



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

ORIGINAL

Effects of conservative versus liberal oxygen treatment in mortality of UCI patients

Efectos del tratamiento conservador versus liberal de oxígeno en la mortalidad de pacientes internados en unidad de terapia intensiva

Carolina da Rocha Simões¹  , Matías Accoce¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: da Rocha Simões C, Accoce M. Effects of conservative versus liberal oxygen treatment in mortality of UCI patients. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:152. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023152>

Recibido: 16-09-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 01-10-2023

Publicado: 10-11-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Background: The oxygen is a drug that is commonly used in clinical practice and whose therapeutic use has been adjusted over time. However, this practice confronts us with one of the transcendental problems, which is the inconsistency of the optimal oxygen level established in the clinical practice guidelines. Currently the treatment is liberal and leads to abnormally high levels of oxygen causing damage locally and systemically. The consequence of this is increased mortality in patients who are treated with high levels of oxygen. In view of this, conservative therapy was proposed to avoid hyperoxemia and mitigate its adverse effects. The optimal level of oxygen for the treatment of patients admitted to the intensive care unit remains uncertain. **Material and methods:** A comprehensive electronic search of the relevant literature on conservative and liberal treatment in intensive care unit inpatients was performed through medical databases as well as reference search engines such as Pubmed, Cochrane, trip, epistemonikos, Australian New Zealand clinical trial registry and clinicaltrial.gov. For this, the following keywords and MESH terms were used: “conservative oxygen therapy”, “conservative oxygen therapy and mortality”, “conservative oxygen therapy and critical care”, “conservative oxygen therapy and critically ill”. Randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses were identified without considering publication status, reported results, date or year of publication, and language. **Results:** Were included 21 systematic review and meta-analysis papers that compared liberal with conservative treatment and were within the inclusion criteria and 13 randomized clinical trials. **Conclusion:** Currently, the available evidence on targeted oxygen therapy in intensive care patients remains inconclusive. More randomized clinical trials are needed to determine the ideal oxygen target for intensive care patients and its impact on mortality.

Keywords: Conservative oxygen therapy, conservative oxygen therapy and mortality, conservative oxygen therapy and critical care, conservative oxygen therapy and critically ill, conservative oxygen therapy and intensive care unit.

RESUMEN

Introducción: El oxígeno es una droga que comúnmente se utiliza en la práctica clínica y cuyo uso terapéutico fue ajustándose con el correr de los tiempos. Sin embargo, esta práctica nos confronta con uno de los problemas trascendentales que es la inconsistencia del nivel óptimo de oxígeno establecido en las guías de práctica clínica. Actualmente el tratamiento es el liberal y lleva a niveles anormalmente altos de oxígeno produciendo daño a nivel local y sistémico. La consecuencia de ello es el aumento de la mortalidad en los pacientes que son tratados con altos niveles de oxígeno. En vista a eso, fue propuesta la terapia conservadora para evitar la hiperoxemia y mitigar sus efectos adversos. Todavía el nivel óptimo de oxígeno para el tratamiento de los pacientes admitidos en unidad de terapia intensiva permanece incierto. **Material y métodos:** Fue realizada una búsqueda electrónica exhaustiva de la literatura relevante acerca del tratamiento conservador y liberal en pacientes internados en unidades de terapia intensiva a través de bases de datos médicos como también en buscadores de referencia tal como Pubmed, Cochrane, trip, epistemonikos, Australian new Zeland clinical trial registry y clinicaltrial.gov. Para tanto, fueron utilizadas las siguientes palabras claves y términos MESH: “conservative oxygen therapy”, “conservative oxygen therapy and mortality”, “conservative oxygen therapy and critical care”, “conservative oxygen therapy and critically ill”. Fueron identificados ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y metanálisis sin considerar el estatus de publicación, resultados reportados, data o año de publicación y lengua. **Resultados:** Se incluyeron 21 trabajos de revisión sistemática y metaanálisis que comparaban el tratamiento liberal con el conservador y estaban dentro de los criterios de inclusión y 13 ensayos clínicos randomizados. **Conclusión:** Actualmente, la evidencia disponible sobre el oxígeno dirigido terapéuticamente en pacientes de cuidados intensivos sigue sin ser concluyente. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para determinar el objetivo de oxígeno ideal para los pacientes de cuidados intensivos y su impacto en la mortalidad.

