

REVISIÓN

Oxigenoterapia. Nuevos datos de toxicidad, nuevas recomendaciones y soluciones innovadoras: sistemas automatizados de titulación y destete de oxigenoterapia

S.B. Heili-Frades¹, E. L'Her², F. Lellouche³

¹Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud. CIBERES (Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias). REVA (Réseau Européen de Ventilation Artificielle). ²CHU de Brest, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, France. ³Centre de Recherche de L'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval, Québec.

Rev Patol Respir. 2020; 23(1): 15-23

Resumen

El oxígeno se descubrió hace más de 2 siglos, pero el uso médico a gran escala comenzó en el siglo XX. La terapia de oxígeno convencional es uno de los fármacos más utilizados en hospitales y entornos pre hospitalarios, especialmente en pacientes con insuficiencia respiratoria. El primer objetivo de la oxigenoterapia es tratar la hipoxemia; el segundo es evitar la hiperoxia. La hiperoxia conduce a hipercapnia inducida, retinopatía de prematuros, vasoconstricción arterial y daño celular. La toxicidad sistémica es responsable del aumento de la mortalidad en pacientes hospitalizados. Las recomendaciones más recientes abogan por un uso restrictivo del oxígeno y consideran que la hiperoxia es perjudicial para los pacientes, así como la hipoxemia. Los nuevos dispositivos que miden con precisión la entrega de O₂ según un objetivo de SO₂ pueden ayudar a lograr estos objetivos. El sistema FreeO₂ es el que cuenta con la mayor cantidad de datos clínicos publicados.

Palabras clave: Oxígeno; Hipoxemia; Hiperoxia; EPOC; Insuficiencia respiratoria; Automatización; FreeO₂.

OXYGEN THERAPY. NEW TOXICITY DATA, NEW RECOMMENDATIONS AND INNOVATIVE SOLUTIONS: AUTOMATED OXYGEN THERAPY TITRATION AND WEANING SYSTEMS

Abstract

Oxygen was discovered more than 2 centuries ago, but large-scale medical use began in the 20th century. Conventional oxygen therapy is one of the most used drugs in hospitals and prehospital settings, especially in patients with respiratory failure. The first goal of oxygen therapy is to treat hypoxemia; The second is to avoid hyperoxia. Hyperoxia leads to induced hypercapnia, retinopathy of premature infants, arterial vasoconstriction, and cell damage. Systemic toxicity is responsible for the increase in mortality in hospitalized patients. The most recent recommendations advocate a restrictive use of oxygen and consider that hyperoxia is detrimental to patients, as well as hypoxemia. New devices that accurately measure the delivery of O₂ according to an S<o₂ goal can help achieve these goals. The FreeO₂ system is the one with the largest amount of clinical data published.

Key words: Oxygen; Hypoxemia; Hyperoxia; COPD; Respiratory failure; Automation; FreeO₂.

Introducción

El oxígeno es uno de los tratamientos más comúnmente administrados en hospitales¹ y en el entorno extra hospitalario², particularmente en los servicios de neumología en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica. El objetivo principal de la oxigenoterapia es evitar la hipoxemia, pero ahora sabemos que un objetivo importante es

también evitar la hiperoxia. ¡Solo los pacientes que reciben oxígeno pueden estar hiperóxicos! Esta situación no fisiológica solo se encuentra en el hospital o en un entorno médico, o en bares de oxígeno. La toxicidad del oxígeno ha sido evocada durante mucho tiempo; Los "descubridores" del oxígeno, Lavoisier y Priestley, sospecharon que, además de su papel vital, podría haber toxicidad, particularmente pulmonar^{3,4}. La toxicidad neurológica fue descrita por Paul

Correspondencia: Sarah B. Heili-Frades. Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud. Av. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. E-mail: sheili@fjd.es

