con una edad promedio 59.63 años (54.93-64.33, DS 15.83). **Bilevel+O₂:** 75 (4.49%), 53% mujeres y 48% hombres, con una edad promedio de 65.04 años (61.73-68.34, DS 14.36).

Población pediátrica

OCD: 22 pacientes (27.16%), 36.6% niñas y 63.4% niños, con una edad promedio de 4.93 años (2.15-7.71 DS 6.25).

OT: 41 pacientes (50.62%), 41.47% niñas y 58.53% niños, con una edad promedio de 3.64 años (1.93-5.35 DS 5.42).

Bilevel: 9 pacientes (11.11%), 45% niñas y 55% niños, con una edad promedio de 12.12 años (8.14-15 DS 4.76). **Bilevel+O₂:** 9 pacientes (11.11%), 55.6% niñas y 44.4% niños, con una edad promedio de 2.31 años (0.29-4.33 DS 2.41).

En la **Figura 1** se muestran las prescripciones tanto en población adulta como pediátrica.

Cantidad de pacientes activos por año (adultos y niños) y prevalencia anual (tasa por cada 100.000 habitantes/año)

La **cantidad de pacientes activos** en OCD al final del 2004 fue de 79, en 2010: 123 y en 2013: 241. En **OT**, en 2004: 15 pacientes, en 2010: 30 y en 2013: 108 y en cuanto a **VNI**; en el año 2004: 15 pacientes, en 2010: 97 y en 2014: 224. Al comparar mediante tablas de contingencia los períodos de 2004, 2010 y 2013 de los pacientes activos, se observó un incremento en 2010 y 2013 comparado con 2003 ($p < 0.0001$), mientras que si comparamos los períodos de 2011, 2012 y 2013 no se observaron diferencias, $p = 0.7137$ (**Figura 2**).

La **prevalencia anual** para el último año evaluado (año 2013) fue de 90.47/100.000 para oxigenoterapia total, 62.47/100.000 para OCD y 28/100.000 para OT. En cuanto a VNI (CPAP-

Bilevel) fue de 58.07/100.000. Para CPAP fue de 37.08/100.000 y para Bilevel 20.99/100.000. Las prevalencias anuales de 2004-2010 y 2013 se muestran en la **Tabla 1**.

Motivos de prescripción en adultos (Figura 3)

OCD: EPOC 68.81% (493 pacientes) y fibrosis el 19.02% (136 pacientes).

OT: Cáncer no pulmonar 27.67% (163 pacientes), cáncer de pulmón 24.96% (147 pacientes), enfermedad vascular 15.62% (92 pacientes) y neumonía 15.28% (90 pacientes).

CPAP: SAHOS 98.21% (220 pacientes), neuromuscular 0.89% (2 pacientes), EPOC 0.45% (1 paciente), hipoventilación-obesidad 0.45% (1 paciente). **CPAP más oxigenoterapia:**

SAHOS 61.90% (13 pacientes), EPOC 19.05% (4 pacientes) e hipoventilación-obesidad 14.29% (3 pacientes).

Bilevel: SAHOS 34.78% (16 pacientes), hipoventilación/obesidad 32.61% (15 pacientes) y neuromusculares 17.39% (8 pacientes).

Bilevel+O₂: EPOC 45.33% (34 pacientes), SAHOS 17.33% (13 pacientes), neuromuscular 12% (9 pacientes) e hipoventilación/obesidad 10.67% (8 pacientes).

Motivos de prescripción en niños

OCD: Displasias broncopulmonares (DBP) 8 pacientes (36.3%), MN 7 pacientes (31.7%), cardiopatías congénitas (CCC) 2 pacientes (9%) y otras causas 5 pacientes (23%).

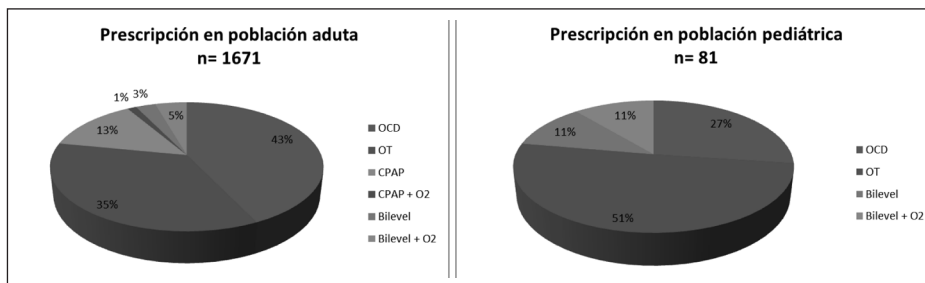


Figura 1. Prescripción en poblaciones adulta y pediátrica. **OCD:** Oxigenoterapia crónica domiciliaria. **OT:** Oxigenoterapia en otras situaciones. **CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea. **CPAP + O₂:** CPAP más oxigenoterapia. **Bilevel:** Presión positiva en la vía aérea binivelada. **Bilevel+O₂:** Bilevel más oxigenoterapia.



Figura 2. Cantidad de pacientes activos por año para los distintos tipos de prescripciones.

Tabla 1. Prevalencia anual (tasa por cada 100.000 habitantes/año) en población adulta y pediátrica.

Prevalencia anual (tasa por cada 100.000 habitantes/año)			
	2004	2010	2013
Oxigenoterapia	31.3	39.68	90.47
OCD	26.3	31.89	62.47
OT	5	7.79	28
VNI (CPAP+Bilevel)	5	25.15	58.07
CPAP	2.33	18.93	37.08
Bilevel	2.67	6.22	20.99

OT: DBP con 13 pacientes (31.71%), MN 7 pacientes (17.07%), cardiopatías congénitas 5 pacientes (12.2%), neumonía 7 pacientes (17.07%) y otras causas 9 pacientes (21.95%).

Bilevel: 8 pacientes NM (89%) y 1 paciente otros (11%). **Bilevel+O2:** NM 6 paciente (67%) y 1 paciente CCC (11%), 1 paciente neumonía (11%) y 1 paciente otras causas (11%).