Palabras clave: Oxigenoterapia conservadora, oxigenoterapia conservadora y mortalidad, oxigenoterapia conservadora y cuidados críticos, oxigenoterapia conservadora y enfermos críticos, oxigenoterapia conservadora y unidad de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

El oxígeno es una droga que comúnmente se utiliza en la práctica clínica y cuyo uso terapéutico fue ajustándose con el correr de los tiempos (Beasley R 2019). Basándose en documentos que demostraron toxicidad debido a su mala implementación fue necesario controlar su administración. Está claro que se debe encontrar un rango óptimo ya que suministrarlo en forma escasa o excesiva puede causar un daño. Conferir la dosis apropiada como así también determinar los métodos alternativos de suministro necesitan de atentas recomendaciones a fin de determinar los beneficios asociados a estos (1). Años atrás había surgido un falso concepto que señalaba que la administración de oxígeno en grandes cantidades era una práctica adecuada y que no podía ocasionar perjuicios. Esto llevó a terapias con altos niveles de oxígeno en pacientes críticos o con disnea generando un aumento del número de días de estadía hospitalaria, altas tasas de admisión en unidades de terapia intensiva (UTI) y aumento del riesgo de muerte (2).

El tratamiento con oxígeno suplementario es una de las terapias más utilizadas en el mundo y se aplica comúnmente en pacientes que ingresan producto de patologías crónicas o agudas, en emergencias médicas, como así también para el uso domiciliario (3). Los objetivos principales radican en prevenir o corregir la hipoxemia e hipoxia de los tejidos, y de igual manera restaurar la oxigenación arterial para valores normales, disminuyendo por esta razón la morbilidad y mortalidad (4). La hipoxia amenaza la vida, está relacionada con aumento de la mortalidad en UTI y es una condición grave y común en varias situaciones de emergencia tal como el trauma (shock hemorrágico), distrés respiratorio (neumonía y asma) y desórdenes del sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca). En ese contexto, el tratamiento con oxígeno salva vidas y es la piedra angular en el manejo de pacientes de riesgo (5).

Sin embargo, llevar a cabo esta práctica nos confronta con uno de los problemas trascendentales y es que el nivel óptimo de oxígeno no fue totalmente establecido en la literatura internacional (6). Las guías para el uso de oxígeno suplementario en varias enfermedades agudas en adultos son contradictorias e inconsistentes y no existe todavía ninguna evidencia de alta calidad (7). Las guías de Inglaterra e Irlanda recomiendan una saturación de 94-98% (8); mientras que las de Australia, Nueva Zelanda y Alemania de 92-96% (9); (10).

De este modo, la mayoría de los algoritmos recomiendan el inicio precoz del tratamiento con oxígeno sin certificar que exista hipoxemia. Como consecuencia, puede causar valores de presión de oxígeno supranormales generando hiperoxemia (11).

El exceso de O₂ puede llevar a inflamación, infiltración de neutrófilos, fibrosis intersticial, traqueobronquiolitis, fuga de proteína alveolar, alteración de la función inmune, aumento de la resistencia vascular, gran cantidad de radicales libres, estrés oxidativo con disturbio metabólico, cambios hemodinámicos con reducción del gasto cardíaco y restricciones pulmonares como atelectasias y alteración ventilación perfusión. Hasta hace poco, muchos profesionales de la salud creían que el oxígeno podía generar poco o ningún daño para pacientes críticos (12). Hoy en día la administración de oxígeno es usualmente liberal y estudios muestran que expone las células y tejidos a niveles anormalmente altos (13). Esto llevó a que los investigadores realicen varios ensayos clínicos controlados randomizados para determinar la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno (14). En vista a eso, fue propuesto que la estrategia de terapia conservadora podría ser usada para evitar la hiperoxemia innecesaria mientras se asegura la administración de oxígeno (15). Aparentemente un cambio hacia una conducta más restrictiva está en camino (16); (12).

A pesar de la existencia de varios ensayos controlados y randomizados, no existe un consenso acerca de los beneficios y perjuicios que pueden traer aparejados los niveles bajos o altos de oxigenación para pacientes admitidos en UTI. Eso se debe a que los datos son limitados y a la heterogeneidad en los ensayos publicados (17).