Recibido: 29 de agosto de 2019; *Aceptado:* 10 de noviembre de 2019

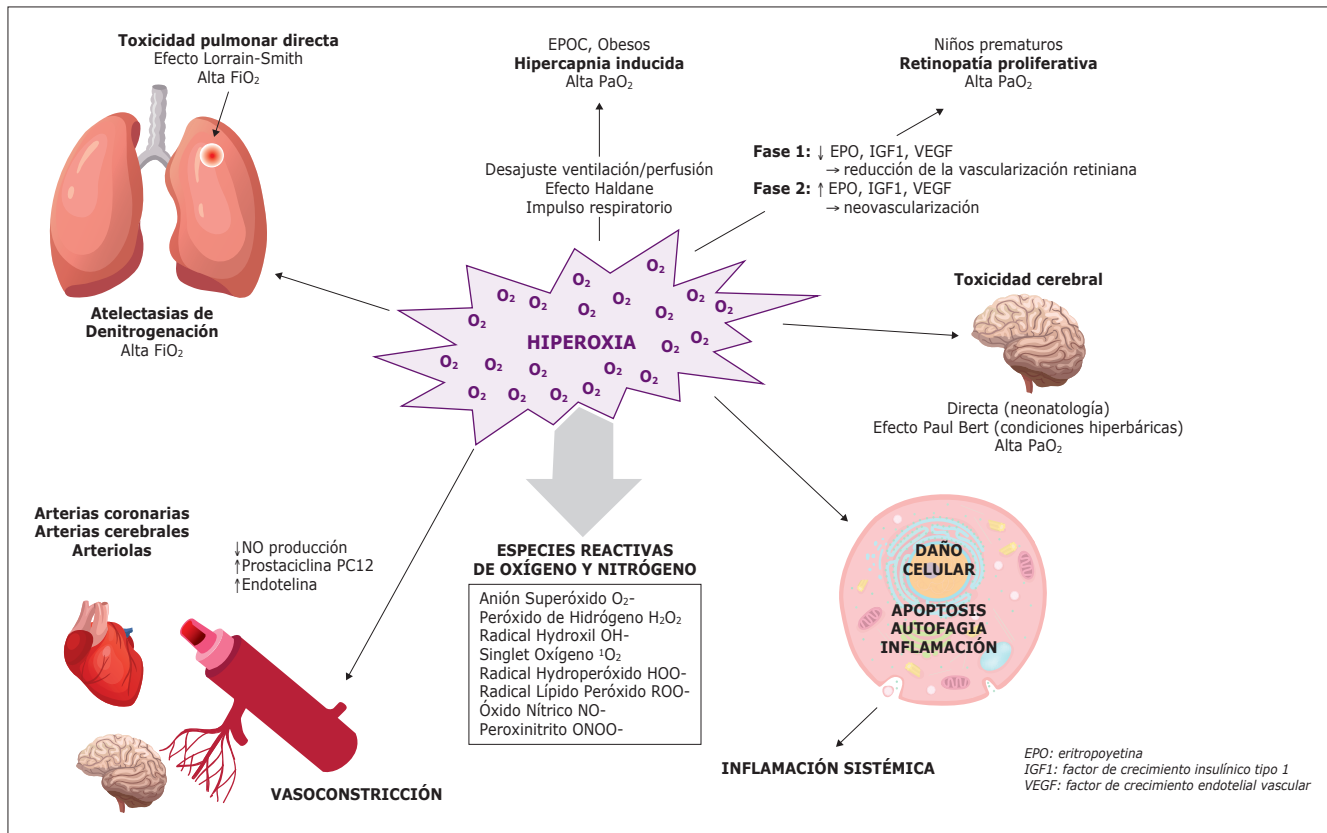


Figura 1. Principales mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad del oxígeno. La toxicidad del oxígeno es sistémica. Además de la hipercapnia inducida, existen varios órganos diana para la hiperoxia: sistema respiratorio, sistema cardiovascular, cerebrovascular y ocular.

Bert en 1878⁵ y la toxicidad pulmonar del oxígeno también fue demostrada a fines del siglo XIX por Lorrain Smith⁶. En 1899, Lorrain Smith ya escribía "oxígeno que a la tensión de la atmósfera estimula las células pulmonares a la absorción activa, y tiene una mayor tensión como irritante o estimulante patológico, y produce inflamación"⁶. La hipercapnia inducida por hiperoxia se conoce desde hace casi 70 años en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)⁷ y los riesgos de retinopatía proliferativa en neonatología se han descrito desde la década de 1940⁸. Los efectos negativos del oxígeno en el miocardio y vasos coronarios también se han descrito desde hace mucho tiempo⁹ y ahora hay pruebas cada vez más convincentes sobre la existencia de toxicidad vascular de la hiperoxia (particularmente coronaria y cerebrovascular) que afecta a muchos pacientes¹⁰. Está bien establecido que el oxígeno tiene una toxicidad sistémica, vascular y celular, que afecta a numerosos órganos, y se relaciona con mecanismos específicos, siendo responsable de una toxicidad que puede llegar a tener consecuencias graves (Fig. 1)¹¹.

Existe una gran cantidad de literatura relacionada con la toxicidad por oxígeno. Está bien descrita esta toxicidad en la fase aguda¹¹, en el manejo del enfermo crítico tanto en el entorno pre hospitalario como en los servicios de urgencias en pacientes con dificultad respiratoria¹²⁻¹⁵, en pacientes con enfermedad coronaria aguda^{16,17}, en aquellos sujetos durante la parada cardíaca resucitada^{18,19}, en perioperatorio de distinto origen²⁰⁻²² y en pacientes de reanimación^{15,23-27}.

Las recomendaciones más recientes para la administración de oxígeno son muy estrictas^{28,29}. Estas se basan en abundantes datos de la literatura y deben llevar a un cambio en las prácticas, ya que se recomienda una titulación muy precisa de las tasas de flujo de oxígeno. Los objetivos recomendados son mantener el nivel de oxigenación entre 88 y 92% en pacientes con EPOC²⁸ y con riesgo de hipercapnia, y entre 90 y 94% en otros pacientes que reciben oxígeno en el hospital²⁹ (Fig. 2).

A continuación, describiremos los sistemas innovadores ahora disponibles que se han desarrollado para ajustar automáticamente las tasas de flujo de oxígeno y pueden ayudar a mantener a los pacientes dentro del rango recomendado. Además, se discutirán los primeros datos disponibles para estos sistemas.

Toxicidad de oxígeno: ¿Por qué y para qué pacientes se debe ajustar esta medicina?

Debido a los riesgos asociados con la hipoxemia, así como a los menos conocidos relacionados con la hiperoxia, ahora está claro que el ajuste preciso de las tasas de flujo de oxígeno es un objetivo importante para todos los pacientes que reciben oxígeno. Este debe considerarse un medicamento, como tal, debe dosificarse con precisión. La dificultad es que la dosis óptima varía de un paciente a otro y que, en el mismo paciente, varía mucho según la etapa de la enfermedad.

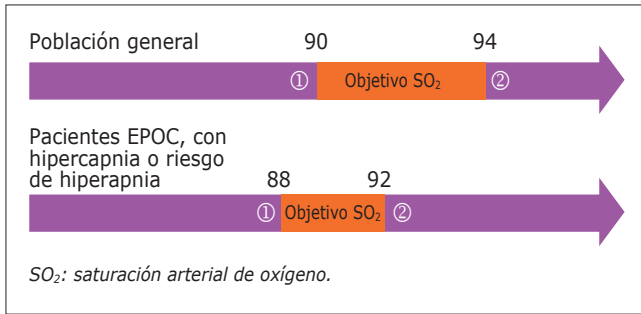


Figura 2. Recomendaciones sobre los objetivos de oxigenación en la población general²⁹ y en pacientes con hipercapnia o en riesgo de hipercapnia (EPOC, obesidad grave, etc.)²⁸. Los valores de SO₂ (saturación de O₂) por debajo o por encima del objetivo de SO₂ deben considerarse peligrosos para los pacientes. ① representa los valores de SO₂ para los cuales se debe iniciar la suplementación de oxígeno; ② representa los valores de SO₂ para los cuales se debe detener o minimizar la suplementación de oxígeno para alcanzar el objetivo de SO₂.