Tiempo de permanencia y supervivencia (población adulta)

Las medianas en meses de permanencia y supervivencia según tipo de equipo prescripto se resumen en la **Tabla 2**.

Pacientes con OCD (Figura 4)

Se incluyeron todos los pacientes con OCD que no recibían simultáneamente CPAP o Bilevel. Se observó una mediana de permanencia de 15 meses. No se encontraron diferencias en cuanto al tiempo de permanencia y su relación con el sexo (hombre/mujer), $p=0.8261$, HR 1.02 (IC 95% 0.85-1.22). En cuanto al motivo de prescripción, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una mediana de permanencia de 23 meses para asma (19 pacientes), 17 meses para EPOC (492 pacientes), 10 meses para fibrosis (136 pacientes) y 13 meses para otras causas (68 pacientes), con un $\chi^2 7.084$ DF 3 y una $p=0.069$.

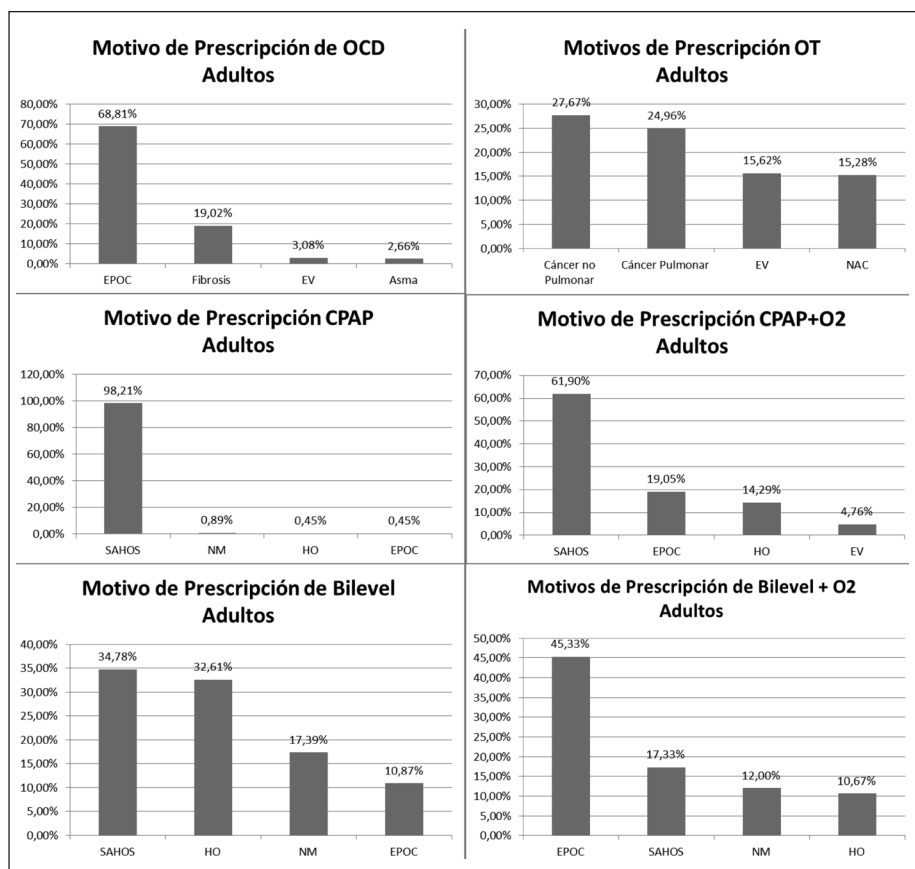


Figura 3. Principales causas de prescripción de población adulta.

Tabla 2. Tiempos de permanencia y supervivencia en la población adulta según el tipo de equipo prescripto.

Tiempo de permanencia y supervivencia (población adulta)			
	N	Permanencia	Supervivencia
OCD	716 (42.84%)	15	23
OT	589 (35.25%)	2	3
CPAP	224 (13.41%)	66	145
CPAP + O2	21 (1.26%)	59	59
Bilevel	46 (2.75%)	34	42
Bilevel + O2	75 (4.49%)	46	71

Al comparar las dos causas más relevantes (EPOC y fibrosis), se observó una $p=0.0196$ y un HR de 1.28 (IC 1.02-1.62).

En cuanto a la **supervivencia** de pacientes en **OCD**, se excluyeron los pacientes cuya causa de discontinuación fue distinta al óbito. Se vio una supervivencia de 23 meses. No se encontraron diferencias en cuanto al tiempo de supervivencia y su relación con el sexo (hombre/mujer), $p=0.917$ y un HR 0.98 (IC 95% 0.80-1.22). Al comparar EPOC y fibrosis se vio una mediana de 27 meses para EPOC y 15 meses para fibrosis, con un Chi^2 7.12 DF 1, $p=0.0076$ y un HR 1.38 (IC 1.06-1.81).

Supervivencia de pacientes EPOC con OCD vs OCD + Bilevel

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EPOC a los que se les prescribió OCD. La mediana de sobrevivencia de los pacientes con **OCD** fue de 27 meses vs una mediana de 70 para el grupo con **OCD+Bilevel** con un HR 0.51 (IC 0.33-0.77 y una $p=0.015$). **Figura 4.**

Pacientes con OT (Figura 5)

En los pacientes con oxigenoterapia domiciliaria en otras situaciones (OT) se observó una mediana de permanencia de 2 meses (589 pacientes). En cuanto al tiempo de permanencia y su relación con el sexo, no presentaron diferencias Chi^2 2.19 DF 1 $p=0.14$ y un HR 1.12 (0.94-1.33). En cuanto a las diferentes patologías, se observó para cáncer