Basado en los controversiales resultados de los efectos del tratamiento de oxígeno conservador o liberal, es necesaria la realización de una revisión sistemática con el objetivo de identificar el impacto de estos tratamientos en la mortalidad y contribuir con la mejoría de los resultados de los pacientes que son admitidos en la UTI; como también explorar las causas, caracterizar los mecanismos potenciales de daño e identificar los márgenes seguros de tratamiento con oxígeno suplementario para cada caso en particular. Hasta el momento la conducta más segura se basa en el estado clínico del paciente, se administra según las recomendaciones de las guías de práctica clínica que son contradictorias y direccionadas a cada tipo de objetivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de Búsqueda

En esta revisión sistemática se realizó una búsqueda electrónica exhaustiva de la literatura relevante acerca del tratamiento conservador y liberal en pacientes internados en unidades de terapia intensiva. La misma se llevó a cabo a través de bases de datos médicos, como así también en buscadores de

referencia tales como Pubmed, Cochrane, trip, epistemonikos, Australian new Zeland clinical trial registry y clinicaltrial.gov.

Para el mencionado fin fueron utilizadas las palabras claves y los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se detallan a continuación: “conservative oxygen therapy”, conservative oxygen therapy and mortality”, “conservative oxygen therapy and critical care”, “conservative oxygen therapy and critically ill”. Asimismo, se identificaron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y metanálisis sin considerar el estatus de publicación, resultados reportados, data o año de publicación y con restricción de lenguaje al inglés, español y portugués.

Criterio de elegibilidad

Se deja constancia que se seleccionaron adultos mayores de 18 años admitidos en terapia intensiva en estado crítico; cuyas intervenciones tenían una clara diferenciación entre los pacientes con el tratamiento convencional (con alta PaO₂, SpO₂ o cualquier combinación de estas dos) y conservador (con baja PaO₂, SpO₂ o cualquier combinación de estas dos). No fueron especificados los umbrales de oxigenación para los dos tipos de tratamiento a fin de permitir la inclusión de una mayor variedad de estudios y explorar la relación entre el umbral de oxigenación y la mortalidad de los pacientes tratados en UTI. Tampoco se consideró género, etnia y antecedentes patológicos.

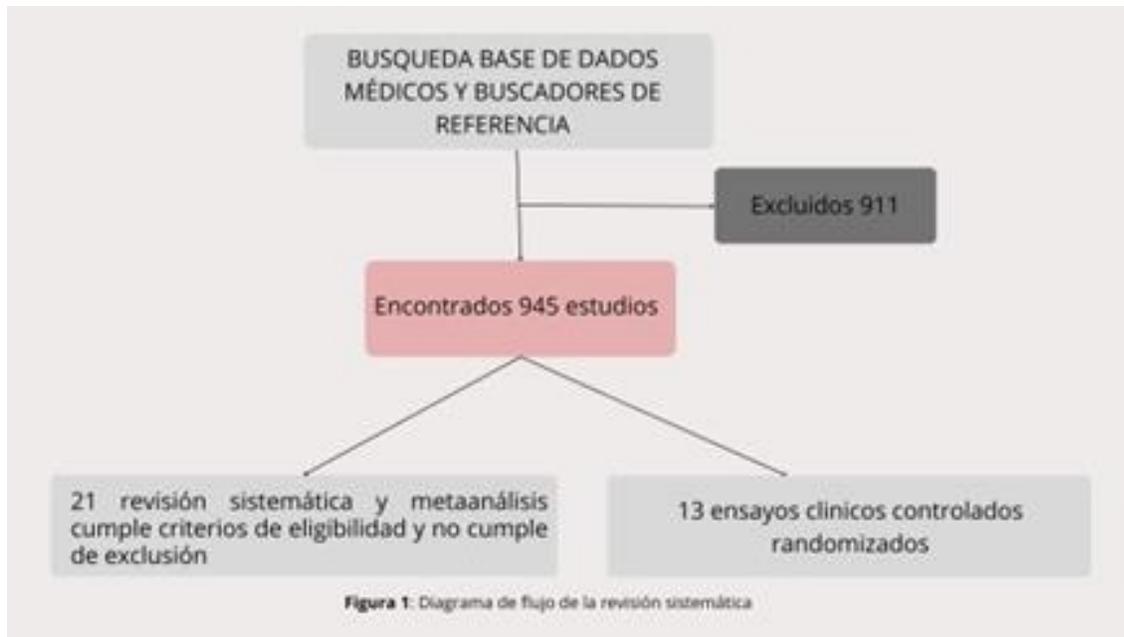
Se definió como "Pacientes en estado crítico" a aquellos que tenían riesgo de muerte o una amenaza potencial a la vida y que fueron admitidos en el departamento de emergencias del hospital con cualquiera de la siguientes enfermedades agudas o síndromes: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, meningitis, neumonía, EPOC, síndrome del distrés respiratorio, tromboembolismo pulmonar, shock, trauma, cetoacidosis diabética, intoxicación severa, insuficiencia renal o hepática aguda.