Las recomendaciones recientes abogan por un ajuste preciso para todos los pacientes ingresados con EPOC²⁸ o sin él²⁹.

Importancia del ajuste preciso de oxígeno en pacientes con EPOC

La hipoxemia en la EPOC es responsable de diversas complicaciones, como la hipertensión arterial pulmonar, la insuficiencia cardíaca derecha o la poliglobulia³⁰. La oxigenoterapia a largo plazo reduce estas complicaciones e incluso la mortalidad en pacientes con hipoxemia grave en reposo^{31,32}. Además del impacto de las desaturaciones en la presión arterial pulmonar, también hay otros efectos cardíacos (isquemia miocárdica, taquicardia, etc.)^{33,34} relevantes debido a las comorbilidades cardíacas frecuentes en pacientes con EPOC^{34,35}.

Por el contrario, los riesgos relacionados con la hiperoxia, y en particular con la hipercapnia inducida, se descuidan³⁶. Campbell publicó en 1967 las primeras recomendaciones para limitar el suministro de oxígeno³⁷. Desde entonces, se han publicado otras recomendaciones en el mismo sentido²⁸ basadas en numerosos estudios³⁸⁻⁴². Sin embargo, se demuestra que estas recomendaciones no se siguen lo suficiente⁴³ y que los pacientes reciben demasiado oxígeno⁴⁴ o, en algunas circunstancias, no lo suficiente⁴⁵. La reciente demostración del mayor riesgo de mortalidad debido a la sobre oxigenación durante el corto período de transporte prehospitalario¹² ha reavivado el debate³⁶. En contraste, la toxicidad del oxígeno está mal descrita fuera del contexto del manejo de la fase aguda, y la hipercapnia inducida por hiperoxia parece ser un problema menor en los pacientes con EPOC en estadio estable^{38,42} (Fig. 3).

La hipercapnia inducida por la hiperoxia probablemente esté relacionada con varios mecanismos: disminución de la estimulación hipoxémica de los centros respiratorios (disminución de la ventilación/minuto), modificación de las relaciones de ventilación/perfusión o efecto Haldane (afinidad reducida de la hemoglobina por el CO₂) en caso de hiperoxia, pero se discute la parte respectiva de cada uno de estos

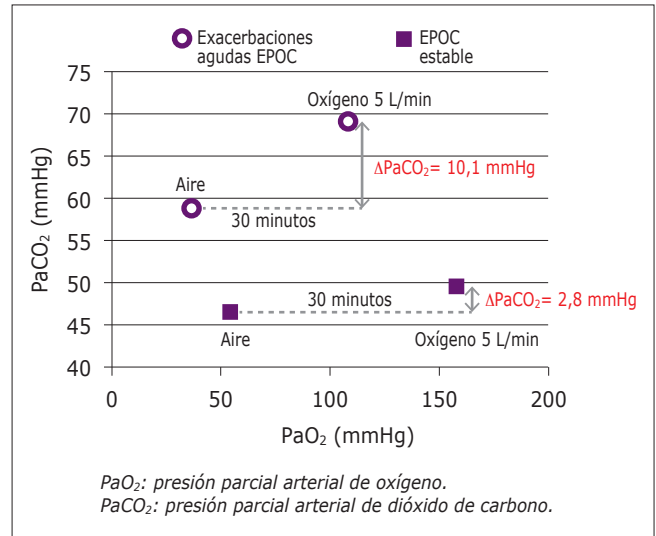


Figura 3. Impacto de la hiperoxia en la hipercapnia. Impacto de un suministro de oxígeno a 5 L/min durante 30 minutos en los valores medios de PaCO₂ y PaO₂ en 12 pacientes con EPOC estables (cuadrados) y durante una exacerbación aguda (círculos) según Aubier et al³⁸. En este estudio, la hipercapnia inducida por hiperoxia fue muy clara durante las exacerbaciones agudas en comparación con la EPOC estable.

mecanismos. Además, existe confusión sobre el origen de la toxicidad del oxígeno. De hecho, no son peligrosos los altos índices de flujo de oxígeno utilizados (necesarios en algunos casos en pacientes con EPOC), sino la hiperoxia²⁸. Este "miedo" al oxígeno para los pacientes con EPOC puede dar como resultado pautas inadecuadas⁴⁶.

Más allá de los mecanismos fisiopatológicos que explican la hipercapnia inducida, recientemente se ha demostrado que el impacto de la hiperoxia puede ser importante y rápido. Durante el transporte pre hospitalario (menos de 1 hora), se observó un aumento en la mortalidad por EPOC en un grupo tratado con altas tasas de flujo de oxígeno en comparación con un grupo tratado para obtener SO₂ entre 88 y 92%¹². De manera similar, en esta población, se ha demostrado bien el impacto negativo de la acidosis respiratoria en el pronóstico y la importancia del control de la oxigenación^{13,14}. Ahora está claro que en esta población la SO₂ debe mantenerse entre 88 y 92%. Dada la carga de trabajo, especialmente en situaciones de emergencia, y la subestimación del problema, las recomendaciones²⁸, algunas de ellas antiguas³⁷, para limitar el flujo de oxígeno en la EPOC están mal monitoreadas^{36,43,44}.

Toxicidad por oxígeno en bebés prematuros

Existe una toxicidad por oxígeno bien documentada en los bebés prematuros, en particular para la retina y el cerebro^{47,48}. Las retinas inmaduras de los recién nacidos prematuros son sensibles a la hiperoxia, que interrumpe el crecimiento neurovascular, lo que lleva a la retinopatía del prematuro⁴⁷. El cerebro inmaduro en desarrollo también es sensible a los cambios en el oxígeno, y en particular a la hiperoxia, como se demostró en una revisión reciente⁴⁸.