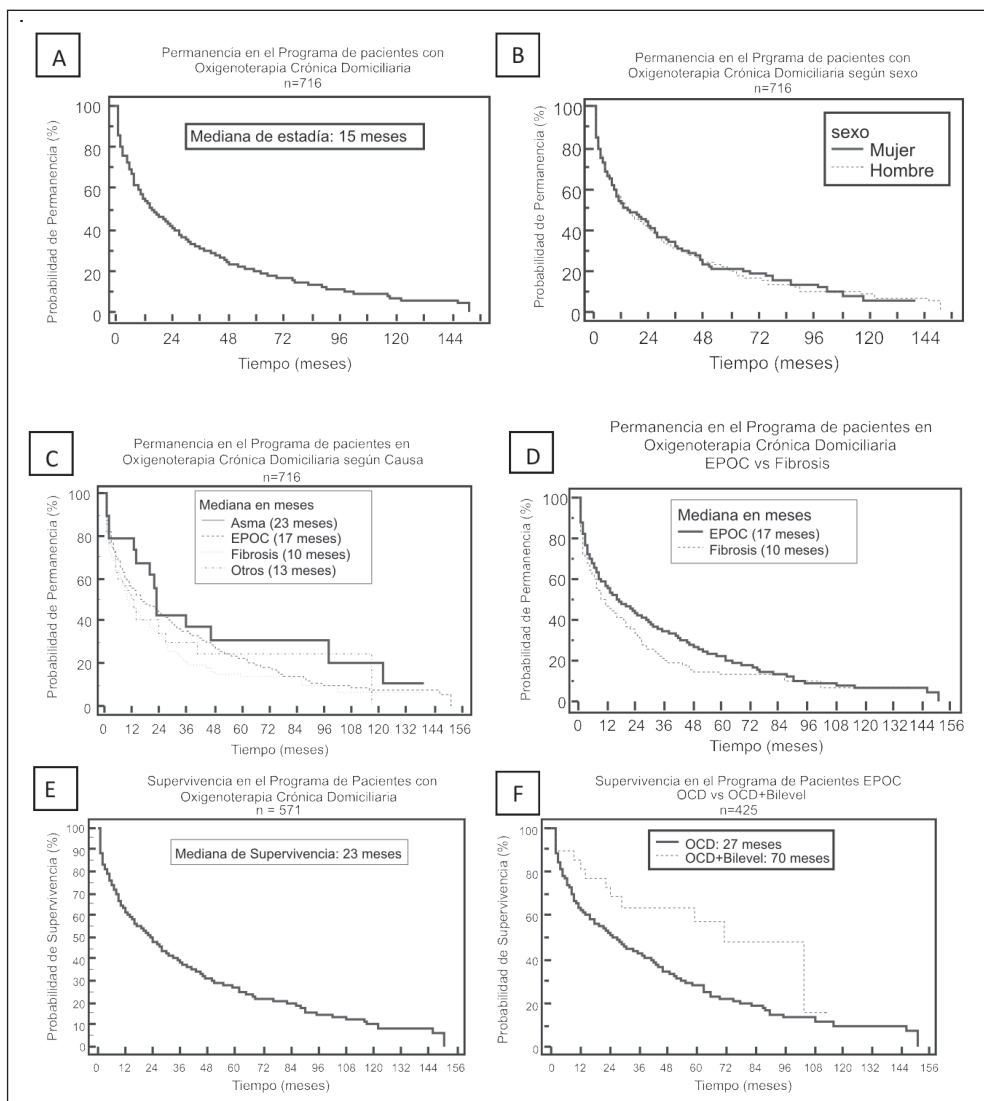


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para pacientes en oxigenoterapia crónica domiciliaria exclusiva: a-Permanencia global. b-Permanencia según sexo. c y d-Permanencia según causa. e-Supervivencia para OCD. f-Comparación de pacientes con EPOC con OCD vs OCD+Bilevel.

