

Evolución de la $p\text{CO}_2$ posfallo hipercápnico en pacientes con EPOC

Evolution of $p\text{CO}_2$ After Hypercapnic Respiratory Failure in Patients with COPD

Velásquez Méndez, Lurdes Mabel¹ ; Terroba, Hernán² ; Fernández, Romina³ ; Ferreiro, Sebastián⁴ ; Lescano, Paula⁵ 
Martínez Fraga, Alejandro^{1,6} ; Gullo, Regina¹ ; Di Rocco, Lucrecia⁶ 

Recibido: 23/05/2025

Aceptado: 11/09/2025

Correspondencia

Lurdes Mabel Velasquez
Mendez

E-mail: lurdesvelasquez-
mendez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica constituye una de las tres principales causas de morbilidad a nivel global. En su evolución, un subgrupo de pacientes presenta episodios de fallo ventilatorio hipercápnico agudo, con elevación sostenida de la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) arterial.

Objetivo: El objetivo general de este estudio fue analizar la evolución de la $p\text{CO}_2$ en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante los tres meses posteriores a una internación por fallo ventilatorio hipercápnico, explorando las características clínicas y funcionales asociadas a la persistencia o reversión de la hipercapnia.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo, que incluyó a veintisiete pacientes internados en seis centros de salud de Argentina entre marzo de 2023 y agosto de 2024. Los pacientes fueron seguidos con evaluaciones clínicas, funcionales y gasométricas a los 30, 60 y 90 días del alta hospitalaria. La $p\text{CO}_2$ media fue de 58,4 mmHg al alta, 48,84 mmHg a 30 días, 45,66 mmHg a 60 días y 44,67 mmHg a 90 días.

Resultados: El 43,8% presentó hipercapnia persistente.

La persistencia de hipercapnia pos internación identifica a un subgrupo clínicamente más complejo, con mayor riesgo de mala evolución.

Conclusiones: El monitoreo estructurado de la $p\text{CO}_2$ permite orientar intervenciones específicas y personalizar el seguimiento de pacientes con EPOC grave.

Palabras clave: EPOC; Hipercapnia; Fallo ventilatorio

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the top three leading causes of morbidity and mortality worldwide. During the disease course, a subset of patients develops episodes of acute hypercapnic ventilatory failure, characterized by sustained elevation of arterial partial pressure of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$).

Objectives: The primary objective of this study was to analyze the evolution of $p\text{CO}_2$ in COPD patients during the three months following hospitalization for hypercapnic ventilatory failure, exploring the clinical and functional characteristics associated with

¹ Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

² Hospital Posadas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

³ Hospital Ramos Mejía, CABA Ciudad Autónoma de Buenos Aires

⁴ Hospital Castex, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

⁵ Sanatorio Allende, Provincia de Córdoba

⁶ Hospital Central de San Isidro, Provincia de Buenos Aires

persistent versus reversible hypercapnia. A prospective, multicenter, observational study was conducted, including 27 patients hospitalized in six healthcare centers in Argentina between March 2023 and August 2024.

Materials and Methods: Patients were followed with clinical, functional, and arterial blood gas evaluations at 30, 60, and 90 days after hospital discharge. The mean $p\text{CO}_2$ was 58.4 mmHg at discharge, 48.84 mmHg at 30 days, 45.66 mmHg at 60 days, and 44.67 mmHg at 90 days. Persistent hypercapnia was observed in 43.8% of patients.

Conclusions: The persistence of hypercapnia after hospitalization identifies a clinically more complex subgroup, with a higher risk of poor outcomes. Structured $p\text{CO}_2$ monitoring enables targeted interventions and helps personalize the follow-up of patients with severe COPD.

Keywords: CPOD; Hypercapnia, Ventilatory failure

INTRODUCCIÓN

Las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representan la mayor parte de la carga en los costos del sistema de salud y existe, además, una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y los costos para su atención.¹ Durante la hospitalización de los pacientes EPOC algunos pueden presentarse con fallo ventilatorio agudo hipercápnico y requerir como parte del tratamiento la utilización de ventilación no invasiva (VNI) con el fin de aliviar el trabajo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso y revertir la acidosis respiratoria. Esta intervención ha demostrado disminuir la necesidad de intubación endotraqueal, los días de internación y mejorar la sobrevida.^{2, 3} Una vez alcanzada la estabilidad clínica y la normalización del pH, en el paciente, pueden persistir valores de $p\text{CO}_2$ elevados, mientras que otros lo normalizan.

