Objetivo de PO₂ arterial de acuerdo con la patología subyacente: mini-revisión de los datos disponibles en pacientes ventilados mecánicamente

Julien Demiselle^a Enrico Calzia^b Clair Hartmann^c David Alexander Christian Messerer^{b, c}
Pierre Asfar^d Peter Radermacher^b Thomas Datzmann^b

^aService de Médecine Intensive – Réanimation, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Estrasburgo Cedex, Francia;

^bInstitut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum, Ulm, Alemania;

^cKlinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Ulm, Alemania; ^dService de Médecine Intensive Réanimation et Médecine Hyperbare, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers Cedex 9, Francia

Palabras clave

Hiperox(em)ia · Choque traumático-hemorrágico shock ·
Choque séptico · Resucitación cardiopulmonar · Herida cerebral
traumática · Herida cerebral isquémica · Sangrado intracerebral ·
Hemorragia subaracnoide aguda · Infección en sitio quirúrgico

Resumen

Actualmente se discute si la *hiperoxia* – es decir, la ventilación con altas concentraciones de O₂ inspirado (F_IO₂) – y la *hiperoxemia* resultante – o sea, la existencia de tensiones arteriales de O₂ (PaO₂) suprafiológicas – tienen utilidad durante el manejo agudo del choque circulatorio. Este concepto se basa en la evidencia experimental de que la hiperoxemia podría contribuir a compensar el desbalance entre la provisión y los requerimientos de O₂. Sin embargo, a pesar de que aún es una práctica común, su uso se ve limitado debido a la posible toxicidad del oxígeno debido a una mayor formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente bajo condiciones de isquemia/reperfusión. Varios estudios han reportado que existe una relación con forma de U entre la PaO₂ y la mortalidad/morbilidad en pacientes en la UCI. Es interesante que estos estudios, retrospectivos en su mayor parte, encontraron que la mortalidad más baja coincide con una PaO₂ ~150 mmHg durante las primeras 24 h de estancia en la UCI; es decir, con niveles

suprafisiológicos. La mayoría de los análisis retrospectivos de gran escala publicados recientemente estudiaron poblaciones generales en UCI, pero existen diferencias significativas de acuerdo con la patología subyacente estudiada, así como si se trata de pacientes bajo tratamiento médico o quirúrgico. Por tanto, hasta donde lo permiten los datos publicados, nos centramos en la necesidad de ventilación mecánica, y en la distinción entre la ausencia o la presencia de choque circulatorio. No parece haber un objetivo ideal de PaO₂, excepto que debe evitarse la exposición prolongada (>24 h) a la hipoxemia (PaO₂ < 55–60 mmHg) o a tensiones suprafiológicas (PaO₂ >100 mmHg). Por otra parte, la necesidad de ventilación mecánica, la ausencia o presencia de choque circulatorio y la etiología de la disoxia tisular – es decir, si se debe principalmente a un transporte macro- o microcirculatorio de O₂ deficiente o a alteraciones en la utilización celular del O₂ – pueden determinar si algún grado de hiperoxia tiene efectos colaterales nocivos.

© 2021 Demiselle, Calzia, Hartmann, Messerer, Asfar, Radermacher, Datzmann

Antecedentes

El oxígeno (O_2) no solamente es el único aceptor final de electrones en la cadena respiratoria, sino una de las moléculas más fuertemente oxidantes [1, 2]. Aproximadamente 1–3% del consumo mitocondrial de O_2 se dirige a la producción de «especies reactivas de oxígeno» (ROS); es decir, mientras más ATP se produce, más ROS se generan [3, 4]. La formación de ROS se relaciona directamente con la concentración de O_2 [5], de manera que la *hiperoxia* (es decir, la respiración de concentraciones de O_2 inspirado $F_{IO_2} > 0.21$) y la resultante *hiperoxemia* (es decir, valores de PO_2 arterial > 100 mmHg) conducen a un incremento en la formación de ROS, dependiente de la dosis [6, 7]. Cabe señalar en este contexto que la definición de hiperox(em)ia puede variar también: mientras algunos autores emplean un valor umbral de PaO_2 igual a 150 mmHg [8, 9], otros definen como hiperox(em)ia valores de $PaO_2 \geq 300$ mmHg [10, 11, 12, 13, 14]. La formación exacerbada de ROS producto de concentraciones aumentadas de O_2 es particularmente pronunciada durante la isquemia/reperfusión (I/R) y la hipoxia/reoxigenación [5]. No obstante, la dicotomía señalada para el O_2 también es válida para la formación de ROS, en el sentido de que, a pesar de su potencial tóxico, los ROS son actores esenciales en los sistemas de defensa del huésped y como moléculas de señalización [15].

