



Prevalencia de hiperoxemia en cuidados intensivos: Hospitales Pasteur y Español, Julio-Agosto, 2019.

Br. Carolina Acordagoitia ³

Br. Martín Ispér ³

Br. Alejandra Leguisamo ³

Br. J. Gervasio Lorenzo ^{1,3}

Br. Pablo Lores ³

Br. Paula Luna ³

Ayudante Dr. Santiago Salaberry ¹

Prof. Adj. Dr. Luciano Amarelle ¹

Prof. Dr. F. Javier Hurtado ^{1,2}

1. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas-Facultad de Medicina, UdelaR.

2. Director de Cuidados Intensivos del Hospital Español.

3. Estudiante de Facultad de Medicina, UdelaR.

Grupo 3

FACULTAD DE MEDICINA, UDELAR

DEPARTAMENTO DE FISIOPATOLOGÍA

CURSO METODOLOGÍA CIENTÍFICA II, 2019

ÍNDICE:

RESUMEN:	2
SUMMARY:	3
ABREVIATURAS:	4
MARCO TEÓRICO:	5
Antecedentes y justificación:	5
Introducción:	5
Pregunta de investigación e hipótesis:	9
OBJETIVOS:	10
METODOLOGÍA:	11
RESULTADOS:	13
DISCUSIÓN:	21
Alcances y limitaciones del estudio:	23
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:	24
BIBLIOGRAFÍA:	25
ANEXO I:	31
ANEXO II:	32
ANEXO III:	34
ANEXO IV:	35

RESUMEN:

Introducción: Asegurar una oxigenación adecuada es fundamental en el manejo de pacientes ventilados. La dosis de oxígeno administrada (FIO_2) debe ajustarse según las necesidades del paciente para evitar la hipoxemia y que la presión parcial arterial de Oxígeno (PaO_2) alcance valores supra fisiológicos (hiperoxemia). Entre los efectos deletéreos del O_2 , se destacan: daño pulmonar, toxicidad encefálica, vasoconstricción cerebral y coronaria. La hiperoxemia, se ha asociado a peores resultados clínicos y aumento de la mortalidad. En contraste, se desconoce la incidencia de hiperoxemia en pacientes críticos en Uruguay. Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de hiperoxemia y su severidad, y relacionarla con factores clínicos y la mortalidad.

Metodología: Estudio clínico, observacional y prospectivo, en dos Unidades de Cuidados Intensivos (Hospitales Pasteur y Español). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ingresados en el período julio-agosto de 2019 que requirieron ventilación mecánica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Español. Se definió hiperoxemia como PaO_2 mayor a 120 mmHg, e hiperoxemia severa a PaO_2 mayor a 200 mmHg.

Resultados: Se obtuvieron datos de 91 pacientes críticos observándose una prevalencia de hiperoxemia de 69.8%, 66.7% y 59.4% respectivamente durante los tres primeros días. Los valores (mediana, P25-P75) de PaO_2 de estos días fueron: 147.5 (114-227.5), 139.5 (109.75-159.50) y 134 (94,50-157) mmHg respectivamente. Del total de gasometrías, 50.4% presentó hiperoxemia, aún con rangos de $FIO_2 \leq 0.6$ considerados como seguros.

Conclusiones: Se demostró por primera vez en nuestro medio, que la oxigenoterapia bajo ventilación mecánica no se ajusta a los objetivos de las guías terapéuticas actuales. Es necesaria la revisión de su manejo, así como la estandarización de objetivos de PaO_2 y SaO_2 para evitar una posible injuria asociada a hiperoxemia en estos pacientes.

Palabras claves: hiperoxemia, ventilación mecánica, oxigenoterapia, pacientes críticos, epidemiología, Uruguay.

SUMMARY:

Introduction: Adequate arterial oxygenation levels (PaO₂) is mandatory in critically ill patients during mechanical ventilation. The oxygen (O₂) dose (FIO₂), should be adjusted according to the patient's physiological needs. The therapeutic objective is to correct arterial hypoxemia and to avoid excessive levels of PaO₂ (hyperoxemia), which may produce pulmonary injury, direct neurotoxic effects, and vasoconstriction of different vascular beds like coronary and central nervous system. Uncontrolled O₂ therapy is associated with poor clinical outcome and increased mortality. However, the prevalence of hyperoxemia and its potential harmful effects in critically ill patients are unknown in our country. The objective was to analyze the incidence and severity of hyperoxia in critically ill patients under mechanical ventilation, and its association with other clinical factors and mortality.

Methods: Clinical, prospective, and observational study in two Intensive Care Units (IUCs, Hospital Pasteur and Hospital Español, Montevideo). All the adult patients who required mechanical ventilation between July 1 to August 31 were included. The study was approved by the Ethics of Investigation Committee of Hospital Español. Hyperoxemia was defined as PaO₂ higher than 120 mm Hg, and severe hyperoxemia as PaO₂ greater than 200 mm Hg.

Results: 91 patients were included. The prevalence of hyperoxemia was 69.8%, 66.7% and 59.4% while PaO₂ values (median, P25-P75) were 147.5 (114-227.5), 139.5 (109.75-159.50), and 134 (94,50-157) mm Hg, for the first 3 days respectively. When all the PaO₂ values were considered, 50.4% showed hyperoxemia even with FIO₂ ≤0.6.

Conclusions: This study showed for the first time in our country that O₂ management in ICU is not in accordance with current guidelines. Patients under mechanical ventilation are frequently exposed to harmful levels of hyperoxemia. A profound discussion about the PaO₂ and SaO₂ targets is needed.

Keywords: Hyperoxemia, mechanical ventilation, oxygen therapy, critically ill patients, epidemiology, Uruguay.

ABREVIATURAS:

A los 28 días: V = vivo F = fallecido

ACV = accidente cerebrovascular

Admisión: M = médica Q = quirúrgica

APACHE II score = Acute Physiology And
Chronic Health Evaluation II score

BE = exceso de base

BD = bilirrubina directa

BI = bilirrubina indirecta

DA-aO₂ = diferencia alveolo-arterial de
oxígeno

D₁ = día 1

D₂ = día 2

D₃ = día 3

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva
crónica

ERC = enfermedad renal crónica

EROs = especies reactivas del oxígeno

FC = frecuencia cardíaca

FIO₂ = fracción inspirada de oxígeno

FH = falla hepática

FR = frecuencia respiratoria

GR = glóbulos rojos

HALI = injuria pulmonar aguda hiperóxica

Hb = hemoglobina

HCO₃⁻ = bicarbonato

HO-1 = hemo oxigenasa-1

Htc = hematocrito

IC = insuficiencia cardíaca

IR = insuficiencia respiratoria

IRA = insuficiencia renal aguda

Leu = conteo de leucocitos en sangre

Me = mediana

mm Hg = milímetros de mercurio

O₂ = oxígeno

PA = presión arterial

PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono

PAD = presión arterial diastólica

PAFI= índice de relación entre PaO₂ y FIO₂

PAM = presión arterial media

PaO₂ = presión arterial de oxígeno

PAO₂ = presión alveolar de oxígeno

PAS = presión arterial sistólica

PEEP = Positive End Expiratory Pressure

PCR = paro cardio-respiratorio

pH = potencial de hidrogeniones

Pmax = presión máxima

Pmes = presión de meseta

PTM = politraumatizado

TGO = aspartato aminotransferasa

TGP = alanina transaminasa

SaO₂ = saturación de oxígeno

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria
aguda

Sexo M = masculino; F = femenino

SOD = superóxido dismutasa

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment
score

UCI = unidad de cuidados intensivos

UdelaR = Universidad de la República

V = ventilación

VC = volumen corriente

VM= ventilación mecánica

MARCO TEÓRICO:

Antecedentes y justificación:

El Oxígeno (O_2) fue descubierto en el siglo XVIII, sin embargo, su aplicación con fines medicinales comienza casi 200 años más tarde y se generaliza luego de la primera guerra mundial con el invento de las máscaras de O_2 ¹. Actualmente, representa la droga más utilizada en las áreas asistenciales². La oxigenoterapia es el pilar fundamental del tratamiento de la hipoxemia, no obstante, trae consigo el riesgo de una situación iatrogénica potencialmente grave: la hiperoxemia. Desde hace varias décadas se conoce el hecho paradójico de que un gas necesario para la vida aeróbica celular puede también generar daño³. La hiperoxemia se define como los niveles supranormales de O_2 en sangre arterial⁴. A pesar de que existe evidencia científica de que la hiperoxemia es perjudicial^{5,6,7}, no todo el personal de salud es consciente del potencial daño de la misma, y es frecuente que no se tomen conductas activas para corregirla^{8,9}. En unidades de cuidados intensivos (UCI) existe un elevado riesgo de hiperoxemia a causa de la alta frecuencia de ventilación mecánica y de otras formas no invasivas de oxigenoterapia¹⁰. Actualmente, no existen en nuestro medio estudios que hayan analizado la hiperoxemia en pacientes graves ni sus consecuencias. Conocer la situación epidemiológica local es fundamental para evaluar conductas y diseñar protocolos que minimicen el riesgo de hiperoxemia en unidades de cuidados intensivos.

Introducción:

El Oxígeno es un elemento esencial para la vida. Se encuentra presente naturalmente en la atmósfera, constituyendo el 21% del aire ambiente. A medida que es inhalado, progresa en la vía aérea, es humidificado y saturado con vapor de agua hasta llegar al sector alveolar, donde se produce el intercambio gaseoso. A este nivel, la difusión de oxígeno desde los alvéolos hasta los capilares está determinada por la presión parcial de oxígeno alveolar (PAO_2) que normalmente se aproxima a 100 mm Hg. Al gradiente entre este valor y la presión parcial en sangre arterial (PaO_2) se le denomina diferencia alvéolo arterial de O_2 ($DA-aO_2$) y su valor normal es de 10-12 mm Hg. Un aumento de este gradiente traduce alteraciones en el intercambio pulmonar de gases¹¹. La PaO_2 está determinada principalmente por la fracción inspirada de O_2 (FIO_2) y la edad. La FIO_2 puede aumentarse enriqueciendo el aire inspirado con oxígeno, siendo el pilar fundamental del tratamiento de la insuficiencia respiratoria. El transporte de O_2 hacia los tejidos se lleva a cabo fundamentalmente en los glóbulos rojos (GR) por la hemoglobina (Hb), mientras que una fracción menor se encuentra disuelta en el plasma sanguíneo. Cada molécula de Hb es capaz de transportar hasta cuatro moléculas de O_2 . La interacción se produce de forma cooperativa, ya que la unión de la primera molécula produce cambios conformacionales en la Hb que incrementan su afinidad por el O_2 . La curva de disociación de la hemoglobina representa su saturación en función de la PaO_2 y tiene morfología sigmoidea. Así, con concentraciones crecientes de PaO_2 aumenta progresivamente el contenido de Oxígeno de la Hb hasta que la molécula queda totalmente

saturada ¹¹. Para una PaO₂ de 100 mm Hg, la relación con la saturación es de 98 a 100%. Si la PaO₂ desciende a 60 mm Hg, la saturación permanece próxima a 90%. Por otra parte, cifras por debajo de 60 mm Hg determinan que pequeños descensos de la PaO₂ provoquen grandes caídas de la saturación arterial (SaO₂)¹¹. Los valores de PaO₂ y de SaO₂ están fisiológicamente ligados, y la medida continua de la SaO₂ es muy frecuentemente utilizada en la práctica clínica para el monitoreo de la falla respiratoria por oximetría de pulso.