Riesgos vasculares asociados a la hiperoxia

También hay una toxicidad vascular asociada con la hiperoxia y esta está cada vez mejor documentada. El aumento de la PaO₂ conduce a un aumento proporcional de los radicales libres y a una vasoconstricción mediada por una disminución del óxido nítrico a nivel del endotelio¹⁰. Derivados oxigenados (superóxido O₂⁻ iones, peróxido H₂O₂, radical hidroxilo OH⁻, etc.) causan una cascada de reacciones que conducen a una vasoconstricción coronaria, disfunción cerebral, micro vascular, miocárdico y muscular¹⁰. Este efecto es rápido, ya que la exposición a 15 minutos de hiperoxia en pacientes con enfermedad coronaria estable provoca una reducción del flujo coronario y un aumento de la resistencia coronaria del 30%⁴⁹. Además de numerosos datos fisiológicos^{9,17}, ahora hay estudios clínicos que demuestran el impacto clínico negativo de la hiperoxia en esta población. Stub et al demostraron que la administración sistemática de oxígeno a la fase aguda del infarto de miocardio fue perjudicial en comparación con la administración en caso de valores por debajo del 94% de SO₂ (solo el 8% de los pacientes necesitó oxígeno en este brazo)¹⁶. En el grupo que recibió oxígeno sistemáticamente, las enzimas miocárdicas fueron significativamente más altas y se incrementaron la recurrencia del infarto y los trastornos del ritmo. El tamaño del infarto evaluado por Resonancia Magnética Nuclear fue mayor en el grupo tratado con oxígeno (20,3 versus 13,1 g, P = 0,04). Un ensayo controlado aleatorizado que incluyó a 1.386 pacientes sometidos a cirugía abdominal, con 80% o 30% de FiO₂ durante la cirugía y dos horas después de esta²⁰ demostró que existía mayor riesgo de infarto de miocardio postoperatorio en el grupo hiperóxico²⁰. En este grupo, el riesgo de infarto de miocardio postoperatorio aumentó (2,2 vs. 0,9%, HR 2,86 (IC del 95%: 1,10 a 7,44)). Las sociedades científicas cardiovasculares ahora tienden a recomendar la oxigenoterapia solo en pacientes hipóxicos¹⁰. Sin embargo, un estudio sueco reciente que incluyó a 6.629 pacientes en la fase aguda de un infarto fue más tranquilizador, ya que no mostró un exceso de mortalidad con oxígeno a tasas de flujo moderadas (6 L/min) en comparación con la ausencia de oxigenoterapia en pacientes no hipoxémicos⁵⁰. Este estudio y otros demuestran que los datos fruto de los estudios llevados a cabo en cardiología demuestran que efectivamente existe un efecto dosis de oxígeno⁵¹, como ya evocó Paracelsus (1493-1541) hace 5 siglos: "El veneno está en todo, y nada está sin veneno. La dosificación lo hace un veneno o un remedio". Más allá de 6 L/min (equivalente a aproximadamente el 44% de la FiO₂), parece haber una toxicidad por oxígeno que es proporcional a la PaO₂ alcanzada más que a la FiO₂, ya que es la producción de radicales libres la que es responsable de esta toxicidad¹⁰. Contrariamente a lo que hemos aprendido durante años, es necesario evitar el uso sistemático de oxígeno en la fase aguda del infarto⁵².

Toxicidad del oxígeno en cuidados intensivos y enfermos agudos

Un meta-análisis reciente, que incluyó 25 ensayos aleatorizados y 16.037 pacientes tratados por enfermedades



Vídeo 1. Presentación del dispositivo FreeO₂ por el investigador Clínico Dr. François Lellouche, MD, PHD.

agudas, demostró un exceso de mortalidad por la utilización liberal de oxígeno comparado con el uso conservador¹¹. La hiperoxia se asoció con un exceso de mortalidad en el paro cardíaco, traumatismo craneal y accidente cerebrovascular. La toxicidad existió para SO₂ mayor al 94%.

Un ensayo controlado aleatorizado publicado en 2016 reavivó el interés en esta pregunta, a menudo minimizada, de la toxicidad del oxígeno en cuidados críticos. Este estudio en 434 pacientes ventilados mecánicamente demostró un aumento neto en la mortalidad (20,2 vs. 11,6%, P = 0,01) en pacientes en el grupo hiperóxico (objetivo de SO₂ de 97 a 100%) en comparación con los pacientes en el grupo normóxico (objetivo SO₂ 94-98%)²³.

Sin embargo, a pesar de una gran cantidad de estudios clínicos durante más de un siglo que demuestran la toxicidad para la mayoría de los órganos vitales, y de ser uno de los tratamientos hospitalarios más comúnmente administrados, el objetivo del ajuste preciso del oxígeno parece difícil de alcanzar⁴³. El oxígeno sigue siendo considerado un "gas vital" esencial para la vida, que sigue siendo cierto, pero su lado oscuro parece ignorado o descuidado.

Sistemas de ajuste de oxígeno automáticos innovadores

La dificultad en la transferencia de conocimientos se relaciona en parte con la resistencia al cambio en los hábitos adquiridos, y con la información recibida acerca de la oxigenoterapia entre los clínicos. No obstante, el personal médico y paramédico cada vez tiene más en cuenta las evidencias disponibles sobre su potencial toxicidad⁵³. A pesar de los más de 50 años tratando de compartir estos conocimientos, aquí como en otras áreas, es posible concluir que esta transferencia falla^{36,54}. Una posible solución es automatizar la titulación de oxígeno, ya que estas son tareas repetitivas y relativamente simples. El ajuste de oxígeno en circuito cerrado es muy adecuado y recientemente se han desarrollado varios sistemas para intentar lograrlo⁵⁵⁻⁵⁹.

