

**LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS****Oxigenoterapia en el paciente crítico: lo bueno en grandes cantidades también puede ser nocivo**

**Artículo original:** Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy. JAMA. 2017;316(15):1583–9. ([PubMed](#)) ([HTML](#))

Rubio Sánchez B, Paz Martín D, Aliño Piña M, Pintado Varas C.

Complejo Hospitalario de Toledo.

**Resumen**

La historia del oxígeno como agente terapéutico para los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas refleja su doble papel, tanto como molécula esencial en apoyo de la vida como un oxidante agresivo de otras moléculas. El objetivo de este trabajo fue determinar si la aplicación de un protocolo de oxigenoterapia conservadora para mantener la PaO<sub>2</sub> dentro de los límites fisiológicos podría mejorar los resultados en pacientes críticos ingresados en UCI.

**Introducción**

Tal y como se utiliza en medicina clínica, la palabra “oxígeno” es un término incorrecto, dado que en realidad denota oxígeno elemental. Con la palabra “oxígeno” que empleamos los médicos, nos referimos al dióxígeno “O<sub>2</sub>”, la forma molecular estable del oxígeno elemental (1).



La historia del oxígeno como agente terapéutico para los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas refleja su doble papel, tanto como molécula esencial en apoyo de la vida como un oxidante agresivo de otras moléculas que puede resultar en la degradación de los tejidos biológicos.

La dualidad de ayudar a los pacientes con hipoxia y al mismo tiempo causar potencialmente lesión pulmonar ha complicado la voluntad de los clínicos de aplicar la terapia de oxígeno a largo plazo en la práctica clínica (1).

La hipoxemia aguda ocurre con frecuencia en los pacientes hospitalizados y generalmente se contrarresta con la administración de oxígeno suplementario en el gas inspirado. Aunque esta estrategia está constantemente respaldada en las guías de manejo en el paciente crítico, no se proporcionan valores objetivo explícitos para la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) ni para las saturaciones arteriales de oxihemoglobina (SatO<sub>2</sub>). La falta de un exquisito manejo en la administración de oxígeno puede exponer a los pacientes innecesariamente a hiperoxia, dando lugar a posibles daños iatrogénicos. En humanos, la toxicidad pulmonar directa es, quizá, la consecuencia más conocida de la hiperoxia, con fibrosis intersticial, atelectasia y traqueobronquitis. A nivel

sistémico, la hiperoxia induce vasoconstricción periférica y aumenta la producción de radicales libres de oxígeno.

A pesar de conocerse el daño potencial inducido por la hiperoxia, tanto las pautas de tratamiento como el comportamiento clínico estándar promueven la administración rápida y no controlada de oxigenoterapia de alto flujo y concentración a pacientes enfermos, alcanzando habitualmente valores supranormales de PaO<sub>2</sub>. Recientes estudios observacionales ponen de manifiesto que los pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) a menudo se manejan con un exceso de FiO<sub>2</sub> y se mantienen hiperoxigenados durante períodos sustanciales de tiempo. Aunque parece racional una estrategia de oxigenoterapia controlada, tiene que ser validada en la práctica clínica en términos de seguridad, eficacia y aplicabilidad.



El objetivo de este trabajo fue determinar si la aplicación de un protocolo de oxigenoterapia conservadora para mantener la PaO<sub>2</sub> dentro de los límites fisiológicos podría mejorar los resultados en pacientes críticos ingresados en UCI.

## Material y Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, abierto, de dos grupos paralelos, realizado en la

UCI del Hospital Universitario de Módena (Italia), publicado en la revista JAMA por Girardis et al en octubre del año 2016.

Los autores compararon en dos grupos paralelos la oxigenoterapia controlada (PaO<sub>2</sub> de 70-100 mmHg o una SatO<sub>2</sub> de 94-98%) frente a la oxigenoterapia habitual, que consistía en administrar oxígeno suplementario a una FiO<sub>2</sub> de 0,4 o superior según fuese necesario, con el objetivo de conseguir una SatO<sub>2</sub> de 97-100% con una PaO<sub>2</sub> de hasta 150 mm Hg.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que se consideraban susceptibles de permanecer en la UCI durante al menos 72 horas. Se excluyeron pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado-grave debido a las diferencias en la administración estándar de oxígeno en los pacientes.

Se utilizó un formulario electrónico para recopilar las variables. Se incluyeron datos demográficos, tipo de paciente (médico o quirúrgico), comorbilidades, gravedad de la enfermedad medido por la escala Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II), infecciones documentadas, insuficiencia respiratoria, cardiovascular, renales y hepática, definidas como una puntuación  $\geq 3$  para el órgano correspondiente en la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

El objetivo primario fue conocer la mortalidad en UCI de cualquier causa en el subgrupo de pacientes que permanecieron en la UCI al menos 72 horas después de la aleatorización.



## Resultados

Se encontraron resultados que favorecían al grupo de oxigenoterapia conservadora. En la población de intención de tratar modificada, hubo 25 muertes (11,6%) en los 216 pacientes del grupo de oxigenoterapia conservadora y 44 muertes (20,2%) entre los 218 pacientes del grupo de oxigenoterapia convencional, con una reducción absoluta del riesgo (RAR) estadísticamente significativa del 8,6% (IC95% 1,7 – 15%  $p= 0,01$ ) para el resultado primario de la mortalidad en la UCI. Los autores encontraron resultados similares para un resultado secundario de la mortalidad hospitalaria, con una RAR del 9,9% (IC95% 1,3 – 18,2%  $p= 0,03$ ).

Además, la administración conservadora de oxígeno se asoció a disminución de infecciones (bacteriemia) (RAR 5% con IC95% 0-9%,  $p= 0,049$ ), y menor tasa de episodios de shock (RAR 6,8% con IC95% 2-12%,  $p= 0,006$ ).