La prevalencia de hipercapnia en EPOC estable se reporta entre 23 %-38 % y se asocia con un incremento de las hospitalizaciones y la mortalidad.^{4, 5}

Conocer el comportamiento de la $p\text{CO}_2$ posinternación de un paciente con EPOC luego de un fallo hipercápnico agudo podría aportar información para intentar predecir qué variables se asocian a la persistencia de la hipercapnia y podrán eventualmente beneficiarse del uso de VNI domiciliaria.

OBJETIVOS

Describir la evolución del valor de $p\text{CO}_2$ arterial en los tres meses posteriores a una internación por fallo ventilatorio hipercápnico en pacientes con EPOC.

Evaluar diferencias en las características demográficas, clínicas y funcionales entre grupos con persistencia, y sin esta, de hipercapnia a tres meses del alta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico observacional que incluyó en forma prospectiva y consecutiva a pacientes con EPOC que fueron internados por fallo hipercápnico agudo y persistieron con hiperapnia ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg) al momento del alta. El estudio se llevó a cabo en seis centros de salud de nuestro país. Todos cuentan con un servicio especializado en neumología y sala de Internación (Hospital Posadas, Hospital Churrua, Hospital Ramos Mejía, Sanatorio Allende de Córdoba, y Hospital Central de San Isidro). *Criterios de inclusión:* Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EPOC definido según guías GOLD, o pacientes con antecedentes de tabaquismo >15 p/año, enfisema en TAC o uso de broncodilatadores antes del ingreso; internación por fallo ventilatorio hipercápnico agudo definido como cuadro clínico con sintomatología respiratoria (disnea o tos o ambas) que motiva la internación con valores de $p\text{CO}_2$ arterial mayor de 45 mmHg en el ingreso; firma del consentimiento informado. *Criterios de exclusión:* un último EAB arterial antes del alta con una $p\text{CO}_2$ menor o igual a 45 mmHg; diagnóstico de asma, enfermedad neuromuscular, y/o alteración de la caja torácica con restricción funcional, índice de masa corporal mayor de 30 kg/cm, uso de equipos de presión positiva domiciliario (CPAP o de doble presión) antes de la internación, trastorno psiquiátrico o cognitivo que impida firmar el consentimiento informado, expectativa de vida menor de 6 m por enfermedad de base.

Durante el seguimiento se excluyeron aquellos pacientes que presentaron, a los 30 días del alta, espirometría no obstructiva u obstructiva con reversibilidad posbroncodilatadora (mayor de 12 % y 200 mL), exacerbaciones de su enfermedad respiratoria y, en caso de haberse prescrito un equipo de doble presión positiva al alta, si su uso objetivo fue de más de 4h y más del 70 % de los días.

Se seleccionaron de manera consecutiva pacientes con diagnóstico de EPOC que se encuentren internados por fallo ventilatorio hipercápnico agudo, evaluados para interconsulta con médicos del servicio de neumología. En el primer contacto durante la internación, se invitó al paciente a participar del estudio y firmar el consentimiento informado. Se realizaron tres visitas posteriores al alta (V1 a los 30 días, V2 a los 60 días y V3 a los 90 días).

En la V1 se recolectaron datos demográficos, clínicos y relacionados con la internación reciente. Se realizó una espirometría pre-BD y pos-BD y, en caso de utilizar un equipo de VNI desde el alta, se verificó el cumplimiento objetivo a través del *software*. En V2 y en V3 se interrogó sobre síntomas, nueva exacerbación y cumplimiento del VNI en caso de utilizarlo. En V1, V2 y V3, se tomaron muestras de sangre arterial para EAB. El paciente se excluía si presen-

taba nueva exacerbación o el uso de VNI domiciliario era adecuado (más de 4 h/d el 70 % de los días).