El más evaluado hasta la fecha es FreeO₂ (Vídeo 1), un dispositivo que regula en circuito cerrado cada segundo el flujo de oxígeno administrado a pacientes con respira-



Figura 4. Principios operativos del ajuste automatizado de oxígeno por FreeO₂. Una fuente de oxígeno (baja o alta presión) está conectada a la FreeO₂ y el oxígeno fluye a una velocidad entre 0 y 20 L/min, dependiendo de la diferencia entre la SO₂ medida y la SO₂ objetivo. Los ajustes de flujo de oxígeno se realizan cada segundo. Además de la titulación y el destete automatizados, el sistema permite el monitoreo continuo del flujo de oxígeno, la SO₂, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. También se utilizan tendencias en estos parámetros y otros parámetros de monitoreo.

ción espontánea a través de gafas nasales o mascarillas, de acuerdo con un objetivo de SO₂ elegido por el clínico (Figs. 4 y 5). El ajuste de bucle cerrado es automático y la retroalimentación continua entre el objetivo de oxigenación (SO₂ establecido por el médico, por ejemplo, 88-92% para pacientes con EPOC²⁸, o 90-94% para otros pacientes²⁹, como se recomienda) y la SO₂ real, medida continuamente por FreeO₂. Si la SO₂ medida está por encima de la SO₂ objetivo, el FreeO₂ disminuye automáticamente el flujo de oxígeno, por el contrario, si la SO₂ medida está por debajo del objetivo, el flujo de oxígeno aumenta inmediatamente. La importancia de los cambios es proporcional a la diferencia entre el objetivo y la SO₂ medida. Los caudales pueden variar de 0 a 20 L/min, con pasos de 0,1 L/min. El *módulo de retrocontrol* es del tipo proporcional-integral-derivado (PID), está respaldado por numerosas reglas clínicas agregadas, ya que las evaluaciones clínicas se realizaron en más de 1.000 pacientes, principalmente para mejorar la estabilidad del sistema y para satisfacer las necesidades de los clínicos.

Este sistema permite, además de la regulación precisa de las tasas de flujo de oxígeno, monitorizar parámetros cardio-respiratorios importantes: SO₂, tasa de flujo de O₂, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca⁵⁸. También realiza un análisis de la curva de pletismografía para obtener la frecuencia respiratoria, cuya precisión ha sido validada recientemente⁶⁰. Este sistema fue diseñado en el centro de investigación del Instituto Universitario de Cardiología y Neumología de Quebec en colaboración con el Departamento de Ingeniería Eléctrica e Informática de la Universidad Laval.

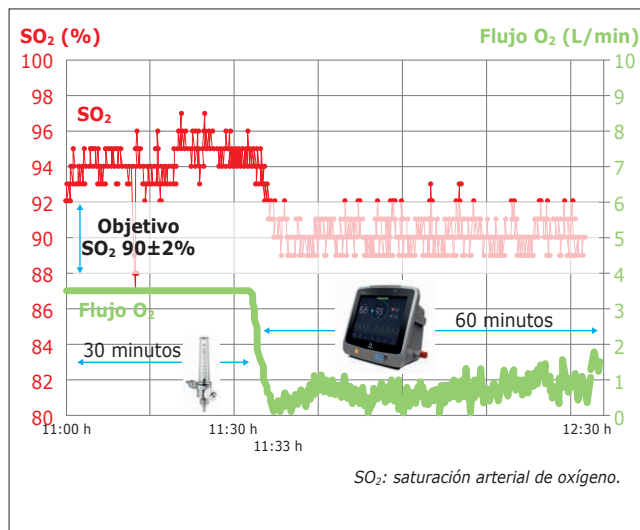


Figura 5. A propósito de un paciente con EPOC. Gráfica que muestra el flujo de oxígeno (en verde) y la oximetría de pulso (SO₂) con un flujo continuo de oxígeno (primeros 30 minutos) y con un ajuste automático de oxígeno por FreeO₂ (últimos 60 minutos) en un paciente hospitalizado por EPOC. Por lo general, el nivel de oxigenación se mantiene un poco por encima del objetivo, especialmente en la sala de neumología donde las enfermeras no pueden controlar a los pacientes de forma continua. Al utilizar FreeO₂, configurado para mantener la SO₂ alrededor del 90%, el caudal de oxígeno disminuye rápidamente y la oxigenación se mantiene automáticamente, gracias a los ajustes realizados cada segundo.



Vídeo 2. Uso de FreeO₂ desde la llegada al Servicio de Urgencias hasta el domicilio. Se adjuntan autorizaciones audiovisuales de los pacientes canadienses que han participado en el vídeo en material suplementario.

Neumólogos, enfermeras y terapeutas respiratorios trabajaron conjuntamente (Vídeo 2).

Evaluaciones clínicas de ajuste automático de oxígeno con FreeO₂

La evaluación del sistema FreeO₂ se realizó principalmente en Canadá y Francia en más de 1.000 pacientes. Los otros sistemas fueron evaluados en menos de 50 pacientes^{55,56,59}. El algoritmo FreeO₂ se validó en un estudio en voluntarios

sanos con hipoxemia inducida moderada⁵⁸, en pacientes con EPOC durante la marcha^{61,62} y en las exacerbaciones agudas⁶³, en la fase aguda de infarto⁶⁴, en emergencias en pacientes hipoxémicos y pacientes hipercápnicos⁶⁵ y en pacientes pediátricos⁶⁶.

El estudio más grande que evaluó FreeO₂ incluyó a 187 pacientes ingresados en la sala de emergencias por dificultad respiratoria aguda⁶⁵. Los pacientes fueron asignados al azar al brazo de titulación automatizado FreeO₂ (n = 93) o al de titulación manual (n = 94) durante 3 horas en emergencias. El porcentaje de tiempo en el área objetivo de SO₂ fue de 81 ± 21% en el brazo de FreeO₂ y de 51 ± 30% en el brazo manual (p < 0,001). El porcentaje de tiempo con hipoxemia grave o hiperoxia fue significativamente menor con FreeO₂ (p < 0,001). El porcentaje de pacientes con destete parcial (más del 50% de reducción en el flujo de oxígeno) fue del 39% con FreeO₂ frente al 19% en el brazo manual (p = 0,011). El destete completo se logró en un 14% en el brazo de FreeO₂ vs. 4% en el brazo manual (p < 0,001). Significativamente menos pacientes hipercápnicos fueron transferidos a UCI con FreeO₂, y la duración total de la administración de oxígeno y la estancia hospitalaria se redujeron con este dispositivo (9,2 ± 6,9 vs. 11,1 ± 7,0; P = 0,01).