En concordancia con la potencial toxicidad de un aumento en la formación de ROS como producto de la administración suplementaria de O_2 , un metaanálisis con más de 16,000 pacientes concluyó previamente que los pacientes con oxigenación «liberal» (definida como una mediana/rango de saturación de hemoglobina- O_2 [SpO_2] de 96/94–99%, medida por oximetría transcutánea de pulso) «mostraron un riesgo aumentado de ... mortalidad, dependiente de la dosis», aunque no encontraron «diferencias significativas en la discapacidad, neumonía nosocomial ni la duración de la estancia hospitalaria» [16]. Si bien proporcionan datos robustos sobre una población general de UCI de gran tamaño, solamente en 8 de 25 estudios analizados en esta revisión sistemática se incluyeron pacientes sujetos a ventilación mecánica. Más aún, el impacto putativo de la presencia o ausencia de choque circulatorio no se discutió en absoluto. Finalmente, debido a la escasez de literatura disponible, tampoco fue posible ofrecer una evaluación concluyente de algunas enfermedades que normalmente requieren tratamiento en la UCI, como el traumatismo y hemorragia cerebral, o la lesión cerebral traumática [16]. Sin embargo, con base en este metaanálisis, un panel de expertos concluyó con una «enérgica recomendación» de evitar valores de $SpO_2 > 96\%$ cuando se administre terapia de O_2 suplementaria a pacientes hospitalarios y prehospitales. Se excluyó explícitamente a pacientes no-complicados y con cirugía electiva, porque el panel de expertos no había revisado la cuestión de la hiperoxia perioperatoria ni la infección en el sitio quirúrgico, respectivamente [17].

Por otro lado, más recientemente, en una población de pacientes en la UCI con ventilación mecánica, un objetivo de oxigenación «conservador» (definido como un valor de $SpO_2 < 97\%$) no produjo beneficios sobre otro grupo con oxigenación «usual» [18], e in-

cluso se sugirió que «podría preferirse la terapia con oxígeno en niveles usuales (liberales)» en el subgrupo de pacientes con sepsis [19]. Por tanto, dada la relación con forma de U entre la mortalidad/morbilidad y el valor de PaO_2 [20], esta mini-revisión discutirá las preguntas: i) si existe un valor «ideal» de PaO_2 para pacientes en UCI, y en particular, ii) considerando que existe, si puede ser diferente según la patología subyacente. Solamente discutiremos los datos clínicos disponibles, puesto que la vasta mayoría de modelos experimentales no pueden abordar la atención en UCI estándar, lo que necesariamente limita su valor traslacional. Adicionalmente, hasta donde los datos reportados lo permitan, nos centraremos en los datos de pacientes ventilados mecánicamente vs. pacientes con respiración espontánea. Finalmente, trataremos de evaluar el posible impacto de la presencia o ausencia de choque circulatorio, un padecimiento en el que «la administración de oxígeno debe iniciarse inmediatamente, para aumentar el suministro de oxígeno» [21]. Esta revisión discutirá los estudios clínicos pertinentes en poblaciones generales en la UCI y en el departamento de emergencias (DE), con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), sepsis y choque séptico, traumatismo y hemorragia, lesión cerebral, resucitación cardiopulmonar (RCP) y manejo poscardiaco, además de hiperoxia perioperatoria. Por último, se abordará el papel de la medición de SpO_2 vs. PaO_2 para monitorear los niveles de oxigenación.

Población general en la UCI y el departamento de emergencias (DE)

En un análisis multicéntrico retrospectivo de pacientes con una estancia en la UCI > 24 h se encontró que la «dosis de hiperoxemia» – definida como la integral con respecto al tiempo de la PaO_2 suprafisiológica (> 100 mmHg) – se asoció con una mayor mortalidad en pacientes en la UCI. Sin embargo, es interesante señalar que no pudo establecerse una relación de dosis-respuesta [22]. En concordancia con estos hallazgos, un análisis retrospectivo en más de 25,000 pacientes con ventilación mecánica en UCI encontró que la proporción de tiempo que el paciente pasó con $95 \leq SpO_2 \leq 99\%$ se asoció con un menor riesgo de mortalidad, mientras que tanto una $SpO_2 \leq 94$ como $= 100\%$ coincidieron con una mortalidad mayor [23]. De manera similar, un estudio observacional donde se analizaron grandes bases de datos de UCI con un total de 35,287 pacientes identificó que $94 \leq SpO_2 \leq 98\%$ es el intervalo óptimo con respecto a la supervivencia [24]. De hecho, el poner como meta este intervalo – es decir, una terapia con oxígeno «conservadora» ($PaO_2 = 70$ – 100 mmHg o $SpO_2 = 94$ – 98%) contra el tratamiento «estándar» ($PaO_2 \leq 150$ mmHg o $SpO_2 \leq 98\%$) – en una población general en la UCI de 434 pacientes con una estancia esperada ≥ 72 h, se había asociado previamente con una reducción significativa en la mortalidad (11.6 vs. 20.2%), en la ocurrencia de shock *de novo* (3.7 vs. 10.6%), en la insuficiencia hepática (1.9 vs. 6.4%) y en la bacteriemia (1.9 vs. 6.4%). No obstante, aunque originalmente se había planeado una muestra de 660 pacientes, el estudio se interrumpió antes de término por dificultades en la captación de pacientes, luego de incluir a 480 [25].