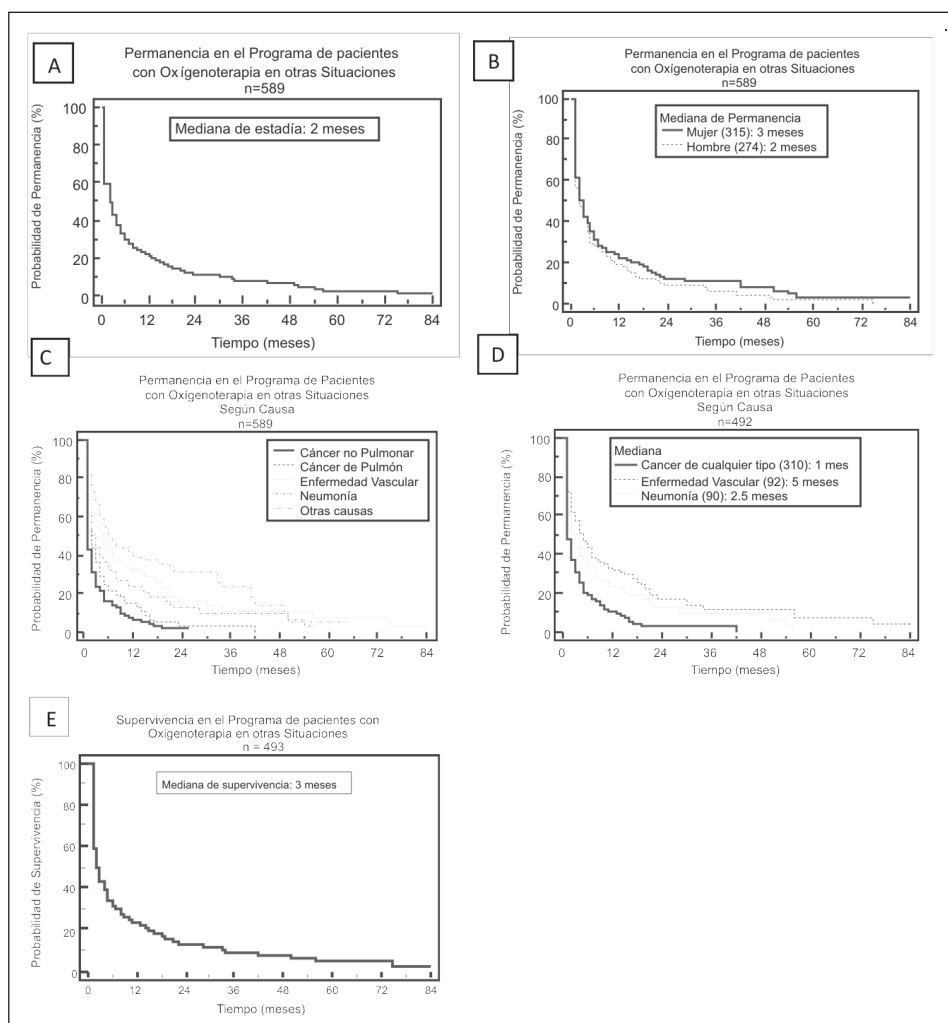


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para pacientes con oxigenoterapia en otras situaciones: a-Permanencia global. b-Permanencia según sexo. c y d-Permanencia según causa. e-Supervivencia.

no pulmonar (163 pacientes) una mediana de 1 mes, cáncer pulmonar (147 pacientes) una mediana de 2 meses, enfermedad vascular (92 pacientes) una mediana de 5 meses, neumonía (90 pacientes) una mediana de 2.5 meses y otras patologías (97) una mediana de 6 meses (Chi^2 53.91 DF 4 y una $p < 0.0001$).

En cuanto a la **supervivencia**, se excluyeron los pacientes cuya causa de discontinuación fue distinta al óbito y quedaron 493 pacientes. Se vio una supervivencia de 3 meses. En cuanto al tiempo de supervivencia y su relación con el sexo, no se vieron diferencias Chi^2 2.58 DF 1 $p=0.11$ y un HR 1.14 (0.94-1.39). Para cáncer no pulmonar (149 pacientes) una mediana de 1 mes, cáncer pulmonar (137 pacientes) una mediana de 2 meses, enfermedad vascular (75 pacientes) una mediana de 6 meses, neumonía (62 pacientes) una mediana de 3 meses y otras patologías (70 pacientes) una

mediana de 12 meses; entre estas se vio un Chi^2 57.97 DF 4 y una $p < 0.0001$.

Pacientes con CPAP

Se analizaron 224 pacientes con **CPAP** exclusivo con una mediana de 66 meses. No presentaron diferencias según sexo, Chi^2 0.09 DF 1 $p=0.762$ y un HR 0.923 (IC 95% 0.53-1.58). Se observaron diferencias en el motivo de discontinuación del programa, siendo la suspensión voluntaria la más frecuente con una mediana de 15 meses Chi^2 10.67 DF 3 $p=0.0136$. En cuanto a la combinación **CPAP+O₂** (21 pacientes), se observó una mediana de 59 meses. Al comparar la prescripción CPAP con y sin oxígeno suplementario no presentaba diferencias significativas en el tiempo de permanencia, con un Chi^2 0.78 DF 1 $p=0.375$ y un HR 0.73 (IC95% 0.34-1.61). **Figura 6 A.**

Pacientes con Bilevel

Los pacientes con equipo **Bilevel** exclusivo (46 pacientes) presentaron una mediana de 34 meses; para la combinación **Bilevel** más **oxigenoterapia** (75 pacientes) una mediana de 46 meses. No se presentaron diferencias en cuanto al tiempo de permanencia según si se prescribía Bilevel sólo o asociado a oxigenoterapia Chi^2 1.2 DF 1 $p=0.27$ con un HR 1.3 (IC 95% 0.77-2.19). Se analizaron los principales motivos de prescripción de Bilevel (tanto exclusivo como asociada a oxigenoterapia) con una mediana de 24 meses para pacientes con EPOC (39 pacientes), 41 meses para neuromusculares (17 pacientes) y 47 meses para pacientes con hipoventilación/obesidad (52 pacientes), no presentando diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de permanencia y la patología por la que se realizó la prescripción, Chi^2 0.46 DF 2 y una $p=0.792$. **Figura 6 B**.

Comparación OCD y OT

Al comparar el tiempo de permanencia, los pacientes que reciben exclusivamente OCD y OT se vieron diferencias estadísticamente significativas, Chi^2 211.78 DF 1 $p<0.0001$ con un **HR 2.21** (IC 95% 1.93-2.524). **Figura 7 A**

Tiempo de permanencia (población pediátrica)

La mediana de permanencia en el programa global (oxigenoterapia y bilevel juntos) fue de 13 meses. Para cardiopatías congénitas 3 meses, displasias broncopulmonares 10 meses, neumonía 6 meses, enfermedades neuromusculares 29 meses y otras 8 meses. **Figura 8**.

Causa de discontinuación

El 69.83% de todas las bajas (tanto adultos como pediátricos) fueron por óbito, 13.36% pedido médico, 13.52% voluntaria y 3.30% otras.

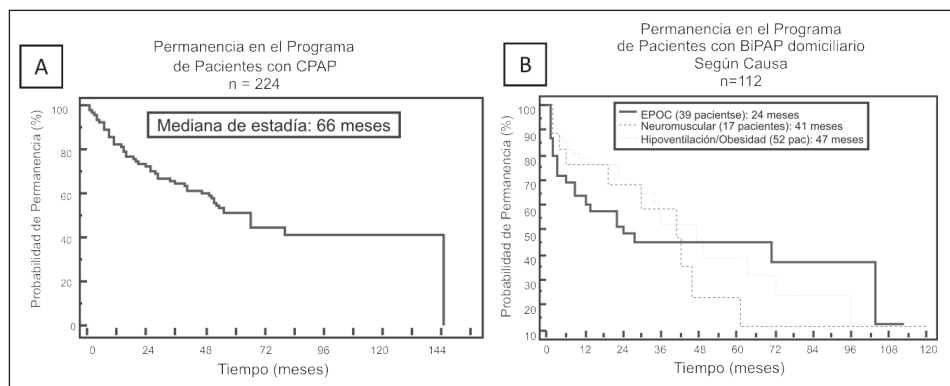


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier: A. Pacientes adultos con CPAP domiciliaria sin oxígeno suplementario. B. Pacientes adultos con Bilevel domiciliaria con y sin oxigenoterapia suplementaria, comparación según causa de prescripción.

