



RIESGOS DE LA HIPEROXIA

Grado en Medicina

Presentado por:

D. LUIS ARRONDO MÍNGUEZ

Tutorizado por:

Dr. DAVID PESTAÑA LAGUNAS

Alcalá de Henares, a 24 de mayo de 2022

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

RIESGOS DE LA HIPEROXIA

RISKS OF HYPEROXIA

LUIS ARRONDO MÍNGUEZ

Palabras clave: *hiperoxia, mortalidad, oxigenoterapia, riesgos, toxicidad.*

Key words: *hyperoxia, mortality, oxygen therapy, risks, toxicity.*

ÍNDICE

- *RESUMEN*
- *GLOSARIO*
- *INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS*
- *MATERIAL Y MÉTODOS*
- *RESULTADOS*
 - I. APLICACIONES CLÍNICAS*
 - II. FISIOPATOLOGÍA*
 - III. RIESGOS DE LA HIPEROXIA*
- *DISCUSIÓN*
- *CONCLUSIONES*
- *BIBLIOGRAFÍA*
- *AGRADECIMIENTOS*

RESUMEN

La oxigenoterapia suplementaria es una técnica sumamente empleada hoy en día que forma parte del tratamiento de muchas patologías. Sin embargo, su uso resulta controvertido si se abusa de ella. Esta revisión sistemática intenta aclarar qué es la hiperoxia y cuáles son sus riesgos. Además de exponer sus aplicaciones clínicas en la actualidad, se revisan los mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar en el organismo a causa de esta. Por último, se exponen los riesgos de la hiperoxia y su implicación clínica en diferentes subgrupos de pacientes: críticos, aquellos con infarto agudo de miocardio, aquellos con accidente cerebrovascular agudo y aquellos con síndrome de distrés respiratorio agudo. Los resultados encontrados en esta revisión sistemática fueron que, en ausencia de hipoxemia, la oxigenoterapia suplementaria no disminuyó la mortalidad en estos subgrupos de pacientes. Además, se evidenció que una oxigenoterapia más conservadora mejoró la supervivencia en algunos de los subgrupos estudiados comparada con una oxigenoterapia más liberal. Por tanto, en el momento actual no está justificada la administración de oxígeno suplementario en pacientes sin hipoxemia.

ABSTRACT

Nowadays, the oxygen therapy is an extremely used technique which plays a role in the treatment of a considerable number of diseases. However, its use proves to be controversial if this therapy is abused. This systematic review attempts to clarify what hyperoxia is and its risks. Apart from exposing its medical uses at present, the physiopathological mechanisms occurred in the body are reviewed. Finally, risks of hyperoxia are exposed as well as their impact on several subsets of patients: critically ill patients, patients with acute myocardial infarction, patients with acute stroke and patients with acute respiratory distress syndrome. The results found in this systematic review are that, in the absence of hypoxemia, mortality in these subsets of patients was not reduced with oxygen therapy. Besides, an improvement in survival was found in some subsets of patients with a conservative therapy compared to a liberal therapy. Thus, administration of oxygen therapy in nonhypoxemic patients is not justified at this time.

GLOSARIO

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo	O ₂ : Oxígeno
ATP: Adenosín trifosfato	PaCO ₂ : Presión parcial de dióxido de carbono
CaO ₂ : Contenido arterial de oxígeno	PAO ₂ : Presión alveolar de oxígeno
CK: creatin kinasa	PaO ₂ : Presión arterial de oxígeno
CO: Monóxido de carbono	PAP: Presión arterial pulmonar
CO ₂ : Dióxido de carbono	Patm: Presión atmosférica
CvO ₂ : Contenido venoso de oxígeno	PH ₂ O: Presión parcial de agua
DO ₂ : Transporte global de oxígeno	RCT: Ensayos clínicos aleatorizados
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RQ: Cociente entre el CO ₂ producido y el O ₂ consumido
FC: Frecuencia cardiaca	ROS: Especies reactivas de oxígeno
FCS: Flujo sanguíneo cerebral	RM: Resonancia magnética
FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno	RVS: Resistencias vasculares periféricas
F _R : Frecuencia respiratoria	SaO ₂ : Saturación de oxígeno
GC: Gasto cardiaco	SCACEST: Síndrome coronario con elevación del ST
Hb: Hemoglobina	SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto
HBO: Terapia con oxígeno hiperbárico	UCI: Unidad de cuidados intensivos
IAM: Infarto agudo de miocardio	V _A : Ventilación alveolar
IPAVA: Anastomosis arteriovenosas intrapulmonares	V _D : Espacio muerto anatómico
JCR: Journal citation reports	V _{O2} : Consumo global de oxígeno
MCAv: Velocidad de la arteria cerebral media	V _{O2max} : Consumo total global de oxígeno
N: Tamaño de la muestra	V _T : Volumen corriente
NBO: Terapia con oxígeno normobárico	

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El oxígeno (O_2) es un gas imprescindible para nuestra vida. Sin embargo, también es el principal causante del envejecimiento y muerte celular. El empleo de oxígeno suplementario como tratamiento médico forma parte de la práctica clínica de muchos profesionales hoy en día. Algo que parecemos olvidar es que no está exento de riesgos.

Para poder acercarnos al concepto de hiperoxia y sus potenciales riesgos, primero es necesario conocer de una manera más detallada qué es el oxígeno y cómo actúa en nuestro cuerpo. El origen del oxígeno se remonta a millones de años atrás. Concretamente hace 2.300-2.400 millones años atrás tuvo lugar la Gran Oxidación gracias a la cual hubo un aumento significativo del oxígeno atmosférico. Este evento allanó el camino para el desarrollo de la evolución animal y por ende humana.

El mecanismo responsable de este proceso es la fotosíntesis oxigénica llevada a cabo por los fotótrofos oxigénicos, entre los que debemos destacar las cianobacterias. Se sabe que las cianobacterias fueron el principal grupo implicado en la fotosíntesis oxigénica alcanzando un nivel superior de complejidad con respecto al resto de organismos. La segunda Gran Oxidación (Evento de Oxigenación Neoproterozoico) hace aproximadamente 600-800 millones de años incrementó la concentración atmosférica de oxígeno hasta tal punto que alcanzó un nivel parecido al que encontramos actualmente en la atmósfera.

Por tanto, no debemos olvidar cómo surgió la aparición del oxígeno tal y como lo conocemos hoy en día ¹.

Todos los organismos aeróbicos usan el oxígeno molecular para generar la energía química útil para la vida. Esta energía es fruto del metabolismo oxidativo y se obtiene a través del adenosín trifosfato (ATP) ². La hidrólisis de este ATP proporciona la energía necesaria para que se lleven a cabo muchos de los procesos esenciales en las células y los organismos. Algunos de esos procesos son: señalización intracelular, síntesis de DNA y RNA, señalización sináptica, señalización purinérgica, transporte activo de sustancias y contracción muscular, entre otros ³.

Por tanto, el oxígeno juega un papel fundamental en la evolución de la vida compleja en la Tierra por la simetría bioquímica entre la fotosíntesis oxigénica y la respiración aeróbica ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$). El oxígeno es capaz de mantener la homeostasis gracias a algunas de sus propiedades: tiene mucha disponibilidad, puede difundir fácilmente a través de membranas biológicas y se puede unir a proteínas hemo (hemoglobina y citocromos).

Sin embargo, la combustión del oxígeno para generar energía también produce especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS son un arma de doble filo ya que tienen efectos beneficiosos (mecanismos regulatorios y defensivos, desarrollo fetal) y perjudiciales (daño oxidativo de lípidos y proteínas, mutaciones del DNA y activación de factores de muerte celular). Si hay sobreproducción de estas ROS se produce el denominado estrés oxidativo. Este estrés oxidativo es un proceso nocivo que produce daños en las estructuras celulares como membranas, lípidos, proteínas y DNA. Para evitar que esto pase es necesario un equilibrio continuo entre la producción de ROS y de antioxidantes ².

Este oxígeno necesario para mantener la homeostasis se obtiene mediante la respiración. Para conocer la cantidad de oxígeno que incorporamos del aire se utiliza la ecuación alveolar gracias a la cual podemos saber la presión alveolar de oxígeno (PAO_2). La ecuación se rige por la siguiente fórmula:

$$\text{PAO}_2 = (\text{Patm} - \text{PH}_2\text{O}) \text{FiO}_2 - \text{PaCO}_2/\text{RQ}$$

La Patm es la presión atmosférica (a nivel del mar es de 760 mmHg); la PH_2O es la presión parcial de agua (aproximadamente 45 mmHg); la FiO_2 es la fracción inspirada de oxígeno (a nivel del mar es de 0,21). La PaCO_2 es la presión parcial de dióxido de carbono en el alveolo (en condiciones normales es de 35-45 mmHg); el RQ es el cociente respiratorio (cociente entre el CO_2 producido y el O_2 consumido). Este cociente varía según la dieta y el metabolismo. Es diferente para carbohidratos, grasas y proteínas, pero el valor medio para humanos se estima en 0,82 ⁴.

Por tanto, a nivel del mar la PAO_2 es:

$$\text{PAO}_2 = (760 - 47) 0,21 - 40/0,8 = 99,7 \text{ mmHg}$$

Las 3 variables de la ecuación son la presión atmosférica, la FiO_2 y la $PaCO_2$. Según la variación de alguno de estos tres parámetros se pueden explicar los fenómenos fisiopatológicos.

La función de la ecuación alveolar nos permite poder calcular el gradiente alveolo-arterial. Este gradiente describe la eficiencia general con la que los pulmones incorporan el oxígeno procedente del gas alveolar a la sangre arterial:

$$\text{Gradiente } O_2 \text{ A-a: } PAO_2 - PaO_2$$

En esta ecuación la presión parcial de oxígeno (PaO_2) la obtenemos de una gasometría arterial. También existe otra forma más básica aunque más inexacta para estimar el gradiente A-a: $(\text{Edad} + 10)/4$.

Sin embargo, la ecuación alveolar tiene algunas limitaciones, especialmente en situaciones donde tenemos presiones atmosféricas y FiO_2 bajas. Es decir, en contextos de aclimatación a grandes alturas, acidosis graves e intoxicación por CO la fisiología puede cambiar haciendo que la ecuación alveolar sea poco fiable ⁴.

Para saber qué ocurre con el oxígeno una vez lo incorporamos al organismo, es necesario conocer todos los pasos desde la respiración hasta su uso celular en las mitocondrias.

- Incorporación a los pulmones
- Capacidad transportadora de la sangre
- Suministro global de pulmones a tejidos
- Distribución regional de la liberación de oxígeno
- Difusión del capilar a la célula
- Uso celular del oxígeno

La incorporación del O_2 a los pulmones acaba de ser descrita. Aun así, para comprender todo este proceso también conviene recordar que la ventilación alveolar (V_A) depende de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Esta V_A es primordial para mantener la PAO_2 y eliminar el CO_2 . La V_A /minuto se define por la siguiente fórmula: $V_A = F_R (V_T$

– V_D). Aquí, F_R es la frecuencia respiratoria (entre 12-20 respiraciones/minuto sería normal); V_T es el volumen corriente (unos 600 ml sería lo normal) y V_D es el espacio muerto anatómico (unos 150 ml). Esta V_A afecta al oxígeno de manera que si existe hipoventilación alveolar habría una caída de la PaO_2 y PAO_2 así como un incremento de la $PaCO_2$ ⁵.