Criterio de exclusión

En tanto que fueron excluidos estudios desarrollados con pacientes menores a 18 años, embarazadas o animales; pacientes designados a cirugía electiva; ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo o tratamiento hiperbárico.

Datos recolectados

Los datos que fueron extraídos de cada estudio son los siguientes: Ensayo clínicos randomizados: país, tipo, duración y fecha de publicación; estudios de revisión y metaanálisis; participantes: número analizado, edad media; características de las intervenciones: PaO₂, SpO₂ o FiO₂ utilizadas en cada estudio para establecer los objetivos del grupo de intervención; y los resultados (ver tabla 1)



RESULTADOS

El tratamiento con oxígeno suplementario es una de las terapias más utilizadas en el mundo y aplicada en diferentes patologías para prevenir la hipoxia de los tejidos. La administración de oxígeno es usualmente liberal y estudios muestran que expone las células y tejidos a niveles anormalmente altos causando su toxicidad y lesión (13). Esto llevó al desarrollo de varios ensayos clínicos controlados randomizados y metaanálisis para determinar la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno (14). A pesar de los esfuerzos en encontrar el rango ideal, todavía no existe un consenso acerca de los beneficios y perjuicios que pueden traer aparejados los niveles bajos o altos de oxigenación para pacientes admitidos en UTI. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar el impacto del tratamiento conservador versus liberal sobre la mortalidad en los pacientes que son admitidos en la unidad de terapia intensiva. Dong et al realizaron un metaanálisis que comparó el tratamiento conservativo y liberal sobre la mortalidad en pacientes de la unidad de terapia intensiva que utilizaron ventilación mecánica (15). Los resultados no mostraron diferencias significativas en términos de mortalidad en estos pacientes. Van der Wal et al, Ni Y-N et al, Li L et al, Chen X-L, Liu L & Tian Y, tampoco encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre el tratamiento conservador y liberal, pero sí encontraron una menor incidencia de eventos adversos graves con la baja oxigenación, menor tiempo de ventilación mecánica, disminución de la falla orgánica y menor riesgo de tratamiento renal (18); (19); (20). Sin embargo, un metaanálisis de Hirase T et al sugirió que el tratamiento conservador puede resultar en menores tasas de mortalidad en UTI (21). En los análisis realizados por Chu D K et al fue demostrado que el tratamiento liberal de oxígeno en adultos con enfermedades agudas aumenta la mortalidad sin mejorar otros resultados importantes para el paciente (16). El oxígeno suplementario puede tornarse desfavorable cuando la saturación de oxígeno supera el 94-96%. Estos resultados apoyan la administración del tratamiento conservador. Young P et al realizaron un metaanálisis de pacientes que sufrieron un infarto agudo de miocardio y el tratamiento conservador se asoció con una mortalidad significativamente menor en estos pacientes en comparación con el tratamiento liberal (22). No obstante, la calidad de la evidencia de este estudio fue baja debido al sesgo y la imprecisión de los datos. En el ensayo clínico italiano oxygen-ICU, el tratamiento conservador se asoció con una menor mortalidad y menos episodios de shock, falla hepática y bacteriemia en comparación con el tratamiento convencional. Suzuki et al también encontraron que la oxigenoterapia conservadora con una saturación de oxígeno del 90 al 92% era factible en pacientes con ventilación

mecánica y no se asoció con resultados adversos bioquímicos, fisiológicos o clínicos (23). Una revisión sistemática de Grensemann J et al que analizó la oxigenoterapia en cuidados intensivos y emergencias encontró que la normoxemia se asoció con una menor mortalidad en comparación con la hiperoxemia en pacientes con exacerbación de EPOC y ventilados en terapia intensiva (24). En pacientes con infarto de miocardio, la limitación de oxígeno se asocia con una zona de infarto de menor tamaño en las imágenes de resonancia magnética. En los pacientes con apoplejía, no fue encontrado ningún beneficio o daño en la administración de oxígeno. Llegaron a la conclusión que el tratamiento liberal tiende a aumentar la morbilidad y mortalidad en pacientes de unidad de cuidados intensivos y de emergencias, lo que implica una estrategia de tratamiento normoxemia conservadora. El estudio multicéntrico realizado en Francia, Australia y Nueva Zelanda respalda la viabilidad de las estrategias de oxigenación conservadora como alternativa a la oxigenación liberal en los pacientes con ventilación mecánica y reducen de manera efectiva los efectos de la hiperoxia (25). Carr A C et al investigaron los efectos del tratamiento conservador y liberal en los biomarcadores sistémicos de estrés oxidativo en pacientes en estado crítico. Concluyeron que el tratamiento conservador no alteró los marcadores de estrés oxidativo en pacientes en ventilación mecánica comparado con el tratamiento estándar (26).

