



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Carta científica

### Oxigenoterapia. Consideraciones sobre su uso en el enfermo agudo



#### Oxygen Therapy. Considerations Regarding its Use in Acute Ill Patients

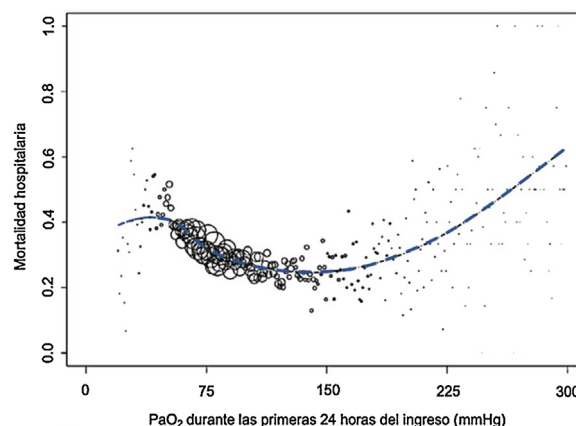
Al Director:

La pandemia por SARS-CoV-2 en la que estamos inmersos es una buena oportunidad para reflexionar sobre el uso de la oxigenoterapia en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda que con frecuencia acompaña a la COVID-19. En una época en la que la evidencia científica filtra toda práctica clínica, es fácil constatar que no hay respaldo para el modo en que, habitualmente, se emplea la oxigenoterapia en el enfermo con insuficiencia respiratoria aguda<sup>1</sup>.

Estudios retrospectivos ya demuestran que el uso excesivo de oxígeno no mejora el pronóstico de los enfermos críticos y que la hiperoxemia se asocia a una mayor mortalidad<sup>2,3</sup>. En los años 70, Douglas et al.<sup>4</sup> comprobaron que la oxigenoterapia a concentraciones elevadas ( $FiO_2 > 0,7$ ) incrementaba la proporción de mezcla venosa pulmonar debido a la aparición de atelectasias de absorción y a la abolición del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica. Otros autores han demostrado que  $FiO_2$  menores (incluso de solo 0,3) pueden provocar las mismas alteraciones en enfermos con enfermedad pulmonar preexistente<sup>5</sup>.

El aporte excesivo de oxígeno puede deteriorar el intercambio gaseoso al incrementar el estrés oxidativo y la inflamación (efecto Lorrain-Smith). En el contexto epidemiológico actual, el estrés oxidativo adquiere aún más relevancia con la descripción del denominado *hyperinflammatory hypercytokinaemia syndrome*, vinculado a la neumonía por SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Dosis excesivas de oxígeno incrementan la producción de especies reactivas de nitrógeno y de oxígeno (RNS, ROS), el reclutamiento y activación de células inflamatorias y la liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 o TNF- $\alpha$ ), lo que conlleva consecuencias locales (daño pulmonar) y a distancia (infección y sepsis, daño tisular y fallo multiorgánico). Aunque estos efectos son muy pronunciados con la administración de  $FiO_2$  elevadas a largo plazo (más allá de 12 a 24 h), la hiperoxemia de menor duración también se asocia con una mayor morbimortalidad<sup>7</sup>. Por tanto, la *praxis* de la hiperoxemia podría representar un marcador indirecto de mal pronóstico en pacientes graves<sup>3</sup>.

Paradójicamente, la hiperoxemia puede reducir el consumo sistémico de oxígeno, como probable consecuencia de la redistribución del flujo sanguíneo para proteger los órganos vitales de los efectos no fisiológicos de las  $FiO_2$  altas (*shunt* funcional). Además, las  $PaO_2$  suprafiológicas promueven la vasoconstricción arteriolar por mecanismos locales, un fenómeno que podría explicar la peor



**Figura 1.** Valores de mortalidad hospitalaria según  $PaO_2$  (mmHg). Los tamaños de los círculos representan el número de pacientes con el mismo valor de  $PaO_2$ . Tomado de De Jonge et al.<sup>2</sup> con autorización.

evolución observada en algunos pacientes con infarto de miocardio, ictus, traumatismo craneoencefálico, paro cardíaco o sepsis, sin olvidar que la hiperoxemia tisular favorece el desarrollo de lesiones en situaciones de isquemia-reperusión<sup>8</sup>.