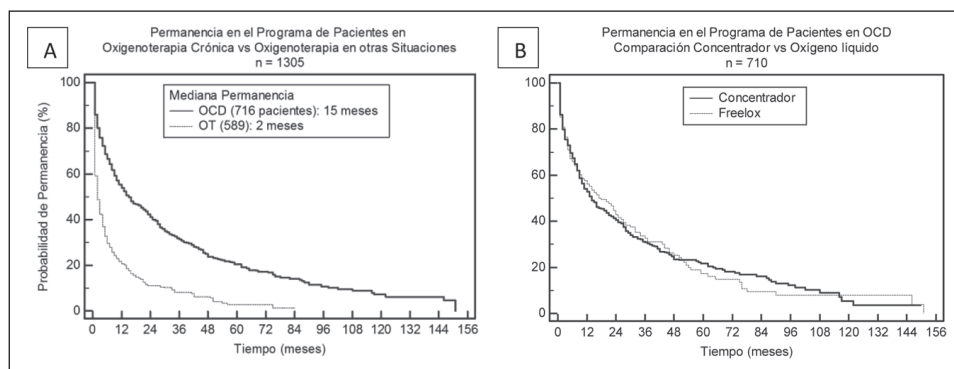


Figura 7 A. Curva de Kaplan-Meier: Comparación de tiempo de permanencia de adultos en oxigenoterapia crónica domiciliaria con oxigenoterapia en otras situaciones. B. Curva de Kaplan-Meier: Pacientes adultos en oxigenoterapia crónica domiciliaria, comparación según tipo de equipo dispensador de oxígeno.

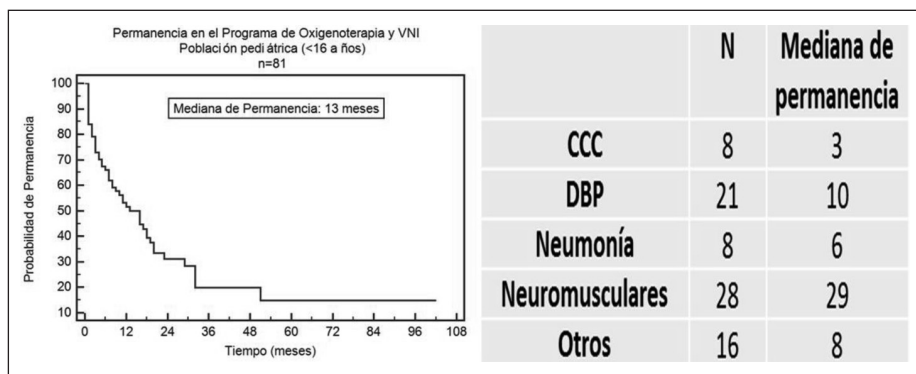


Figura 8. Permanencia en el programa de oxigenoterapia y VNI en población pediátrica. Medianas de permanencia por patología que causó el ingreso al programa.

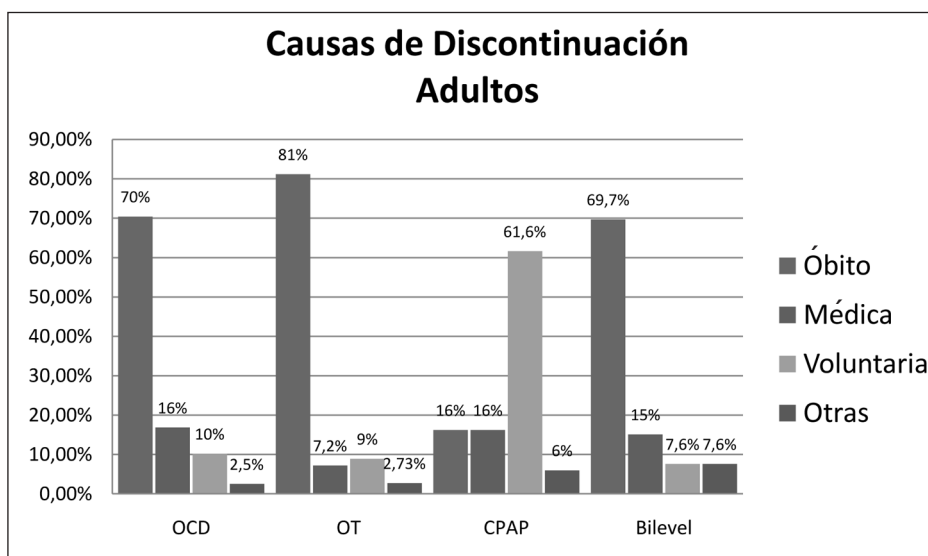


Figura 9. Causas de discontinuación población en relación con tipo de equipo prescrito. Población adulta.

Causa de discontinuación (oxigenoterapia adultos): para **OCD** el 70.43% fue por óbito, el 16.84% fue por indicación médica, el 10.21% fue voluntaria y el 2.52% otras. Para **OT** el 81.16% fue por óbito, el 7.18% por indicación médica, el 8.93% voluntaria y 2.73% otras.

Causa de discontinuación CPAP (población adulta): en el 61.6% de los pacientes la baja fue voluntaria, el 16.2% fue por óbito, el 16.2% fue por indicación médica y el 6% fue por otras causas.

Causa de discontinuación Bilevel (población adulta): el 69.7% fue por óbito, el 15.1% por indicación médica, el 7.6% voluntario y el 7.6% por otras causas. **Figura 9.**

Equipos

De todos los pacientes (adultos y pediátricos), al 19.07% se le indicó oxígeno líquido (mochila con reservorio), al 57.17% concentrador y al 1.77% tubo exclusivo. Además el 8% utilizaba Bilevel y el 13.99% CPAP.

