

Intervenciones prioritarias

Las únicas intervenciones que han demostrado modificar la historia natural de la EPOC son 1) dejar de fumar y/o exponerse al humo de leña y 2) el uso de oxígeno suplementario en sujetos con hipoxemia. Aunque hay evidencia que la exposición crónica al humo de leña se asocia a EPOC, no hay estudios longitudinales con grupo control, que muestren que al dejar la exposición, disminuye la caída anual del FEV₁.

No se debe iniciar ningún tratamiento diferente si no se han revisado y satisfecho estas dos intervenciones.

MOTIVANDO AL PACIENTE PARA DEJAR DE FUMAR

El tabaquismo es una adicción crónica. Mientras que una minoría consigue la abstinencia definitiva después del primer intento de abandono, la mayoría de los fumadores persisten con periodos de remisión y recaída hasta que consiguen recuperarse definitivamente, por lo que la recaída en el tabaquismo es parte natural del proceso de recuperación. Por su condición de enfermedad crónica, es necesario entenderla como tal, por ende, los pacientes deben recibir atención médica continua e intervenciones reiteradas de consejo, apoyo psico-social y farmacoterapia. La alta frecuencia de las recaídas, refleja la naturaleza de la dependencia y la falla del paciente o del propio médico. Es importante como médico enfatizarle al paciente que puede recaer, pero entre más intentos realice para mantenerse en abstinencia la probabilidad que en la siguiente ocasión consiga definitivamente dejar de fumar, será más alta. Esto significa que el fumador debe ser continuamente evaluado o monitorizado por el médico para determinar si se encuentra en abstinencia o ha recaído. Cada consulta o llamada por teléfono por parte del médico será la oportunidad para motivar al individuo para que se mantenga en abstinencia y si ha recaído invitarlo nuevamente a intentar dejar de fumar.

En la última década y especialmente en estos últimos días el abordaje terapéutico del paciente con adicción a la nicotina se ha ampliado significativamente. Esto ha permitido al médico tener más opciones farmacológicas con estos pacientes.

Tratamiento no farmacológico

En este capítulo contamos con dos tipos de intervenciones: las breves y las intensivas.

Intervención breve: Consejo médico

La intervención breve es una acción de corta duración, práctica y sencilla la cual puede ser implementada por cualquier integrante de un equipo de salud. La intervención breve incluye consejos prácticos y sencillos para ayudar a dejar de fumar a cualquier paciente, también se le conoce como consejo médico. Esta es la forma más sencilla y menos costosa de abordar a un fumador. A todo paciente se le debe aconsejar que deje de fumar.

Un consejo médico «sencillo», es muy efectivo y no requiere un costo adicional, como lo puede ser otro tratamiento. Sin embargo, el éxito dependerá de la forma en que la recomendación sea hecha, la intensidad del mensaje y una explicación clara y sencilla del porqué debe dejar de fumar, haciendo énfasis en el hecho de que el tabaquismo debe ser considerado como una adicción crónica a la nicotina. En el *cuadro 1* se mencionan los pasos a seguir y las estrategias para aconsejar a los fumadores a dejar el cigarro y tener un plan de tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Intervenciones intensivas: Programa cognitivo-conductual

Otras intervenciones que implican mayor tiempo y seguimiento las podríamos clasificar como intensivas. Estas intervenciones tienen un éxito al año del 30 a 35% y consisten en entrevistas presenciales individuales o grupales, reiteradas, con un seguimiento «intenso» del proceso de cesación. Su limitación radica en su bajo alcance poblacional y se requiere de personal altamente capacitado.

Tratamiento farmacológico

Constituye una herramienta terapéutica eficaz, dado que duplica la posibilidad de éxito en un intento de cesación tabáquica, a través del control de los síntomas de abstinencia.

En la actualidad existen varias modalidades terapéuticas para el tratamiento de la adicción a la nicotina. Estas modalidades se dividen en dos: Terapias nicotínicas y terapias no nicotínicas. Dentro de las primeras se encuentran la terapia de reemplazo con nicotina (TRN) en

Cuadro 1. Acciones y estrategias contra el tabaquismo.