En cuanto a los pasos siguientes, sabemos que la mayoría del oxígeno en sangre se transporta unida a la hemoglobina (Hb) y tan solo un 2% aproximadamente se encuentra disuelto en el plasma. La función principal de la circulación central es la de transportar el oxígeno de los pulmones a los tejidos periféricos con un flujo que satisfaga el consumo total de oxígeno. En condiciones de reposo el transporte global de O_2 (DO_2) es más que suficiente para cumplir las demandas tisulares del metabolismo aeróbico. El DO_2 se define como el producto entre el gasto cardiaco (GC) y el contenido arterial de O_2 (CaO_2).

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

A su vez, el CaO_2 resulta de la siguiente ecuación:

$$CaO_2 = Hb \times 1,36 \times (SaO_2/100) + PaO_2 \times 0,003$$

De esta ecuación tenemos que decir que 1,36 es el volumen de oxígeno transportado por 1 gramo de hemoglobina saturada al 100% y $PaO_2 \times 0,003$ es el oxígeno disuelto en 100 ml de plasma.

Con estos conceptos mencionados, podemos entender qué mecanismo tiene lugar si alguna de las variables falla en el transporte global de oxígeno a los tejidos. Por ejemplo, si el GC es bajo se denominará hipoxia tisular por estancamiento. Si lo que falla es la Hb sería una hipoxia anémica y si lo que no funciona correctamente es la incorporación del O_2 a la sangre se llamaría hipoxia hipóxica ⁵.

Tras el paso de la sangre oxigenada por los tejidos la saturación del oxígeno en sangre venosa varía ampliamente en función de los órganos. Por ejemplo, la saturación venosa en el hígado es del 30-40% mientras que en el riñón es del 80%. Esta variación en el gradiente refleja tanto el transporte de oxígeno a estos tejidos como su demanda metabólica ⁵.

Por último, el consumo global de oxígeno se puede calcular conociendo el gasto cardiaco y los contenidos arteriales y venoso de oxígeno (Método de Fick): $V_{O_2} = GC \times (CaO_2 - CvO_2)$. La proporción de oxígeno extraído se define como la cantidad de oxígeno consumido respecto al transportado (V_{O_2}/D_{O_2}). En condiciones normales esta razón es de un 25% aproximadamente. Por tanto, si la demanda metabólica de oxígeno aumenta o la oferta disminuye, la proporción de oxígeno extraído de la sangre aumenta para mantener el metabolismo aeróbico del tejido. Sin embargo, una vez que alcanzamos el máximo de oxígeno extraído (60-70%), cualquier aumento de demanda o disminución de oferta conducirá a una hipoxia tisular. De la misma manera, si la oferta de oxígeno aumenta sin que las necesidades aumenten, se producirá hiperoxia tisular con los consiguientes riesgos potenciales. De ahí la importancia de no excedernos en la administración de oxígeno suplementario sin saber si existe aumento de la demanda tisular de oxígeno ⁵.

El motivo de la elección de este tema para mi Trabajo de Fin de Grado es la controversia que existe acerca del uso excesivo del oxígeno en la prevención o el tratamiento de diversas patologías. Uno de los principales objetivos del Trabajo de Fin de Grado es valorar cuáles son las posibles consecuencias clínicas de la hiperoxia en diferentes subgrupos de pacientes.

En este Trabajo de Fin de Grado quiero exponer cuáles son los riesgos asociados a la hiperoxia implicados en el tratamiento con oxigenoterapia. Quiero abordar desde una perspectiva crítica cuáles son los límites a partir de los cuales los ya conocidos beneficios del oxígeno pasan a ser perjudiciales o dejan de ser beneficiosos para el paciente.

Por último, me gustaría incidir en la repercusión de la hiperoxia en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, y si se ha podido emplear una alternativa más efectiva desde el punto de vista de Anestesiología y Reanimación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el Trabajo de Fin de Grado, he elaborado una revisión bibliográfica de documentos de revistas científicas que tratan de la hiperoxia y los principales riesgos que conlleva el exceso de oxígeno en nuestro organismo.

En cuanto a las fuentes de información empleadas, se encontrarían bases de datos como PubMed, Scopus, SciELO, ResearchGate o Cochrane, destacando PubMed como la más importante. A partir de estas fuentes ha sido posible extraer la información y no ha sido necesario recurrir a otros tipos de fuentes como como sitios web, organizaciones o sitios web.

Para llevar a cabo la búsqueda de artículos en las diferentes bases de datos, he seguido varias estrategias para alcanzar los documentos deseados. En primer lugar, he seleccionado algunas palabras clave relacionadas con el tema en cuestión para después introducirlas en la barra de búsqueda de las bases de datos: “hyperoxia”, “effects of hyperoxia”, “mortality”, “oxygen therapy”, “toxicity” o “critically ill”. Además, he aplicado el recurso de los operadores booleanos para conectar los conceptos clave como “AND”, “OR” y “NOT”: “hyperoxia” AND “mortality”, “oxygen therapy” AND “critically ill”, “hyperoxia” NOT “animals”, “risks” AND “hyperoxia” OR “hiperoxemia”.

Otro de los filtros aplicados es el de “title” para que las bases de datos nos muestren los documentos con la palabra clave incluida en su título. Aparte de todo esto, para acotar la búsqueda de información intenté recoger los artículos publicados en los últimos 5 años con el objetivo de obtener la información lo más reciente posible. Sin embargo, esto no fue posible ya que hay varias líneas de investigación que llevan más de 5 años sin desarrollarse.

Por lo tanto, prioricé incluir información a prescindir de ella aunque fuera menos reciente debido a su interés para el conocimiento. De esta manera eliminé el filtro de antigüedad de 5 años de los artículos buscados debido a la gran limitación de información que me suponía para la realización del TFGM.

Una vez realizada la búsqueda de información, procedí a la selección de los estudios más apropiados para el Trabajo de Fin de Grado. Para efectuar dicha tarea, empleé algunos criterios de cribado mediante los cuales incluir o, en su defecto, excluir los artículos previamente investigados.

En lo referente a los criterios de inclusión, tuve en cuenta los siguientes a la hora de seleccionar los artículos. El primero, aunque pueda parecer obvio, consistía en que el artículo guardase verdadera relación con el tema de nuestro Trabajo de Fin de Grado. Es decir, aunque incluyera palabras clave en su título de nuestro trabajo podía no sernos útil la información contenida en el artículo. Por tanto, antes de nada fue imprescindible discernir si la publicación era relevante desde el punto de vista de nuestra revisión. Por ello, se valoró si el artículo abordaba variables como: aplicaciones clínicas de la hiperoxia, fisiopatología, eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares, pacientes UCI... Este criterio estaba sujeto a la valoración personal una vez analizado el artículo.

Otro criterio de inclusión era el diseño metodológico de los estudios, donde le di más importancia a los ensayos clínicos aleatorizados (RCT) y a los metaanálisis. Sin embargo, si no hubiera RCT o metaanálisis en algún área del conocimiento que queremos investigar, hubo que recurrir a los estudios observacionales, priorizando los de cohortes y, dentro de estos, los prospectivos sobre los retrospectivos. El último criterio de inclusión iba a ser, como mencionamos previamente, el criterio temporal seleccionando las publicaciones más recientes. Sin embargo, como esto no siempre era posible se dio prioridad a la relevancia del estudio por encima de su fecha de publicación.

En cuanto a los criterios de exclusión, el primero de ellos para no seleccionar estudios fue la variable que investiga el estudio. Es decir, debido a la extensa variedad de aspectos que abarca la hiperoxia, descarté estudios que no tratasen sobre diferencias en la mortalidad o resultados clínicamente relevantes para nuestra revisión. Además, hubo que descartar los estudios realizados en animales por no ser muy fiable la extrapolación de resultados a los humanos. Otro criterio para no incluir los estudios es el tamaño de la muestra (N): estudios con una N muy pequeña no son lo suficientemente representativos como para tenerlos en cuenta de la misma manera que estudios con N más grandes, dependiendo de la variable a analizar. Así, no tuve en cuenta estudios con menos de 100 pacientes

incluidos en el ensayo. Por último, tuve en cuenta el factor de impacto del artículo mediante la herramienta JCR.

Para finalizar este apartado, queda hablar de la extracción de los datos a partir de los artículos seleccionados. Una vez concluí el cribado de los artículos, procedí a crear un documento en el que estructurar los apartados del Trabajo de Fin de Grado. Tras eso, comencé a leerlos uno por uno de manera que pudiera obtener la idea principal sobre la que trata cada artículo. Siguiendo un riguroso orden, fui reflejando en cada subapartado los resultados principales y las conclusiones más relevantes a las que llega cada estudio para facilitar la tarea posterior de redacción. Una vez finalizada la lectura de todos los artículos y extraída su idea más importante, me dispuse a redactar todos esos aspectos fundamentales de manera que tuviesen una conexión entre ellos resultando a su vez coherente y congruente para su correcta comprensión.

RESULTADOS

I. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA HIPEROXIA

El uso de oxígeno suplementario en un contexto clínico tiene muchas aplicaciones que han demostrado ser efectivas. Sin embargo, antes de conocer sus aplicaciones clínicas es necesario saber qué es la hiperoxia. La hiperoxia se define como un incremento en la concentración de oxígeno inspirado. La hiperoxia puede ser administrada por la respiración de aire enriquecido con oxígeno [fracción de oxígeno inspirado (F_{iO_2}) > 0,21], por exposición hiperbárica [presión parcial arterial de oxígeno (P_{aO_2}) > 100 mmHg] y mediante una reinfusión de sangre autóloga ⁶.

La hiperoxia se ha empleado para corregir la hipoxia tisular en diferentes situaciones: isquemia cerebral, lesión traumática cerebral o intoxicación por CO, entre otras. También tiene usos para la cicatrización de heridas, necrosis o injertos comprometidos. Como se ha mencionado anteriormente, la hiperoxia incrementa la CaO_2 , la cual teóricamente mejora la liberación de oxígeno a los tejidos siempre y cuando los flujos sanguíneos se mantengan estables. Sin embargo, como explicaremos detalladamente más adelante la oxigenoterapia suplementaria causa vasoconstricción en territorios vasculares importantes como el coronario, el cerebral y el renal. Por tanto, se puede dar la paradoja de que la administración suplementaria de oxígeno cause hipoxia tisular ⁷.

Aunque la administración de oxígeno suplementario es una técnica común hoy en día, solo unos pocos ensayos clínicos aleatorizados demostraron beneficios en ausencia de hipoxemia. Por tanto, debido a sus efectos secundarios, la oxigenoterapia solo debería usarse para corregir la hipoxemia hasta recuperar los niveles normales de oxígeno en sangre. No obstante, en algunas entidades concretas la hiperoxia en ausencia de hipoxemia se considera una herramienta segura y forma parte de la práctica clínica habitual ⁷. Por ejemplo, en el tratamiento de la cefalea en racimos ⁸ o en la reducción de estrés oxidativo en cirugías de colon ⁹. También se puede utilizar para reducir o cerrar anastomosis arteriovenosas intrapulmonares (IPAVA) incluso durante el ejercicio físico ¹⁰. En hipoxia, el flujo a través de las IPAVAS aumenta ¹¹; por el contrario, en la hiperoxia se cierran o se previenen por completo ¹².

MEDICINA HIPERBÁRICA

La medicina hiperbárica se ha convertido para muchos facultativos en una oportunidad para poder gestionar mejor algunas situaciones clínicas. Han ido cambiando sus aplicaciones con el paso del tiempo. En sus inicios se ocupó de combatir patologías poco conocidas en buceadores y obreros bajo un ambiente con altas presiones.