Se clasificó a los pacientes según comportamiento de la pCO₂ en cuatro grupos: **1) Normocapnia temprana:** El paciente presentó normocapnia (<45 mmHg) en la visita uno; **2a) Hipercapnia reversible temprana:** El paciente presentó valores de pCO₂ > 45 mmHg solamente en la visita uno (V1); **2b) Hipercapnia reversible tardía:** el paciente presenta valores de pCO₂ > 45mmHg solamente en las visitas 1 y 2 (V1+V2); **3) Hipercapnia persistente:** El paciente presenta valores de pCO₂ > 45 mmHg en las tres visitas (V1 + V2 + V3).

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de cada institución y todos los participantes dieron consentimiento para participar del estudio.

Plan de análisis estadístico

Los resultados se presentarán como media \pm desviación estándar o mediana y rango para variables numéricas y porcentajes para las categóricas.

Se informará el porcentaje de las categorías con intervalos de confianza para el 95 %:

Para comparar datos demográficos y clínicos en los cuatro grupos se utilizarán pruebas de chi cuadrado o de Fisher para proporciones y pruebas de la varianza o de Kruskal-Wallis para variables numéricas. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se ingresaron veintisiete pacientes entre marzo 2023 y agosto 2024 (once pacientes del Hospital Churruca, seis del Hospital Posadas, tres del Hospital Central de San Isidro, dos del Hospital Castex, dos del Sanatorio Allende y tres del Hospital Ramos Mejía). El 55,6 % sexo masculino, con una media de edad de 67,69 ($\pm 8,17$) años. El 7,4 % requirió ventilación invasiva y el 29,6 % internación en terapia intensiva. La media de días totales de internación fue de 11,85 ($\pm 7,63$), y el 29,6 % se fue de alta con un equipo de VNI domiciliario. La pCO₂ al momento del alta fue de 58,54 mmHg ($\pm 10,5$). Se incluyeron en la V1, a los 30 días, veinticinco pacientes (92,6 %), 66,7 % en la V2 ($n = 18$) y 59,3 % en la V3 ($n = 16$). Once pacientes fueron excluidos del estudio durante el seguimiento (cuatro

por cumplimiento adecuado de VNI domiciliaria, cuatro abandonos, un óbito, una exacerbación, uno por dos muestras consecutivas con pCO₂ < 45). Las características de los pacientes que se ingresaron se muestran en la Tabla 1. El valor medio de pCO₂ fue de 58,54 ($\pm 10,5$) al alta, 48,84 ($\pm 8,5$) en V1, 45,66 ($\pm 6,1$) en V2 y 44,67 ($\pm 6,0$) en V3 (Figura 1).

A los 30 días persistían con hipercapnia el 64 % ($n = 16$), a los 60 días el 38,9 % ($n = 7$) y el 43,8 % ($n = 7$) a los 90 días (Figura 2). El 36 % presentó normocapnia temprana (9/25), y el 43,8 % presentó hipercapnia persistente (7/16). Se clasificaron como hipercapnia reversible temprana a cinco pacientes y reversible tardía a un solo paciente.

El grupo de hipercapnia persistente presentó valores medios de pCO₂ de 52,8, 51,7 y 51,7 mmHg en las visitas de control. Se utilizó t de Student para análisis de variables numéricas y prueba de Fischer para variables categóricas. Se compararon características entre los grupos normocapnia temprana e hipercapnia persistente. No se incluyeron los grupos de hipercapnia reversible por escaso número. Se analizaron edad, género, EAB en Vo, días totales de internación, requerimiento de VI, VNI, índice de masa corporal, valores de espirometría, tabaquismo y número de paquetes año, fenotipo exacerbador frecuente, medicación farmacológica utilizada y comorbilidades. No se encontró diferencia significativa entre las variables utilizadas de ambos grupos (Tabla 2).