Adicionalmente, sólo 2/3 de los pacientes requirieron ventilación mecánica, y solamente 30% de los pacientes presentaron shock a la inclusión [25].

Sin embargo, otro estudio retrospectivo en un solo centro, con pacientes sujetos a ventilación mecánica en la UCI por 7 días no mostró asociación alguna entre la mortalidad hospitalaria y una $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg ponderada por tiempo [26]. Otros autores han reportado mortalidad mínima en una población general en UCI con una PaO_2 media ≈ 120 –150 mmHg durante el total de su estancia en la UCI, mientras que la exposición a una $\text{PaO}_2 > 200$ mmHg se asoció, de hecho, con una mayor mortalidad [27].

Un estudio observacional, de cohorte, analizó el resultado clínico en pacientes expuestos a hiperoxia en el DE. El estudio incluyó a 688 de un total de 3,525 pacientes con ventilación mecánica en el DE, todos ellos normóxicos ($60 \leq \text{PaO}_2 \leq 120$ mmHg) el día 1 de su estancia en la UCI. Mientras la normoxia estaba presente en 50.9% de los pacientes, se observó hiperoxia en el DE, definida como una $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg, en 43.6%. La mortalidad hospitalaria al día 28 fue mayor en pacientes con hiperoxia en el DE (29.7%) que en pacientes con normoxia en el DE (19.4%) [28]. Como hallazgo interesante, las curvas de supervivencia en pacientes con hiperoxia y normoxia en el DE, respectivamente, se cortaron en el día 4–5 de estancia hospitalaria, es decir, varios días después de reiniciarse la normoxia.

En conclusión, en poblaciones generales en UCI y DE, los datos clínicos disponibles no sugieren hasta ahora que haya un objetivo ideal de PaO_2 , excepto que debe evitarse una exposición prolongada (>24 h) a la hipoxemia o a niveles suprafisiológicos de oxígeno ($\text{PaO}_2 > 100$ mmHg).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)

El estándar de atención actual para pacientes con ARDS recomienda establecer un objetivo para la oxigenación arterial definido por $\text{PaO}_2 = 65$ –75 mmHg y/o una saturación arterial de hemoglobina O_2 (SaO_2) = 90–95%, respectivamente [29]. En un análisis secundario de 2,005 pacientes en el estudio LUNG SAFE, Madotto et al. reportaron una incidencia de «hiperoxemia» ($\text{PaO}_2 > 100$ mmHg) en el día 1 o «hiperoxemia sostenida» (es decir, en los días 1 y 2) en 30 y 12% de los pacientes, respectivamente. En 66% de estos pacientes hiperoxémicos estuvo presente el «uso de O_2 en exceso» – o sea, una concentración de O_2 inspirado $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2 \geq 0.6$ y una $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg. Los autores concluyeron que, a pesar de encontrarse presente con frecuencia, la hiperoxemia era sólo transitoria en la mayoría de los casos. Sin embargo, ni la hiperoxemia ni el uso de O_2 en exceso tuvieron efecto alguno en el desenlace clínico de los pacientes [30].

El ensayo LOCO2 [31] comparó la terapia con « O_2 conservador» por 7 días (PaO_2 objetivo = 55–70 mmHg y/o SaO_2 , determinada por oximetría de pulso [SpO_2] = 88–92%) con una sección bajo terapia con « O_2 liberal» (PaO_2 objetivo = 90–105 mmHg y/o $\text{SpO}_2 \geq 96\%$). Aunque los pacientes en la sección de O_2 liberal mostraron valores de PaO_2 significativamente más altos que aquellos en el grupo conservador, sin traslape de consideración entre los grupos,

cerca de la mitad de los pacientes en el grupo de O_2 conservador presentaron valores más allá del umbral superior objetivo de 70 mmHg. No obstante, durante los 7 días de observación, el grupo con O_2 conservador requirió ventilación menos controlada, niveles menores de PEEP, y menor necesidad de posición en decúbito prono. En contraste, la frecuencia cardíaca fue más alta en este grupo. Sin embargo, la estrategia de O_2 conservador no aumentó la supervivencia a los 28 días, y el ensayo se detuvo prematuramente por preocupaciones de seguridad tras reclutar a 205 pacientes: al día 28, 34 de 99 pacientes (34%) en el grupo conservador y 27 de 102 pacientes (26.5%) en el grupo de O_2 liberal, respectivamente, habían muerto. Al día 90, la mortalidad fue incluso significativamente mayor en el grupo conservador (44 de 99 pacientes [44%]) que en la sección con O_2 liberal (31 de 102 pacientes [30%]) [31].