Por otro lado, algunas de sus aplicaciones más contemporáneas son su empleo en la cicatrización de heridas o su uso en patologías críticas con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes de manera complementaria a otras terapias. La Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica recoge las principales indicaciones para su utilización (tabla 1) ¹³:

Tabla 1: Indicaciones aceptadas para la terapia con oxígeno hiperbárico ¹³.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Embolia aérea o gaseosa arterial o venosa- Intoxicación por CO sintomática o severa- Miositis o mionecrosis clostridiana (gangrena gaseosa)- Algunas lesiones por aplastamiento, síndromes compartimentales y otras isquemias traumáticas agudas- Enfermedad de descompresión- Algunas insuficiencias arteriales incluida la oclusión de la arteria central de la retina y la mejora en la curación en determinados problemas de cicatrización- Anemias severas intratables- Ciertos abscesos intracraneales- Algunas infecciones necrotizantes refractarias progresivas de partes blandas- Osteomielitis crónica refractaria- Lesión inducida por radiación con necrosis medular o de partes blandas- Injerto cutáneo y colgajo tisular comprometido- Lesiones agudas por quemadura térmica- Hipoacusia neurosensorial súbita |
|---|

La evolución de estas patologías puede ser crónica o bien una urgencia que requiera el empleo de terapia con oxígeno hiperbárico (HBO) lo antes posible. Es relevante comentar que las directrices de su modo de empleo son concretas y no se puede extender su uso para otras entidades no aprobadas.

Una de las peculiaridades de la terapia con HBO es que no solo consiste en una FiO_2 elevada, sino que también es capaz de cambiar los efectos de la presión responsable de regular el transporte de oxígeno unido a la hemoglobina y disuelto en plasma. Es decir, los efectos van más allá de transportar más oxígeno a los tejidos. Además de los cambios fisiopatológicos ya vistos, se ha observado un paso de agua libre desde un tercer espacio al compartimento intravascular cuyo contenido será aclarado por los riñones. Esto se traduce en un deseo de orinar tras someterse a la terapia con HBO. Otra de las consecuencias de este aumento de volumen circulante es una mayor precarga hasta el aclaramiento renal que puede desenmascarar una insuficiencia cardiaca en pacientes de riesgo. Por tanto, habrá que tener especial cuidado con este tipo de pacientes y se les realizará antes una ecocardiografía ¹³.

No podemos olvidar las contraindicaciones de la terapia con HBO. Algunas de las principales son: neumotórax, bullas o vesículas pulmonares sin tratar. Si algún paciente sufre o está en riesgo de sufrir las entidades anteriores o enfisema (EPOC), se les debe realizar estudios de imagen previos a la terapia con HBO para evaluar el riesgo de complicaciones al someterse a la prueba.

Otro de los aspectos a tener en cuenta con la terapia con HBO es la disminución de la glucemia que se produce durante el tratamiento. Este fenómeno tiene sinergia con la respiración de oxígeno a presión y produce una disminución del umbral convulsivo. La manera en la que solucionamos esto es mediante la interrupción de la exposición a oxígeno durante intervalos regulares de 5-10 minutos para reestablecer el umbral convulsivo normal ¹³.

En definitiva, la terapia con HBO ofrece muchas oportunidades para mejorar la situación clínica de muchos pacientes. Sin embargo, es necesario que los profesionales conozcan sus indicaciones para poder incorporarla a su práctica habitual. El oxígeno, si lo entendemos como un medicamento, tiene diversas indicaciones con diferentes niveles de evidencia. Como todos los tratamientos médicos, tiene efectos adversos y riesgos potenciales por lo que habrá que realizar un análisis beneficio-riesgo cimentado en la evidencia científica para elegir la mejor opción terapéutica para los pacientes ¹³.

A continuación, veremos alguno de los apartados más importantes de la terapia con oxígeno hiperbárico.

INTOXICACIÓN POR CO

A la hora de tratar la intoxicación por monóxido de carbono se comparó la terapia con oxígeno normobárico (NBO) e hiperbárico (HBO). Este estudio concluyó que la terapia hiperbárica no se debería recomendar ¹⁴. De hecho, otro estudio más tarde no pudo confirmar que la HBO reducía las consecuencias clínicas de la intoxicación por CO en un tejido cerebral vulnerable ¹⁵. Sin embargo, un tercer estudio sugirió que tres sesiones de HBO en un periodo de 24 horas podían reducir las secuelas cognitivas a los 12 meses y 6 semanas de la intoxicación aguda por CO ¹⁶.

En lo que coinciden la mayoría de los estudios es en que la terapia con HBO parece particularmente eficiente en pacientes >36 años o que han tenido intervalos de exposición a CO >24 horas ¹⁷. En cualquier caso, la hiperoxia ya sea normobárica o hiperbárica parece efectiva en el tratamiento de la intoxicación por CO.

Podemos concluir que en el tratamiento de la intoxicación por CO la NBO es una terapia más costoefectiva y segura para el manejo a corto plazo que la HBO ¹⁸. Sin embargo, en la NBO habría que tener en cuenta los niveles de CO₂ ya que se ha descrito que si se mantiene la normocapnia se previene la disminución de flujo cerebral y hay una mayor eliminación de CO₂, traducándose en un mejor aporte de oxígeno al tejido cerebral en comparación con la hipocapnia ¹⁹.

RENDIMIENTO DEPORTIVO

La literatura sobre la hiperoxia y el rendimiento físico sigue siendo escasa por lo que habrá que proceder con cautela en este aspecto.

En un estudio se vio que la hiperoxia normobárica mejora significativamente el rendimiento entre un 3-30% (dependiendo de la duración y la intensidad del ejercicio, modalidad y suplementación de O₂). Aunque la Agencia Mundial Antidopaje no prohíbe la administración de oxígeno suplementario, se ha descrito en este estudio que la exposición a corto plazo a la hiperoxia supone una mejora ergogénica inmediata y antinatural tanto a nivel del mar como a altitudes elevadas. Los efectos ergogénicos del entrenamiento hiperóxico son inconclusos por la falta de estandarización de los planteamientos metodológicos empleados ²⁰.

Por otro lado, este estudio refiere que, dependiendo de la duración y el nivel de FiO_2 , la exposición a la hiperoxia a largo plazo puede causar graves problemas de salud por disfunción o daño celular debido a los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS) ²⁰. Estas ROS, como se ha mencionado previamente, resultan de la utilización del oxígeno por los organismos aeróbicos para la obtención de energía para su metabolismo celular. De hecho, tiene fuentes tanto endógenas (cadena de transportes de electrones y oxidasas NADPH) como exógenas (radiación, contaminantes del aire, xenobióticos, entre otros) ²¹. Esta exposición a largo plazo puede suponer ciertos problemas éticos ²⁰.

Otro metaanálisis de relevancia ²² concluyó que los atletas pueden entrenar con mayores cargas de trabajo o prolongar la duración de grandes esfuerzos en presencia de hiperoxia. Se necesita más investigación para optimizar la intensidad y duración de los entrenamientos para conseguir mejoras en el rendimiento y minimizar los riesgos de sobreentrenamiento o mala adaptación. Sin embargo, parece que entrenamientos hiperóxicos con $\text{VO}_{2\text{max}} > 80\%$ son contraproducentes. En cuanto a la hiperoxia como modalidad de recuperación tras ejercicio físico, se necesita más investigación para probar su eficacia.

En concordancia con el estudio anterior ²⁰, este estudio ²² también asegura que la hiperoxia empleada de manera aguda es claramente un recurso ergogénico. Sin embargo, no es capaz de dilucidar los mecanismos responsables de dicho efecto. También se desconoce por el momento cuál es la intensidad, duración e intervalos de recuperación idóneos de los entrenamientos en hiperoxia para optimizar el rendimiento deportivo ²².

Muy en la línea de los estudios ya citados ^{20 22}, este último ²³ coincide en la evidente mejora del rendimiento con la hiperoxia aguda, pero describe resultados contradictorios cuando la hiperoxia es administrada sistemáticamente en entrenamientos de resistencia tanto en pacientes entrenados como en no entrenados. Además, concluye que los efectos hiperóxicos durante el entrenamiento son pequeños y difíciles de detectar por la respuesta individual y la variabilidad metodológica. Por último, recomienda a los no profesionales centrarse en otros aspectos del entrenamiento como la carga de trabajo, la periodicidad, la metodología, la nutrición y la recuperación antes que en la suplementación con oxígeno

²³.

¿COVID-19?

La evidencia clínica de los pocos estudios existentes de pacientes COVID-19 sometidos a HBO revelan que esta terapia puede contribuir a revertir la hipoxemia y mejorar la difusión pulmonar a pesar del aumento del grosor de la membrana alveolar propia de la enfermedad. Sin embargo, el COVID-19 no es una indicación aceptada de la HBO pero podría recomendarse para las secuelas postvídicas. Por tanto, se necesita más evidencia científica para que la terapia con HBO esté indicada en el tratamiento de la infección por COVID-19 ²⁴.

II. FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales a nivel del mar, la presión atmosférica es de 760 mmHg y la presión parcial de O₂ inspirado (PiO₂) de 150 mmHg si la FiO₂ es de 0,21. Además, si asumimos en la ecuación alveolar ($PAO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) F_{iO_2} - PaCO_2/RQ$) que la PaCO₂ es de 40 mmHg y el RQ de 0,85, la estimación de la PAO₂ nos permite calcular un gradiente alveoloarterial <15 teniendo en cuenta que la PaO₂ es cercana a 97 mmHg en un varón sano en reposo⁷. Cuando hablamos de oxígeno suplementario, sabemos que los incrementos de la PaO₂ son proporcionales a la FiO₂²⁵. Sin embargo, gracias a la ecuación del CaO₂ ($CaO_2 = Hb \times 1,36 \times (SaO_2/100) + PaO_2 \times 0,003$) deducimos que los incrementos en el CaO₂ están limitados a <10% con una FiO₂ de 1 a nivel del mar ya que el factor más importante es la saturación de la hemoglobina y no la PaO₂⁵.

También conviene mencionar que el oxígeno hiperbárico puede ser un estímulo mucho mayor a partir del cual se pueden conseguir niveles de PaO₂ muy superiores a los normales. Por ejemplo, en un ambiente de 3 atm la PaO₂ puede ser de unos 405 mmHg asumiendo un gradiente alveoloarterial de 35 mmHg²⁶.

Con esta suma de oxígeno hiperbárico e hiperóxico se pueden alcanzar niveles de PaO₂ >2000 mmHg y aumentar el CaO₂ hasta un 28%. Este CaO₂ aumentado debería mejorar el transporte de O₂ (DO₂) desde los capilares a los tejidos. Los efectos de la hiperoxia en el CaO₂ son insignificantes en pacientes sanos. En cambio, en pacientes hipoxémicos con la PaO₂ en la parte empinada de la curva de saturación de la hemoglobina, cualquier mejoría hacia niveles normóxicos tiene consecuencias radicales en el CaO₂ y por tanto en la salud del paciente. La hiperoxia normobárica aumenta el contenido arterial de O₂ (CaO₂). Sin embargo, también causa vasoconstricción y por tanto se reduce la liberación de O₂ a diferentes territorios vasculares como el corazón, el músculo esquelético y el cerebro⁷.

Además, la hiperoxemia provoca un aumento de la formación de ROS que incluyen radicales libres de oxígeno, iones de oxígeno, peróxidos orgánicos e inorgánicos, etc²⁷. Esta formación es particularmente pronunciada en situaciones de isquemia/reperfusión y/o hipoxia/reoxigenación^{28 29 30}. Estas ROS son por un lado vitales para la defensa del

huésped y por otro lado tóxicas ³¹. A no ser que haya una sobreproducción de estas especies, la capacidad antioxidante del organismo puede prevenir el daño oxidativo hacia DNA, proteínas, lípidos y la posterior muerte celular ³².