DISCUSIÓN

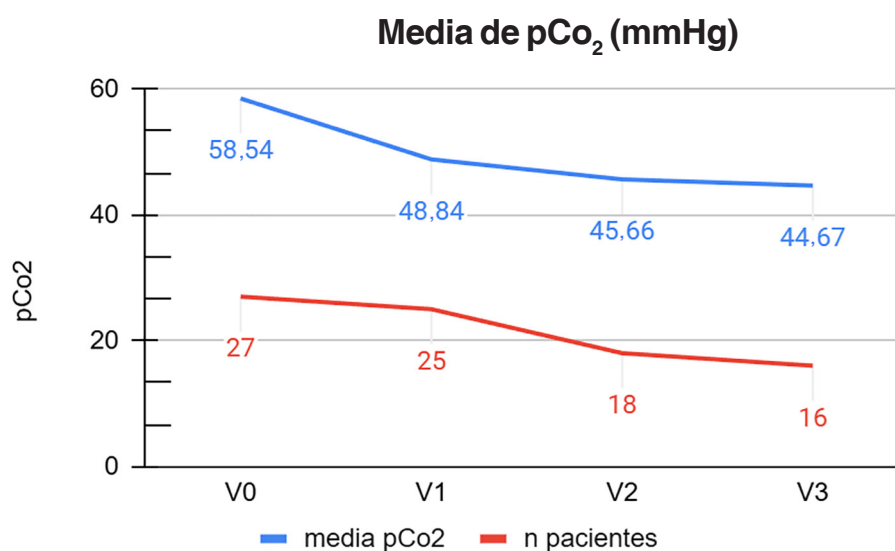
En conocimiento de los autores, es el primer estudio en nuestro país que busca conocer la evolución del nivel de pCO₂ en los pacientes EPOC luego de una exacerbación hipercápica.

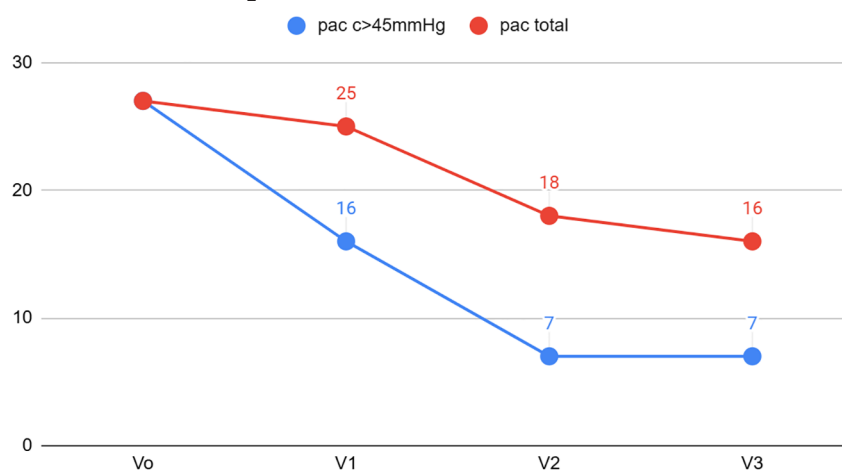
Si bien los mecanismos que explican el desarrollo de hipercapnia no se conocen con exactitud, existe evidencia sobre el peor pronóstico en

	Día 0	Visita 1 (30 d)	Visita 2 (60 d)	Visita 3 (90 d)	Máxima
pCO ₂ > 45	SÍ	NO			Normocapnia temprana
pCO ₂ > 45	SÍ	SÍ	NO		Hipercapnia reversible temp.
pCO ₂ > 45	SÍ	SÍ	SÍ	NO	Hipercapnia reversible tardía
pCO ₂ > 45	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Hipercapnia persistente

TABLA 1. Características basales de la población estudiada

n = 25 en V1	N	%	M	SD
Edad (años)			67,69	8,17
género Masc.	15	55		
Peso (kg)			59,38	23,6
Talla (m)			1,61	0,09
BMI (kg/m ²)			24,7	4,6
FVC (L)			1,93	0,7
FVC%			64,38	17,37
FEV1 (L)			0,81	0,26
FEV1 %			35,83	15,6
FEV1/FVC			45,5	11,89
TBQ activo	16	64		
Ex-TBQ	9	36		
Pacq./año			54,8	28,6
Exacerb. frec.	9	36		
CI + LABA + LAMA	10	40		
OCD	6	24		
VI en intern.	2	7,4		
VNI en intern.	14	51,9		
UTI en intern.	8	29,6		
UTI (días)			1,67	3,15
Sala (días)			9,83	6,77
Días internación total			11,85	7,63
Alta con VNI	8	29,6		
Alta con O ₂	11	40,7		