Acción	Estrategias
Paso 1. Determinar	Identificar sistemáticamente a todos los usuarios de tabaco en cada visita Signos vitales en cada visita y uso del tabaco (como parte de los signos vitales)
Paso 2. Recomendar en forma clara, fuerte y personalizada dejar el cigarro	Mensaje claro: ¡Es importante que deje de fumar y vamos a ayudarlo! Mensaje fuerte: Como su médico, es necesario que sepa que dejar de fumar es lo más importante para proteger su salud Mensaje personalizado: Costos económicos y sociales del tabaco, motivación y el impacto que tiene en niños y mujeres
Paso 3. Identificar a los fumadores que quieren dejar de fumar	Si el paciente esta dispuesto, ofrecer asistencia Si el paciente prefiere tratamiento intensivo referir a un especialista para su seguimiento Si no quiere hacerlo en este momento, motivarlo
Paso 4. A Ayudar al paciente con un plan	Poner una fecha límite: idealmente la fecha debe ser entre dos semanas, tomar en cuenta la preferencia del paciente Ayudarlo a prepararse para dejar el cigarro: el paciente debe informar a familiares, amigos y compañeros de trabajo de su decisión. Puede conseguir que lo apoyen Preparar el medio ambiente, quitando todos los cigarros, ceniceros y estímulos habituales.
Paso 4. B Tratamiento farmacológico	Tratamiento no nicotínico (veranicline, anfebutamona) o nicotínico.
Paso 4. C Dar aviso del éxito de dejar de fumar	Abstinencia: Total abstinencia es esencial. No dar ni una sola fumada después de la fecha programada Alcohol: tomar alcohol está altamente asociado con las recaídas, por lo que es conveniente evitarlo Otros fumadores en casa: en especial los cónyuges fumadores se asocia con bajo éxito
Paso 4. D Ofrecer material de ayuda	El material debe ser cultural, educativo, racional y apropiado para la edad del paciente
Paso 5. Seguimiento personal o telefónico	En cuánto tiempo: una semana después de dejar de fumar y un mes después. Seguimientos posteriores están indicados Acciones durante el seguimiento: Felicitaciones Si recae revisar las circunstancias, identificar problemas, agregar reemplazo con nicotina y considerar referirlo a un programa intenso o especializado.

JAMA 1999;275:1270-1280

sus diferentes presentaciones (parche, goma de mascar, inhalador oral y nasal). Dentro de las terapias no nicotínicas destacan el tartrato de vareniclina de reciente introducción; los antidepresivos con efecto ansiolítico como el clorhidrato de bupropión (anfebutamona) y los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y nortriptilina).¹⁻³

En el *cuadro 2* se describen los principales fármacos, su modo de acción y dosis. En pacientes hospitalizados se ha encontrado que el consejo médico y/o tratamiento con nicotina son efectivos. En estos pacientes con dependencia moderada a severa debe indicarse el tratamiento farmacológico si no existen contraindicaciones para su uso.⁴

Recomendaciones para inicio del tratamiento farmacológico del tabaquismo

El tratamiento farmacológico del tabaquismo debe ser prescrito por cualquier médico de primer contacto y por otros profesionales de la salud. Esto implica no necesariamente recurrir a una clínica especializada. Las clínicas especializadas se dejarán para sujetos con gran adicción a la nicotina sobre todo.

De acuerdo al grado de adicción del fumador, se le podrá ofrecer tratamiento farmacológico. Se deberá iniciar por el tratamiento más efectivo disponible. En la actualidad el empleo

Cuadro 2. Tratamiento para dejar de fumar.