Dada la importancia del oxígeno para la vida celular, es fundamental mantener rangos aceptables de PaO₂. Así, se define insuficiencia respiratoria como la incapacidad del aparato respiratorio de mantener la PaO₂ en valores adecuados para la FIO₂ y la edad del paciente ¹¹. La ventilación mecánica es una medida de soporte ventilatorio frecuentemente utilizada en pacientes graves, que permite facilitar el intercambio gaseoso y disminuir el trabajo respiratorio. El ventilador genera un gradiente de presión que permite vencer las resistencias al flujo y las propiedades elásticas del sistema respiratorio, logrando mover un volumen de gas que entra y sale del sistema ¹². En esta situación, la insuficiencia respiratoria se manifiesta como una oxigenación arterial inadecuada para la dosis de oxígeno aportada y se define como la relación PaO₂/FIO₂ (índice PAFI) menor a 400 ¹¹. La ventilación mecánica y la oxigenoterapia pueden determinar en algunos casos que el oxígeno arterial alcance valores supra fisiológicos, esta situación se denomina hiperoxemia ⁴ y es frecuente tanto en emergencia ⁶, como en unidades de cuidados intensivos ⁹, cuyas consecuencias fueron por mucho tiempo desconocidas. Aunque se han definido claramente los valores mínimos de PaO₂ para diagnosticar hipoxemia, se encuentran inconsistencias en la bibliografía a la hora de definir hiperoxemia. Existe gran heterogeneidad metodológica en los diferentes estudios, y los puntos de corte para delimitar hiperoxemia varían desde 120 mm Hg para algunos estudios, hasta 400 mm Hg para otros ¹³ y el umbral de severidad varía según diferentes reportes entre 200 a 400 mm Hg ². A su vez, en algunos ensayos clínicos se mide la PaO₂ durante diferentes tiempos, utilizándose la PaO₂ promedio, el peor valor, o la primer gasometría del día. En otros estudios también se utiliza el valor de la SaO₂ en lugar de la PaO₂².

El principal mecanismo de daño por hiperoxemia es la toxicidad celular por estrés oxidativo, dada por el aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs) ^{14,15}. Fisiológicamente, las especies reactivas del oxígeno son moléculas altamente reactivas cuyo efecto se contrarresta por enzimas antioxidantes como la hemo oxigenasa-1 (HO-1) y la superóxido dismutasa (SOD) ¹⁶. Sin embargo, estímulos nocivos como la hiperoxemia prolongada pueden alterar este equilibrio redox ¹⁷. La generación de EROs en la hiperoxemia resulta en daño celular significativo, mediante peroxidación lipídica, sulfhidración proteica, daño al ADN y depleción de agentes reductores celulares ¹⁸. La hiperoxemia agrava la inflamación activando moléculas de señalización celular como proteincinasas y factores proapoptóticos; además favorece el rodamiento y adherencia leucocitaria. Todo esto se traduce en el inicio de una cascada inflamatoria, que induce muerte celular por apoptosis y necrosis celular ^{19,20}. Adicionalmente, la

hiperoxia prolongada puede alterar la respuesta inmune innata ²¹, con alteración en la función de macrófagos, reducción de la fagocitosis, disminución de la expresión de receptores Toll-like, llevando a un aumento en la susceptibilidad a infecciones ²², pudiendo contribuir al efecto sistémico de la hiperoxemia.

Las repercusiones clínicas de la hiperoxemia son variadas, el sistema respiratorio es el primero afectado por las elevadas concentraciones de oxígeno y se han descrito graves consecuencias que incluyen la lesión pulmonar aguda y la agravación del síndrome de distress respiratorio agudo en adultos (SDRA) ²³. La exposición a altas dosis de O₂ es responsable de la injuria pulmonar aguda hiperóxica (HALI). Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de HALI son: edema pulmonar, formación de membranas hialinas, engrosamiento de arteriolas pulmonares y alteración en la relación ventilación- perfusión ^{24, 25}, potenciando el daño mecánico por la ventilación (VILI). Los efectos negativos de la hiperoxemia a nivel pulmonar en humanos inician entre las 14 y 30 horas con FIO₂= 0,70 ²⁶. Frente a altas dosis de FIO₂, se presenta el fenómeno de desnitrógenación alveolar e inhibición en la producción de surfactante, promoviendo colapso espiratorio y atelectasias ²⁷. Otros efectos descritos son el compromiso del clearance mucociliar y la acción antimicrobiana de macrófagos y otras células inmunes ²⁸. Algunos estudios sugieren que es un factor de riesgo para la neumonía asociada a ventilador, patología que podría explicar parte de la mortalidad vinculada a la hiperoxemia ^{29, 30, 31}.

En neonatología, la suplementación de oxígeno es comúnmente implementada ^{32, 33}. La exposición a hiperoxemia en estos pacientes, puede resultar en el desarrollo de broncodisplasia pulmonar ³⁴. Actualmente, es la causa respiratoria que con mayor frecuencia resulta en muerte neonatal ^{35, 36}. En este momento, no hay un tratamiento efectivo para la broncodisplasia pulmonar que evite el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica ³⁴. Esto refuerza la importancia de un adecuado manejo de la oxigenoterapia desde etapas iniciales en la vida.

A nivel cardiovascular, la hiperoxemia también ha sido vinculada con múltiples mecanismos de lesión, determinando vasoconstricción sistémica con aumento de las resistencias vasculares periféricas y caída del gasto cardíaco, menor flujo sanguíneo y transporte de Oxígeno ^{37, 38, 39}. También se ha demostrado que el tratamiento con altas dosis de oxígeno en adultos causó inflamación y citotoxicidad de los miocitos cardíacos ⁴⁰. En pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST, se reportó que la hiperoxemia se asoció a mayor tamaño de isquemia, recurrencia de la misma y arritmias, comparado con tratamientos conservadores ⁴¹. Por otro lado, pacientes con insuficiencia cardíaca fueron más susceptibles a los cambios hemodinámicos inducidos por la hiperoxia ⁴². Después de la cirugía de revascularización, la hiperoxia demostró mayor riesgo de estrés oxidativo, inflamación y disfunción ventricular ⁴³. También se han observado resultados negativos de la hiperoxemia en el soporte de los pacientes post paro cardio respiratorio (PCR). La reperfusión temprana hiperóxica puede generar reacciones inflamatorias a nivel cerebral debido a las especies reactivas de oxígeno que aparecen a los pocos minutos luego

de la reperfusión y que son mantenidas debido al ambiente hiperóxico que perpetúa el daño ⁴⁴. A su vez, se evidenció que la oxigenoterapia conservadora luego de este evento reducía el daño provocado por la encefalopatía isquémica ⁴⁵. Otros autores describieron peores resultados en el estatus neurológico al egreso en los pacientes expuestos tempranamente a hiperoxemia ⁴⁶. La hiperoxemia mantenida ha demostrado además aumentar la mortalidad en pacientes graves en ventilación mecánica ⁴⁷, Jonge y col realizaron un estudio retrospectivo, observacional para determinar una asociación entre esta, la FIO₂ y PaO₂. Se valoraron las primeras 24 horas de oxigenoterapia, donde se destacó una relación lineal entre el aumento de la FIO₂ y la mortalidad. Los valores extremos de PaO₂ (tendientes a la hipoxemia y a la hiperoxemia) también presentaron una fuerte asociación con la mortalidad. Helmerhorst HJ³ en su metaanálisis incorporó 24 estudios de cohortes, donde se evaluó el efecto de la hiperoxemia en pacientes críticos, observándose un incremento de la mortalidad hospitalaria en estos pacientes, independientemente del diagnóstico inicial y dependiente del rango de hiperoxemia ⁴⁸. En el primer estudio randomizado para pacientes en ventilación mecánica, se observó la mortalidad en la oxigenoterapia conservadora descendía y presentaban más horas libres de ventilación mecánica ⁴⁵. Un metaanálisis reciente ⁴⁹ que incluyó 25 ensayos clínicos randomizados, con 16.037 pacientes críticos, comparó las modalidades de oxigenoterapia liberal versus conservadora. Las variables primarias fueron mortalidad (hospitalaria, a los 30 días y al mayor seguimiento) y morbilidad (discapacidad, riesgo de infección intrahospitalaria y estadía hospitalaria). Se observó que la estrategia de oxigenoterapia liberal incrementa el riesgo absoluto de mortalidad hospitalaria. Este riesgo demostró ser dosis-dependiente a la concentración de oxígeno suministrada. Sin embargo, un estudio multicéntrico randomizado recientemente publicado, comparó estrategia de oxigenoterapia conservadora vs liberal y no observó diferencias significativas en la mortalidad ni en los días libres de ventilador, no obstante, es importante destacar que los pacientes con estrategia liberal no presentaron valores de hiperoxemia ⁵⁰, a diferencia de los trabajos previamente discutidos.

En cuanto al manejo médico de la hiperoxemia, Helmerhorst y colaboradores ⁹ realizaron una encuesta en una UCI sobre los conocimientos acerca de la oxigenoterapia y se extrajeron valores gasométricos de los pacientes que se encontraban internados en ese momento. Se concluyó que si bien el equipo de salud se encontraba al tanto de los efectos adversos que conlleva la exposición a hiperoxia y su posible efecto desfavorable, estos no se aplicaban en la práctica y los pacientes se veían expuestos a altas PaO₂, siendo estos valores varias veces superiores a los previamente considerados como aceptables por los participantes. Otro estudio ⁵¹ demostró que el personal de salud ajustaba los parámetros del ventilador sólo si la FIO₂ era mayor de 0.4 y no a partir de valores elevados de PaO₂.

En nuestro medio la oxigenoterapia durante la ventilación mecánica se maneja según recomendaciones generales, o pautas y guías internacionales. Sin embargo, se desconoce en qué medida son aplicadas y cuál es la incidencia real de hiperoxemia en pacientes críticos. La

importancia de este trabajo radica en que es el primer estudio a nivel nacional dirigido a determinar la prevalencia de la hiperoxemia y sus factores asociados en pacientes críticos, bajo ventilación mecánica, internados en unidades de cuidados intensivos.