**Figura 1.** Evolución de la PCO₂ media y número de pacientes según visita de seguimiento

Pacientes con pcO₂>45 mmHg**Figura 2.** Pacientes con hipercapnia (pcO₂ >45 mmHg) según visita de seguimiento**TABLA 2.** Características clínicas, gasométricas y funcionales según la evolución de la hipercapnia

	HP (>45 en V3)	DST	NT (≤45 en V1)	DST	p
Edad (años)	69	11,5	66,22	5,14	NS
pH VO	7,42	0,12	7,41	0,42	NS
pCO ₂ VO	53,97	5,08	54,55	5,12	NS
pO ₂ Vo	64,7	5,77	62,88	14,9	NS
Bic Vo	31,07	4,83	33,37	3,84	NS
d total	13	8,6	12	7,95	NS
Peso (kg)	59,2	16,69	67	19,76	NS
Talla (m)	1,59	0,11	1,59	0,82	NS
IMC (kg/m ²)	23	4,12	26,07	5,39	NS
FVC (L)	2,29	0,91	1,7	0,57	NS
FVC%	73,29	26,03	64,44	9,11	NS
FEV1	0,82	0,33	0,77	0,24	NS
FEV1 %	36,57	23,1	37,56	10,72	NS
FEV1/FVC	40	12,9	50,4	11,98	NS
Paq./año	58	14,9	56	14,8	NS

aquellos pacientes que persisten hipercápnicos en fase estable.⁶ En un estudio de Dreher y cols., se encontró que, entre los pacientes con EPOC estables, el 16% de los estadio GOLD 3 y el 38% de los GOLD 4 desarrollaron hipercapnia.⁷

En nuestro estudio, cerca del 40% de los pacientes que completaron el seguimiento a los 60, y a los 90 días, persistían con pCO₂ > 45 mmHg.

Costello y cols.,⁸ en una cohorte seguida durante 5 años, se definió a 85 pacientes como EPOC posreagudización en tres tipos: pacientes con fallo respiratorio normocápnico (tipo 1), pacientes hipercápnicos al ingreso hospitalario y que luego revierten a la normocapnia (tipo 2.1), y aquellos que persisten hipercápnicos luego del evento agudo (tipo 2.2). La sobrevida fue significativamente peor

en los pacientes tipo 2.2, mientras que los de tipo 1 y tipo 2.1 tuvieron una sobrevida similar. Solamente el 24 % de los pacientes tipo 2.1 progresaron con el tiempo a tipo 2.2.

Según la evidencia actual aquellos pacientes EPOC que presentan hipercapnia en fase estable (la mayoría de los estudios consideran un mes de estabilidad clínica), la utilización de presión positiva no invasiva en domicilio ha demostrado beneficios en términos de sobrevida.^{9,10} En el año 2014, Struik y cols.¹¹ incluyeron 201 pacientes con EPOC exacerbados con $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg (fueron incluidos a las 48 h posteriores a la cesación del soporte ventilatorio) para aleatorizarlos a VNI domiciliaria o tratamiento estándar. A los 12 meses, la rama VNI demostró mejoría significativa en el descenso de la $p\text{CO}_2$, pero no beneficio en sobrevida o reinternación. En el mismo año, Kohnlein y Cols.¹² publican el primer trabajo que demuestra una disminución en la mortalidad a 12 meses en los pacientes con EPOC a los que se les agrega al tratamiento estándar el uso de VNI en el domicilio (12 % vs. 33 %). Los pacientes incluidos en la rama VNI + O_2 presentaban EPOC grave, ambulatorios, sin síntomas respiratorios en las últimas 4 semanas, y con $p\text{CO}_2 > 52$ mmHg.

Posteriormente, Murphy y cols.¹⁰ demostraron mayor tiempo de reinternación o muerte a los 12 meses en el grupo de pacientes asignados a la rama VNI + O_2 (vs. O_2). Se incluyeron pacientes exacerbados con hipercapnia y requerimiento de VNI agudo, con al menos 2 semanas luego de la resolución de la acidosis ($\text{pH} > 7,30$) y que dentro de las 4 semanas de estabilidad clínica persistían con $p\text{CO}_2 > 53$ mmHg. Es interesante destacar que en estos tres estudios mencionados la obesidad mórbida y la apnea del sueño fueron criterios de exclusión.