Finalmente, en un total de 2,928 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, el ensayo ICU-ROX más reciente comparó un objetivo de oxigenación «más bajo» ($\text{PaO}_2 \approx 60$ mmHg) vs. uno «más alto» ($\text{PaO}_2 \approx 90$ mmHg) hasta 90 días después de la aleatorización [32]. Más de la mitad de los pacientes requirieron ventilación mecánica o soporte vasopresor (58 y 54%, respectivamente). Es interesante señalar que, en ambos grupos de estudio, la mediana/rango intercuartílico de los valores de PaO_2 fueron ligeramente más altos que los niveles objetivo (71/67–77 vs. 93/87–99 mmHg, respectivamente). No se observó diferencia alguna con respecto a la mortalidad ni la morbilidad entre ambos grupos de intervención.

En conclusión, en pacientes con ARDS, los datos clínicos disponibles hasta ahora no sugieren que haya un objetivo ideal de PaO_2 , excepto evitar la exposición prolongada (>24 h) a la hipoxemia, en particular con respecto a las secuelas neuropsicológicas de largo plazo [33, 34] y también a la oxigenación suprafisiológica ($\text{PaO}_2 > 100$ mmHg).

Sepsis y choque séptico

La hiperoxemia se asocia con vasoconstricción sistémica; es decir, teóricamente puede contrarrestar la hipotensión arterial relacionada con la vasodilatación [5], y tiene potencial antibacteriano [35]. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de 141 pacientes (de un total de 503 pacientes reclutados) con neumonía asociada con el ventilador (VAP), el número de días con hiperoxemia (definida por una $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) fue un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de VAP, lo que contradice las supuestas propiedades antibióticas de la terapia. Cabe notar, sin embargo, que estos pacientes también mostraron otros factores de riesgo para la VAP, como el uso más prolongado de inhibidores de bomba de protones, mayor incidencia de choque circulatorio, mayor número de transfusiones o concentrado de glóbulos rojos, y sedación más frecuente [36].

El ensayo HYPER2S, prospectivo, aleatorizado y controlado [37], comparó la terapia estándar y la ventilación mecánica con 100% de O_2 durante las primeras 24 h después del diagnóstico de choque séptico. A pesar de un puntaje de SOFA menor al día 7, el ensayo

se detuvo prematuramente debido a la mayor mortalidad en la sección de tratamiento en los días 28 y 90 (43 vs. 36 y 48 vs. 42%, respectivamente). Debido al fin prematuro del ensayo, este aumento en la mortalidad no alcanzó significación estadística ($p = 0.12$ y 0.16 , respectivamente) [37]. El efecto perjudicial de la hiperoxia se reflejó asimismo en la incidencia más alta de eventos adversos serios (85 vs. 76%, $p = 0.02$), en particular de debilidad adquirida en la UCI (11 vs. 6%, $p = 0.06$). Es digno de atención que un análisis post hoc siguiendo los criterios Sepsis-3 mostró que el incremento en la mortalidad relacionado con la hiperoxia al día 28 sólo se observó en pacientes con hiperlactatemia >2 mmol/L (57% vs. 44%, $p = 0.054$), mientras que no estuvo presente en pacientes con lactatemia normal 25 vs. 23%, $p = 0.68$) [38]. Este hallazgo sugiere que el incremento putativo en la disponibilidad tisular de O_2 relacionado con la hiperoxemia podría haber llevado a un exceso en la producción de ROS y al consecuente daño oxidativo debido a una extracción de O_2 celular deficiente, inducida por la sepsis.

El objetivo «conservador» de oxigenación mencionado anteriormente en el estudio ICU-ROX tampoco dio beneficios a pacientes con sepsis: un análisis post hoc de los 251 pacientes que cumplieron estos criterios no mostró diferencias intergrupales estadísticamente significativas con respecto a una oxigenación «usual». Incluso, estimados puntuales de los efectos del tratamiento favorecieron el último de manera consistente [19]. Así pues, en pacientes con sepsis/choque séptico no parece haber un objetivo ideal de PaO_2 excepto evitar la exposición prolongada (>24 h) a la hipoxemia o a la oxigenación suprafisiológica ($PaO_2 >100$ mmHg).

Traumatismo y hemorragia

La reducción en la capacidad de transporte de O_2 relacionada con la pérdida de sangre y la caída en el gasto cardíaco por traumatismo y hemorragia da lugar a una deuda tisular de O_2 , cuya rápida compensación determinará el desenlace clínico [39]. Hay evidencia experimental de que, durante la hemorragia, el incremento en la PaO_2 relacionado con la hiperoxia puede mejorar la disponibilidad tisular y microcirculatoria de O_2 [40]. Por otra parte, la ventilación pulmonar protectora con una $F_{IO_2} = 1.0$ incluso atenuó la disfunción orgánica en experimentos de largo plazo con animales grandes resucitados [41, 42]. No obstante, los datos clínicos son ambiguos. En 471 pacientes consecutivos con ventilación mecánica con una mediana de 29 en el puntaje de lesión (ISS), Russell et al. reportaron que no hubo asociación entre la mortalidad y la PaO_2 máxima en las primeras 24 h. Esto fue cierto tanto en el análisis global como en el subgrupo con traumatismo craneal ($n = 266$) [43].