Pregunta de investigación e hipótesis:

¿Es frecuente la hiperoxemia en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos? Asumiendo una alta frecuencia de ventilación mecánica en UCI y una escasa protocolización de objetivos para oxigenoterapia en el paciente crítico, se plantea la hipótesis de una alta prevalencia de hiperoxemia en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos de nuestro medio.

OBJETIVOS:

General:

- Determinar la prevalencia de hiperoxemia en pacientes internados en cuidados intensivos que requieren ventilación mecánica.

Específicos:

- Comparar los valores de oxemia durante los tres primeros días de internación en UCI.
- Evaluar la asociación entre los parámetros del ventilador (FIO_2 , PEEP) con los valores de PaO_2 .
- Establecer la asociación entre la exposición a hiperoxemia y presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$).
- Determinar si existe asociación entre la prevalencia de hiperoxemia y determinadas patologías y/o la gravedad del paciente.
- Evaluar si existe asociación entre hiperoxemia y mortalidad.

METODOLOGÍA:

El siguiente trabajo se realizó en el contexto del curso de Metodología Científica II, de 6° año de la carrera Doctor en Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay. Se efectuó un estudio clínico, observacional y prospectivo en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Español y del Hospital Pasteur. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ingresados desde el primero de julio al 31 de agosto del 2019 y que requirieron ventilación mecánica. Fueron excluidos los pacientes en los que no se pudo obtener consentimiento informado o aquellos en los que no se logró obtener datos suficientes. El estudio fue aprobado el 27 de junio del presente año por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Español, de acuerdo al decreto 379/008. Previo a la recolección de datos se solicitó el consentimiento informado a familiares de los usuarios y se aseguró la anonimización de los datos de identificación personal según el decreto anteriormente mencionado, por lo que se resguardó el derecho a la confidencialidad (ver anexo I).

Las variables de la base de datos fueron relevadas mediante un formulario (ver anexo II), para lo cual se revisaron historias clínicas, planillas de enfermería, datos de laboratorio y parámetros del ventilador. La recolección de los datos gasométricos y del ventilador de cada paciente se realizó los primeros tres días de ventilación mecánica, se utilizaron los valores de la primera gasometría de la mañana en el caso de contar con más de una gasometría. Fueron descartadas las gasometrías realizadas en el contexto de la intubación traqueal con FIO₂ de 1, siendo esta entendida como una exposición breve y necesaria para la evaluación terapéutica y no como una indicación médica. Para evaluar la prevalencia de hiperoxemia, se realizó un análisis descriptivo de la población dividiéndolos en tres subgrupos (pacientes con hiperoxemia severa, hiperoxemia y normoxemia). Consideraremos hiperoxemia como el valor de PaO₂ mayor o igual a 120 mm Hg⁵², e hiperoxemia severa como un valor de PaO₂ mayor a 200 mm Hg⁵³. Los valores de PaCO₂ de la muestra fueron segmentados en tres subgrupos: hipocapnia (PaCO₂ ≤35 mm Hg), normocapnia (PaCO₂ >35 mm Hg y PaCO₂ ≤45 mm Hg), e hipercapnia (PaCO₂ >45 mm Hg). Se utilizaron los datos de la SaO₂ de la gasometría, además, para su análisis, se la dividió en tres grupos: SaO₂ ≤92%; valores de SaO₂ entre 92 a 96% y SaO₂ >96%. Se consultó la historia de egreso de cada uno de los pacientes con el objetivo de conocer el diagnóstico primario y secundario, los días de ventilación mecánica, el APACHE II score y los días de internación en la UCI. Para evaluar la mortalidad se empleó la condición de egreso de la unidad (vivo/fallecido).

Análisis estadístico.

El análisis de datos se realizó con el software IBM® SPSS® v22.0.0.0. A las variables cuantitativas se aplicó test de normalidad Kolmogorov-Smirnov, las que no distribuyeron normal fueron representadas por la mediana (Me), percentiles 25-75 (p25-75). Las variables cualitativas fueron representadas con el recuento y su porcentaje (n, %). Al comparar dos variables cuantitativas independientes se utilizó prueba T de Student para aquellas de distribución normal,

y en caso de no ser así, se usó prueba U de Mann-Whitney. La comparación de dos variables cuantitativas relacionadas que no distribuyen normal se realizó mediante prueba de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables cualitativas se utilizó test χ^2 , con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher. Para todos los test se aplicó un nivel de significación de $\alpha = .05$.

RESULTADOS:

En el período evaluado (Julio-Agosto) fueron ingresados a las UCI 128 pacientes que requirieron ventilación mecánica, 95 en el Hospital Pasteur y 33 en el Hospital Español. De los cuales 91 (63 y 28 respectivamente), cumplieron los criterios para ingresar al estudio y se obtuvo consentimiento informado. Por diferentes motivos, no se pudo obtener el consentimiento de 33 pacientes. Se excluyeron tres pacientes por ser menores de edad y uno por no lograrse recabar datos gasométricos (Anexo III). Las características de la muestra poblacional se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la muestra poblacional.	
Características	n=91
Sexo	
Femenino	44 (48.4%)
Masculino	47 (51.6%)
Edad (años) [Me (p25-p75)]	61 (45-69)
Hospital de asistencia	
Hospital Español	28 (30.8%)
Hospital Pasteur	63 (69.2%)
Tipo Admisión	
Médica	76 (83.5%)
Quirúrgica	15 (16.5%)
APACHE II score	23 (16-29) n=89
Comorbilidades	
Accidente cerebrovascular	4 (5.8%)
Asma	10 (14.5%)
Cardiopatía Isquémica	11 (15.9%)
Diabetes Mellitus	16 (23.2%)
EPOC	27 (39.1%)
Hipertensión Arterial	36 (52.2%)
Insuficiencia cardíaca	11 (15.9%)
Tabaquista	19 (27.5%)
Diagnóstico al egreso	
Respiratorios	40 (44%)
Cardiovasculares	7 (7.8%)
Injuria encefálica aguda	9 (10%)
Sepsis	19 (21.1%)
Paro cardiorespiratorio	8 (8.8%)
Datos paraclínica	
Hemoglobina (g/dL) (media±DE)	12.18 ±2.30 n=89
Hematocrito (%) (media±DE)	37.03 ±6.95 n=88
Plaquetas (x10 ³ /uL)[Me (p25-p75)]	202.5 (151.8-267.3) n=88
Leucocitos (uL) [Me (p25-p75)]	14.200 (9.100-18.610) n=89
Datos gasométricos	
PaO ₂ (mmHg) [Me (p25-p75)]	144 (119-188)
PaCO ₂ (mmHg) [Me (p25-p75)]	45 (39.7-53)
pH (media±DE)	7.35 ±0.08
Hemodinamia	
FC (cpm) [Me (p25-p75)]	90 (79-102)
PAM (mmHg) [Me (p25-p75)]	88 (77-97)
Mortalidad al egreso	11 (12.2%) n=90

A partir de los datos gasométricos, se constató una prevalencia de hiperoxemia de 69.8%, 66.7% y 59.4% para los tres días, respectivamente. La prevalencia de hiperoxemia severa disminuye del 31.3% al 4.4% entre los días 1 y 3, tal como se observa en la figura 1. Analizando la categoría normoxemia, se aprecia un leve aumento porcentual de la misma durante los tres días, siendo los valores 31.2%, 33.3% y 40.6% respectivamente. No se encontró ningún paciente con $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$.

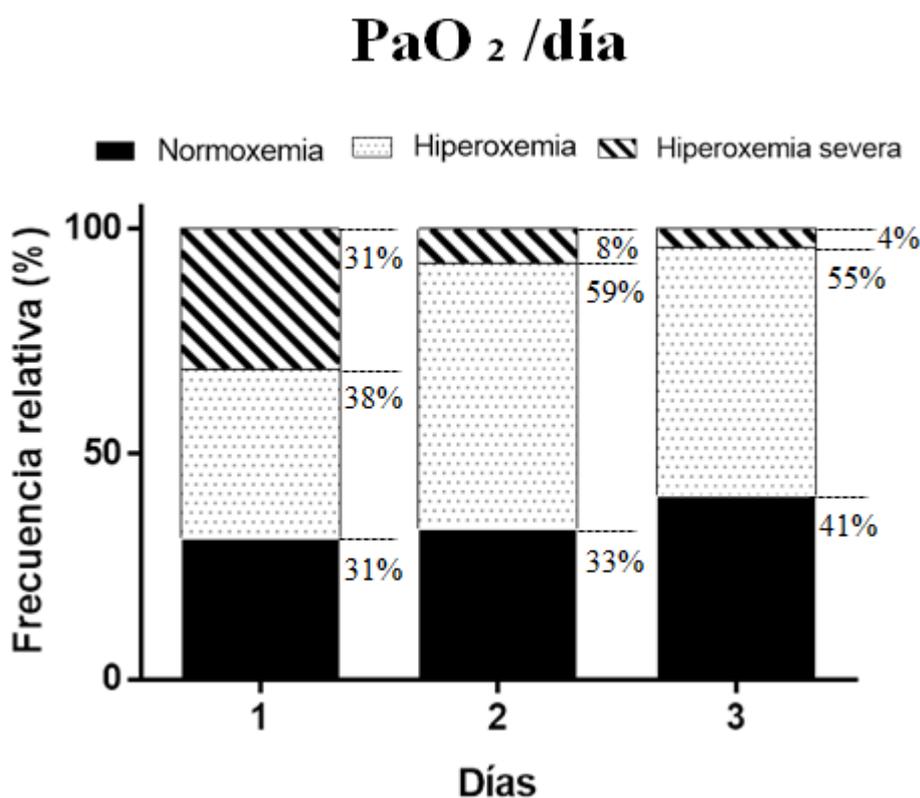


Figura 1: Frecuencia relativa acumulada de cada rango de PaO₂ en los primeros tres días de internación.

En la figura 2.a se visualizan los valores de PaO₂ como diagrama de cajas para los primeros tres días de internación en UCI. Se observa una mayor variabilidad en el primer día, con valores más extremos dentro del rango de hiperoxemia. Las medianas de los tres días fueron 147.5 (114-227.5), 139.5 (109.7-159.5) y 134 (94.5-157) mm Hg respectivamente. La comparación de la mediana de PaO₂ del día 1 (D1PaO₂) fue significativamente mayor con respecto a los días 2 y 3, con valores de $p = 0.029$ y 0.039 respectivamente. Los valores de FIO₂ se muestran en la figura 2.b, siendo sus medianas 0.6 (0.5-1.0), 0.5 (0.45-0.6) y 0.5 (0.4-0.5) para los días 1, 2 y 3 respectivamente. Estos valores mostraron diferencias estadísticas significativas entre el primer día y los subsiguientes.