Se analizó la población que recibía OCD, se vio que 479 pacientes recibían oxígeno por medio de concentrador, 231 por medio de oxígeno líquido y 6 pacientes por tubo de oxígeno. Al comparar el tiempo de permanencia con el tipo de dispensador de oxígeno, se vio una mediana de 14 meses para concentrador y de 18 meses para freeflox, y no se observaron diferencias estadísticas significativa, $\chi^2 0.047$ DF 1 $p=0.837$, con un HR 0.98 (IC 95% 0.81-1.18). **Figura 7 B.**

Discusión y conclusiones

Desde el comienzo del programa se ha visto un crecimiento en el número de pacientes ingresados a lo largo de los años. Si analizamos la cantidad de **pacientes activos**, observamos un aumento estadísticamente significativo en el año 2013 en OCD y OT en comparación con años previos, siendo más notorio en el caso de OT.

Observamos un incremento en la **prevalencia anual** en oxigenoterapia de comparada con el año 2013 de 39.68/100.000 habitantes/año en 2010 90.47/100.000 habitantes/año. En cuanto a VNI (CPAP-Bilevel) la prevalencia anual fue de 58.07/100.000 habitantes/año para el año 2013 comparada con una prevalencia de 58.07/100.000 habitantes/año correspondiente a 2010. Cuando comparamos con el año 2004 (inicio del programa) vemos que la prevalencia en oxigenoterapia se ha triplicado, siendo más notorio en OT donde vemos que se ha quintuplicado. Además se observa un aumento en la prevalencia en la prescripción de CPAP en 16 veces y en Bilevel 7 veces.

Al analizar la bibliografía, vemos que para **OCD** los datos de prevalencia mundiales son muy variados. Cienfuegos y cols clasifican las cifras de prevalencia en cuatro grupos: zonas de **alta** prevalencia (≥ 60 -100/100.000 habitantes/año), como Estados Unidos y Madrid (con una prevalencia de 179.3/100.000 habitantes/año); prevalencia **media** (30-60/100.000 habitantes/año), como Francia, Holanda y Dinamarca; prevalencia **baja** (10-30/100.000 habitantes/año) como Suiza, Reino Unido y prevalencia **muy baja** (< 10 /100.000 habitantes/año), como Polonia, Alemania o Grecia³¹⁻³³. Nuestra población presenta una prevalencia de OCD de 62.47/100.000 habitantes/año, por lo que se encuentra en zona de alta prevalencia.

En la bibliografía consultada, no hemos encontrado datos claros sobre prevalencia en oxigenoterapia que no correspondan a las indicaciones clásicas. El término utilizado por nosotros de oxigenoterapia domiciliaria en otras situaciones (OT) pretende incluir este grupo heterogéneo de pacientes con un comportamiento que se diferencia significativamente de los pacientes que reúnen criterios clásicos (OCD).

El estudio europeo (EUROVENT³⁴) publicado en 2005 analizó datos de 16 países y más de 20.000 pacientes que se encontraban con Bilevel domiciliario. En este estudio se vieron prevalencias que

oscilaban entre 0.1/100.000 habitantes/año (Polonia) y 17/100.000 habitantes/año (Francia) con una prevalencia media de 6.6/100.000 habitantes/año; en nuestro estudio vemos una prevalencia Bilevel 20.99/100.000 habitantes/año.

La prevalencia de **SAHOS sintomático** (con somnolencia diurna excesiva) en la población general adulta oscila en diversos estudios entre el 3-7% en hombres y 2-5% en mujeres^{35,36}. Si consideramos una de las prevalencias más bajas para ambos grupos (3% para hombres y 2% para mujeres) y tenemos en cuenta que de los 385739 afiliados de la Obra Social el 76.91% son adultos (55.31% mujeres y 44.69% hombres) podemos estimar una prevalencia mínima de 2.5% para nuestra población adulta, lo que correspondería a 7260 posibles pacientes con SAHOS sintomáticos que requerirían tratamiento. En la actualidad se encuentran 148 pacientes en tratamiento con CPAP, vemos que nos encontramos con cinco veces menos de lo esperado, prevalencia esperada 2.5% vs prevalencia real 0.05%. Podemos ver que ha existido un crecimiento a lo largo de los años, pero según este análisis nos encontramos por debajo de lo proyectado, lo que significaría un sub-diagnóstico de dicha enfermedad.

Dentro de los **motivos de prescripción** en OCD, la EPOC fue la condición más frecuente siendo casi el 70% de dicha prescripción, este número es similar al encontrado en otros estudios, donde los porcentajes oscilan entre 67.8-81.7%³⁷⁻⁴².

El estudio ANTADIR (1996)⁴³ realizado en Francia ofrece información global del programa; muestra como principal causa de prescripción de oxígeno la EPOC (48.18%), tuberculosis secuelear (15.86%) seguidos de fibrosis (9.56%), asma (6.71%) y bronquiectasias (5.65%). En nuestro estudio podemos ver una mayor prescripción por EPOC, seguido de fibrosis, sin contar con un número relevante de pacientes con tuberculosis secuelear.

Este estudio francés también muestra que la principal utilización de Bilevel fue por enfermedades neuromusculares (29.56%), EPOC (20.8%), cifoescoliosis (17.75%) y tuberculosis secuelear (16.36%). En nuestro estudio la EPOC, pacientes con SAHOS, los síndromes de hipoventilación/obesidad y, por último, los pacientes neuromusculares fueron las indicaciones más frecuentes. Llama la atención la prescripción de equipos bilevel a pacientes con SAHOS como segunda causa. Es posible que esto se deba a un subgrupo de pacientes con SAHOS severos con requerimientos de presiones

muy elevadas, pero el programa no cuenta con dicha información, y por otro lado, en el caso de equipos binivelados, el número de pacientes es relativamente pequeño como para permitir análisis estadísticos más profundo e incluso existe la posibilidad de un gran sesgo teniendo en cuenta por ejemplo que estos pacientes con SAHOS y equipo bilevel son tan sólo 16 de un total de 121 pacientes (Bilevel con y sin oxígeno suplementario) en comparación con 1575 pacientes que utilizaban equipos bilevel en el estudio ANTADIR.