En la Figura 1 se ilustran los niveles a los que afectan los ROS ³²:

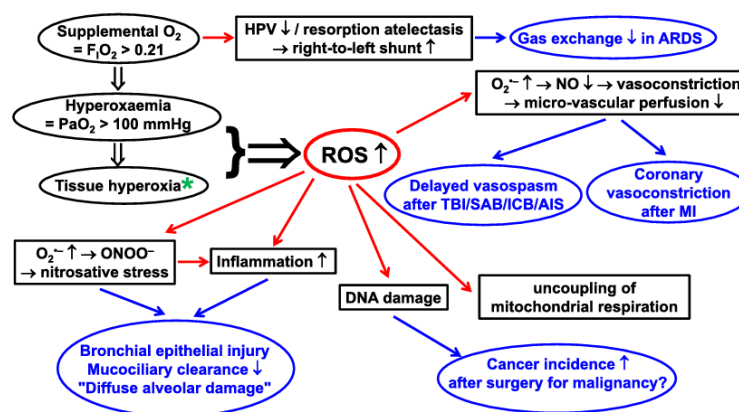


Figura 1: Daño potencial de la hiperoxia. AIS ictus isquémico agudo; MI infarto de miocardio; ARDS síndrome de distrés respiratorio agudo; FiO_2 Fracción inspirada de oxígeno; HPV vasoconstricción pulmonar hipóxica; ICB hemorragia intracranial; PaO_2 Presión arterial de oxígeno; NO óxido nítrico; ONOO⁻ peroxinitrito; $O_2^{\cdot-}$ anión superóxido; ROS especies reactivas del oxígeno; SAB hemorragia subaracnoidea; TBI lesión cerebral traumática; * Mientras que la hiperoxia y la hiperoxemia se definen aquí como una $FiO_2 > 0.21$ y una $PaO_2 > 100$ mmHg respectivamente, no hay un límite general para la “hiperoxia tisular” ya que la PO_2 tisular normal depende de la perfusión macro y microcirculatoria y de la actividad metabólica. Sin embargo, es importante destacar que niveles bajos de PO_2 como 0,3-0,7 mmHg bastan para que funcione correctamente la cadena respiratoria mitocondrial ³².

A continuación, veremos los efectos que tiene la hiperoxia a distintos niveles en el organismo en condiciones normales.

VENTILACIÓN

En caso de hipoxemia, se produce una hiperventilación para compensar la falta de oxígeno y así mejorar la SaO_2 ³³. Intuitivamente, en hiperoxia podríamos esperar una disminución de la ventilación minuto. Sin embargo, tras un descenso transitorio de la ventilación en los 2 primeros minutos de la respiración hiperóxica ^{34 35}, se produce un incremento paradójico de la respuesta respiratoria. Este aumento de la ventilación minuto alcanza su pico en la primera hora de hiperoxia para descender progresivamente pero manteniéndose por encima de los niveles preexposición ³⁶ y se debe principalmente a un aumento del volumen corriente más que a una mayor frecuencia respiratoria ^{36 37}. El aumento del volumen corriente puede ser perjudicial para el tejido pulmonar, ya que sugieren que la lesión pulmonar inducida por ventilación es debida principalmente al uso de volúmenes corrientes y presiones altas ³⁸.

No debemos olvidar el papel que juega la PaCO_2 en la respuesta ventilatoria. En condiciones de hiperoxia normocápnica los incrementos ventilatorios son más pronunciados que en hiperoxia hipocápnica ^{36 39}. Esto se explica por un efecto Haldane inverso, en el cual se debilita la afinidad del CO_2 por la hemoglobina cuando los niveles elevados de oxígeno la saturan completamente. De ese modo, queda más CO_2 libre por lo que se acidifica el fluido cerebral espinal y para compensar se requiere la eliminación de CO_2 mediante la hiperventilación ^{40 41}.

Se ha demostrado que los incrementos de la ventilación en condiciones de hiperoxia son directamente proporcionales a los incrementos de la PaO_2 de manera tiempo-dependiente ³⁷. También se ha visto que si la exposición a la hiperoxia se prolonga de 8 horas ³⁶ a 5 días ⁴², la ventilación va disminuyendo progresivamente a medida que continúa esa exposición. Se ha sugerido que los mecanismos responsables de esta adaptación respiratoria en condiciones hiperóxicas son contrarios a los observados en la adaptación respiratoria en condiciones hipóxicas ³⁶.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La hiperoxia también influye en el transporte global de O_2 por sus efectos en la regulación vascular. De manera general, la hiperoxia induce una reducción del flujo sanguíneo,

contrarrestando de este modo los beneficios de un CaO_2 incrementado. Esta vasoconstricción inducida por la hiperoxia se ha visto en varios compartimentos vasculares: corazón ⁴³, cerebro ⁴⁴ y músculo esquelético ^{45 46}.

Por otro lado, en el tejido miocárdico hay evidencias de que la hiperoxia incrementa las resistencias vasculares periféricas (RVS), lo que se traduce en una disminución de la FC, de los marcadores cardiacos y del gasto cardiaco ^{47 48 49 50 51}. No obstante, otros estudios no encontraron diferencias en los marcadores de función cardiaca ^{52 53}. También se ha corroborado por resonancia magnética (RM) la disminución del gasto cardiaco y de la perfusión en el ventrículo izquierdo. Todo esto conlleva una menor transporte de oxígeno a los vasos coronarios y sistémicos ⁵⁴.

Durante la hiperoxia el flujo coronario se ve reducido en comparación con el aire normal tanto en pacientes cardiacos ^{55 56 57 58} como en sanos ⁵⁹. Es más, estudios realizados con ecocardiografía también nos revelan que en hiperoxia existe una menor velocidad de sangre coronaria que en normoxia ^{60 61}. A pesar del aumento de CaO_2 con la oxigenoterapia, podemos ver en la Figura 2 que la DO_2 disminuye en condiciones de hiperoxia ⁷.

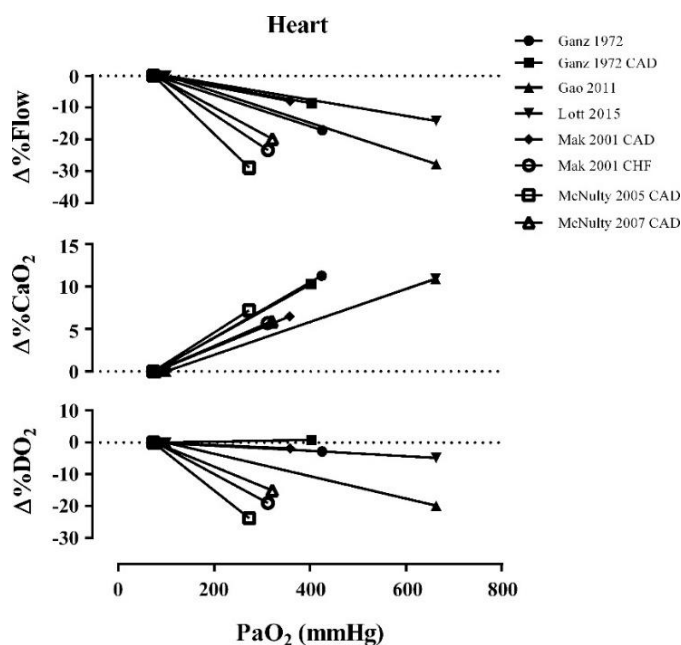


Figura 2: Relación entre los cambios de flujo coronario, contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno (DO_2) y presión parcial de oxígeno (PaO_2) ⁷.

PULMONES

En condiciones de hipoxemia se produce en el pulmón un fenómeno llamado vasoconstricción pulmonar hipóxica, con el objetivo de disminuir la perfusión del tejido pulmonar no oxigenado y preservar así la oxigenación del paciente. A pesar de esta vasoconstricción pulmonar durante la hipoxemia, el gasto cardiaco aumenta y consecuentemente lo hace el flujo pulmonar ⁶².

La hiperoxia, por el contrario, tiene poco impacto en la presión arterial pulmonar (PAP) e incluso podría disminuirla ^{52 63}. Por lo tanto, los pulmones parecen actuar de manera opuesta a como lo hace la circulación sistémica en condiciones de hipoxia/hiperoxia ⁷.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

La vascularización periférica también está altamente influenciada por la disponibilidad de oxígeno. Por tanto, las variaciones en el flujo sanguíneo afectan a las demandas metabólicas de los tejidos. Esto es muy evidente en el musculo esquelético, donde hay grandes diferencias en la demanda de oxígeno entre el descanso y el ejercicio intenso ⁷.

La respuesta del flujo sanguíneo del músculo esquelético a la hiperoxia es más variable que en otros compartimentos vasculares. Por ejemplo, se demostró que al respirar O₂ al 100% a 2'82 atm el CaO₂ aumentó un 25-30% acompañándose de un descenso del flujo sanguíneo en el antebrazo ejercitado durante la hiperoxia. Sin embargo, el DO₂ aumentó por el gran incremento del CaO₂ ^{64 65}.

Asimismo, en otro estudio se vio que el flujo sanguíneo en la pierna relajada durante la hiperoxia se redujo hasta en un 30%, acompañándose en esta ocasión de disminuciones (en vez de aumentos) en el DO₂ dosis-dependientes de los niveles de hiperoxia normobárica ⁴⁸.

Si lo comparamos con el corazón y el cerebro, es más fácil mantener el DO₂ en las extremidades a pesar de la disminución del flujo sanguíneo ⁶⁶. A continuación, podemos observar en la Figura 3 la relación entre la PaO₂ y el CaO₂, la DO₂ y el flujo sanguíneo en el músculo esquelético ⁷.

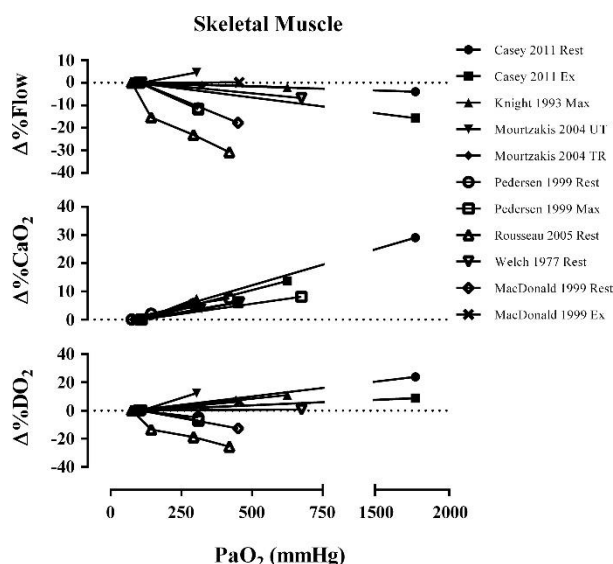


Figura 3: Relación entre los cambios de flujo sanguíneo del músculo esquelético, contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno (DO_2) y presión parcial de oxígeno (PaO_2)⁷.

RIÑONES

Los pocos estudios de los que disponemos indican que la perfusión renal permanece sin cambios en hiperoxia siempre y cuando se mantenga la normocapnia⁶⁷.

Sin embargo, pacientes con insuficiencia cardiaca⁶⁸ o insuficiencia respiratoria grave⁶⁹ que ya tenían el filtrado glomerular disminuido, sufrieron un mayor deterioro de la función renal con PaO_2 aumentadas.