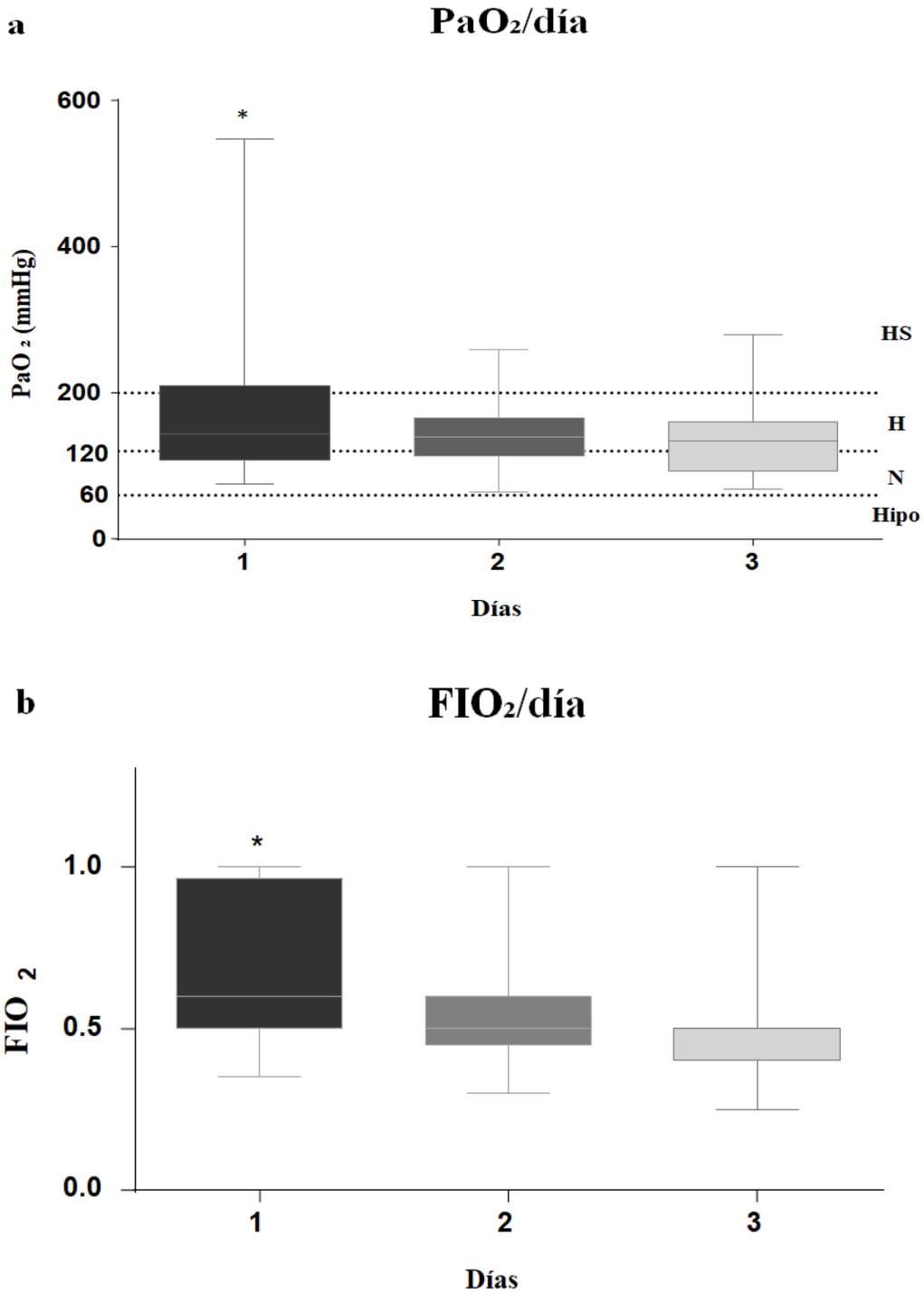


Figura 2.a: Diagrama de cajas de PaO₂ para los primeros tres días de internación. Clasificando como HS: Hiperoxemia Severa, H: Hiperoxemia, N: Normoxemia e Hipo: Hipoxemia (PaO₂ < 60 mm Hg). (*) Se señala una diferencia significativa entre el primer vs segundo y tercer días ($p < 0.05$).

Figura 2.b: Diagrama de cajas de FIO₂ en los primeros tres días de internación. Se observa una tendencia al descenso de FIO₂ a lo largo de los días. (*) Se señala una diferencia significativa entre el primer vs segundo y tercer días ($p < 0.05$).

Tomando en cuenta los valores de todas las gasometrías (n=226) se calculó la mediana de FiO_2 tanto para el subgrupo con Hiperoxemia como para el subgrupo con Normoxemia. Los valores hallados de FiO_2 fueron 0.5 (0.5-0.6) y 0.5 (0.4-0.6) respectivamente (Figura 3.a). En la Figura 3.b se observan los valores de Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) para ambos subgrupos, siendo de 8 (7-10) y 8 (7-9) cm H_2O , respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para ninguna de las dos variables.

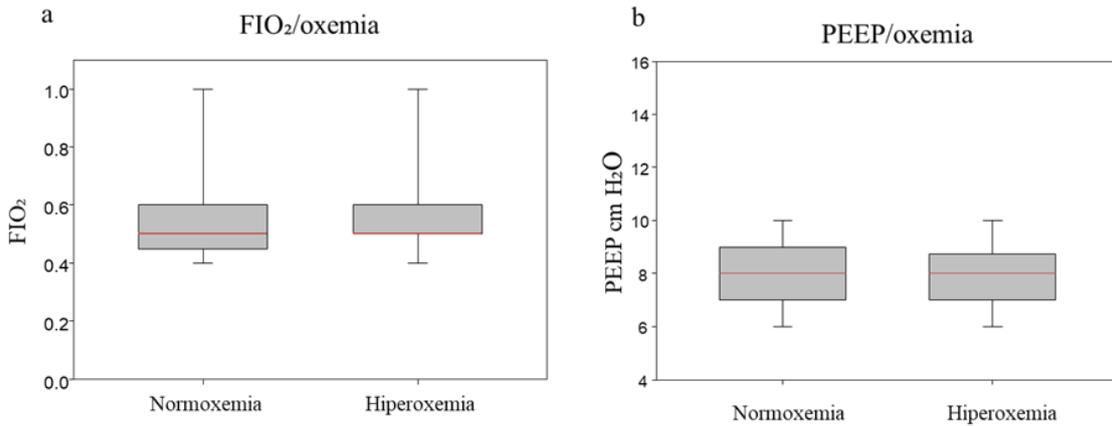


Figura 3.a y 3.b: Diagrama de cajas para FiO_2 y PEEP (cm H_2O) para cada subgrupo (Normoxemia vs Hiperoxemia) calculado para todas las gasometrías (n=226).

En la figura 4.a se observa que 77.9% del total de las gasometrías, tenían una $FiO_2 \leq 0.6$, mientras que 64.8% de éstas se encontraban dentro del rango de hiperoxemia, lo que representa 50.4 % de las mismas. Las gasometrías que presentaban FiO_2 mayor a 0.6 e hiperoxemia fueron 14.5 %.

Este mismo análisis se realizó con los valores promedio para cada paciente (n=91). Del mismo se desprende que el 72.1 % de los pacientes tenían $FiO_2 \leq 0.6$, presentando hiperoxemia en el 48.4% de los pacientes. Por otra parte, en la figura 4.b se observa que el 24.2% de los pacientes presentó hiperoxemia con una $FiO_2 > 0.6$.

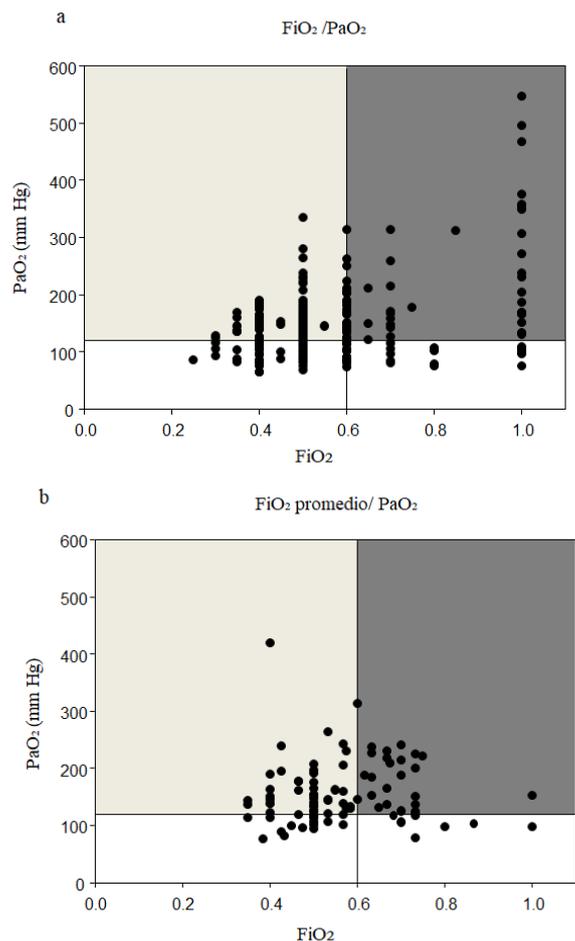


Figura 4: Distribución de la PaO_2 en función de la FiO_2 . Panel a: para todas las gasometrías (n=226), y Panel b: con los valores promedio de cada paciente (n=91). Puntos de corte: $FiO_2 = 0.6$; $PaO_2 = 120$ mm Hg.

En la Figura 5 se presenta la saturación de Oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial (SaO₂). Se obtuvieron 212 gasometrías con ambos parámetros medidos. Para valores de SaO₂ ≤ 92% encontramos 3 situaciones en el rango de la Normoxemia. En el siguiente rango, donde se incluye 92% < SaO₂ ≤ 96%, presentaron Normoxemia en 24 gasometrías vs 5 en Hiperoxemia, siendo los porcentajes 82,8% y 17,2% respectivamente. El último grupo está determinado por valores de SaO₂ > 96% encontrando Normoxemia en 41 (22,8%) e hiperoxemia en 139 (77,2%).