Más recientemente, Baekgaard et al. reportaron 5,912 pacientes del registro francés de traumatismos (mediana de ISS de 16), 32% de los cuales presentaron lesión cerebral traumática (TBI). El análisis univariado mostró una mortalidad más alta (12 vs. 9%, $p < 0.0001$) en pacientes con hiperoxemia, definida por una $PaO_2 >150$ mmHg a la admisión (43% de la población). Sin embargo, el puntaje de propensión, pareado por género, edad, frecuencia cardíaca

y presión arterial sistólica prehospitalarias, temperatura, concentración arterial de hemoglobina y lactato, uso de ventilación mecánica, presencia de cerebro traumático, puntaje inicial en la Escala de Coma de Glasgow (GCS), clase de salud física de la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos $>I$ y la presencia de choque hemorrágico, arrojó exactamente el resultado opuesto; es decir, la hiperoxemia se asoció con una mortalidad aún menor [8]. Más recientemente, un extenso análisis retrospectivo de los datos, pareado por propensión, de un total de 864,340 pacientes con traumatismo (mediana de ISS = 9) investigó la posible asociación entre la administración suplementaria de O_2 en el DE y la mortalidad hospitalaria y el desarrollo de ARDS. En las tres categorías de pacientes, predefinidas de acuerdo con los valores de $SpO_2 <94\%$, $94 \leq SpO_2 \leq 97\%$ y $SpO_2 >97\%$, respectivamente, el O_2 suplementario se asoció con una razón de momios significativamente más alta para la mortalidad y para la incidencia de ARDS, sin importar la presencia o ausencia de TBI [44]. Desgraciadamente, los autores no ofrecieron información sobre la presencia de choque circulatorio ni la necesidad de ventilación mecánica. Finalmente, un análisis post hoc de la Investigación Enfocada en el Resultado en el Cuidado de Emergencia en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (FORECAST) en 240 pacientes con ISS ≥ 16 estudió el impacto de la hiperoxemia durante la resucitación (definida como una $PaO_2 \geq 300$ mmHg a la llegada al hospital o 3 h después de la llegada). Los resultados resaltaron la importancia de la necesidad de ventilación mecánica y de la presencia/ausencia de choque circulatorio: la hiperoxemia se asoció con una estancia prolongada en la UCI en pacientes no-intubados en el DE, mientras que no hubo efecto en pacientes ventilados mecánicamente [45]. Cabe mencionar que las características iniciales sin ajuste no solamente mostraron una mayor proporción de pacientes ventilados mecánicamente, sino también un puntaje GCS significativamente menor (6 vs. 14), así como un requerimiento de craneotomía y de transfusión de hemoderivados más frecuente en el grupo hiperoxémico [45].

En consecuencia, a pesar de que es una práctica común en el cuidado diario, en particular en pacientes con pérdida de sangre pronunciada, hasta ahora no existe un objetivo específico para la PaO_2 .

Lesión cerebral traumática

Dos afirmaciones opuestas («... La experiencia clínica emergente demuestra que la hiperoxia es segura y benéfica para el cerebro ...» [46] y «... La hiperoxia puede asociarse con una mayor mortalidad en pacientes con ... lesión cerebral traumática ...» [47]) iluminan la discusión sobre el impacto de valores suprafisiológicos de PaO_2 en pacientes con lesión cerebral traumática (TBI) durante la última década. Esta controversia persiste en los resultados de tres estudios clínicos: en 193 pacientes con TBI (40% con politraumatismo) con un puntaje de GCS de 4 ± 2 , Asher et al. reportaron que valores máximos de $250 < PaO_2 < 450$ mmHg durante las primeras 72 h se asociaron con un mejor resultado [48]. En contraste, Rincon et al. reportó en 1,212 pacientes con TBI venti-

lados mecánicamente (57% con un puntaje de GCS < 8) que una $\text{PaO}_2 \geq 300$ mmHg durante las primeras 24 h aumentó significativamente la mortalidad en comparación con $60 \leq \text{PaO}_2 < 300$ mmHg (33% vs. 23%) [13]. Finalmente, Raj et al., estudiando a 1,116 pacientes con TBI de moderada a grave (GCS 3–12), concluyó que una $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg dentro de las primeras 24 h de admisión a la UCI no tenía valor predictivo para la mortalidad a 6 meses [49].