Otra evaluación de FreeO₂ se realizó en 50 pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbación aguda⁶³. Este estudio piloto aleatorizado y controlado comparó la titulación y el destete manual (n = 25) con la titulación y destete automatizados de FreeO₂. El estudio mostró la viabilidad de utilizar el sistema FreeO₂ durante largos períodos (hasta 15 días seguidos). El análisis de datos mostró una muy buena aceptación del sistema FreeO₂ por parte de enfermeras y médicos. El mantenimiento de los pacientes en el objetivo de oxigenación prescrito por el neumólogo fue de (81 ± 16%) con FreeO₂, y de (51 ± 20%) con ajuste manual, con una duración significativamente más corta de la desaturación (0,2 vs. 2,3%) e hiperoxia (1,4 vs. 10,4%, p > 0,001), la duración de la hospitalización fue de 5,8 ± 4,4 días con FreeO₂ vs. 8,4 ± 6,0 días con ajuste manual (p = 0,051). Un estudio económico ha demostrado, teniendo en cuenta el coste de la tecnología, una reducción en los costes a 180 días del 21,6% (-3.091 Can \$/2.056 Euros).

El sistema FreeO₂ también se evaluó en 60 pacientes en la fase aguda de un infarto de miocardio⁶⁴. Este estudio aleatorizado y controlado comparó 3 condiciones: FreeO₂ con objetivo de SO₂ establecido entre 92% y 97% y ajuste manual de oxígeno por los clínicos.

Las desaturaciones (definidas como SO₂ <90%) estuvieron presentes un 0,4% del tiempo con FreeO₂ versus 4,0% del tiempo con ajuste manual (2,5 minutos versus 30 minutos de tiempo de grabación) (P < 0,001). No hubo desaturación grave (SO₂ < 80%) con FreeO₂ (97%), pero sí se objetivaron durante 39 segundos en promedio (0,08% del tiempo) con ajuste manual (P = 0,002). Las arritmias ventriculares fueron significativamente menos frecuentes con FreeO₂ (establecido en 97%) en comparación con el ajuste manual de oxígeno (6% vs. 43%, P < 0,001).

El ajuste automático de oxígeno por FreeO₂ se comparó con un flujo constante de oxígeno y de aire en 15 pacientes

con EPOC durante el ejercicio⁶¹. Con FreeO₂, los episodios de desaturación y de hiperoxia se redujeron significativamente en comparación con el flujo constante de oxígeno. En comparación con el aire, la distancia de la marcha se incrementó en un 35% con oxígeno de flujo constante (P = 0,045) y en un 63% con FreeO₂ (P < 0,001). Con FreeO₂, las tasas de flujo de oxígeno aumentaron más allá de 10 L/min en algunos pacientes, pero sin inducir hiperoxia, ya que las tasas de flujo disminuyeron a medida que SO₂ aumentaba por encima del objetivo.

En otro estudio FreeO₂ ha sido comparado con flujos constantes de oxígeno durante el ejercicio en 12 pacientes con EPOC grave con oxigenoterapia crónica e hipercapnia (PaCO₂ de base = 49,5 ± 2,9 mmHg)⁶⁷. Las tasas medias de flujo de O₂ durante el ejercicio fueron 5,4 ± 2,7 L/min con FreeO₂ y 3,1 ± 1,2 L/min con flujo constante de oxígeno (p < 0,01) y las desaturaciones fueron menos importantes con FreeO₂. La distancia de la marcha se incrementó en un 25% con FreeO₂ en comparación con el flujo constante de O₂ (p = 0,02). La PaCO₂ fue similar entre los grupos al final del período (53,0 ± 5,8 vs. 53,4 ± 5,9 mmHg, p = 0,84) y después de 10 min (45,9 ± 5,0 vs. 46,4 ± 3,7 mmHg, p = 0,24).

Finalmente, un estudio también ha demostrado el impacto favorable en la marcha de la titulación automática de FreeO₂ en 16 pacientes con fibrosis pulmonar⁶⁸. En este estudio cruzado, los pacientes con fibrosis pulmonar tuvieron menos desaturaciones y aumentaron la distancia recorrida durante el test de la marcha con FreeO₂.

Otros sistemas de ajuste automático de oxígeno

Hay varios sistemas destinados, para el ajuste automático de las tasas de flujo de oxígeno en respiración espontánea⁵⁷, pero hay menos evaluaciones clínicas disponibles para estos sistemas. Por lo que sabemos, se han publicado tres estudios para evaluar sistemas que utilizan un circuito de regulación entre SO₂ y las tasas de flujo de oxígeno^{55,56,59}.

En uno de ellos, los autores evaluaron un sistema de ajuste de oxígeno en circuito cerrado (*O₂ flow regulator*, Dima) durante un esfuerzo en pacientes con EPOC dependientes de oxígeno⁵⁵. La media de SO₂ fue del 95 ± 2% con ajuste automático y del 93 ± 3% con ajuste manual (p = 0,04). El tiempo de intervención manual se redujo con el ajuste automático (2,0 ± 0,1 frente a 5,6 ± 3,7 minutos, p = 0,005).

En otro estudio, los autores mostraron que con un sistema similar (*AccuO₂*, Optisat medical) frente a CR-50 (Puritan-Bennett, Pleasanton, California) y O₂ convencional, la SO₂ media fue significativamente diferente en 90,7 ± 1,9% con AccuO₂ vs. 92,4 ± 3,6% con O₂ convencional vs. 92,2 ± 4,4% con CR-50⁵⁶. Además, este sistema redujo el consumo de oxígeno con ratios de conservación de oxígeno de 9,9 ± 7,3 en comparación con otros sistemas de suministro de oxígeno que ahorran solo un 2,6 ± 1,0 (CR-50) (p < 0,001).

Más recientemente, un estudio comparó el ajuste automatizado de 4 horas (*O₂matic*) y el ajuste manual en

19 pacientes hospitalizados estables con exacerbación de EPOC⁵⁹. El tiempo en el objetivo de SO_2 fue mayor con el ajuste automatizado en comparación con el flujo constante. Las desaturaciones fueron menos frecuentes con el ajuste automático, pero no hubo diferencias en la frecuencia de hiperoxia⁵⁹.