En definitiva, la hiperoxemia puede ser tan peligrosa como la hipoxemia. Un estudio retrospectivo multicéntrico con 36.307 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) demostró que los valores de la  $PaO_2$  durante las primeras 24 h del ingreso era predictor independiente de mortalidad hospitalaria<sup>2</sup>. La mortalidad relacionada con la  $PaO_2$  adoptaba la forma de U asimétrica con aparente meseta en el extremo de las  $PaO_2$  más bajas, incremento lineal en el lado de la hiperoxemia y nadir de mortalidad para un valor de  $PaO_2$  entre 110 y 150 mmHg (fig. 1).

Expresada como razón estandarizada de mortalidad, la hiperoxemia fue predictora de mortalidad a partir de valores<sup>2</sup> de  $PaO_2 > 125$  mmHg.

Un reciente ensayo clínico, realizado en pacientes con *shock* séptico, hubo de detenerse de forma prematura tras comprobar un exceso de mortalidad hospitalaria en los enfermos hiperoxémicos<sup>9</sup>. La hiperoxemia tampoco parece aportar mayor beneficio tras una parada cardíaca recuperada. Helmerhorst et al.<sup>3</sup> demostraron en un estudio observacional que la mortalidad hospitalaria tras una parada cardiorrespiratoria no fue mayor en pacientes con normoxemia ( $PaO_2$  55-80 mmHg).

La hiperoxemia no beneficia a los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda grave. En un estudio con 2.994 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se analizó qué efecto producía la exposición a un exceso de  $FiO_2$  ( $FiO_2 > 0,5$  cuando el valor de  $PaO_2$  era  $> 80$  mmHg). Se comprobó que, a mayor

exposición acumulada a los 5 días, mayor era la mortalidad, el número de días con ventilación mecánica y la estancia hospitalaria. Además, esta mortalidad afectaba a pacientes con SDRA leve, moderado o grave, lo que suponía que la relación observada entre la mortalidad y la exposición acumulada a  $\text{FiO}_2$  altas era independiente de la gravedad de la enfermedad<sup>10</sup>. Un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado en pacientes con SDRA, ha confirmado que la oxigenoterapia controlada ( $\text{PaO}_2$  55–70 mmHg o  $\text{SpO}_2$  88–92%) no aumentaba la mortalidad a los 28 días<sup>11</sup>.

En enfermos con insuficiencia respiratoria crónica agudizada, las evidencias también respaldan acotar los valores de la  $\text{SpO}_2$ . Plant et al.<sup>12</sup> demostraron que, en pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el uso excesivo de oxigenoterapia se asociaba con acidosis respiratoria y un mayor número de ingresos en UCI. Los autores enfatizaban que la prescripción debería centrarse en alcanzar valores acotados de  $\text{PaO}_2$  y  $\text{SaO}_2$  ( $\text{PaO}_2$  55–75 mmHg;  $\text{SaO}_2$  85–92%). Un ensayo controlado posterior demostró una mayor mortalidad de estos pacientes cuando recibían oxigenoterapia no ajustada a valores de  $\text{SaO}_2$  entre 88 y 92%<sup>13</sup>.

Por tanto, la atención al paciente respiratorio agudo debería centrarse en mejorar la función pulmonar con el uso adecuado de la oxigenoterapia, enfoque que difiere de modo considerable de la práctica habitual.  $\text{FiO}_2$  innecesariamente altas reducen la ventana de oportunidad para introducir un cambio de tratamiento o la posibilidad de aporte adicional de  $\text{FiO}_2$  en caso de progresión del deterioro respiratorio<sup>6</sup>. En pacientes hipoxémicos en situación aguda, una  $\text{SpO}_2$  entre 90 y 94% parece un rango razonable para acomodar sus normales fluctuaciones y suficientemente seguro para evitar daños; además, resulta recomendable la administración de oxigenoterapia con sistemas de alto flujo (por ejemplo, mascarillas Venturi) que permitan regular y asegurar  $\text{FiO}_2$  estables. Se debería olvidar la idea de asegurar un valor mínimo de  $\text{PaO}_2$  para evitar la hipoxia tisular y poner énfasis en fijar un valor máximo de seguridad para evitar su toxicidad sistémica ( $\text{PaO}_2 < 120$  mmHg). En enfermos con insuficiencia respiratoria hiper-cápnica, los rangos de  $\text{SpO}_2$  deberían ser más bajos (88–92%) y considerar el soporte ventilatorio (mejor ventilación mecánica no invasiva) cuando precisen asegurar un mayor transporte de oxígeno (por ejemplo, fallo asociado de otros órganos) o persista la hipercapnia a pesar de  $\text{FiO}_2$  controladas (0,24–0,4). El alto flujo por cánula nasal puede ser una técnica alternativa y complementaria a la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes más graves<sup>14</sup>. En el caso particular de los pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, algunas guías recomiendan una  $\text{FiO}_2$  máxima de 0,28, una práctica que también es aconsejable en el entorno prehospitalario<sup>15</sup>. En ausencia de hipoxemia, debe evitarse el uso de la oxigenoterapia en pacientes con infarto agudo de miocardio, ictus, traumatismo craneoencefálico, tras una parada cardiorrespiratoria y en enfermos con sepsis. En pacientes ingresados en UCI, el uso de protocolos restrictivos de oxigenoterapia (dirigidos a mantener la  $\text{PaO}_2$  dentro del rango fisiológico) ha demostrado que se tolera bien y puede mejorar el pronóstico<sup>9</sup>.