Teóricamente, la hiperoxemia puede tener efectos benéficos durante el manejo agudo de la TBI, como resultado de la vasoconstricción mencionada anteriormente, que permitiría reducir la presión intracraneal sin comprometer la oxigenación tisular. Este efecto potencialmente benéfico se ha demostrado en pacientes con TBI grave ($n = 42$, puntaje GCS medio = 5.7) bajo tratamiento combinado de oxígeno hiperbárico (HBO) y normobárico (NBO). En última instancia, esta estrategia no sólo redujo significativamente la mortalidad, sino que mejoró el resultado neurológico a los 6 meses posteriores a la lesión, según la Escala Extendida de Resultados de Glasgow (GOSE) [50].

En el contexto del incremento en la capacidad de transporte de O_2 vinculado con la hiperoxemia que se discutió anteriormente, la hiperoxemia puede ser particularmente importante cuando la TBI se presenta con hemorragia. Sin embargo, los datos disponibles de los dos estudios clínicos prospectivos existentes son contradictorios: Taher et al. comparó los efectos de 6 h de $\text{F}_1\text{O}_2 = 0.8$ y 0.5 poco después de la lesión en 68 pacientes con TBI ventilados mecánicamente, con un puntaje de GCS de 4 ± 2 , y demostró una tendencia hacia un mejor resultado neurológico a los 6 meses [51]. Sin embargo, no es fácil generalizar estos hallazgos, porque se excluyeron pacientes con comorbilidad crónica, > 65 años y, en particular, con hipotensión arterial.

El ensayo BRAINOXY [52] investigó el efecto de una $\text{F}_1\text{O}_2 = 0.7$ vs. 0.4 en 62 pacientes con TBI (tanto TBI aislada como en el contexto de un politraumatismo) durante el tiempo de ventilación mecánica (hasta 14 días). Como se esperaba, la mayor F_1O_2 se asoció con niveles casi duplicados de PaO_2 durante el periodo de observación, pero no hubo diferencias intergrupales para los marcadores de estrés oxidativo, inflamación, daño neurológico o complicaciones pulmonares [52].

Diversos estudios retrospectivos, de gran escala, produjeron resultados contradictorios: O'Briain et al. reportaron en >24,000 pacientes con TBI mecánicamente ventilados que la hiperoxemia (en incrementos categóricos de PaO_2 hasta >500 mmHg) durante las primeras 24 h en la UCI no afectó la mortalidad, sin importar el puntaje de GCS a la admisión [53]. En contraste, un análisis post hoc de 417 de los 1,213 pacientes del Ensayo de Tratamiento de Lesión Cerebral Citicolina (COBRIT) mostró que un valor de $150 < \text{PaO}_2 < 250$ mmHg (que los autores llaman hiperoxemia «leve») durante las primeras 24 h después de la lesión se asoció con una mortalidad significativamente menor y, en particular, con un mejor puntaje de GOSE y mejores resultados funcionales y cognitivos a largo plazo [9]. Este efecto posiblemente benéfico también quedó sugerido por un estudio retrospectivo en 115 pacientes con TBI grave, que evaluó la posible relación entre la PaO_2 y el metabo-

lismo cerebral, así como la autorregulación de presión-flujo usando microdialisis cerebral y el índice de reactividad a la presión, respectivamente. Los autores concluyeron que una PaO_2 «por encima de 90 mmHg o más podría mejorar el metabolismo energético oxidativo cerebral y la autorregulación de la presión, particularmente en casos de provisión limitada de sustratos energéticos en la fase temprana de la TBI...». No obstante, no hubo una relación significativa entre la PaO_2 y el desenlace clínico, según el puntaje de GOSE [54].

En conclusión, parece claro que la hiperoxemia debe evitarse después de una lesión cerebral aguda producto de la isquemia [13], así como en el sangrado subaracnoide [55] o intracerebral: debido a las propiedades vasoconstrictoras del O_2 [5], hay un riesgo resultante de isquemia cerebral diferida inducida por el vasoespasmo [56, 57]. Dados los resultados discutibles reportados para la TBI, como se mencionó antes, el conocimiento actual de un posible objetivo ideal para la PaO_2 en estos pacientes queda mejor representado por las afirmaciones – con respecto a las posibles propiedades neuroprotectoras de la hiperox(em)ia – de que «probablemente hay un margen estrecho de dosis efectiva, y el beneficio podría estar limitado al tejido en riesgo ...» [58], y la conclusión de que es «... necesario identificar las estrategias óptimas de administración de O_2 sin exacerbar ... el estrés oxidativo o la lesión ...» [59].

Resucitación cardiopulmonar (RCP) y manejo poscardiaco

La RCP representa una lesión de I/R que involucra todo el cuerpo; claramente, deben diferenciarse dos fases de la RCP: el periodo de resucitación cardiopulmonar activa y la fase post-resucitación, que se inicia tras el retorno de la circulación espontánea (ROSC). Por razones obvias, los estudios sobre el impacto de la hiperox(em)ia durante la primera fase son escasas, dada la práctica común de dar ventilación con 100% O_2 durante la RCP, pero los datos disponibles sugieren que hay una incidencia exitosa «dependiente de la dosis» de ROSC con valores incrementales de PaO_2 [60, 61].