Al analizar el **tiempo de permanencia** dentro del programa, vemos que los pacientes con **OCD** tenían una mediana de permanencia de 15 meses y una **supervivencia** de 23 meses, sin observar diferencias en el tiempo de permanencia en relación con el sexo (HR 1.02 IC 95% 0.85-1.22). En la bibliografía existen resultados diversos, por ejemplo un estudio sueco mostró un mejor pronóstico para mujeres que para hombres con un riesgo relativo de muerte hombre/mujer de 1.21 (IC 95% 1.14-1.28)⁴⁴; Miyamoto et al. encontraron una mayor supervivencia en mujeres que en hombres⁴⁵. En otros casos (Machado et al) observaron una supervivencia global de pacientes con EPOC de 36 meses siendo ligeramente mayor en hombres⁴⁶.

Cuando se comparó el tiempo de permanencia y las dos causas más relevantes de **OCD** (EPOC y fibrosis), se observó un χ^2 5.45 DF 1 $p=0.0196$ y un HR de 1.28 (IC 1.02-1.62) que mostró una mayor probabilidad de permanecer en el programa para los pacientes con EPOC (mediana de 17 vs 10 meses para fibrosis); además se vio una supervivencia de 27 meses para EPOC y 15 meses para fibrosis. Estas medianas de supervivencia son inferiores a las encontradas en otros estudios que revelaron supervivencias de 31-35 meses para EPOC y 15 meses para fibrosis⁴¹.

Cuando analizamos el **tiempo de permanencia de OT**, vemos una mediana de 2 meses y una supervivencia de 3 meses, sin diferencias cuando se compara en relación con sexo (HR 0.94-1.33). El tiempo de permanencia y supervivencia en nuestro estudio es semejante al observado en otros estudios donde la hipoxemia por enfermedades agudas se resuelve en días o semanas⁵ y entre el 30-50% de los pacientes con OT dejan de necesitarlo en un lapso de 2-3 meses^{7,8}.

La mediana en meses de uso de **CPAP** para pacientes con SAHOS fue de 66 meses, sin diferencias según sexo; se observaron diferencias en el

motivo de baja del programa, siendo la suspensión voluntaria la más frecuente (61.6% de los casos) con una mediana de 15 meses. Es conocido que la adherencia al tratamiento es uno de los principales inconvenientes en esta patología⁴⁷, sin embargo, los motivos de la baja voluntaria son probablemente múltiples y complejos, y exceden los objetivos del presente trabajo.

La permanencia de pacientes con **Bilevel** osciló entre 34 y 46 meses según si se asociara o no a oxigenoterapia; un estudio francés evaluó 32 pacientes con ventilación no invasiva domiciliaria por un período de 41 meses, observaron una supervivencia global del 90% a los 3 años (36 meses)⁴⁸.

Un tema de constante debate es el uso de equipos Bilevel domiciliarios en pacientes con diagnóstico de EPOC y si sumar el uso de equipos Bilevel a la terapéutica estándar modifica la calidad de vida e inclusive la mortalidad. En una revisión Cochrane que incluyó siete estudios que analizaban pacientes con EPOC severo e hipercapnia a los que se les brindaba tratamiento con equipo Bilevel nocturno por un lapso de 3-12 meses, no se pudo demostrar mejoría en parámetros de calidad de vida o supervivencia. Un estudio multicéntrico randomizado doble ciego y controlado publicado en Lancet en 2014 sobre el uso de Bilevel en pacientes con EPOC con estadio Gold IV e hipercapnia crónica que incluyó 195 pacientes demostró una reducción en la mortalidad al año del 33% al 12% con relevancia estadística ($p=0.0004$)⁴⁹. Similares resultados fueron encontrados en el estudio del grupo Australiano AVCAL (Australian trial of noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation)⁵⁰. En nuestro estudio se observó una mayor sobrevida en el grupo de pacientes que recibían OCD+Bilevel. Esta observación, pese a que puede ser llamativa, no es extrapolable con los estudios mencionados previamente por varias razones, primero el presente estudio es retrospectivo y no presenta un grupo control, tampoco poseemos las espirometrías para poder determinar la gravedad de la población estudiada. Sin embargo, es clara la existencia de estos dos grupos de pacientes con sobrevidas ampliamente diferentes que plantean el interrogante del rol de la ventilación no invasiva en los pacientes con EPOC.

Cuando comparamos los **tipos de prescripción** de oxigenoterapia (OCD vs OT), podemos observar una clara diferencia en el tiempo de permanencia (OCD tiene 2.21 veces más las posibilidades

de permanecer en el programa que los pacientes con OT). Es claro que lo que modifica este tiempo no es la prescripción en sí, sino la patología de base.

A su vez, si comparamos el grupo de pacientes con OCD y la fuente de administración de oxígeno (oxígeno líquido con reservorio y concentrador), vemos que no existen diferencias en el tiempo de permanencia en el programa (HR 0.98 IC95% 0.81-1.18); esto ha sido demostrado en otros estudios donde se muestra que el hecho de prescribir FreeLox no aumenta la adherencia al tratamiento⁵¹. Por esto es necesario tener en cuenta que la elección de la fuente de oxígeno estará en relación con el perfil del paciente, su capacidad y deseo de movilidad²⁹.

Es necesario tener en cuenta que el presente trabajo es un estudio retrospectivo, en donde no se cuenta con datos completos sobre horas de uso de los equipos, consumo de tabaco. A su vez, el análisis global es dificultoso debido a la población heterogénea donde los datos, en su gran mayoría, son suministrados por el médico neumonólogo de cabecera.

Es fundamental conocer las características de los pacientes, tiempos de permanencia, supervivencia, motivos de discontinuación, su patología y equipo suministrado, datos necesarios para la toma de decisiones destinadas al paciente y a la gestión de programas de oxigenoterapia.