Asimismo, estos mismos autores,¹³ en un análisis pos-HOC del HOT-HMV trial, demostraron que el 35 % de los pacientes aleatorizados a la rama O_2 tuvieron mejoría de la hipercapnia a las 6 semanas ($p\text{CO}_2 < 53$ mmHg) y mostraron una tendencia a mejores resultados que los pacientes que persistieron hipercápnicos. Poder reconocer al subgrupo de pacientes que evolucionará con hipercapnia es útil para programar el seguimiento y definir con más precisión el tratamiento ventilatorio y modificar el pronóstico a mediano y largo plazo.

En nuestro estudio los pacientes incluidos presentaron una media de $p\text{CO}_2$ al alta de casi

60 mmH₂O la cual prácticamente se normaliza a los 60 días (45,66 mmHg en V2). Asimismo, el grupo de pacientes con hipercapnia persistente no cambió entre la V2 y la V3. Es decir, 60 días luego del alta, fue el tiempo más adecuado para diferenciar hipercapnia persistente de la reversible. También fue el tiempo donde se produjeron más abandonos. Según nuestros resultados a los 30 días dieciséis pacientes persistían con hipercapnia; a los 60 días solamente siete. Esto permite suponer que un 56 % hubiera sido candidato a usar un equipo de VNID a pesar de evolucionar espontáneamente a la normocapnia.

¿Por qué un paciente con EPOC desarrolla hipercapnia? Los mecanismos que explican el desarrollo de la hipercapnia no se conocen con exactitud. Se ha asociado a la presencia de mayores cargas inspiratorias y a menor fuerza/resistencia de los músculos inspiratorios. Las cargas inspiratorias están determinadas en gran parte por el incremento en la resistencia de las vías aéreas, el atrapamiento aéreo y por el aumento en los requerimientos ventilatorios (esto último debido a la mayor demanda energética muscular condicionada por la ventilación con espacio muerto incrementado). En cuanto a la fuerza/resistencia de los músculos, su menor rendimiento se puede vincular a factores nutricionales, efectos neuropáticos, inflamación sistémica, aplanamiento diafragmático (debido a atrapamiento aéreo) y sobrecarga muscular crónica.¹⁴⁻¹⁶ Como respuesta al desbalance entre la carga muscular inspiratoria y la capacidad de respuesta de la bomba ventilatoria, podría existir un *down regulation* del *drive* central respiratorio e hipoventilación con el fin de reducir la demanda energética y prevenir la fatiga muscular.¹⁷⁻¹⁹

De Vito E. describe tres características fisiológicas de la EPOC ligadas a la hipercapnia crónica: 1) el intercambio gaseoso inadecuado (por desigualdad en la relación ventilación/perfusión), 2) obstrucción del flujo aéreo con el consiguiente aumento del trabajo resistivo, hiperinflación y auto-PEEP y 3) la desventaja mecánica del diafragma con pérdida de la capacidad de acortarse, de movilizar un adecuado volumen corriente, posiblemente menor capacidad para generar presión, y, finalmente, menor reserva de los músculos inspiratorios. Todo lo expuesto determina que la manifestación de la hipercapnia está en relación con el balance entre la magnitud de la carga inspiratoria y la fuerza de los músculos inspiratorios.

En vista que la presión esofágica (Pes) y la P0.1 se encuentran elevadas, los centros respiratorios ya se encuentran estimulados. Es decir, estos pacientes «optarian» por la hipoventilación más que por la fatiga de los músculos respiratorios, y su expresión como hipercapnia crónica tendría un propósito homeostático para evitar la fatiga y mantener una respiración más confortable.²⁰ Las variables descritas asociadas a hipercapnia persistente posterior a una agudización son variadas: el bajo valor de FEV1, el antecedente de fallo respiratorio hipercápnico agudo previo,²¹ el valor elevado de pCO₂ al alta, EPOC GOLD D,²² baja pO₂ en reposo, baja ventilación minuto (Ve), alto volumen residual (VR), bajo porcentaje de enfisema en TC tórax, uso de O₂ crónico, baja reserva ventilatoria (Ve/VMM).⁶ En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre las variables utilizadas y la persistencia de hipercapnia a los 90 días.