	No nicotínicos		Nicotínicos	
	Varenicline	Anfebutamona (Bupropion)	Parche	Goma de mascar
Mecanismo de acción	Agonista parcial de receptores $\alpha 4\beta 2$	Mecanismo de acción poco conocido. Aumenta la concentración de dopamina en el cerebro. Actúa en locus ceruleus	Actúa a nivel de receptores del SNC	Actúa a nivel de receptores nicotínico del SNC
Dosis y tiempo de administración	Dosis de inicio: Día 1-3 0.5 mg c/24 hrs Día 4-7 0.5 mg c/ 12 hrs Día 8-Semana 12 1 mg c/12 hrs	150 mg al día por 3 días. Al 4º. día 150 mg cada 12 hrs. por 7 a 12 semanas	Existen 3 presentaciones 1. 21 mg X 4 semanas 14 mg X 2 semanas 7 mg X 2 semanas 2. 15 mg/16 hrs. 12 semanas 10 mg/16 hrs. 2 a 3 semanas 5 mg/16 hrs. 2 a 3 semanas 3. 30 cm/17.5 mg 20 cm/35 mg. 10 cm/52 mg.	Presentación 4 y 2 mg 20 piezas al día (4 mg) por 8-12 semanas
Efecto	Liberación de dopamina en SNC 40% menor en comparación con nicotina	Antidepresivo y disminuye los síntomas de abstinencia	Disminuye los síntomas de abstinencia	Disminuye los síntomas de abstinencia
Reacciones secundarias	Náusea en el 30% de los pacientes, tolerable, disminuye después de 3 semanas de tratamiento	Insomnio, sequedad de boca, crisis convulsivas (igual que otros antidepresivos, 0.4%)	Dermatitis local, cefalea	Alteraciones en la articulación mandibular, gastritis
Contraindicado	Alergia a la sal	Crisis convulsivas Traumatismos craneoencefálicos	Infarto al miocardio un mes antes Reacción local	Infarto al miocardio un mes antes. Problemas de articulación mandibular.
Beneficios	Duplica la probabilidad de abstinencia a 12 meses <i>versus</i> bupropión, cuadruplica la probabilidad de abstinencia a 12 meses <i>versus</i> placebo ¹	Doble acción. Antidepresivo y disminuye síntomas de abstinencia. Menor incremento de peso una vez que ha dejado de fumar	Fácil administración Se invierte poco tiempo en explicarle al paciente la forma de administración	Preferencia del paciente

Adaptado de la referencias 1, 2 y 9 texto modificado por el consenso

de un agonista parcial de los receptores nicotínicos (Tartrato de vareniclina) en el sistema nervioso central ha demostrado ser un tratamiento efectivo para pacientes que desean dejar de fumar.^{5,6} De manera similar, la terapia de reemplazo con nicotina (TRN) y el empleo de bupropión, han mostrado aumentar las probabilidades de abstinencia a largo plazo (12 meses) en comparación con el empleo de placebo.⁵

En el caso de que estas medidas no tengan éxito, deberá enviarse al paciente fumador a una clínica especial-

izada para dejar de fumar. Estas clínicas por lo general aplican además de la valoración médica y el tratamiento farmacológico, programas de terapia psicológica enfocadas a la modificación de la conducta.

Programa cognitivo conductual para dejar de fumar

En México existen en el Sistema de Salud numerosos clínicas de ayuda para dejar de fumar, las cuales están

orientadas al manejo de los pacientes con mayores dificultades para el abandono de la adicción a la nicotina. Un número importante de estas clínicas han adoptado el modelo propuesto por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).⁷ El éxito de permanecer en abstinencia con este programa es del 30-35% al año, y es muy similar a lo que reporta la literatura internacional.

En caso de considerarse necesario, la manera más práctica de localizar la clínica más cercana es contactando con el Consejo Nacional contra las Adicciones (CO-NADIC) al número 1800-911-2000.