Desde 1910 no se habían realizado innovaciones en relación a la administración de oxígeno y los sistemas para ajustar manualmente el flujo de oxígeno, los "caudalímetros de oxígeno" utilizan el principio del rotámetro, una tecnología de más de un siglo^{69,70}. Como hemos visto en estos últimos 5 años la innovación ha invadido todos los ámbitos de actuación incluido este. Las actuales mejoras tecnológicas permiten el uso de dispositivos más sofisticados para medir con precisión el flujo de oxígeno, mejorar la eficiencia, la seguridad y la adecuada monitorización de nuestros enfermos.

Conclusiones

La oxigenoterapia convencional es uno de los tratamientos utilizados diariamente por la mayoría de los médicos en los hospitales, especialmente en los departamentos de neumología, pero la información sobre su toxicidad es a menudo desconocida. La creencia principal es que el oxígeno es un gas vital y que no puede ser perjudicial, mientras que una literatura convincente ahora muestra que la hiperoxia puede aumentar la mortalidad. La hipoxemia grave puede representar una amenaza inmediata para los pacientes, mientras que la hiperoxia, aunque menos inmediata, puede ser tan peligrosa con impactos sistémicos, vasculares y celulares.

El primer objetivo de la oxigenoterapia es tratar la hipoxemia, otro objetivo importante es evitar la hiperoxia. En pacientes con EPOC, hipercápnicos o con riesgo de hipercapnia, el flujo de oxígeno debe ajustarse para mantener la SO_2 entre 88 y 92%²⁸. En enfermos sin EPOC tratados por enfermedad aguda, ahora se recomienda mantener los valores de SO_2 en un rango estrecho de 90 a 94%. Las guías más recientes enfatizan los riesgos para los pacientes asociados con la hiperoxia y se aconseja discontinuar el oxígeno si la SO_2 es mayor al 92% en pacientes hipercápnicos y 94% en el resto de pacientes. La dificultad para lograr estos objetivos de seguridad para los pacientes con ajuste manual ha llevado al desarrollo de sistemas automatizados para ajustar con precisión el oxígeno. Al igual que en otras áreas de la medicina, la transferencia automatizada de conocimientos mediante sistemas de circuito cerrado podría ser una solución. Estos sistemas automatizados pueden ser útiles en muchos entornos clínicos como la EPOC, pero también más allá, y las evaluaciones iniciales de estos dispositivos demuestran su impacto potencial.

Agradecimientos

In Memoriam: Doctora Charo Melchor Íñiguez, a la que admiramos y recordamos con cariño.

Fuente de financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

François Lellouche y Erwan L'Her son cofundadores, accionistas y directores de Oxynov. Esta empresa de investigación y desarrollo ha diseñado y comercializado el sistema automatizado de ajuste de oxígeno (FreeO₂) mencionado en el manuscrito. Los autores no recibieron ni salario ni royalties de esta empresa.

Bibliografía

1. Juniper M, Ellis G, Protopapa K, Smith N. Inspiring Change: a report on acute non-invasive ventilation. The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Inspiring Change. London 2017. Disponible en: <https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2018/02/report-inspiring-change-a-review-of-the-quality-of-care-provided-to-patients-receiving-acute-non-invasive-ventilation.pdf>
2. Hale KE, Gavin C, O'Driscoll BR. Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department. *Emerg Med J.* 2008; 25: 773-6.
3. Lavoisier A-L. Mémoire sur la combustion en général. *Mémoires de L'Académie des Sciences.* 1777: 593.
4. Priestley J. Experiments and observations on different kinds of air. 2nd ed. London: J. Johnson; 1775.
5. Kellogg RH. La pression barométrique: Paul Bert's hypoxia theory and its critics. *Respir Physiol.* 1978; 34: 1-28.
6. Lorrain Smith J. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol.* 1899; 24: 19-35.
7. Davies CE, Mackinnon J. Neurological effects of oxygen in chronic cor pulmonale. *Lancet.* 1949; 2: 883-5.
8. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol.* 1942; 25: 203-4.
9. West JW, Guzman SV. Coronary dilatation and constriction visualized by selective arteriography. *Circ Res.* 1959; 7: 527-36.
10. Sepehrvand N, Ezekowitz JA. Oxygen therapy in patients with acute heart failure: Friend or foe? *JACC Heart Fail.* 2016; 4: 783-90.
11. Chu DK, Kim H-YL, 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: 1693-705.
12. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010; 341: c5462.
13. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M, Beasley R, Perrin K. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J.* 2012; 88: 684-9.
14. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax.* 2000; 55: 550-4.

15. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, Mohr NM, Trzeciak S, Kollef MH, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care*. 2018; 22: 9.
16. 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; 131: 2143-50.
17. 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; 158: 371-7.
18. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011; 15: R90.
19. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010; 303: 2165-71.
20. Fonnes S, Gogenur I, Sondergaard ES, Siersma VD, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Perioperative hyperoxia - Long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 238-43.
21. Ihnken K, Winkler A, Schlensak C, Sarai K, Neidhart G, Unkelbach U, et al. Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 116: 327-34.
22. Inoue T, Ku K, Kaneda T, Zang Z, Otaki M, Oku H. Cardioprotective effects of lowering oxygen tension after aortic unclamping on cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2002; 66: 718-22.
23. 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; 316: 1583-9.
24. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, Bosman RJ, Juffermans NP, de Wilde RB, et al. Effectiveness and clinical outcomes of a two-step implementation of conservative oxygenation targets in critically ill patients: A before and after trial. *Crit Care Med*. 2016; 44: 554-63.
25. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2016; 20: 195.
26. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 2015; 19: 284.
27. Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, van der Voort PH, Abu-Hanna A, de Jonge E, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med*. 2017; 45: 187-95.
28. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline G, Group BTSEOGD. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017; 72: ii1-ii90.
29. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Güell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018; 363: k4169.
30. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008; 5: 513-8.
31. Kvale A, Cugell D, Anthonisen N, Petty P, Boylen T, Mohler J et al. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 391-8.
32. Stuart-Harris C, Bishop JM, Clark TJH, Dornhorst AC, Cotes JE, Flenley DC, et al. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981; 1: 681-6.
33. Galatius-Jensen S, Hansen J, Rasmussen V, Bildsoe J, Therboe M, Rosenberg J. Nocturnal hypoxaemia after myocardial infarction: association with nocturnal myocardial ischaemia and arrhythmias. *Br Heart J*. 1994; 72: 23-30.
34. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med*. 1982; 306: 125-30.
35. Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, Spruit MA, Cellis M, Gorgels AP, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 1669-74.
36. Beasley R, Patel M, Perrin K, O'Driscoll BR. High-concentration oxygen therapy in COPD. *Lancet*. 2011; 378: 969-70.
37. Campbell EJ. The J. Burns Amberson Lecture. The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1967; 96: 626-39.
38. Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derrénne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Am Rev Respir Dis*. 1980; 122: 191-9.
39. Mithoefer JC, Karetzky MS, Mead GD. Oxygen therapy in respiratory failure. *N Engl J Med*. 1967; 277: 947-9.
40. Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercarbia in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 526-30.
41. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1524-9.
42. Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 907-11.
43. Cousins JL, Wark PA, McDonald VM. Acute oxygen therapy: a review of prescribing and delivery practices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1067-75.
44. Ringbaek TJ, Terkelsen J, Lange P. Outcomes of acute exacerbations in COPD in relation to pre-hospital oxygen therapy. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2.
45. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest*. 2000; 117: 679-83.
46. Bateman NT, Leach RM. ABC of oxygen. *Acute oxygen therapy*. *BMJ*. 1998; 317: 798-801.
47. Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 382: 1445-57.
48. Reich B, Hoeber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U. Hyperoxia and the immature brain. *Dev Neurosci*. 2017.
49. 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; 288: H1057-62.
50. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Yndigegn T, Sparv D, Pernow J, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1240-9.
51. Winslow RM. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion*. 2013; 53: 424-37.
52. Lellouche F. Oxygen for myocardial infarction: Not an open bar! *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 1598-600.
53. O'Driscoll BR, Bakerly ND, Caress AL, June R, Miriam G, Mark N, et al. A study of attitudes, beliefs and organisational barriers

- related to safe emergency oxygen therapy for patients with COPD (chronic obstructive pulmonary disease) in clinical practice and research. *BMJ Open Respir Res.* 2016; 3: e000102.
54. Scales DC, Adhikari NK. Lost in (knowledge) translation: «All breakthrough, no follow through»? *Crit Care Med.* 2008; 36: 1654-5.
 55. Cirio S, Nava S. Pilot study of a new device to titrate oxygen flow in hypoxic patients on long-term oxygen therapy. *Respir Care.* 2011; 56: 429-34.
 56. Rice KL, Schmidt MF, Buan JS, Lebahn F, Schwarzsock TK. A portable, closed-loop oxygen conserving device for stable COPD patients: Comparison with fixed dose delivery systems. *Respir Care.* 2011; 56: 1901-5.
 57. Claire N, Bancalari E. Automated closed loop control of inspired oxygen concentration. *Respir Care.* 2013; 58: 151-61.
 58. Lellouche F, L'Her E. Automated oxygen flow titration to maintain constant oxygenation. *Respir Care.* 2012; 57: 1254-62.
 59. Hansen EF, Hove JD, Bech CS, Jensen JS, Kallelose T, Vestbo J. Automated oxygen control with O₂matic® during admission with exacerbation of COPD. *Int J COPD.* 2018; 13: 3997-4003.
 60. L'Her E, N'Guyen QT, Pateau V, Bodenes L, Lellouche F. Photoplethysmographic determination of the respiratory rate in acutely ill patients: validation of a new algorithm and implementation into a biomedical device. *Ann Intensive Care.* 2019; 9: 11.
 61. Lellouche F, L'Her E, Bouchard PA, Brouillard C, Maltais F. Automatic oxygen titration during walking in subjects with COPD: A randomized crossover controlled study. *Respir Care.* 2016; 61: 1456-64.
 62. Vivodtzev I, L'Her E, Yankoff C, Grangier A, Vottero G, Mayer V, et al. Automatically adjusted oxygen flow rates to stabilize oxygen saturation during exercise in O₂-dependent and hypercapnic COPD. *Eur Respir J.* 2016; 48: 1567.
 63. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M, Simard S, L'Her E, Maltais F, et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO₂ in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1983-90.
 64. Huynh-Ky M, Bouchard PA, L'Her E, Sarrazin JF, Lellouche F. Closed-loop adjustment of oxygen flowrate with FreeO₂ in patients with acute coronary syndrome: comparison of two SO₂ target and manual adjustment. A randomized controlled study. *Ann Intensive Care.* 2017; 195: A3766.
 65. L'Her E, Dias P, Gouillou M, Paleiron N, Archambault P, Bouchard P-A, et al. Automatiser l'oxygénothérapie en soins intensifs: une étude multicentrique internationale randomisée contrôlée. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: A6329.
 66. Roué JM, Delpeut J, d'Hennezel A, Tierrie T, Barzic A, Cros P. Automatic versus manual O₂ administration in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatric Academic Societies Meeting.* 2018.
 67. Vivodtzev I, L'Her E, Vottero G, Yankoff C, Tamisier R, Maltais F, et al. Automated O₂ titration improves exercise capacity in patients with hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled cross-over trial. *Thorax.* 2019; 74: 298-301.
 68. Dupin C, Malservet O, Diego FD, Dombret M.C, Verkaeren E, Crestani B, et al. Automatic Oxygen Titration Improves Exercise Tolerance in Patients with Idiopathic Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: A4268.
 69. Foregger R. The rotameter and the waterwheel. *Der Anaesthetist.* 2001; 50: 701-8.
 70. Neu M. Ein verfahren zur stickoxydulsauerstoffnarkose. *Munch Med Wochenschr.* 1910; 57: 1873-5.