Es el primer estudio que explora en nuestro país la evolución de estos pacientes que presentan un riesgo aumentado de reinternación y muerte. Se eligieron algunos criterios de exclusión estrictos para disminuir la presencia de confundidores. Como la ausencia de obesidad, que disminuye la probabilidad de presentar trastornos del sueño asociado (a pesar de esto, no se descartó polisomnografía o poligrafía nocturna) o la presencia de nuevos síntomas respiratorios durante el seguimiento (frecuentes en estos pacientes con EPOC grave) que podían alterar la evolución normal de los niveles de pCO₂.

La primera y principal limitación del estudio es el escaso número de pacientes. A pesar de diseñar un estudio multicéntrico en centros con servicio de neumología y disponibilidad de camas de internación, fue difícil aumentar el número de pacientes incluidos en el tiempo determinado.

Una limitación de nuestro estudio, además, fue la ausencia de registro sistemático de pCO₂ antes de la internación, lo que impidió determinar con certeza la presencia de hipercapnia basal en todos los pacientes. No obstante, el objetivo principal fue evaluar la evolución de la pCO₂ posterior al evento de fallo hipercápnico agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://goldcopd.org>
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817-22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509283331301>.
3. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Resp J Aug*. 2017;50:1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
4. Matthews AM, Wysham NG, Xie J, et al. Hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020;7:336-45. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.4.2020.0176>
5. Murray I, Paterson E, Thain G, Currie GP. Outcomes following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:825-6. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.152264>.
6. Chung Y, Garden FL, Marks GB, Vedam H. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11.e002266. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002266>
7. Dreher M, Neuzeret PC, Windisch W. Prevalence of chronic hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease: data from the HomeVent registry. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;14:2377-84. <https://doi.org/10.2147/COPD.S222803>
8. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis *Am J Med* 1997;102:239-44. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00017-X)
9. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
10. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:2177-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>
11. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205126>.
12. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
13. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:2177-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>
14. Suh ES, Murphy PB, Hart N. Home mechanical ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: What next after the HOT-HMV trial? *Respirology*. 2019;24:732-9. <https://doi.org/10.1111/resp.13484>.

15. Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic pulmonary obstructive disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5 pt1):905-12. https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.905
16. McKenzie DK, Allen GM, Butler JE, Gandevia SC. Task failure with lack of diaphragm fatigue during inspiratory resistive loading in human subjects. *J Appl Physiol*. 1997;82:2011-9. <https://doi.org/10.1152/jap-1997.82.6.2011>
17. Burrows B, Saskena FB, Diener CF. Carbon dioxide tension and ventilatory mechanics in chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med*. 1966;65:685-700. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-65-4-685>
18. Ramirez JM, Zuperku EJ, Alheid GF, et al. Respiratory rhythm generation: converging concepts from in vitro in vivo approaches? *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;131:43-56. [https://doi.org/10.1016/S1569-9048\(02\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S1569-9048(02)00036-8)
19. Nattie E. CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol*. 1999;59:299-331. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00008-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00008-8)
20. Neubauer JA, Melton JE, Edelman NH. Modulation of respiration during hypoxia. *J Appl Physiol*. 1990;68:441-51. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.2.441>
21. De Vito EL. Causas de retención de CO₂ en pacientes con neumopatía obstructiva crónica [Causes of CO₂ retention in patients with chronic obstructive lung disease]. *Medicina (B Aires)*. 1993;53:350-6.
22. Dave C, Wharton S, Mukherjee R, Faqihi BM, Stockley RA, Turner AM. Development and Relevance of Hypercapnia in COPD. *Can Respir J*. 2021;2021:6623093. <https://doi.org/10.1155/2021/6623093>
23. Bräunlich J, Turba K, Wirtz H. Reversibility of Hypercapnia after an Acute Exacerbation of COPD. *Respiration*. 2022;101:816-22. <https://doi.org/10.1159/000524845>