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

Bibliografía

- Ramos LP, Güell Rous R, Rodríguez González-Moro JM, Antón Albisu A. Oxigenoterapia en insuficiencia respiratoria aguda y crónica. Tratado de Insuficiencia Respiratoria. 1.a ed. Madrid: SEPAR, 2006, pp 181-92.
- Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airways obstruction: mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72: 621-6.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung diseases (a clinical trial). *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
- Report of the Medical Research Council Working Party. Long Term domiciliary oxygen therapy in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-5.
- Wiener R, Oullette D, Diamond E et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Statement. The Choosing Wisely Top Five List in Adult Pulmonary Medicine. *Chest* 2014; 145(6): 1383-1391.
- Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70: 589-591.
- Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (5): 573-580.
- Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, Olivier KN. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest* 2002; 122 (5): 1661-1667.
- Consenso argentino de ventilación no invasiva. Medicina (Buenos Aires) 2005; 65: 437-457.
- Ayuso Baptista F, Giménez Moral G, Fonseca del Pozo FJ et al. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda con ventilación mecánica no invasiva en urgencias y emergencias. *Emergencias* 2009; 21: 189-202.
- Gallardo Romero JM, Gómez García T, Sancho Chust JN et al. Ventilación no invasiva. *Arch Bronc Neumo* 2010; 46 (6): 14-21.
- Caberloto OJ, Fernández Acquier M, Grodnisky L et al. Ventilación no invasiva en pacientes con exacerbación de EPOC. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 2: 120-124.
- Brochard L et al: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J med* 1995; 333: 817-822.
- Diaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *Arch Bronconeumol* 2013;49 (11): 475-479.
- Bertoye A, Garin JP, Vincent P, Giroud M, Monier P, Humbert G. Le retour à domicile des insuffisants respiratoires chroniques. *Lyon Medical* 1965; 38: 389-410.
- Goldberg AI, Faure EAM. Home care for life-supported persons in England. The Responaut program. *Chest* 1984;86:910-4.
- Gilmartin ME. Long-term mechanical ventilation outside the hospital. En: Pierson DJ, Kacmarek RM, editores. *Foundations of Respiratory Care*. New York: Churchill Livingstone, 1992, pp. 1185-204.
- Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 6: CD002878.
- Annane D, Chevrolat JC, Chevret S, Raphaël JC. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No. CD001941.
- Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci* 1995; 129:19-26.
- Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 148-52.
- Raphaël JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Lancet* 1994; 343: 1600-4.
- US Government Accountability Office. Medicare home oxygen: refining payment methodology has potential to lower program and beneficiary spending. Report No. GAO-11-56.

- GAO website. <http://www.gao.gov/products/GAO-11-56>. Published 2011.
24. Pelletier-Fleury N, Lance JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996; 110: 411-6.
 25. Rhodius E, Cáneva J, Sivori M. Consenso Argentino de Oxígeno Terapia Crónica Domiciliaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 85-94.
 26. Florenzano M, Gil R, Arellano S. Consenso Chilena de Ventilación No Invasiva. Costo efectividad de la ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 237-239.
 27. Ortega Ruiz F, Diaz Lobato S, Galdiz Iturri JB et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Arch Bronconeumol* 2014; 50 (5): 185-200.
 28. Franklin K, Gustafson T, Ranstam J, Strom K. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease-gender differences. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1506-1511.
 29. Censo Nacional Argentino 2010. En: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>
 30. Lisanti R, Videla H, Gatica D et al. Programa de oxigenoterapia domiciliaria de la Obra Social de Empleados públicos (OSEP), Mendoza (Argentina), experiencia de 7 años. *Rev Am Med Resp* 2011; 4: 218-225.
 31. Cienfuegos AI, Martín EP, López EA, Salama BR. Alta prevalencia de oxigenoterapia crónica domiciliaria, con bajo porcentaje de indicación incorrecta en un área de salud de Madrid. Valoración de uso correcto. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 139-45.
 32. O'Donohue WJ, Plummer AL. Magnitude of usage and cost of home oxygen therapy in the United States. *Chest* 1995; 107: 301-302.
 33. Muir JF, Voisin C, Ludot A. Organization of home respiratory care: the experience in France with ANTADIR. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48: 462-467.
 34. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: Results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; 25: 1025-31.
 35. Naresh M. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
 36. Nogueira F, Nigro H, Borsini J et al. Guías Prácticas de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Apneas Hipopneas Obstructivas del Sueño. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 349-362.
 37. Godoy I, Tanni SE, Hernandez C, Godoy I. The importance of knowing the home conditions of patients receiving long-term oxygen therapy. *International Journal of COPD* 2012; 7: 421-425.
 38. Manresa J, Caballol R, Sena F. Monitoring domiciliary oxygen therapy from a district hospital. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(7): 237-240.
 39. Ström K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(3): 585-591.
 40. Dela Coleta K, Silveira LV, Lima DF et al. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med* 2008; 102(4): 512-518.
 41. Lima DF, Dela Coleta K, Tanni SE et al. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy. *Respir Med* 2011; 105(3): 470-476.
 42. Díaz Lobato S, Pino García JM, Villasante C. Factors influencing economic cost of home oxygen therapy. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(8): 303-306.
 43. Chailleux E, Fauroux B, Binet F et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996; 109(3): 741-9.
 44. Franklin KA, Gustafson T, Ranstam J, Strom K. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease-gender differences. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1506-1511.
 45. Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152: 972-6.
 46. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 524-9.
 47. Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Silio J, Ávila J. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 349-362.
 48. Janssens JP, Kehrer P, Chevrolet JC, Rochat T. Non-invasive home ventilation (NIHV): long-term survival of 32 cases. *Rev Mal Respir* 1999; 16(4): 511-20.
 49. McEvoy R, Pierce R, Hillman D et al. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698-705.
 50. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561-566.
 51. Neri M, Melani AS, Miorelli AM et al. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: A Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Respir Med* 2006; 100(5): 795-806.