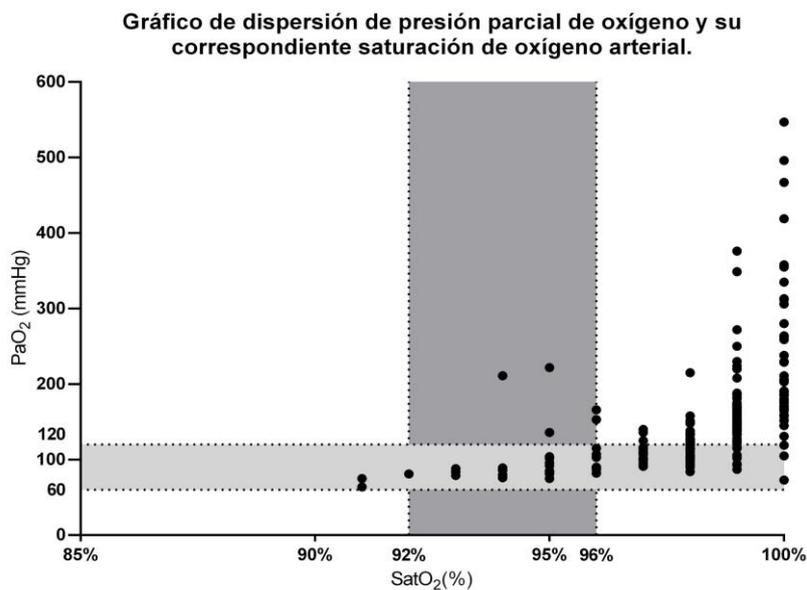


Figura 5: Saturación y su relación con la oxemia arterial representado como gráfico de dispersión. Se delimitan rangos de normalidad para ambas variables.

En cuanto al manejo del dióxido de carbono (PaCO₂), se analizó sobre el total de las gasometrías (n=227), representado en la figura 6. El grupo de Hiperoxemia presentaban una mayor prevalencia de Hipocapnia (23.65%) que las que se encontraban en rango de Normoxemia (8.86%). Se observa a su vez, que la hipercapnia también fue altamente frecuente, 58.23% en Normoxemia, y 35.14% en Hiperoxemia (Figuras 6.a y b). Asimismo, se cuantificó la relación entre PaCO₂ y PaO₂ en los diferentes rangos de PaCO₂ en los 91 pacientes. En este análisis se mantienen las relaciones de prevalencias presentadas para todas las gasometrías. Encontrando un mayor porcentaje de hipocapnia en los pacientes con Hiperoxemia (10.6%) en relación a los Normoxémicos (4.0%). La hipercapnia también fue mayor con 56.0% de los pacientes en Normoxemia, y en un 36.4% en Hiperoxemia.

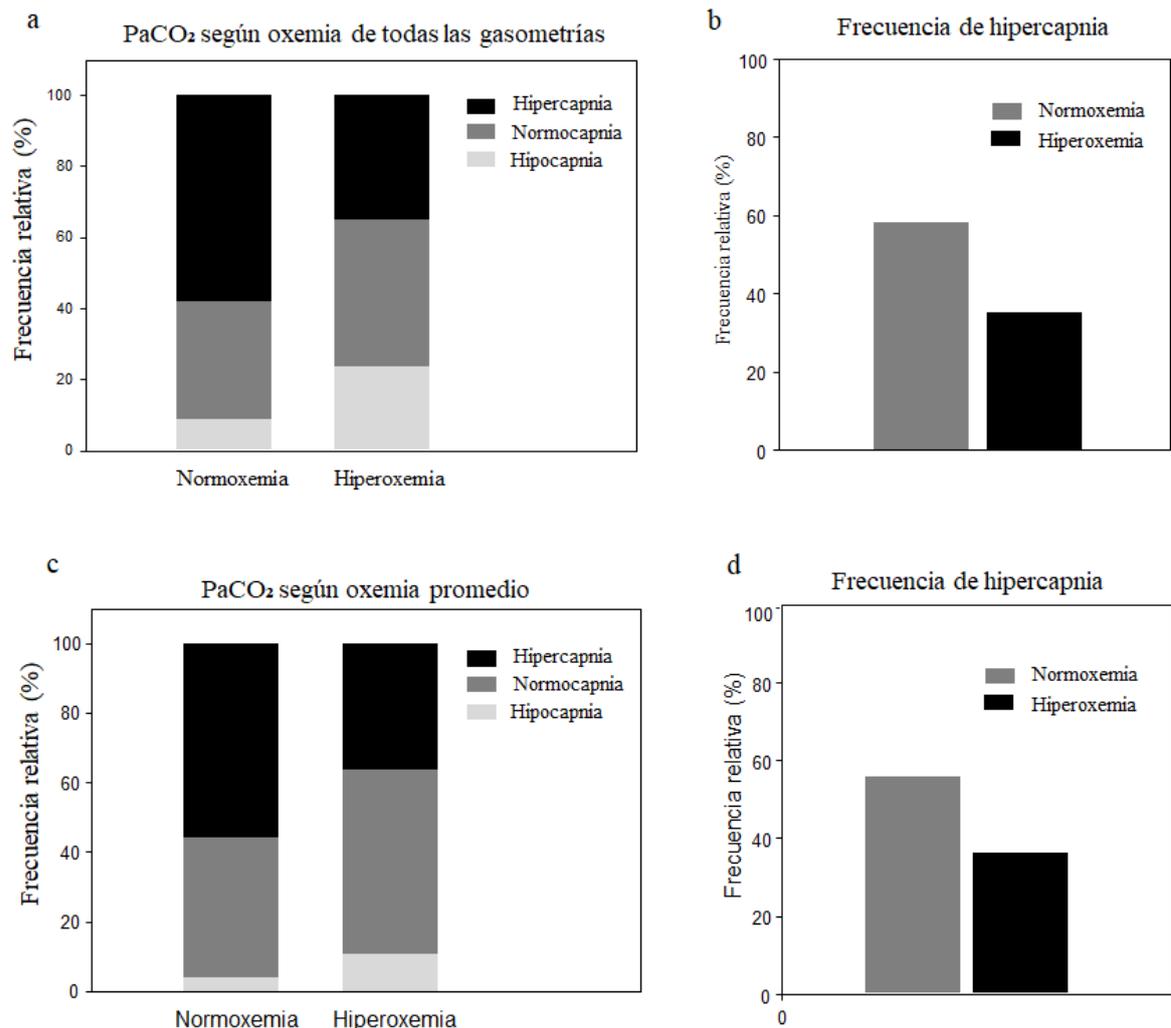


Figura 6: Porcentaje de pacientes con diferentes rangos de PaCO₂ (a y c) ($PaCO_2 \leq 35$ mm Hg, 35 mm Hg $< PaCO_2 \leq 45$ mm Hg, $PaCO_2 > 45$ mm Hg). Frecuencia relativa acumulada de hipercapnia en pacientes con normoxemia vs hiperoxemia (b y d). Considerando en a y b al total de gasometrías (n=227), mientras que en c y d al total de pacientes (n=91).

En la figura 7 puede visualizarse la relación entre la oxemia y capnia, para todos los datos gasométricos (n=227, panel a) y para los valores promedio de cada paciente (n=91, panel b). El 34.8% de gasometrías y 27.5% de los pacientes se encuentran dentro del rango de normoxemia; el 38.3% de gasometrías y el 49.5% de pacientes en normocapnia; mientras que para ambos solo el 11% tienen ambas presiones parciales normales.

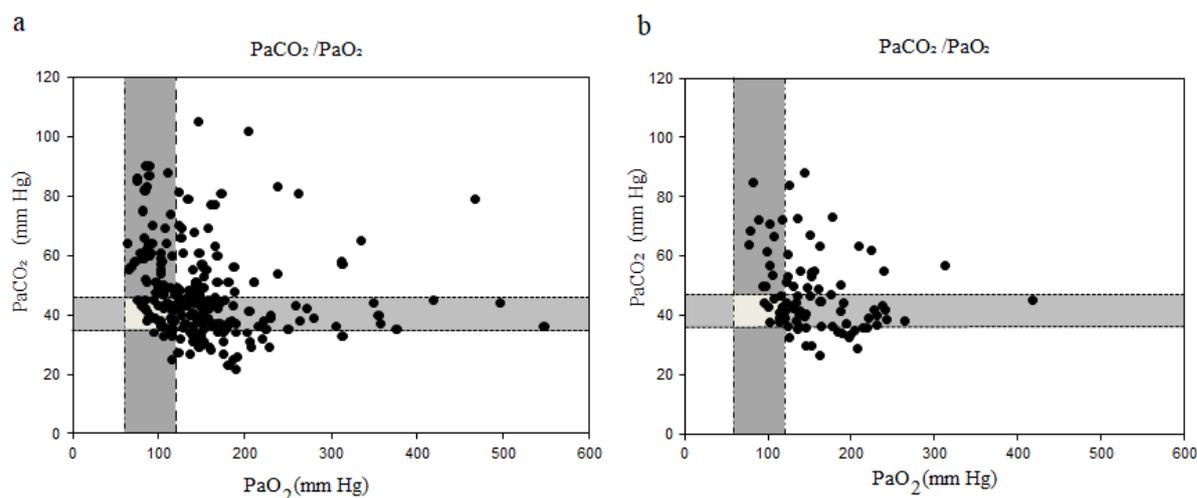


Figura 7: Distribución de PaCO₂ en función a la PaO₂ de todas las gasometrías (a) y del promedio de los 91 pacientes (b). Marcado en las franjas grises el rango de oxemia y capnia normales, y el recuadro en gris oscuro representa el sector del gráfico correspondiente al rango de normalidad de ambas variables.

En la tabla 2 se resumen las medianas con sus rangos de diferentes variables y se comparan entre el subgrupo de pacientes vivos al fin del estudio con los que fallecieron. Sólo se encontraron diferencias significativas para los valores de APACHE II, siendo mayor en los fallecidos (sobrevivientes 22 (7-45) y fallecidos 29 (17-36)).

	Egreso		
	Vivo n=79	Fallecido n=11	
	Me (p25-p75)	Me (p25-p75)	p.valor
Edad	61 (44-69)	63 (53-81)	.471
APACHE Internación (Días)	22 (15-28)	29 (23-32)	.030*
Días VM	9 (6-16)	9 (4-17)	.741
Días VM	5 (2-10)	9 (4-11)	.157
D1PaO ₂	148 (114-230)	166 (111-211)	.938
D1PaCO ₂	43 (36-55)	51 (43-63)	.211
D1pH	7.32 (7.25-7.39)	7.26 (7.21-7.27)	.091

Tabla 2. Mediana y rango para variables en función a condición de egreso de UCI (vivo/fallecido). Utilizando prueba U Mann-Whitney ($\alpha=0.05$). Días VM (días de ventilación mecánica), D1PaO₂ (mediana de PaO₂ para el primer día), D1PaCO₂ (mediana de PaCO₂ para el primer día), D1pH (mediana de pH para el primer día).* p.valor < 0.05

En cuanto a la mortalidad intra-UCI, del total de 89 pacientes que pudieron ser evaluados, 11 fallecieron (12.1%). Considerando la PaO₂ promedio, el 14.3% de los fallecidos sufrían hiperoxemia, como se muestra en la tabla 3. Se evaluó la mortalidad en los siguientes subgrupos clasificados en función a la PaO₂ del primer día: normoxemia (12.0%), hiperoxemia (10.7%) e hiperoxemia severa (11.5%).