Los pacientes asignados al grupo conservador mostraron un aumento en las horas libres de ventilación mecánica en comparación con los asignados al grupo convencional, para quienes la hiperoxia pudo haber exacerbado una lesión pulmonar preexistente o dificultado la recuperación (RAR 24% con IC95% 0- 46%,  $p= 0,02$ ).

## Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado unicéntrico de pacientes críticos, la oxigenoterapia conservadora se asoció con mejores resultados en comparación con la administración convencional de oxígeno. Se observó una reducción absoluta del riesgo de mortalidad en UCI del 8,6% en el grupo de oxigenoterapia conservadora.

Hasta ahora, este es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa el efecto de una oxigenoterapia conservadora sobre la mortalidad en comparación con una oxigenoterapia estándar, y los datos revelan una mayor mortalidad observada en pacientes expuestos a una PaO<sub>2</sub> media mayor o igual a 107 mm Hg durante la estancia en UCI.

Varios estudios observacionales ya habían demostrado previamente una asociación entre la hiperoxia arterial y el aumento de la mortalidad en pacientes críticos (3). Un estudio prospectivo reciente antes-después en pacientes conectados a ventilación mecánica demostró que una oxigenoterapia conservadora era factible, segura y asociada con una tendencia hacia una menor tasa de disfunción orgánica no respiratoria y mayor reducción de los niveles de lactato (4).

En el presente trabajo, la oxigenoterapia conservadora se relaciona con menor tasa de infecciones, en su mayoría bacteremia, y menor tasa de episodios de shock, hallazgos que pueden ser explicados por los posibles efectos perjudiciales de la hiperoxia en el sistema inmune innato. In vitro, la exposición a niveles altos de oxígeno (FiO<sub>2</sub>  $\geq 80\%$ ) a corto plazo atenúa la producción de citoquinas por los leucocitos e induce cambios estructurales dentro de los macrófagos alveolares, con una reducción

significativa de su actividad antimicrobiana y una marcada reducción en la producción de citoquinas inflamatorias en respuesta a la estimulación. La toxicidad pulmonar inducida por hiperoxia conduce a cambios histopatológicos similares a los observados en el SDRA y la lesión pulmonar inducida por el respirador.

Sin embargo, estos resultados provocadores exigen un escrutinio detallado en varios aspectos. Es probable que hasta cierto punto, este ensayo haya sobrestimado el verdadero efecto de la oxigenoterapia conservadora por varias razones:

1. Se trata de un estudio realizado en un único centro, lo que podría limitar la validez externa de los resultados.

2. En mayo de 2012, un terremoto causó importantes daños en el hospital, con una evacuación temporal de la UCI y una reducción del 25% de las camas del hospital, con la consiguiente reducción en la tasa de inclusión de pacientes (3-4/mes). El estudio se detuvo de forma prematura tras la inclusión de 480 de los 660 pacientes planificados, debido a la dificultad en el reclutamiento de los pacientes, pero también después de los resultados positivos de un análisis intermedio no definido a priori. A pesar de que la decisión de interrupción del estudio fue apoyada por un revisor estadístico y delegados del comité de ética, la finalización precoz de estudios en base a los resultados positivos de análisis intermedios aumenta la posibilidad de sobreestimación del efecto.

3. Hubo desequilibrios básicos entre los grupos en el momento de la asignación al azar, incluyendo la edad, la gravedad de la enfermedad y los fracasos de órganos, lo que favoreció al grupo conservador de oxígeno (2).

4. Los investigadores diseñaron su análisis primario utilizando lo que describen como un enfoque de intención de tratar (ITT) modificado: analizar a los pacientes según el grupo al que fueron asignados aleatoriamente, pero excluyendo a los pacientes que no permanecieron en la UCI por lo menos 72 horas, a los que no se les realizó al menos una gasometría de control diaria o que revocaron el consentimiento informado. Este análisis ITT modificado no es equivalente a un análisis ITT, ya que excluye a los pacientes basándose en sucesos posteriores a la aleatorización y es extremadamente problemático porque la intervención puede influir en quién se incluye en el análisis primario, y esto típicamente conduce a sobreestimación del efecto (2).

En el presente trabajo se aprecian una serie de limitaciones; se trata de un estudio abierto, unicéntrico y con necesidad de detención temprana por baja tasa de inclusión debido a la dificultad a la hora de reclutar pacientes.

## Conclusión

Los autores concluyen que entre pacientes críticos con una estancia en la UCI de mayor o igual a 72 horas, el protocolo de oxigenoterapia conservadora frente a la oxigenoterapia convencional resultó en una menor mortalidad en la UCI. Sin embargo, reconocen que estos hallazgos preliminares se basaron en la finalización temprana no planificada del ensayo, y se necesita un ensayo multicéntrico más grande para evaluar el beneficio potencial de esta oxigenoterapia conservadora en pacientes críticos.

## Bibliografía

1. Heffner JE. The Story of Oxygen. In: Respiratory care. 2013. p. 18–31. ([PubMed](#)) ([Abstract](#)) ([PDF](#))
2. Ferguson ND. Oxygen in the ICU Too Much of a Good Thing? 2017; 316 (15): 2016–7. ([PubMed](#))
3. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014;18(6):711. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([HTML2](#)) ([PDF](#))
4. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M et al.

Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. Crit Care Med. 2014;42(6):1414-1422. ([PubMed](#))

---

### Correspondencia al autor

Beatriz Rubio Sánchez  
[btriz.rubio@gmail.com](mailto:btriz.rubio@gmail.com)  
Servicio de Anestesiología y Reanimación.  
Complejo Hospitalario de Toledo.

---

[Publicado en AnestesiaR el 24 de mayo de 2017](#)