En conclusión, la liberalidad en la prescripción de oxígeno contrasta con las exigencias que hoy en día se precisan para el desarrollo y aprobación de cualquier tratamiento. La implementación de dispositivos de titulación automática del flujo de oxígeno podría mejorar la morbimortalidad y reducir los costes del cuidado, aunque difícilmente sustituirá al control clínico<sup>16</sup>. Mientras tanto, es preciso reforzar la conciencia de que el oxígeno es un fármaco que debe prescribirse para indicaciones definidas en las que los beneficios superen los riesgos, y que se debe especificar la dosis, el sistema de administración, la duración del aporte y el control de la respuesta<sup>17</sup>.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para elaborar este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Thomson AJ, David J, Webb DJ, Maxwell SRJ, Grant IS. Oxygen therapy in acute medical care. The potential dangers of hyperoxia need to be recognized. *BMJ*. 2002;324:1406–7.
2. De Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12:R156. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7150>.
3. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, Abu-Hanna A, de Keizer NF, de Jonge E. Associations of arterial carbon dioxide and arterial oxygen concentrations with hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19:348. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1067-6>.
4. Douglas M, Downs JB, Dannemiller FJ, Hodges MR, Munson ES. Change in pulmonary venous admixture with varying inspired oxygen. *Anesth Analg*. 1976;55:688–95.
5. Downs JB. Has oxygen administration delayed appropriate respiratory care? Fallacies regarding oxygen therapy. *Respir Care*. 2003;48:611–20.
6. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020;56. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03006-2020>, 2003006.
7. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care*. 2015;5:42. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0084-6>.
8. Damiani E, Donati A, Girardis M. Oxygen in the critically ill: Friend or foe? *Curr Opin Anesthesiol*. 2018;31:129–35.
9. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSES2): A two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:180–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30046-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30046-2).
10. Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, Thompson BT, Netzer G, Shanholtz C, et al. Oxygen exposure resulting in arterial oxygen tensions above the protocol goal was associated with worse clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46:517–24. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002886>.
11. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:999–1008. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916431>.
12. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: Implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55:550–4. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.7.550>.
13. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c5462>.
14. Segovia B, Velasco D, Jaureguizar Oriol A, Díaz Lobato S. Combination therapy in patients with acute respiratory failure: High-flow nasal cannula and non-invasive mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:166–7.
15. O'Driscoll BR, LS Howard LS, A G Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 2008;63 Suppl VI. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.102947>, vi1–vi68.
16. Mayoralas-Alises S, Carratalá JM, Díaz-Lobato S. New perspectives in oxygen therapy titration: Is automatic titration the future? *Arch Bronconeumol*. 2019;55:319–27.
17. Dodd ME, Kellet F, Davis A, Simpson JCG, Webb AK, Haworth CS, et al. Audit of oxygen prescribing before and after the introduction of a prescription chart. *BMJ*. 2000;321:864–5.

José Manuel Valencia Gallardo<sup>a,\*</sup>, Jordi Solé Violán<sup>b</sup> y Felipe Rodríguez de Castro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jvalgal@gmail.com](mailto:jvalgal@gmail.com) (J.M. Valencia Gallardo).