Tabla 3. Mortalidad según PaO ₂		
	Egreso	
	Vivo n(n%)	Fallecido n(n%)
PaO₂ promedio		
Hiperoxemia n=42	36 (85.7%)	6 (14.3%)
D1PaO₂		
Normoxemia n=25	22 (88%)	3 (12%)
Hiperoxemia n=28	25 (89.3%)	3 (10,7%)
Hiperoxemia severa n=26	23 (88.5%)	3 (11.5%)

Tabla 3: Mortalidad intra-UCI en función al valor de la PaO₂ durante el primer día de internación (Normoxemia, Hiperoxemia e Hiperoxemia severa), y valor PaO₂ promedio de los tres días (Hiperoxemia promedio PaO₂ ≥ 120 mm Hg).

DISCUSIÓN:

El oxígeno es un fármaco, y como tal debe ser administrado. Así, las guías^{54,55} recomiendan que sea prescrito de forma individualizada y de acuerdo a los rangos de seguridad propuestos para evitar la hiperoxemia. El hallazgo más importante del presente trabajo es que, por primera vez, se pudo objetivar en nuestro medio una alta prevalencia de hiperoxemia e hiperoxemia severa en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica. Esta hiperoxemia fue significativamente mayor en el primer día de ventilación mecánica, probablemente vinculada a un manejo clínico más agresivo en las primeras horas de internación en UCI. Esto podría explicarse en parte por mayores valores de FIO₂ administrados en el primer día. Frente a estos resultados, también podría valorarse que las hiperoxemias del primer día y en menor medida de los días subsiguientes, dejan un margen fisiológico razonable como para poder ajustar los valores de PaO₂ hacia la normoxemia, mediante intervenciones sobre la FIO₂. Sin embargo, esta intervención no parece estar incorporada a la práctica habitual, como debería serlo de acuerdo a recomendaciones internacionales^{54,55}. Identificar a los pacientes plausibles de reducir la FIO₂ administrada permitiría disminuir el riesgo de toxicidad por hiperoxemia, teniendo en cuenta además, que el potencial lesional de la hiperoxemia es tiempo dependiente³. Independientemente de la causa de hipoxia tisular, el aumento de la dosis O₂ es la metodología más rápida y simple para evitar el daño tisular en el paciente hipoxémico⁵⁴, esto podría explicar los resultados encontrados en este estudio y la ausencia de pacientes en el grupo de hipoxemia. Si bien en la bibliografía consultada se enuncia FIO₂ alta y baja, es difícil encontrar un punto de corte que delimite estas dos categorías. En la práctica clínica se maneja que la FIO₂ ≤ 0.6 representa el umbral de seguridad por debajo de la cual, no se produce daño o injuria pulmonar. Sin embargo, en el presente estudio hemos documentado que hay una gran prevalencia de hiperoxemia independientemente de las cifras de FIO₂. (Figura 3a) La incidencia de la misma fue similar para los grupos con dosis altas y bajas de oxígeno y ninguno de los dos está exento de riesgo, ya que el valor de la PaO₂ es el agente injuriante. En otros trabajos se describen prevalencias muy diferentes de hiperoxemia en comparación a lo encontrado en nuestro estudio, así como para la prescripción de FIO₂. Para de Graaff y col. de Holanda⁵⁶, la prevalencia fue de tan solo 22% entre 28.222 muestras de PaO₂ superiores a 120 mm Hg, de las cuales el 65% tenían una FIO₂ entre 0.21-0.40. Por otra parte, el 30% tenían una FIO₂ entre 0.40-0.60. Otro trabajo⁵⁷, concluye que el 49.8% de 152.680 pacientes presentaban hiperoxemia, también entendida como PaO₂ superiores a 120 mm Hg. De ellos 19 % fallecieron en ICU y 26% en el hospital.

Una observación muy importante de nuestro estudio es que hay una cantidad significativa de pacientes que presentan hiperoxemia a pesar de tener FIO₂ considerada baja según la práctica habitual (<0,6) (Figura 4), lo que remarca la necesidad de ajustar la oxigenoterapia para cada

paciente de manera individual, descendiendo progresivamente la FIO_2 (aún por debajo de 0.6), para evitar el riesgo.

La Presión Positiva de Fin de Espiración (PEEP) es una herramienta de la ventilación mecánica que contribuye a mejorar la oxigenación arterial en pacientes con falla respiratoria por shunt intrapulmonar. Analizados los valores de PEEP aplicada en los grupos de Normoxemia e Hiperoxemia, ésta no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. De esta forma, el nivel de PEEP no fue factor determinante para explicar la hiperoxemia. Por otra parte, en pacientes hipoxémicos por falla respiratoria aguda, la ventilación mecánica permite combinar incrementos de FIO_2 y de PEEP para mejorar la oxigenación arterial y el aporte sistémico de oxígeno ⁵⁸. Si bien la actual población de estudio es muy heterogénea y en ella se superponen diferentes mecanismos de insuficiencia respiratoria, frente a un paciente con hiperoxemia correspondería recorrer el camino inverso, disminuyendo los valores de FIO_2 y de PEEP, para alcanzar objetivos de normoxemia ⁵⁹. Esta estrategia no parece observarse en esta serie ya que los valores medios de PEEP y FIO_2 no se diferencian sustancialmente cuando los casos se agrupan en función de los valores de normo e hiperoxemia (Figura 3b).

Considerando que las guías plantean ajustar la FIO_2 en base a un rango de SaO_2 determinado, nos propusimos analizar la SaO_2 y relacionarla con la PaO_2 . La mayoría de nuestros pacientes se encontraron por encima de los rangos de SaO_2 de seguridad recomendados tanto por las guías británica que la sitúan entre 94-98% en población general y 88-92% en pacientes con riesgo de falla respiratoria hipercápnica; como por las guías australianas que proponen valores de 92-96% ⁵⁴. En nuestro estudio encontramos gran variabilidad de valores de PaO_2 (entre 73 a 547 mm Hg) para una saturación promedio de 100% (Figura 5). Esto sugiere que, si bien la Oximetría de pulso es una herramienta no invasiva de mucha utilidad para detectar la hipoxemia, es inefectiva para detectar hiperoxemia, dado que cifras cercanas a 100% puede corresponderse a valores muy variables de PaO_2 . Esto estaría apoyando lo que proponen Brian W. Roberts y cols. ⁶⁰ quienes plantean que se requiere mayor frecuencia de análisis gasométricos para identificar hiperoxemia en los rangos más altos de SaO_2 . Incluso para valores de SaO_2 entre 94-98% E.M.J Durlinger y colaboradores ⁶¹ observaron alta frecuencia de pacientes con hiperoxia.

Al analizar el comportamiento de la $PaCO_2$ junto con el oxígeno, evidenciamos que hubo más pacientes con alteraciones de la PaO_2 que de la $PaCO_2$. Llamativamente, sólo 11% de los pacientes presenta niveles de normalidad para ambas variables (Figuras 6 y 7). Hemos señalado un porcentaje importante de casos y de gasometrías con valores de hipocapnia e hipercapnia acompañando los cambios de la PaO_2 . La normocapnia no es un objetivo terapéutico en sí mismo, por el contrario, el manejo de la $PaCO_2$ debe ser individualizado para cada paciente según su patología. Se comprende que los objetivos terapéuticos difieren sustancialmente si se trata de un neurocrítico, de un paciente con falla respiratoria hipercápnica en la EPOC, o si se optó por hipercapnia permisiva en el SDRA severo, con ventilación mecánica protectora. Nin y col han

demostrado que rangos altos de PaCO₂, pero también la hipocapnia menor de 30 mm Hg, se asocian a mayor mortalidad de pacientes con SDRA en ventilación mecánica ⁶². En nuestros datos observamos que en el total de pacientes la PaCO₂ se encuentra más frecuentemente en rango fisiológico que la PaO₂, sugiriendo un mayor control de la capnia que de la oxemia.

La mortalidad global intra UCI de nuestra serie fue del 12%, inferior a la mortalidad general de pacientes en ventilación mecánica mostrado por otros estudios y que ronda el 28-30%. Así por ejemplo, Andrés Esteban y col analizaron la evolución de la mortalidad global en CTI a lo largo de años, a partir de varios estudios multicéntricos internacionales, demostrando que la mortalidad global entre 1998 a 2010 disminuyó de 31 a 28%, (OR 0.87; 95% CI 0.80-0.94) ⁶³. Por otra parte, basados en los valores de APACHE II de la población incluida en nuestro estudio, la mortalidad esperada tendría que ser superior al 25%. Estas diferencias a favor de una mortalidad global tan baja, debe tomarse con cautela ya que puede atribuirse a una muestra poblacional pequeña. En este contexto, no encontramos cifras significativamente mayores de oxemia al comparar sobrevivientes con fallecidos, lo cual también se puede atribuir a las limitaciones de la población estudiada (figura 8 y tabla 2).

En la literatura también se describe un aumento de la mortalidad asociada a hiperoxemia, sobretodo en subgrupos de pacientes específicos, como por ejemplo, en el paro cardio respiratorio (PCR) ⁴⁹ La potencia de nuestro estudio no es suficiente para poder establecer diferencias en subgrupos según diagnóstico etiológico.

Alcances y limitaciones del estudio:

Dado el diseño y las características de las Unidades estudiadas, nuestros resultados no necesariamente reflejan la realidad de otras UCI de nuestro país. El estudio se realizó sólo en dos unidades de cuidados intensivos, en un corto período de tiempo, por lo no fue posible encontrar diferencias significativas en resultados como la mortalidad, días de ventilación mecánica o de internación, de pacientes sometidos a hiperoxemia. Tampoco se pudo obtener información para analizar mortalidad en función del egreso hospitalario o plazos mayores como los 28 días, lo cual probablemente subestime el resultado de esta variable. Es de destacar que los datos se recolectaron en meses de invierno, lo que coincide con una mayor prevalencia de patologías respiratorias y de ventilación mecánica en UCI, lo que pudo haber incidido en los resultados de nuestro estudio.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:

Por primera vez se ha documentado que la hiperoxemia fue frecuente en nuestra población de estudio, siendo esto acorde a lo reportado por la bibliografía internacional. Es posible que los pacientes se puedan beneficiar de una oxigenoterapia ajustada a un menor rango de PaO₂ y SaO₂, tal como plantean las guías internacionales. Para lograr estos objetivos se requiere un cambio de conducta del personal asistencial, nuestro estudio aporta información valiosa de la situación local y su divulgación es fundamental, en ese sentido este trabajo fue aceptado en el XVI Congreso de Medicina Intensiva que se realizó en Montevideo en Octubre de 2019 y fue presentado mediante exposición oral por los estudiantes que participamos en él (Anexo IV). Es necesario realizar trabajos a futuro que incluyan mayor cantidad de centros y de pacientes, para una mejor aproximación a la realidad nacional y poder determinar un eventual impacto en la mortalidad de los pacientes críticos en ventilación mecánica.