A pesar de que no se dispone de mucha evidencia acerca de los efectos hiperóxicos en los riñones, sí es importante apuntar que la oxigenoterapia empleada para otras patologías puede causar complicaciones en el funcionamiento renal⁷.

CEREBRO

Sabemos desde hace tiempo gracias a varios estudios que las elevaciones en el CaO_2 provocaban una disminución aguda del flujo sanguíneo cerebral (FCS)^{70 71}. Además, estudios más recientes con RM calcularon esta reducción de la perfusión cerebral en hiperoxia en un 10-30%^{72 73 74 75}.

El Eco-Doppler transcraneal también se ha empleado para demostrar una disminución en la velocidad de la arteria cerebral media (MCAv) durante la respiración hiperóxica ⁷⁶. Por otro lado, también se evaluó la respuesta que tenía el FCS a la hiperoxia si se mantenían normocápnicos los gases arteriales. Algunos estudios demostraron que en condiciones de normocapnia el FCS no variaba con respecto a los valores en normoxia ^{77 78}. En cambio, otro estudio indicó que la hiperoxia normocápnica sí reducía el FCS salvo en las regiones frontoparietales con una MCAv inalterada ⁷⁹.

Tal y como vemos en la Figura 4, como consecuencia de tener PaO_2 aumentadas se ven incrementos en el CaO_2 . A pesar de esto, podemos observar que hay disminuciones del DO_2 y del FCS. En teoría, un CaO_2 alto facilita un mejor transporte de oxígeno a los tejidos pero la hiperoxia induce una vasoconstricción en los vasos coronarios, cerebrales y renales causando un deterioro en la liberación del oxígeno ⁷.

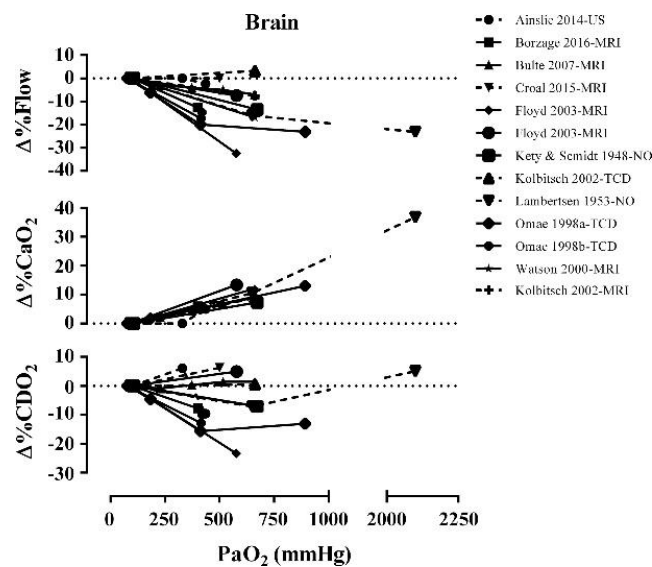


Figura 4: Relación entre los cambios de flujo cerebral sanguíneo, contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno (DO_2) y presión parcial de oxígeno (PaO_2) ⁷.

III. RIESGOS DE LA HIPEROXIA

Para comenzar este apartado quisiera aportar una visión más global de algunos de los efectos de la hiperoxia de un modo más gráfico mediante la Figura 5 que representa los principales mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad del oxígeno ⁸⁰:

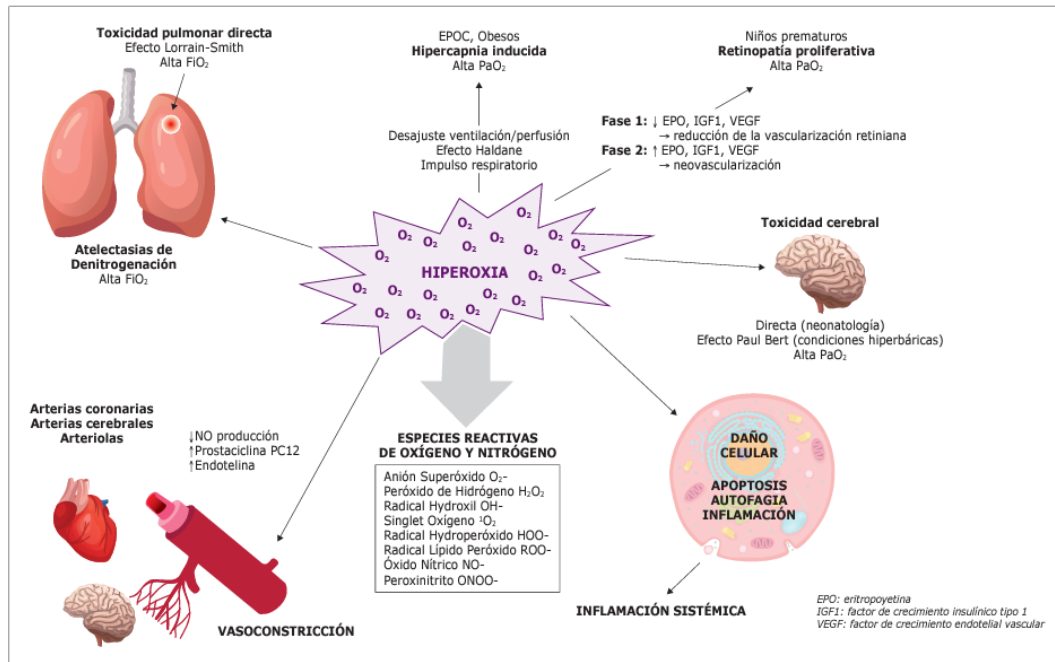


Figura 5: Principales mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad del oxígeno ⁸⁰.

Iremos desgranando las principales implicaciones clínicas que tiene la hiperoxia en el organismo.

PACIENTES CRÍTICOS

A pesar de las sugerencias que advierten del daño potencial de la oxigenoterapia innecesaria, los pacientes críticos pasan periodos considerables de tiempo en hiperoxemia.

Un estudio ⁸¹ evaluó si en pacientes críticos una oxigenoterapia más conservadora podía tener mejores resultados en la mortalidad que la oxigenoterapia convencional. Para ello, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 480 pacientes con una estancia prevista en la UCI de 72 horas o más en el Hospital de Módena (Italia). El estudio se finalizó antes

de tiempo debido a las dificultades que hubo para el reclutamiento de pacientes tras el terremoto sufrido en la región y a que un análisis intermedio dio resultados concluyentes. La terapia conservadora consistía en mantener la PaO₂ entre 70-100 mmHg (SaO₂ 94-98%). La terapia convencional, según la práctica estándar en la UCI, buscaba mantener la PaO₂ por encima de 105 mmHg (SaO₂ 97-100%). Según los hallazgos del estudio, el protocolo conservador de oxigenoterapia se asoció con una reducción del riesgo absoluto de la mortalidad de un 8,6% con respecto al de la mortalidad de aquellos pacientes tratados con la terapia convencional. Además, el grupo conservador desarrolló menos episodios de shock, fracaso renal y bacteriemia ⁸¹.

En un metaanálisis ⁸² pudimos comprobar que la mayoría de los estudios que han investigado la relación entre la hiperoxia arterial y la mortalidad son estudios observacionales retrospectivos. Además, existe gran heterogeneidad en los criterios para definir la hiperoxia que se acompaña de una inconsistencia significativa en los resultados de los estudios. Por tanto, habrá que ser muy cuidadosos a la hora de interpretar estos resultados. Según esta revisión sistemática, mientras que en la población general de pacientes ventilados mecánicamente en la UCI no fue posible encontrar ningún hallazgo significativo, en algunos subgrupos de pacientes sí se encontraron algunos resultados relevantes. Este metaanálisis ⁸² concluyó que la exposición a la hiperoxia podía estar asociada con la mortalidad en:

- Pacientes resucitados de un paro cardíaco
- Pacientes que han sufrido un ictus
- Pacientes con una lesión cerebral traumática

Otro artículo ⁸³ recogió los resultados de los estudios clínicos más recientes que evaluaban la oxigenoterapia en pacientes críticos. Esta revisión reveló que, en ausencia de hipoxemia, el uso rutinario de oxigenoterapia en pacientes con IAM, ACVA, lesión traumática cerebral, paro cardíaco o sepsis no solo no mostró beneficio sino que también parecía ser dañino. También se vio que en los pacientes UCI, una oxigenoterapia conservadora dirigida a mantener los niveles de oxígeno arterial en rangos fisiológicos se toleraba bien y podía mejorar los resultados clínicos ⁸³.

En otro estudio ⁸⁴, establecen los límites de la SaO₂ en función de la presencia o no de factores de riesgo de hipercapnia inducida por oxígeno. Para pacientes con riesgo recomiendan empezar la oxigenoterapia cuando la SaO₂ es $\leq 88\%$ y suspenderla cuando sea $\leq 92\%$. Para pacientes sin factores de riesgo, cuando la SaO₂ es $\leq 92\%$ y suspenderla cuando sea $\leq 96\%$. Solo recomiendan el oxígeno a alto flujo en la intoxicación por CO, cefalea en racimos, anemia drepanocítica y neumotórax ⁸⁴.

Otro metaanálisis ⁸⁵ de 25 RCT agrupó a 16037 pacientes con sepsis, enfermedad crítica, ictus, traumatismo, IAM, paro cardíaco o cirugía de urgencia. Se demostró que, comparada a una estrategia conservadora, una oxigenoterapia liberal (con una mediana de SaO₂ = 96%) incrementaba la mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y en el seguimiento más duradero que fuese informado. La morbilidad no variaba entre ambas estrategias. Por tanto, en pacientes agudos críticos, la evidencia dice que la oxigenoterapia se vuelve desfavorable cuando la SaO₂ sobrepasa el rango 94-96% ⁸⁵.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

El oxígeno se suele administrar a pacientes con SCACEST a pesar de que varios estudios sugieren un posible incremento del daño miocárdico como consecuencia de la vasoconstricción coronaria y un aumento del estrés oxidativo. Uno de ellos demostró que en pacientes normóxicos la administración rutinaria de oxígeno no solo no se asociaba con una reducción del tamaño del infarto, mejora en la hemodinámica del paciente o alivio de los síntomas, sino se relacionaba con un aumento significativo de las CKs y del tamaño del infarto a los 6 meses medido por RMN ⁸⁶.

En otro estudio ⁸⁷ se evaluó la eficacia de la oxigenoterapia en una sospecha de infarto agudo de miocardio. Los resultados que arrojaron fueron concordantes con el estudio anterior ya que vieron que la terapia con oxígeno suplementario en pacientes con sospecha de IAM sin hipoxemia no consiguió reducir la mortalidad al cabo de un año tras el evento. Tampoco demostró efectos significativos en la incidencia de la rehospitalización de pacientes infartados. Esta ausencia de efecto del oxígeno suplementario en la mortalidad se demostró en todos los grupos estudiados independientemente de sus características iniciales o su diagnóstico final ⁸⁷.

En otro metaanálisis ⁸⁸ de 7 estudios de RCT y cohortes se confirmó la ausencia de beneficio de la oxigenoterapia rutinaria en pacientes con IAM y niveles de saturación normales. Este metaanálisis apoya la tendencia de evitar el oxígeno suplementario en pacientes con $\text{SaO}_2 > 90\%$ ⁸⁸.

Por último, un estudio ⁸⁹ comparó la eficacia de la oxigenoterapia vs aire ambiente en pacientes EPOC normoxémicos con sospecha de IAM. Este ensayo no reveló ninguna evidencia de beneficio con la oxigenoterapia rutinaria vs aire ambiente en estos pacientes en un año en cuanto a mortalidad en general, mortalidad cardiovascular, rehospitalización por IAM o muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte ⁸⁹.