La fase post-resucitación se investigó ampliamente durante la década anterior. Dos estudios retrospectivos, de gran escala, en Australia y los Estados Unidos que incluyeron 6,326 y 12,108 pacientes, respectivamente, encontraron impactos opuestos de la oxigenación arterial en el resultado después de un paro cardiaco. En el estudio estadounidense [10], la hiperoxemia ($\text{PaO}_2 \geq 300$ mmHg durante las primeras 24 horas en la UCI después de la ROSC) se asoció con un incremento significativo, relacionado con la dosis, en la mortalidad y con un empeoramiento en el resultado neurológico por cada 100 mmHg de incremento en la PaO_2 [62]. En contraste, en el estudio australiano, no tuvo «una asociación robusta o reproducible consistentemente con la mortalidad» [11]. Otros autores han reportado efectos similares de la hiperoxemia, definida por una $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg, en análisis retrospectivos en un total de 1,448 pacientes [14, 63, 64, 65]. Vale la pena observar que uno de estos estudios concluyó que el «... intervalo de PaO_2 óptimo para un resultado neurológico favorable ...» podría ser $70 < \text{PaO}_2 < 240$ mmHg [64]. Adicionalmente, en otro estudio, una «hiperoxia moderada» ($101 < \text{PaO}_2 < 299$ mmHg, de acuerdo con

la definición de los autores) incluso se asoció con una mejor función orgánica a las 24 h en la UCI [66], al igual que en la población general en la UCI, discutida previamente, observándose un mínimo en la mortalidad cuando la $\text{PaO}_2 \approx 150\text{--}200$ mmHg.

Los datos más recientes mantienen el conflicto en los resultados: en un estudio observacional prospectivo en 280 pacientes, Roberts et al. [67] concluyeron que una $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg durante las primeras 6 h después de la ROSC se asoció independientemente con la muerte y una mala función neurológica. Adicionalmente, cada hora adicional de hiperoxemia se asoció con un incremento de 3% en el riesgo de un mal desenlace. En contraste, un estudio post hoc del ensayo Manejo de la Temperatura Objetivo (TTM), que incluyó 939 pacientes después de un paro cardíaco ocurrido fuera del hospital, no encontró relación significativa entre la hiperoxemia (definida como una $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg) durante las primeras 37 h de ROSC y un mal resultado neurológico a los 6 meses [68]. Finalmente, otro análisis post hoc del estudio ICU-ROX, mencionado anteriormente, que incluyó 161 pacientes con «sospecha de encefalopatía hipóxica-isquémica» después de un paro cardíaco, un subgrupo preespecificado y definido antes de la aleatorización, no mostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de muerte o en los resultados neurológicos desfavorables al día 180 [69]. Este hallazgo contrasta con el análisis de la puntuación del GOSE completo, que había sugerido un beneficio del tratamiento «conservador con oxígeno» y mostró una mortalidad significativamente más baja al día 180 en el análisis sin ajustes [18].

De nuevo, como ya se había sugerido para el ARDS, la sepsis y el choque séptico, no parece haber una PaO_2 objetivo ideal para la ROSC después de RCP.

Hiperoxia perioperatoria

A pesar de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud desde 2016 [70] y de los Centros para el Control de Enfermedades en los EE. UU. en 2017 [71], la cuestión sobre si hay o no evidencias para el uso de hiperoxia perioperatoria para reducir las infecciones en el sitio quirúrgico sigue siendo tema de debate. En concordancia con estudios previos [72, 73], el metaanálisis más reciente en 17 ensayos controlados y aleatorizados (RCT), que incluyeron a 7,817 pacientes, identificó una señal débil (razón de momios 0.80, intervalo de confianza 0.64–0.99) a favor de la hiperoxia perioperatoria en pacientes bajo anestesia general con intubación endotraqueal [74]. No se encontró efecto alguno en el análisis global. Otros autores toman esta conclusión con cautela [75] o incluso no pudieron confirmar este resultado cuando el análisis «... se restringió a estudios con bajo sesgo objetivo o identificado por el investigador, aunque dichos análisis no tenían tanta potencia» [76]. Más aún, cabe expresar varias inquietudes por estas recomendaciones. La mayoría de los ensayos que investigan el impacto putativo de la hiperoxia perioperatoria en la infección en el sitio quirúrgico compararon una $\text{F}_1\text{O}_2 = 80\%$ con una $\text{F}_1\text{O}_2 = 30\%$, que produciría una $\text{PaO}_2 \approx 350\text{--}400$ mmHg vs. una $\text{PaO}_2 \approx 120\text{--}150$ mmHg, respectivamente, en pacientes sin enfermedades