Agradecimientos:

Le agradecemos al Prof. Dr. Javier Hurtado, Prof. Adj. Dr. Luciano Amarelle y Ayud. Dr. Santiago Salaberry por su interés en dirigir nuestro trabajo de pregrado, por su colaboración y apoyo en nuestro proceso de aprendizaje. Queremos agradecer al personal de las unidades de cuidados intensivos del Hospital Español y Pasteur, así como al Dpto. de Fisiopatología por su calidad humana y disposición.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Driscoll BRO, Howard LS, Bucknall C, Welham SA, Davison AG. British Thoracic Society emergency oxygen audits. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):734-5.
- 2 Shankar P, Robson SC, Otterbein LE. Clinical Implications of Hyperoxia Shahzad Shaefti, MD, MPH. 2018;56(1):68–79.
- 3 Helmerhorst HJF, Schultz MJ, Voort PHJ Van Der, Jonge E De, Westerloo DJ Van. Bench-to-bedside review : the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0996-4>
- 4 Helmerhorst HJF, Arts DL, Schultz MJ, Van Der Voort PHJ, Abu-Hanna A, De Jonge E, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med*. 2017;45(2):187–95.
- 5 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 Med*. 2014;18(1).
- 6 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;1–10.
- 7 You J, Fan X, Bi X, Xian Y, Xie D, Fan M, et al. Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2018;47:260–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.014>
- 8 Graaff AE De, Dongelmans DA. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level. 2011;46–51.
- 9 Helmerhorst HJF, Schultz MJ, Voort PHJ Van Der, Bosman RJ, Juffermans NP. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Annals of Intensive Care*. 2014;4(1)1–9.
- 10 Driscoll BRO, Smith R. Oxygen Use in Critical Illness. *Respiratory Care*, respcare.07044 2019;0(0):1–15.
- 11 Marín MN, Iglesias M, López A, Neme J, Hurtado J. Insuficiencia respiratoria. En: Boggia J, Hurtado J, López A, Malacrida L, Angulo M, Seija M, Luzardo L, Gadola L, Grignola JC, ed. *Mecanismos de las disfunciones orgánicas*. Segunda edición. Montevideo: BiblioMédica; 2019. pp. 357-376.

- 12 Gutiérrez Muñoz Fernando. Ventilación mecánica. Acta méd. peruana [Internet]. 2011 Abr; 28(2): 87-104. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172011000200006&lng=es.
- 13 Stolmeijer R, Bouma HR, Zijlstra JG, Klerck AMD, Maaten JC, Ligtenberg JJM. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients : Should We Aim for Less ? BioMed Research International. 2018:7–9.
- 14 Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, Habazettl H, Krombach F, Kuppe H, et al. Hyperoxia-Induced Reactive Oxygen Species Formation in Pulmonary Capillary Endothelial Cells In Situ. Am J Respir Cell Mol Biol. 2006 Apr;34(4):453-63 (20).
- 15 Asfar, P., Singer, M. & Radermacher, P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. Intensive Care Med. 2015; 41: 1118.
- 16 Cho, H.-Y., Reddy, S. P., & Kleeberger, S. R. Nrf2 Defends the Lung from Oxidative Stress. Antioxidants & Redox Signaling, Antioxid Redox Signal. 2006;8(1-2), 76–87.
- 17 Ray PD, Huang B, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell Signal [Internet]. 2012;24(5):981–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>.
- 18 Editor G, Mossman BT. Serial Review : Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species (ROS / RNS) in Lung Injury and Diseases. Free Radic Biol Med. 2003;35(4):341–50.
- 19 Mantell, L. L., & Lee, P. J. Signal. Transduction Pathways in Hyperoxia-Induced Lung Cell Death. Molecular Genetics and Metabolism. 2000; 71(1-2), 359–370.
- 20 Man AMES, Smit B, Straaten HMO, Smulders YM. Review Article. Cardiovascular effects of hyperoxia during and after cardiac surgery. Anaesthesia 2015; 70, 1307–1319.
- 21 Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit : why more is not always better. Curr Opin Crit Care. 2007;73–8.
- 22 Torbati D, Tan GH, Smith S, Dvm KSF, Gelvez J, Fakioglu H, et al. Multiple-organ effect of normobaric hyperoxia in neonatal rats B. Journal of Critical Care. 2006; 21(1), 85–93.
- 23 Qin S, Chen M, Ji HUI, Liu GUOYUE, Mei H, Li K, et al. miR - 21 - 5p regulates type II alveolar epithelial cell apoptosis in hyperoxic acute lung injury. Molecular Medicine Reports. 2018;5796–804.
- 24 Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. Critical Care Medicine. 2004;32(12).
- 25 Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic Acute Lung Injury. Respir Care. 2013;58(1):123–41.

- 26 Kallet RH, Faarc RRT, Branson RD, Faarc RRT. Should Oxygen Therapy Be Tightly Regulated to Minimize Hyperoxia in Critically Ill Patients ? *Respir Care*. 2016;801–17.
- 27 Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol*. 1974 Oct;242(2):72P.
- 28 Patel VS, Sitapara RA, Gore A, Phan B, Sharma L, Sampat V, et al. High Mobility Group Box – 1 Mediates Hyperoxia-Induced Impairment of *Pseudomonas aeruginosa* Clearance and Inflammatory Lung Injury in Mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2013;48(3), 280–287.
- 29 Forel J, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Critical Care*. 2012;16(2), R65.
- 30 Baleeiro CE, Wilcoxon SE, Morris SB, Standiford TJ, Paine R III. Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity. *J Immunol* 2003;171: 955–963.
- 31 Rello J, Riera J, Serrano R. What’s new in ventilator-associated pneumonia ? *Intensive Care Med*. 2015;10–2.
- 32 Sola A, Saldeno YP, Favareto V. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do? *J Perinatol*. 2008;28(suppl 1): S28–S34.
- 33 Walsh BK, Brooks TM, Grenier BM. Oxygen therapy in the neonatal care environment. *Respir Care*. 2009; 54:1193–1202.
- 34 Collins JJP, Tibboel D, Kleer IM De, Reiss IKM, Alvira CM, Morty RE. The Future of Bronchopulmonary Dysplasia : emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(May):1–17.
- 35 Kalikkot Thekkevedu, R., Guaman, M. C., & Shivanna, B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory Medicine* (2017), 132, 170–177.
- 36 Lagatta JM, Hysinger EB, Zaniletti I, Wymore EM, Vyas-read S, Yallapragada S, et al. The Impact of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Severe. *J Pediatr* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.035>
- 37 Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJL, Smulders YM. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Critical Care*. 2013; 17(2), 313.
- 38 Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J* [Internet]. 158(3):371–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.05.037>.

- 39 Rousseau A, Steinvall I. Human cardiovascular dose – response to supplemental oxygen. *Acta Physiologica*. 2007;191(1)15–24.
- 40 Hafner C, Wu J, Tiboldi A, Hess M, Mitulovic G, Kaun C, et al. Hyperoxia Induces Inflammation and Cytotoxicity in Human Adult Cardiac Myocytes. *Shock*. 2017;47(4):436–44.
- 41 Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Pmedic B, Stephenson M, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;2143–50.
- 42 Smit B, Smulders YM, Wouden JC Van Der, Straaten HMO, Man AMES. Hemodynamic effects of acute hyperoxia : systematic review and meta-analysis. 2018; *Critical Care* 45 (22) 1–10.
- 43 Peng, Y.-W., Mohammed, A., Deatrck, K. B., Major, T., Cheng, D., Charpie, I., & Charpie, J. R. Differential effects of normoxic and hyperoxic reperfusion on global myocardial ischemia-reperfusion injury. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Summer;31(2):188-198
- 44 Kilgannon, J. H. Association Between Arterial Hyperoxia Following Resuscitation From Cardiac Arrest and In-Hospital Mortality. *JAMA* 2010; 303(21), 2165.
- 45 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. *JAMA*. 2016; 316(15), 1583.
- 46 Roberts BW, Hope Kilgannon J, Hunter BR, Puskarich MA, Pierce L, Donnino M, et al. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability. *Circulation*. 2018; 137(20), 2114–2124.
- 47 de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PHJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical Care*. 2008;12(6), R156.
- 48 Helmerhorst, H. J. F., Roos-Blom, M.-J., van Westerloo, D. J., & de Jonge, E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness. *Critical Care Medicine*. 2015; 43(7), 1508–1519.
- 49 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 [Internet]*. 2018;391(10131):1693–705. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3).

- 50 ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* Group. [Internet]. 2019 Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903297>.
- 51 Helmerhorst HJF, Schultz MJ, Voort PHJ Van Der, Bosman RJ, Juffermans NP, Wilde RBP De, et al. Effectiveness and Clinical Outcomes of a Two-Step Implementation of Conservative Oxygenation Targets in Critically Ill Patients: A Before and After Trial. *Critical Care Medicine*. 2016;44(3), 554–563.
- 52 Kraft F. Incidence of hyperoxia and related in-hospital mortality in critically ill patients : a retrospective data analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018; 62:347–56.
- 53 Damiani, E., Donati, A., & Girardis, M. Oxygen in the critically ill: Friend or foe? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31(2), 129–135.
- 54 Guideline BTS, Oxygen FOR, Adults IN, Healthcare IN, Settings E. Bts guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. [Internet]. 2017;72(June) Available from: thorax.bmj.com
- 55 Beasley RI, Chien JI, Douglas JA, Eastlake LE, Farah CL, King GR, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: “Swimming between the flags.” *Respirology*. 2015;20(8), 1182–1191.
- 56 De Graaff, A. E., Dongelmans, D. A., Binnekade, J. M., & de Jonge, E.. Clinicians’ response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Medicine*. 2010;37(1), 46–51.
- 57 Eastwood, G., Bellomo, R., Bailey, M., Taori, G., Pilcher, D., Young, P., & Beasley, R. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*. 2011; 38(1), 91–98.
- 58 The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351;4.
- 59 Aafke Elizabeth de Graaff, Dave Anton Dongelmans, Jan Maria Binnekade, Evert de Jonge. Clinicians’ response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med*. 2011; 37:46–51.
- 60 Roberts, B. W., Hope Kilgannon, J., Hunter, B. R., Puskarich, M. A., Pierce, L., Donnino, M. (n.d.). Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation from Cardiac Arrest and Neurological Disability: A Prospective Multi-Center Protocol-Directed Cohort Study Running. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):2114-2124.