OXIGENOTERAPIA

En los pacientes con EPOC, que se encuentran en las fases avanzadas de la enfermedad y que cursan con insuficiencia respiratoria, la administración de oxígeno continuo en su domicilio ha demostrado ser muy efectivo. Sobre todo en incrementar la sobrevida, reducir la policitemia y mejorar tanto la disnea, como la hipertensión arterial pulmonar y las condiciones neuropsicológicas de estos pacientes.^{1,8} De manera adicional se ha demostrado recientemente que la administración de oxígeno suplementario disminuye el estrés oxidante inducido por ejercicio, así como la formación de radicales libres y atenúa la respuesta de interleucina en pacientes con pérdida de masa muscular como ocurre en estos casos, permitiendo una mejor tolerancia al ejercicio.⁹

Recomendaciones a considerar para iniciar el tratamiento con oxígeno

- Que al paciente se le haya dado un tratamiento médico óptimo antes de indicarle el oxígeno y que se encuentre estable por lo menos 30 días previos a la prescripción o 90 días después de su última agudización. Aunque de forma provisional también puede establecerse después de haber presentado agudización de la insuficiencia respiratoria.
- En los pacientes que persisten fumando y tienen niveles altos de carboxihemoglobina no se ha visto ningún beneficio.
- La administración de oxígeno suplementario a largo plazo (> 15 hrs al día, continua) en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica constituye una medida efectiva para incrementar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes.
- Se recomienda a todos los pacientes en etapa GOLD IV
- Existe evidencia a partir de ensayos clínicos controlados (Evidencia A) donde se muestra que la administración de oxígeno a largo plazo durante el ejercicio, mejora la resistencia y eficiencia muscular y/o reduce la intensidad de la disnea.

Pruebas diagnósticas para la prescripción de oxígeno

Las pruebas de ayuda diagnóstica para la prescripción de oxígeno son la gasometría arterial y la oximetría de pulso. Esta última es de utilidad para dosificar el oxígeno y para identificar la presencia de desaturación de oxígeno al ejercicio. En el paciente con EPOC que presenta insuficiencia respiratoria se recomienda realizar controles gasométricos y de oximetría por lo menos cada 6 meses si su condición es estable. Así como durante las descompensaciones de la EPOC, las veces que sea necesario.

Indicaciones para la administración de oxígeno

La indicación del tratamiento con oxígeno debe basarse principalmente en una gasometría arterial donde se compruebe la presencia de hipoxemia (*Cuadro 3*). Sin embargo, existen signos clínicos sugestivos de insuficiencia respiratoria como son: aumento en el esfuerzo respiratorio, utilización de músculos accesorios de la respiración, y cianosis. Otros parámetros que indirectamente reflejan el grado de hipoxemia son el hematócrito mayor o igual a 55; la *p pulmonale* en el electrocardiograma, y signos clínicos compatibles con *cor pulmonale*. Los valores gaso-

Cuadro 3. Indicaciones y observaciones para el tratamiento con oxígeno.

$PaO_2 \leq 55$ mmHg o SaO_2 menor de 88% con o sin hipercapnia

PaO_2 entre 55 a 60 mmHg o SaO_2 89% si existe evidencia de hipertensión pulmonar y/o edema periférico, sugestivo de insuficiencia cardiaca congestiva o policitemia (hematocrito > 55 %) e hipoxemia durante la noche, trastornos del ritmo cardiaco, o repercusión sobre las funciones intelectuales

Normalmente se considera la prescripción de oxígeno en el estadio III de la clasificación del GOLD

El objetivo del tratamiento con oxígeno a largo tiempo es incrementar la PaO_2 al menos 60 mmHg al nivel del mar y estando en reposo, y/o producir una SaO_2 al menos del $\geq 90\%$

La oximetría de pulso debe usarse para excluir hipoxemia y para ajustar los flujos de oxígeno. La oximetría es menos segura que la gasometría para determinar la oxigenación, especialmente durante el ejercicio

El estándar clínico para iniciar tratamiento con oxígeno debe basarse en la medición de la PaO_2 después de 30 minutos de respirar aire ambiente

La hipercapnia ($PaCO_2 \geq 45$ mmHg) durante el día predice una mayor prevalencia de desaturación durante el sueño aun en pacientes quienes tienen una PaO_2 de 60 mmHg durante la caminata

métricos varían de acuerdo a la altitud de la ciudad. En la ciudad de México los valores normales de la gasometría son para la PaO_2 : 60 – 66 mmHg, pH: 7.35 a 7.45, PaCO_2 : 28 a 32 mmHg, y HCO_2^- : 18 mmHg.