SISTEMA CEREBROVASCULAR

En un ensayo clínico aleatorizado simple ciego se evaluó si la terapia rutinaria profiláctica con oxígeno a bajo flujo era más efectiva que la oxigenoterapia control (solo cuando está clínicamente indicado) para reducir la mortalidad y la discapacidad a los 90 días de haber sufrido un accidente cerebrovascular agudo (ACVA). Además, en caso de que fuera cierta esta hipótesis, también se quería evaluar si era más efectiva la administración continua de oxígeno o la únicamente nocturna (cuando la hipoxia es mayor) ⁹⁰.

Se aleatorizó a los pacientes en tres grupos: oxigenoterapia rutinaria profiláctica continua, oxigenoterapia rutinaria profiláctica nocturna y oxigenoterapia control. A los tres meses, no hubo ninguna diferencia significativa en la mortalidad o discapacidad entre los grupos de oxigenoterapia rutinaria profiláctica (continua o nocturna) y el control, ni tampoco se vieron resultados relevantes entre la oxigenoterapia continua y la nocturna. La conclusión a la que llega el estudio es que en los pacientes no hipóxicos con ACVA, el uso profiláctico de la oxigenoterapia a bajo flujo no redujo la mortalidad ni la discapacidad a los 3 meses ⁹⁰.

Otro estudio reciente ⁹¹ comparó una estrategia conservadora (SaO_2 90-96%) frente a una liberal en 1000 pacientes críticos. No se vieron diferencias entre grupos en cuanto a tiempo de ventilación mecánica o mortalidad, pero sí las vieron en el subgrupo

previamente definido de pacientes con encefalopatía hipóxica en el que el tratamiento conservador se asoció a menor tiempo en ventilación mecánica y mortalidad ⁹¹.

Un metaanálisis ⁹² evaluó la eficacia del oxígeno normobárico (NBO) en pacientes con ictus agudo. Este metaanálisis encuentra insuficiente la evidencia de la NBO en mejorar los resultados clínicos de pacientes con ictus pero nos advierte de su futuro esperanzador ⁹².

A diferencia de los estudios anteriores, un estudio retrospectivo ⁹³ encontró que la HBO indujo mejoras significativas en todos los dominios cognitivos en pacientes que sufrieron un ictus, incluso en la fase crónica. No obstante, este estudio no recoge información de los efectos a largo plazo de la terapia con HBO ⁹³.

SISTEMA RESPIRATORIO

La oxigenoterapia suplementaria es empleada de rutina como parte de las medidas de soporte en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Sin embargo, se suele administrar sin unos objetivos definidos o estandarizados. De hecho, todavía existe mucha incertidumbre acerca de los valores óptimos de oxígeno en pacientes con SDRA ⁹⁴.

Un estudio ⁹⁴ trató de evaluar si existía una relación entre la media de PaO₂ ponderada por tiempo y la mortalidad (tanto en UCI como en hospitalizados) en pacientes con SDRA. Este estudio observacional prospectivo nos permitió saber que en pacientes con SDRA la probabilidad prevista de mortalidad en UCI y en hospitalizados era más baja cuando la media de PaO₂ ponderada por tiempo se situaba entre 12,5 y 14 kPa (93,8-105 mmHg). Esto sugiere que sí existen unos objetivos razonables de oxigenación a los que aspirar ⁹⁴.

Sin embargo, un ensayo aleatorizado y multicéntrico ⁹⁵ comparó la eficacia de una oxigenoterapia conservadora vs una liberal para pacientes con SDRA. Vieron que, en pacientes con SDRA, la exposición temprana a una oxigenoterapia conservadora (PaO₂

55-70 mmHg y SaO₂ 88-92%) no aumentaba la supervivencia de la terapia liberal (PaO₂ 90-105 mmHg y SaO₂ ≥96%). Sin embargo, no descartan que haya podido haber eventos hipoxémicos durante el estudio ya que mantener la PaO₂ en su límite inferior continuamente es muy complicado ⁹⁵.

Por último, en un RCT multicéntrico ⁹⁶ se evaluó si emplear la oxigenoterapia con un objetivo de PaO₂ menor suponía mejores resultados en pacientes con SDRA en la UCI. A los 90 días no se vio ninguna diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos (PaO₂ 60 mmHg vs PaO₂ 90 mmHg) ⁹⁶.

SARS-COV-2

La terapia con oxígeno es una de las técnicas más empleadas en pacientes hospitalizados por COVID-19. Aunque la hiperoxia es esencial a corto plazo para mantener una adecuada oxigenación, a largo plazo puede tener consecuencias negativas sobre la estructura y función del parénquima pulmonar. Teniendo en cuenta que en pacientes con COVID-19 severo la hiperoxia es inevitable para preservar la vida, sus secuelas superpuestas con el efecto citopático del virus pueden afectar al SDRA inducido por COVID-19 ⁹⁷.

De hecho, un estudio retrospectivo de 10 ensayos clínicos de pacientes con SDRA afirmaba que alcanzar niveles de oxígeno por encima del objetivo (PaO₂ >80 mmHg) se asociaba con incrementos en la mortalidad. Por tanto, parece sensato limitar la exposición a la hiperoxia a los niveles más bajos que sean absolutamente necesarios ⁹⁷.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática llevada a cabo deja algunos temas relevantes que merece la pena discutir.

Uno de los principales aspectos a tener en cuenta es la discrepancia que hay a la hora de establecer la definición de hiperoxia. Se pueden encontrar diferentes definiciones en la literatura por lo que resulta bastante complejo determinar qué es hiperoxia y qué no. Por tanto, hemos de tener cuidado cuando nos referimos al término de hiperoxia ya que el mismo concepto abarca un rango amplio de valores de la PaO_2 , FiO_2 o SaO_2 .

Esto se relaciona con la variabilidad que hay en los ensayos en cuanto a los pacientes estudiados. Las ventajas que esto conlleva son que los resultados de los ensayos quedan demostrados en muchas condiciones y muy diferentes entre sí. Los inconvenientes son que no permiten generalizar los resultados para todos los pacientes ya que en la mayoría de los ensayos se estudia un subgrupo de pacientes en concreto (pacientes críticos, con IAM, ACVA, SDRA, etc).

Además, es importante recalcar que muchas de las investigaciones revisadas se tratan de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. A pesar de esto, se pueden encontrar varios ensayos clínicos aleatorizados que nos aportan más evidencia científica que los estudios observacionales. Poniendo de relieve los ensayos clínicos aleatorizados, se puede encontrar suficiente evidencia científica acerca de los riesgos potencialmente graves de la hiperoxia.

Hay un factor que tienen en común la mayoría de los estudios revisados. Se ha demostrado que la oxigenoterapia tiene más evidencia en presencia de hipoxemia que en su ausencia. Sin embargo, se sigue empleando con libre albedrío a pesar de no darse siempre las condiciones de hipoxemia.

Esto puede hacernos plantearnos si la oxigenoterapia es necesaria en todos los escenarios o deberíamos individualizar en cada situación para no exponer a los pacientes a riesgos innecesarios. Una posible razón es la inercia terapéutica por la que se sigue empleando el

oxígeno suplementario sin tener en cuenta las consecuencias a largo plazo. Otra razón puede ser el desconocimiento que existe acerca de los perjuicios del oxígeno. Sabemos de la evidente necesidad del oxígeno para subsistir, pero no se tiene verdadera consciencia de las repercusiones negativas que tiene este sobre el organismo.

Se debe instruir a los profesionales que usen habitualmente la oxigenoterapia suplementaria para mejorar de forma progresiva los protocolos relativos a esta técnica. Es la falta de información una de las posibles razones por las que se tiende a emplear oxígeno al alza. Puede estar relacionado con esto el miedo a quedarnos cortos de oxígeno en un paciente con IAM o ACVA. No es fácil concebir que un paciente en una situación así no requiera tanto oxígeno como podríamos esperar, pero tan malo es el defecto como el exceso. La evidencia no dice que el oxígeno no sea necesario, sino que el exceso de este es perjudicial por lo que una opción lógica podría ser estrechar la ventana terapéutica. De esta manera se obtienen los beneficios propios de la oxigenoterapia suplementaria y se limitan al máximo los mecanismos fisiopatológicos ya descritos anteriormente.

Esto no es una tarea que atañe meramente al Servicio de Anestesiología y Reanimación. Esta labor también implica a las diferentes especialidades responsables de los pacientes estudiados en los ensayos. En los pacientes con IAM, a los cardiólogos les incumbe tener la información más reciente en cuanto a la oxigenoterapia para el beneficio del paciente. En los que sufren un ACVA, a los neurólogos les concierne estar lo más actualizados posible en este aspecto. Aquellos estudiados en Neumología por SDRA también deberán estar a cargo de profesionales que estén al tanto de estos avances. Por supuesto los profesionales en la UCI tienen la responsabilidad de dominar estos conocimientos a la hora de tratar a los pacientes críticos.

Por último, todo esto nos lleva a analizar la aplicación de la terapia con oxígeno suplementario desde una perspectiva crítica con el objetivo de mejorar las técnicas empleadas y, *por ende*, la supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en esta revisión sistemática son relevantes y tendrán implicaciones futuras que hagan plantearnos ciertas dudas con respecto a la práctica clínica habitual llevada a cabo en la actualidad. Las conclusiones sacadas a partir de esta revisión sistemática son que en los subgrupos de pacientes estudiados (críticos, con SDRA, con IAM y con ACVA) no se evidenció una disminución de la mortalidad con la oxigenoterapia suplementaria en ausencia de hipoxemia. Además, se observó que con una oxigenoterapia liberal la mortalidad en algunos subgrupos no solo no se reducía sino que aumentaba si se comparaba con una oxigenoterapia más conservadora. Esto nos sugiere que sí existe la posibilidad de alcanzar unos objetivos de oxígeno con los que mejorar la supervivencia en estos pacientes.

A pesar de que se ha demostrado que en algunas situaciones el exceso de oxígeno se asocia con una menor supervivencia, se sigue empleando más oxígeno del necesario. Si se han demostrado los riesgos de la hiperoxia en pacientes con IAM, ACVA, SDRA y críticos, ¿por qué no se cambian las técnicas y protocolos en estas situaciones? ¿Se necesita más evidencia en la literatura? Aunque se puede encontrar suficiente evidencia científica de los riesgos potencialmente graves de la hiperoxia en algunos subgrupos de pacientes, es necesario seguir investigando en otros contextos mediante ensayos clínicos aleatorizados porque los ya realizados arrojan resultados muy interesantes.

Es un tema que aborda el manejo multidisciplinar de pacientes con riesgo vital por lo que se le debe otorgar la importancia que merece.

El oxígeno es bueno, pero ¿hasta qué punto?