cardiopulmonares graves, agudas o crónicas. Sin embargo, al menos algunas observaciones reportaron que en la práctica diaria es frecuente usar una $\text{F}_1\text{O}_2 \approx 40\text{--}60\%$ [77, 78]. Finalmente, aun si está presente, cualquier beneficio de la hiperoxia perioperatoria en la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico debe sopesarse con el riesgo potencial, como complicaciones pulmonares o cardiovasculares, así como cáncer nuevo o recurrente [79, 80, 81, 82, 83]. De hecho, el mayor estudio disponible en este contexto, en casi 74,000 pacientes, mostró un aumento dependiente de la dosis en las complicaciones respiratorias postoperatorias graves, y en última instancia, en la mortalidad a 30 días, ligado con incrementos intraoperatorios en la F_1O_2 (F_1O_2 mediana = 0.3, = 0.41, = 0.52, = 0.58 y = 0.79, respectivamente) [84].

Por tanto, a pesar de que un artículo de revisión reciente conjeturó «... que la evidencia actual favorece la hiperoxia en pacientes quirúrgicos adultos, intubados, en estado no-crítico ...» [85], la hiperoxia perioperatoria (e incluso la posible mejoría en las defensas del huésped resultado de una mayor formación de ROS [86]) sigue siendo una cuestión abierta, porque el «bueno», el «malo» y el «feo» [87] de su uso aún no se comprenden del todo.

Medición de SpO_2 vs. PaO_2 para monitorear la oxigenación

Como se describió con detalle anteriormente, hasta ahora no hay un objetivo ideal de PaO_2 para enfermos en estado crítico, sin importar la etiología subyacente. Por tanto, debe evitarse tanto la hiperoxemia (es decir, valores suprafisiológicos de PaO_2) como la hipoxemia (es decir, $\text{PaO}_2 < 55\text{--}60$ mmHg); esta última es aún más importante de evitar debido a sus consecuencias a corto y largo plazo. Para la práctica diaria, esto plantea la cuestión de si la SpO_2 es un sustituto adecuado de la PaO_2 . La hiperoxemia y la hipoxemia pueden definirse como valores de $\text{PaO}_2 > 100$ y $< 55\text{--}60$ mmHg, respectivamente. Sin embargo, debido a la forma sigmoide de la curva de disociación hemoglobina- O_2 y su dependencia del pH, la PCO_2 , la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato eritrocitario, la relación $\text{PaO}_2\text{--SaO}_2$ puede variar. Más aún, con frecuencia, los dispositivos para medir la SpO_2 no pueden tomar en cuenta los niveles aumentados de meta- o carboxi(-CO)hemoglobina o la interferencia de la ictericia, porque las mediciones se basan en solamente dos longitudes de onda. Por tanto, aun con lecturas normales de SpO_2 de 94% no puede excluirse la hipoxemia con una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg [88]. Esto es particularmente importante en los pacientes más graves, cuando deben emplearse fármacos vasoactivos [89, 90]. Para evitar el riesgo de hipoxemia, y tomar en consideración tanto las potenciales discrepancias entre SpO_2 y SaO_2 como los datos discutidos anteriormente, fijar como objetivo una lectura de $95 \leq \text{SpO}_2 \leq 98\%$ parece razonablemente seguro cuando no es posible medir la PaO_2 o la SaO_2 .

Conclusión

Varios autores reportan que existe una relación con forma de U entre la PaO_2 y la mortalidad/morbilidad en pacientes en la UCI.

Es interesante señalar que estos estudios, principalmente retrospectivos, encontraron que la menor mortalidad se observó cuando $\text{PaO}_2 \sim 150$ mmHg. Sin embargo, tales valores suprafisiológicos de PaO_2 no pueden recomendarse en general, puesto que la ausencia o presencia de choque circulatorio o la etiología de la disoxia tisular – o sea, si se debe principalmente a un transporte deficiente de O_2 (macro- o microcirculatorio) o a alteraciones en la utilización celular de O_2 – pueden determinar si algún nivel suprafisiológico de PaO_2 es realmente benéfico o si causa efectos colaterales nocivos.

Conflicto de interés

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Información sobre licencias

Julien Demiselle, Enrico Calzia, Clair Hartmann, David Alexander Christian Messerer, Pierre Asfar, Peter Radermacher, Thomas Datzmann: Target arterial PO_2 according to the underlying pathology: a mini-review of the available data in mechanically ventilated patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Jun 2;11(1):88 (DOI: 10.1186/s13613-021-00872-y). © 2021 Los Autores (traducción; agradecimientos, contribuciones de los autores, financiamiento, disponibilidad de datos y materiales, aprobación del comité de ética y consentimiento para participar, consentimiento para publicación, nota del editor abreviadas), protegido por CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>).

Referencias

Las referencias están disponibles en www.karger.com/Article/Fulltext/000519761.