Por otro lado, existe un grupo de pacientes cuya PaO_2 en reposo es normal, pero que durante los esfuerzos les disminuye. En ellos está indicado utilizar oxígeno suplementario.

Tiempo de administración del oxígeno

El tiempo mínimo requerido para la administración de oxígeno debe ser de por lo menos 15 horas al día, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Este tiempo ha demostrado mejorar la supervivencia.¹ Sin embargo, el beneficio es mayor si se usa las 24 horas al día en comparación con 12 horas.⁸ Se ha visto beneficio de las variables hemodinámicas, hematológicas, mejor tolerancia al ejercicio, mecánica pulmonar y del estado mental.⁹ El tratamiento con oxígeno continuo disminuye la presión de la arteria pulmonar en reposo y varios estudios controlados han encontrado un efecto benéfico al prevenir la progresión de la hipertensión pulmonar.^{8,10,11}

Algunos recomiendan aumentar el flujo de oxígeno 1 L más durante el sueño para evitar la posible desaturación que se puede presentar. Si el paciente tiene signos de *cor pulmonale* a pesar de adecuada oxigenación durante el día, el paciente debe eventualmente ser evaluado con oximetría durante el sueño para ajustar el flujo de oxígeno que requiere.

Indicaciones para la administración de oxígeno nocturno y la oximetría al ejercicio

En los pacientes con EPOC que tienen una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg al caminar, pueden existir signos de hipoxia tisular y pueden presentar también desaturación durante el sueño (más de 5 minutos durante la noche). Algunos estudios documentan mejoría cuando se indica tratamiento durante el sueño. El monitoreo de la oxigenación mediante la oximetría durante la noche es suficiente para determinar la presencia de desaturación. Un paciente con saturación de oxígeno menor de 88% al caminar es candidato a la administración de oxígeno por la noche.

Tratamiento de oxígeno durante el ejercicio

Existe evidencia a partir de ensayos clínicos controlados (Evidencia A) donde se demuestra que la administración de oxígeno a largo plazo durante el ejercicio, mejora la resistencia y eficiencia muscular y/o reduce la intensidad de la disnea.¹ Somafy A y cols¹² demostraron en pacientes con EPOC severo, pero sin hipoxemia y a los que se les administraron oxígeno al 30 o 50%, en una prueba de ejercicio incrementada, que la hiperoxia dismi-

nuyó la ventilación pulmonar y la caída en la ventilación, como consecuencia disminuyó la frecuencia respiratoria. Al disminuir la frecuencia respiratoria el tiempo de exhalación se incrementa y esto reduce la hiperinflación pulmonar, este estudio no evaluó el impacto en la disnea.

Sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan el uso de oxígeno durante el ejercicio, presentan defectos metodológicos importantes, que no nos permiten concluir hasta hoy, que el oxígeno por sí solo mejora la capacidad de ejercicio, disnea u otro parámetro.

Tratamiento de oxígeno durante el viaje

Aunque los viajes aéreos son seguros para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que están en terapia de oxígeno a largo plazo, los pacientes deben ser instruidos que incrementen el flujo 1-2 L/min durante el vuelo.¹³ Idealmente los pacientes que vuelan deben ser capaces de mantener durante el vuelo una PaO_2 de 6.7 kPa (50 mmHg).

Los estudios indican que esto puede alcanzarse en pacientes con hipoxemia moderada a severa a nivel del mar suplementando oxígeno 3 L/min por cánula nasal o 31% por máscara venturi.¹⁴

Aunque es importante enfatizar que en reposo la $\text{PaO}_2 > 9.3$ kPa (70 mmHg) al nivel del mar no excluye el desarrollo de hipoxemia severa cuando viajen por aire (evidencia C).^{15,16}

Seguimiento del manejo con oxígeno

Una vez que se le indica al paciente tratamiento con oxígeno suplementario éste deberá indicarse todo el tiempo que tenga hipoxemia. En los pacientes con EPOC, cuando se les hace el diagnóstico de insuficiencia respiratoria, la prescripción será por el resto de su vida. En caso de exacerbaciones se deberá reevaluar, ya que probablemente se requiera incrementar el flujo durante la agudización. Si el paciente se encuentra estable se pueden hacer evaluaciones semestrales o anuales para adecuar la fracción inspirada de oxígeno. Un resultado basado en la $\text{SaO}_2 > 90\%$ no debe usarse como único parámetro de evaluación.