¿Más oxígeno es mejor?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Baracaldo P, Cardona T. On the origin of oxygenic photosynthesis and Cyanobacteria. *New Phytol.* 2020;225(4):1440–6.
2. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;15(4):186–90.
3. Dunn J, Grider MH. Physiology, Adenosine Triphosphate. StatPearls [Internet], editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Sharma S, Hashmi MF, Burns B. Alveolar Gas Equation. StatPearls [Internet], editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ.* 1998 Nov 7;317(7168):1302–6.
6. Astorino T, Robergs R. Effect of hyperoxia on maximal oxygen uptake, blood acid-base balance, and limitations to exercise tolerance. *Journal of Exercise Physiology Online.* 2003 May 1;6.
7. Brugniaux JV, Coombs GB, Barak OF, Dujic Z, Sekhon MS, Ainslie PN. Highs and lows of hyperoxia: physiological, performance, and clinical aspects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(1):R1–27.
8. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 28;(12):CD005219.
9. García de la Asunción J, Belda FJ, Greif R, Barber G, Viña J, Sastre J. Inspired supplemental oxygen reduces markers of oxidative stress during elective colon surgery. *Br J Surg.* 2007 Apr;94(4):475–7.
10. Lovering AT, Stickland MK, Amann M, Murphy JC, O'Brien MJ, Hokanson JS, et al. Hyperoxia prevents exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunt in healthy humans. *J Physiol.* 2008 Sep 15;586(18):4559–65.
11. Lovering AT, Romer LM, Haverkamp HC, Pegelow DF, Hokanson JS, Eldridge MW. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2008 May;104(5):1418–25.

12. Lovering AT, Duke JW, Elliott JE. Intrapulmonary arteriovenous anastomoses in humans--response to exercise and the environment. *J Physiol.* 2015 Feb 1;593(3):507–20.
13. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio G v. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med.* 116(3):176–9.
14. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust.* 1999 Mar 1;170(5):203–10.
15. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;(4):CD002041.
16. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002 Oct 3;347(14):1057–67.
17. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 1;176(5):491–7.
18. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009 Mar 19;360(12):1217–25.
19. Rucker J, Tesler J, Fedorko L, Takeuchi A, Mascia L, Vesely A, et al. Normocapnia improves cerebral oxygen delivery during conventional oxygen therapy in carbon monoxide-exposed research subjects. *Ann Emerg Med.* 2002 Dec;40(6):611–8.
20. Sperlich B, Zinner C, Hauser A, Holmberg HC, Wegrzyk J. The Impact of Hyperoxia on Human Performance and Recovery. *Sports Med.* 2017 Mar;47(3):429–38.
21. Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex).* 2016;1(1):9–21.
22. Mallette MM, Stewart DG, Cheung SS. The Effects of Hyperoxia on Sea-Level Exercise Performance, Training, and Recovery: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2018;48(1):153–75.
23. Cardinale DA, Ekblom B. Hyperoxia for performance and training. *J Sports Sci.* 2018 Jul;36(13):1515–22.

24. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 24;57(9).
25. Ainslie PN, Shaw AD, Smith KJ, Willie CK, Ikeda K, Graham J, et al. Stability of cerebral metabolism and substrate availability in humans during hypoxia and hyperoxia. *Clin Sci (Lond)*. 2014 May;126(9):661–70.
26. Clark JM, Lambertsen CJ. Alveolar-arterial O₂ differences in man at 0.2, 1.0, 2.0, and 3.5 Ata inspired PO₂. *J Appl Physiol*. 1971 May;30(5):753–63.
27. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol*. 1986;48:703–19.
28. 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 Dec;5(1):42.
29. Demiselle J, Calzia E, Hartmann C, Messerer DAC, Asfar P, Radermacher P, et al. Target arterial PO₂ 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.
30. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003 Oct 15;552(Pt 2):335–44.
31. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):208.
32. Singer M, Young PJ, Laffey JG, Asfar P, Taccone FS, Skrifvars MB, et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care*. 2021;25(1):440.
33. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol* (1985). 1986 Sep;61(3):906–11.
34. Marczak M, Pokorski M. Oxygen breathing and ventilation. *J Physiol Pharmacol*. 2004 Mar;55(1 Pt 1):127–34.
35. DRIPPS RD, COMROE JH. The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration, pulse rate, ballistocardiogram and arterial oxygen saturation (oximeter) of normal individuals. *Am J Physiol*. 1947 May;149(2):277–91.

36. Ren X, Fatemian M, Robbins PA. Changes in respiratory control in humans induced by 8 h of hyperoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Aug;89(2):655–62.
37. Becker HF, Polo O, McNamara SG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Effect of different levels of hyperoxia on breathing in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Oct;81(4):1683–90.
38. Dias-Freitas F, Metelo-Coimbra C, Roncon-Albuquerque R. Molecular mechanisms underlying hyperoxia acute lung injury. *Respir Med*. 2016;119:23–8.
39. Rucker J, Tesler J, Fedorko L, Takeuchi A, Mascia L, Vesely A, et al. Normocapnia improves cerebral oxygen delivery during conventional oxygen therapy in carbon monoxide-exposed research subjects. *Ann Emerg Med*. 2002 Dec;40(6):611–8.
40. Cheng HY, Croft QPP, Frise MC, Talbot NP, Petousi N, Robbins PA, et al. Human hypoxic pulmonary vasoconstriction is unaltered by 8 h of preceding isocapnic hyperoxia. *Physiol Rep*. 2017 Sep;5(17).
41. Iscoe S, Beasley R, Fisher JA. Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit Care*. 2011;15(3):305.
42. Donoghue S, Fatemian M, Balanos GM, Crosby A, Liu C, O'Connor D, et al. Ventilatory acclimatization in response to very small changes in PO₂ in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2005 May;98(5):1587–91.
43. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):371–7.
44. Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Mar;17(3):152–9.
45. Crawford P, Good PA, Gutierrez E, Feinberg JH, Boehmer JP, Silber DH, et al. Effects of supplemental oxygen on forearm vasodilation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1997 May;82(5):1601–6.
46. Pedersen PK, Kiens B, Saltin B. Hyperoxia does not increase peak muscle oxygen uptake in small muscle group exercise. *Acta Physiol Scand*. 1999 Aug;166(4):309–18.

47. Harten JM, Anderson KJ, Angerson WJ, Booth MG, Kinsella J. The effect of normobaric hyperoxia on cardiac index in healthy awake volunteers. *Anaesthesia*. 2003 Sep;58(9):885–8.
48. Rousseau A, Bak Z, Janerot-Sjöberg B, Sjöberg F. Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. *Acta Physiol Scand*. 2005 Mar;183(3):231–40.
49. Waring WS, Thomson AJ, Adwani SH, Rosseel AJ, Potter JF, Webb DJ, et al. Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Aug;42(2):245–50.
50. Weaver LK, Howe S, Snow GL, Deru K. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Jul;107(1):336–45.
51. WHALEN RE, SALTZMAN HA, HOLLOWAY DH, MCINTOSH HD, SIEKER HO, BROWN IW. CARDIOVASCULAR AND BLOOD GAS RESPONSES TO HYPERBARIC OXYGENATION. *Am J Cardiol*. 1965 May;15:638–46.
52. Cheng HY, Croft QPP, Frise MC, Talbot NP, Petousi N, Robbins PA, et al. Human hypoxic pulmonary vasoconstriction is unaltered by 8 h of preceding isocapnic hyperoxia. *Physiological Reports*. 2017 Sep 12;5(17).
53. van de Water JM, Kagey KS, Miller IT, Parker DA, O'Connor NE, Sheh JM, et al. Response of the lung to six to 12 hours of 100 per cent oxygen inhalation in normal man. *N Engl J Med*. 1970 Sep 17;283(12):621–6.
54. Bodetoft S, Carlsson M, Arheden H, Ekelund U. Effects of oxygen inhalation on cardiac output, coronary blood flow and oxygen delivery in healthy individuals, assessed with MRI. *Eur J Emerg Med*. 2011 Feb;18(1):25–30.
55. Ganz W, Donoso R, Marcus H, Swan HJ. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*. 1972 Apr;45(4):763–8.
56. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. 2001 Aug;120(2):467–73.
57. McNulty PH, King N, Scott S, Hartman G, McCann J, Kozak M, et al. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients

- undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Mar;288(3):H1057-62.
58. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* (1985). 2007 May;102(5):2040–5.
 59. Ganz W, Donoso R, Marcus H, Swan HJ. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*. 1972 Apr;45(4):763–8.
 60. Gao Z, Spilk S, Momen A, Muller MD, Leuenberger UA, Sinoway LI. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated coronary vasoconstriction and impairment of myocardial function in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Feb;112(2):483–92.
 61. Lott ME, Slocumb JE, Gao Z, Gabbay RA, Quillen D, Gardner TW, et al. Impaired coronary and retinal vasomotor function to hyperoxia in Individuals with Type 2 diabetes. *Microvasc Res*. 2015 Sep;101:1–7.
 62. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol*. 2013 Jun;14(2):101–10.
 63. Weaver LK, Howe S, Snow GL, Deru K. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Jul;107(1):336–45.
 64. Casey DP, Joyner MJ, Claus PL, Curry TB, Casey DP. Hyperbaric hyperoxia reduces exercising forearm blood flow in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011;300:1892–7. Available from: www.ajpheart.org
 65. Casey DP, Joyner MJ, Claus PL, Curry TB. Vasoconstrictor responsiveness during hyperbaric hyperoxia in contracting human muscle. *J Appl Physiol* [Internet]. 2013;114:217–24. Available from: <http://www.jappphysiol.org>
 66. Welch HG, Bonde-Petersen F, Graham T, Klausen K, Secher N. Effects of hyperoxia on leg blood flow and metabolism during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977 Mar;42(3):385–90.
 67. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J*. 1998 Sep;12(3):653–7.

68. FISHMAN AP, MAXWELL MH, CROWDER CH, MORALES P. Kidney function in cor pulmonale; particular consideration of changes in renal hemodynamics and sodium excretion during variation in level of oxygenation. *Circulation*. 1951 May;3(5):703–21.
69. Kilburn KH, Dowell AR. Renal function in respiratory failure. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia. *Arch Intern Med*. 1971 Apr;127(4):754–62.
70. LAMBERTSEN CJ, DOUGH RH, COOPER DY, EMMEL GL, LOESCHCKE HH, SCHMIDT CF. Oxygen toxicity; effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Appl Physiol*. 1953 Mar;5(9):471–86.
71. Kety SS, Schmidt CF. THE EFFECTS OF ALTERED ARTERIAL TENSIONS OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION OF NORMAL YOUNG MEN. *J Clin Invest*. 1948 Jul 1;27(4):484–92.
72. Borzage MT, Bush AM, Choi S, Nederveen AJ, Václavů L, Coates TD, et al. Predictors of cerebral blood flow in patients with and without anemia. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Apr 15;120(8):976–81.
73. Bulte DP, Chiarelli PA, Wise RG, Jezard P. Cerebral perfusion response to hyperoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007 Jan;27(1):69–75.
74. Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Mar;17(3):152–9.
75. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, Detre JA, Ratcliffe S, Guvakov D, et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Dec;95(6):2453–61.
76. Omae T, Ibayashi S, Kusuda K, Nakamura H, Yagi H, Fujishima M. Effects of high atmospheric pressure and oxygen on middle cerebral blood flow velocity in humans measured by transcranial Doppler. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):94–7.
77. Ainslie PN, Shaw AD, Smith KJ, Willie CK, Ikeda K, Graham J, et al. Stability of cerebral metabolism and substrate availability in humans during hypoxia and hyperoxia. *Clinical Science [Internet]*. 2014 Jan 17;126(9):661–70. Available from: <https://doi.org/10.1042/CS20130343>

78. Croal PL, Hall EL, Driver ID, Brookes MJ, Gowland PA, Francis ST. The effect of isocapnic hyperoxia on neurophysiology as measured with MRI and MEG. *Neuroimage*. 2015 Jan 5;105:323–31.
79. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hörmann C, Hinteregger M, Löckinger A, Moser PL, et al. The influence of hyperoxia on regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral blood volume (rCBV) and cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery (CBFVMCA) in human volunteers. *Magn Reson Imaging*. 2002 Sep;20(7):535–41.
80. Heili-Frades SB, L'Her E, Lellouche F. Oxigenoterapia. Nuevos datos de toxicidad, nuevas recomendaciones y soluciones innovadoras: sistemas automatizados de titulación y destete de oxigenoterapia. *Revista de Patología Respiratoria*. 2020;23(1):15–23.
81. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Oct 18;316(15):1583–9.
82. 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 Dec 23;18(6):711.
83. Damiani E, Donati A, Girardis M. Oxygen in the critically ill: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Apr;31(2):129–35.
84. Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *La Revue de medecine interne*. 2019 Oct;40(10):670–6.
85. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693–705.
86. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2143–50.

87. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240–9.
88. Abuzaid A, Fabrizio C, Felpel K, al Ashry HS, Ranjan P, Elbadawi A, et al. Oxygen Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2018;131(6):693–701.
89. Andell P, James S, Östlund O, Yndigegn T, Sparv D, Pernow J, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction and concurrent normoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis from the DETO2X-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Dec;9(8):984–92.
90. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(12):1125–35.
91. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382(11):989–98.
92. Ding J, Zhou D, Sui M, Meng R, Chandra A, Han J, et al. The effect of normobaric oxygen in patients with acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2018 Jun;40(6):433–44.
93. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin G, Boussi-Gross R, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 2020;38(1):93–107.
94. Boyle AJ, Holmes DN, Hackett J, Gilliland S, McCloskey M, O’Kane CM, et al. Hyperoxaemia and hypoxaemia are associated with harm in patients with ARDS. *BMC Pulm Med*. 2021 Sep 8;21(1):285.
95. 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(11):999–1008.
96. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1301–11.

97. Hanidziar D, Robson SC. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(1):L12–6.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a mi tutor del TFGM por su esfuerzo y sus conocimientos para poder llevar a cabo este trabajo. El doctor David Pestaña Lagunas, jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Ramón y Cajal, siempre ha estado pendiente de las posibles dudas o contratiempos que pudiera tener. Ha mostrado en todo momento su total disposición para orientar el enfoque del trabajo o para resolver cualquier cuestión acerca de su contenido. Además, ha mantenido una exigencia que me ha permitido alcanzar un mayor nivel de acercamiento al tema en cuestión y comprenderlo mejor para poder realizar este trabajo.

Sin su ayuda, no podría haber sido posible elaborar este TFG. Por tanto, gran parte de la satisfacción personal por haber realizado el TFGM es gracias a su dedicación por seguir ayudando y enseñando a los estudiantes de Medicina.

Por último, quisiera agradecer a mi familia el apoyo incondicional que me ha brindado estos últimos meses (los últimos 6 años para ser más exactos) para no desistir y proseguir en la ardua tarea del TFGM.

Muchas gracias a todos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: La oxigenoterapia suplementaria es una técnica sumamente empleada hoy en día que forma parte del tratamiento de muchas patologías. Sin embargo, su uso resulta controvertido si se abusa de ella. Esta revisión sistemática intenta aclarar qué es la hiperoxia y cuáles son sus riesgos. Además de exponer sus aplicaciones clínicas en la actualidad, se revisan los mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar en el organismo a causa de esta. Por último, se exponen los riesgos de la hiperoxia y su implicación clínica en diferentes subgrupos de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión sistemática de documentos de revistas científicas que tratan de la hiperoxia y los principales riesgos que conlleva el exceso de oxígeno en nuestro organismo.

RESULTADOS: En ausencia de hipoxemia, la oxigenoterapia suplementaria no disminuyó la mortalidad en estos subgrupos de pacientes: agudos críticos, aquellos con infarto agudo de miocardio, aquellos con accidente cerebrovascular agudo y aquellos con síndrome de distrés respiratorio agudo. Además, se evidenció que una oxigenoterapia más conservadora mejoró la supervivencia en algunos de los subgrupos estudiados comparada con una oxigenoterapia más liberal.

CONCLUSIONES: En el momento actual no está justificada la administración de oxígeno suplementario en pacientes sin hipoxemia. A pesar de que se ha demostrado que en algunas situaciones el exceso de oxígeno se asocia con una menor supervivencia, se sigue empleando más oxígeno del necesario. ¿Más oxígeno es mejor?

INTRODUCCIÓN

El oxígeno es un gas imprescindible para nuestra vida. Sin embargo, también es el principal causante del envejecimiento y muerte celular. El empleo de oxígeno suplementario como tratamiento médico forma parte de la práctica clínica de muchos profesionales hoy en día. Algo que parecemos olvidar es que no está exento de riesgos.

OBJETIVOS

- Abordar la controversia existente acerca del uso excesivo de la oxigenoterapia suplementaria.
- Valorar las cuáles son las posibles consecuencias clínicas de la hiperoxia en diferentes subgrupos de pacientes.
- Definir las indicaciones del uso de la oxigenoterapia suplementaria con las que mejorar la supervivencia de los pacientes.

RESULTADOS

La hiperoxia o el incremento en la concentración de oxígeno inspirado tiene diferentes aplicaciones clínicas como es el caso de la medicina hiperbárica. También muestra beneficios en el rendimiento deportivo.

La hiperoxia normobárica aumenta el contenido arterial de oxígeno. Sin embargo, también provoca un aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno. Estas especies son por un lado vitales para la defensa del huésped y por otro lado tóxicas por su daño oxidativo al DNA, proteínas y lípidos que favorece la muerte celular.

Aparte de un incremento en la respuesta respiratoria, la hiperoxia produce vasoconstricción en el músculo esquelético, el cerebro y el corazón reduciendo la liberación de oxígeno en los dos últimos. También disminuye la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y el flujo coronario.

En los paciente agudos críticos, la evidencia dice que la oxigenoterapia se vuelve desfavorable cuando la saturación de oxígeno sobrepasa el rango 94-96%.

En pacientes con infarto agudo de miocardio, se confirmó la ausencia de beneficio de la oxigenoterapia rutinaria en pacientes con IAM y niveles de saturación normales.

En pacientes no hipóxicos con accidente cerebrovascular agudo, el uso profiláctico de la oxigenoterapia a bajo flujo no redujo la mortalidad ni la discapacidad a los 3 meses.

En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, la exposición temprana a una oxigenoterapia conservadora no aumentaba la supervivencia de la terapia liberal. En pacientes con SARS-CoV-2, las secuelas de la hiperoxia superpuestas con el efecto citopático del virus pueden afectar al SDRA inducido por el propio COVID-19.

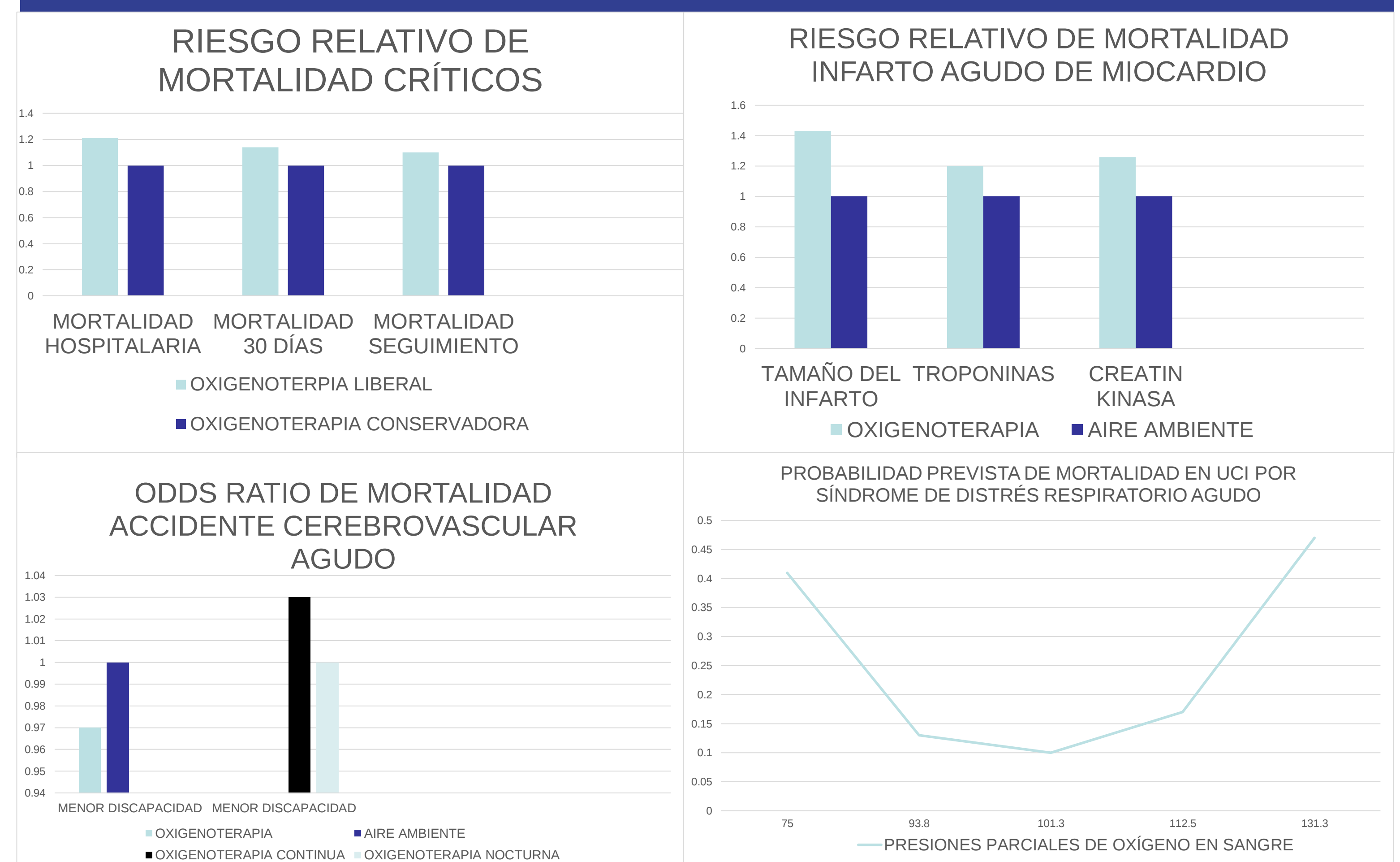
DISCUSIÓN

Existe cierta discrepancia a la hora de establecer la definición de la hiperoxia. Por ello, hay bastante variabilidad en los ensayos realizados. Sin embargo, el factor común que tienen muchos es la ausencia de beneficio de la oxigenoterapia en pacientes sin hipoxemia.

A pesar de la evidencia recogida, se sigue empleando el oxígeno con total libertad sin reparar en sus riesgos. La evidencia no dice que el oxígeno no sea necesario, sino que el exceso de este es perjudicial por lo que una opción lógica podría ser estrechar la ventana terapéutica.

El uso excesivo de oxígeno suplementario no un tema que atañe solamente a Anestesia y Reanimación, sino que se trata de un tema multidisciplinar al tratarse de pacientes con diferentes patologías y riesgo vital.

GRÁFICAS



CONCLUSIONES

- No se evidenció una disminución de la mortalidad con la oxigenoterapia suplementaria en pacientes sin hipoxemia.
- Con una oxigenoterapia liberal la mortalidad en algunos subgrupos no solo no se reducía sino que aumentaba si se comparaba con una oxigenoterapia más conservadora.
- A pesar de que se ha demostrado que en algunas situaciones el exceso de oxígeno se asocia con una menor supervivencia, se sigue empleando más oxígeno del necesario.
- ¿Más oxígeno es mejor?