- 61 Durlinger EMJ, Man AMES, Smit B, Grooth HJ De, Girbes ARJ, Straaten HMO, et al. Hyperoxia: At what level of SpO₂ is a patient safe? A study in mechanically ventilated ICU patients. *J Crit Care* [Internet]. 2017;39(November 2014):199–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.031>.
- 62 Nicolas Nin, Alfonso Muriel, Oscar Peñuelas, Laurent Brochard, José Angel Lorente, Niall D. Ferguson, Konstantinos Raymondos, Fernando Ríos, Damian A. Violi, Arnaud W. Thille, Marco González, Asisclo J. Villagomez, Javier Hurtado, Andrew R. Davies, Bin Du, Salvatore M. Maggiore, Luis Soto, Gabriel D'Empaire, Dimitrios Matamis, Fekri Abroug, Rui P. Moreno, Marco Antonio Soares, Yaseen Arabi, Freddy Sandi, Manuel Jibaja, Pravin Amin, Younsuck Koh, Michael A. Kuiper, Hans-Henrik Bülow, Amine Ali Zeggwagh, Antonio Anzueto, Jacob I. Sznajder, Andres Esteban, and for the VENTILA Group. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43: 200-208.
- 63 Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apezteguía C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):220-30.

ANEXO I:

Montevideo..... dede 201...

Por medio del presente documento doy mi consentimiento al equipo investigador para participar del estudio “**Estimación de la prevalencia de hiperoxemia en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos del Hospital Pasteur y Hospital Español, período Julio-Agosto 2019.**” Proyecto realizado en el marco del curso Metodología Científica II dictado por la Facultad de Medicina, UdelaR. Siendo responsables de este estudio el Dr. Prof. Javier Hurtado y el Dr. Asist. Luciano Amarelle.

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de hiperoxemia en pacientes críticos internados en unidades de cuidados intensivos. Para esto se recolectarán datos de la paraclínica realizada por los médicos tratantes y de los parámetros de oxigenación del paciente. Siendo puramente observacional, **sin intervenir de ninguna forma en su tratamiento ni en la indicación de paraclínica pertinente**, permitiendo así una correcta atención médica. Garantizando de esta forma que **el paciente no será sometido a ningún riesgo ni daño físico**. Este estudio no implica la recolección de datos que puedan ser identificatorios, manteniendo el anonimato de los participantes.

Entiendo que no existirán beneficios directos sobre mi persona o a quién represento. También entiendo que si decido no continuar con el estudio, mis datos serán eliminados, las consecuencias son ajenas del actuar de mi médico tratante, sin que ello signifique pérdida de mis derechos a la atención profesional.

El equipo investigador me ha proporcionado en forma escrita, he leído o se me ha leído y he entendido completamente la naturaleza y los propósitos del estudio y me ha informado la metodología, los riesgos y beneficios que del estudio pudieran desprenderse.

Se me han sido aclaradas las dudas presentadas en forma personalizada y he comprendido lo que se me ha explicado y contestado. Asimismo el equipo me ha confirmado que podré contactarme con ellos en el caso de que se me presenten nuevas dudas durante la investigación.

Dejo constancia que **me encuentro suficientemente asesorado y consiento voluntariamente** en uso de mis derechos de autonomía y en pleno goce de mis facultades integrar este estudio, tal como me ha sido propuesto.

Nombre del participante:.....

Teléfono:

Dirección:.....

Firma del participante o representante:

Contacto:Hospital Español 2 209 7899 int.250
Hospital Pasteur 2 509 2858 int.157

ANEXO II:

Nº REGISTRO _____ Fecha ingreso: ___/___/___

Centro hospitalario: H. Español H. Pasteur Fecha egreso: ___/___/___ V | F

A los 28 días: V | F

Tiempo VM: _____

M F Edad _____ Peso _____ Admisión: Q M

Comorbilidades:

EPOC ERC Hepatocrónico Cáncer ACV IC

Otros: _____

Diagnóstico primario:

Shock Sepsis ICA IRA PTM SDRA IR

Otros: _____

Diagnóstico secundario:

Shock Sepsis ICA IRA PTM SDRA IR

Otros: _____

SOFA score: APACHE II:

Complicaciones:

Infecciones FH IRA Shock Respiratorias

Otros: _____

Observaciones: _____

Drogas ionotrópicas Vasopresores Sedoanalgesia

Paraclínica:

Hb Htc % Leu Plaquetas Glicemia

Creatinemia Azoemia BD BI TGO TGP

Albúmina

DÍA 1 2 3

PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

DÍA 1 2 3

PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

DÍA 1 2 3

PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

DÍA 1 2 3

PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

DÍA 1 2 3

PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

DÍA 1 2 3

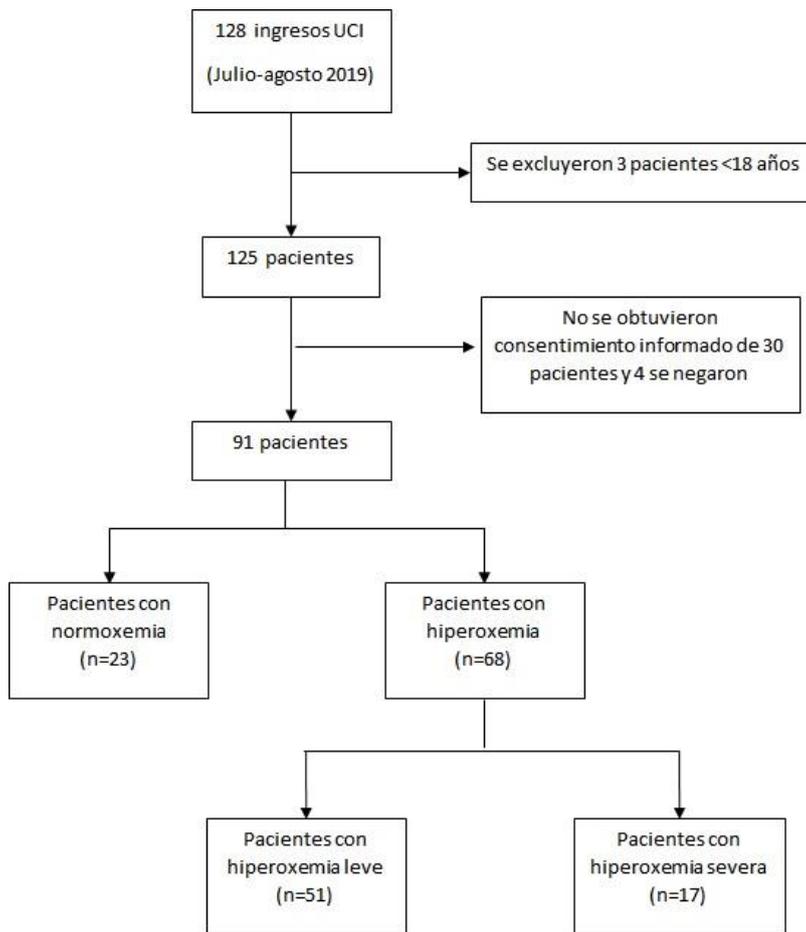
PaO₂ PaCO₂ pH BE HCO₃⁻ Lactato FiO₂ FR

VC Pmáx Pmes PEEP SatO₂ ModoV

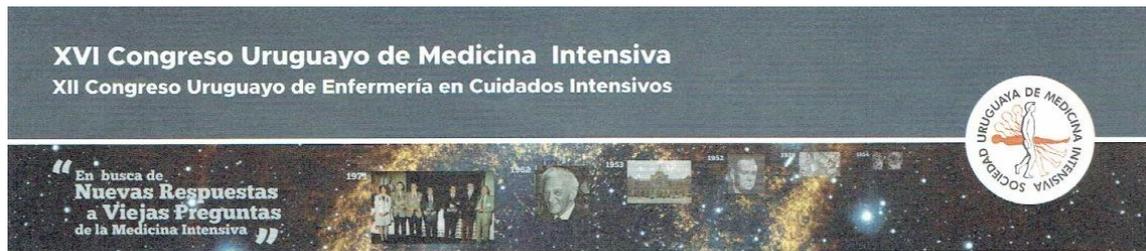
FC Diuresis TomaPA PAS/PAD/PAM

Comentarios:.....
.....
.....
.....
.....

ANEXO III:



ANEXO IV:



CENTRO DE CONVENCIONES RADISSON MONTEVIDEO
29 DE OCTUBRE AL 1 DE NOVIEMBRE DE 2019

Comité Organizador

Dr. Julio Cabrera
Presidente
Dr. William Manzanares
Vicepresidente
Dr. Pedro Alzugaray
Secretario
Dr. Luis Núñez
Tesorero
Dr. Ignacio Aramendi
Dr. Mauricio Bertullo
Dr. Darwin Tejera
Vocales

Comité Científico

Dr. Henry Albornoz
Dr. Alberto Biestro
Dr. Arturo Briva
Dr. Gastón Burghi
Dr. Javier Hurtado
Dr. William Manzanares
Dr. Nicolás Nin
Dra. Cristina Santos

Comité de Honor

Dr. Mario Cancela
Dr. Humberto Correa
Dra. Norma Mazza

Comité Organizador Enfermería

Lic. Verónica Casanova
Presidente
Lic. Johanna Valecka
Vicepresidente
Lic. Paola Vázquez
Secretaria
Lic. Jimena Bermúdez
Lic. Lourdes Ferro
Vocales

Comité Científico Enfermería

Lic. Virginia Chiminelli
Lic. William Figueroa
Lic. Ana Galeano

Montevideo, 1 de Noviembre de 2019

Por la presente dejamos constancia que en el XVI Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva, XII Congreso Uruguayo de Enfermería en Cuidados Intensivos, IX Jornadas de Residentes en Medicina Intensiva, XIII Encuentro de Fisioterapeutas en Medicina Intensiva, V Encuentro de Neumocardiólogos en Medicina Intensiva y Encuentro de la Sociedad Uruguaya de Nutrición, que se llevaron a cabo del 29 de Octubre al 1 de Noviembre del presente año, en el Centro de Convenciones del Radisson Montevideo Victoria Plaza Hotel – Uruguay, se presentó el trabajo sobre:

HIPEROXEMIA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Cuyos autores son:

Acordagoitia C, Ispier M, Leguisamo A, Lorenzo JG, Lores P, Luna P, Salaberry S, Amarelle L, Soca A, Hurtado FJ.
UMI Hospital Español, UCI Hospital Pasteur, Depto. de Fisiopatología, UdelaR. Montevideo, Uruguay.


Lic. Verónica Casanova
Presidente
Congreso Enfermería


Dr. Luis Núñez
Presidente
S.U.M.I.


Dr. Julio Cabrera
Presidente
Congreso Médico

Secretaría Administrativa
Atenea Eventos srl
Av. 8 de Octubre 2254 of. 205
Montevideo, Uruguay
Telefax: ++598 2 4005444
E-mail: medicinaintensiva2019@atenea.com.uy
Web: www.atenea.com.uy

 ateneaeventosuy  atenea eventos  @ateneaeventosuy