Ventilación no invasiva y oxigenoterapia

Desde mediados de los años 90 se ha documentado que los resultados de la oxigenoterapia con apoyo de la ventilación mecánica no invasiva, sobre todo en pacientes con insuficiencia respiratoria y retención de CO_2 estables, *versus* oxigenoterapia únicamente a largo plazo, sólo fue exitosa utilizando la ventilación con presión de soporte. Las variables que mostraron mejoría fueron en la calidad del sueño, calidad de vida y la presión parcial de los gases arteriales, así como disminución de las hospitali-

zaciones. Se requieren de más estudios para establecer la efectividad de la ventilación no invasiva en los pacientes con EPOC.^{1,17,18}

Recientemente Díaz O y cols publicaron un estudio de los efectos clínicos y fisiológicos de la VMNI diurna en pacientes con EPOC e hipercapnia.¹⁹ Los autores estudiaron un grupo de 27 sujetos con hipercapnia estadio GOLD IV, a quienes les aplicaron la VMNI durante 3 semanas por 3 horas al día durante 5 días de la semana consecutivos y los compararon con sujetos con EPOC a los que se les realizó una maniobra «fantasma» o placebo. Es interesante resaltar que en este estudio se reportaron mejoría en variables fisiológicas, así como en las variables clínicas. Los resultados mostraron una mejoría en la PaCO₂, junto con una reducción de la disnea (aumentando 3 puntos con el índice transicional de disnea), y mejoría de la capacidad de ejercicio, además de una mejoría del patrón respiratorio y la mecánica respiratoria.

La mejoría en la disnea después del uso de la VMNI ha sido reportada previamente en otros ensayos.¹⁹⁻²¹ Sin embargo, no se habían reportado anteriormente los mecanismos por los que mejora la disnea. En este estudio se demostró que esta mejoría se debe sobre todo a una reducción en las cargas inspiratorias, y un patrón respiratorio más lento que promueve la desinflación pulmonar.

Este estudio provee evidencia sobre la utilidad del uso de la VMNI en el día. Díaz recomienda una supervisión activa del tratamiento por lo menos en las primeras semanas para obtener un buen apego y por lo tanto un mayor éxito. (Evidencia B).

REFERENCIAS

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Document 2006. NHLB/WHO Global initiative for chronic lung Disease. www.goldcopd.org
2. Coleman T. Smoking cessation: integrating recent advances into clinical practice. *Thorax* 2001; 56: 579-582.
3. Consensus Statement. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996; 16: 1270-1280.
4. Munafo M, Rigotti N, Lancaster T, Stead L, Murphy M. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients: a systemic review. *Thorax* 2001; 56: 656-663.
5. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
6. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
7. Sansores MRH, Cordoba PMP, Espinosa MM, Herrera KL, Ramírez VA, et al. Evaluación del programa cognitivo conductual para dejar de fumar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1998; 11: 29-35.
8. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
9. Hanneke AC, van Hevoort, Heijdra FI, Heunks LMA, et al. Supplemental oxygen prevent exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1122-1129.
10. Timms RM, Fareed UK, Williams GW, and the NOTT Group. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
11. British Medical Research Council Working Party. Long-Term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-685.
12. Somafy A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Rose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 77-84.
13. Gong H Jr. Air Travel and Oxygen Therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101: 1104-1113.
14. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101: 638-641.
15. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 980-986.
16. Christensen CC, Ryg MS, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. Patients at 2, 438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15: 635-639.
17. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patient with respiratory failure due to severe COPD: Long term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998; 53: 495-498.
18. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Jones JM, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124: 337-34.
19. Diaz O, Begin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 1016-1023.
20. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, et al. The italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538.
21. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993; 103: 143-150.