Investigadores del grupo de ensayos clínicos ICU-ROX y de la Sociedad de Cuidados Críticos de Nueva Zelanda y Australia evaluaron a 1.000 pacientes con ventilación mecánica, manejando de manera conservadora los límites de saturación de 90-97% y, tratamiento usual sin limitar la FiO₂ o la saturación de oxígeno. Como resultado de este estudio, pudieron determinar que el tratamiento conservador no afectó significativamente la cantidad de días sin ventilación en comparación con el tratamiento usual (27).

Young P et al evaluaron el tratamiento conservador y la susceptibilidad a la encefalopatía hipóxico-isquémica en pacientes mecánicamente ventilados. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad o los resultados neurológicos adversos con el tratamiento conservador. De igual modo, realizaron una investigación de los pacientes tratados con ventilación mecánica y el desarrollo de sepsis. Tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de tratamiento (28) En el ensayo clínico LOCO2 desarrollado por Barrot et al en Francia, reclutaron 205 pacientes para recibir ventilación mecánica con saturaciones de oxígeno de 88-92% para el tratamiento conservador y $\geq 96\%$ para el liberal y evaluaron la muerte del paciente por cualquier causa. Por razones de seguridad, el estudio tuvo que detenerse prematuramente porque con el tratamiento conservador se produjeron 5 muertes por isquemia mesentérica. Además, por baja probabilidad de diferencia significativa de los datos encontrados en los dos grupos. Pudieron concluir que la exposición temprana al tratamiento conservador no aumentó la supervivencia de los pacientes al día 28 (29).

CONCLUSIÓN

Actualmente, la evidencia disponible sobre el oxígeno administrado terapéuticamente en pacientes de cuidados intensivos sigue sin ser concluyente. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para determinar el objetivo de oxígeno ideal para los pacientes de cuidados intensivos y su impacto en la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Piraino T, Madden M, Roberts KJ, Lamberti J, Ginier E, Strickland SL. AARC Clinical Practice Guideline: Management of Adult Patients With Oxygen in the Acute Care Setting. *Respir Care*. janeiro de 2022;67(1):115-28.
2. McDonald V, Cousins J, Wark P. Acute oxygen therapy: a review of prescribing and delivery practices. *COPD*. maio de 2016;1067.

3. Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care*. dezembro de 2020;8(1):95.
4. Angus DC. Oxygen Therapy for the Critically Ill. *N Engl J Med*. 12 de março de 2020;382(11):1054-6.
5. Helmerhorst HJF. Optimal Oxygenation: Exploring the Boundaries. *Annals ATS*. agosto de 2022;19(8):1270-1.
6. Grim CCA, van der Wal LI, Helmerhorst HJF, van Westerloo DJ, Pelosi P, Schultz MJ, et al. ICONIC study—conservative versus conventional oxygenation targets in intensive care patients: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. dezembro de 2022;23(1):136.
7. 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. *The Lancet*. abril de 2018;391(10131):1693-705.
8. O’Driscoll BR, Howard LS, Davison AG, on behalf of the British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 1o de outubro de 2008;63(Supplement 6):vi1-68.
9. Barnett A, Beasley R, Buchan C, Chien J, Farah CS, King G, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand Position Statement on Acute Oxygen Use in Adults: ‘Swimming between the flags’. *Respirology*. abril de 2022;27(4):262-76.
10. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S, et al. German S3 Guideline: Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients. *Respiration*. 2022;101(2):214-52.
11. Crescioli E, Klitgaard TL, Poulsen LM, Brand BA, Siegemund M, Grøfte T, et al. Long-term mortality and health-related quality of life of lower versus higher oxygenation targets in ICU patients with severe hypoxaemia. *Intensive Care Med*. junho de 2022;48(6):714-22.
12. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LHY, Güell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*. 24 de outubro de 2018;k4169.
13. Young PJ, Frei D. Oxygen therapy for critically ill and post-operative patients. *J Anesth*. dezembro de 2021;35(6):928-38.
14. Girardis M, Alhazzani W, Rasmussen BS. What’s new in oxygen therapy? *Intensive Care Med*. julho de 2019;45(7):1009-11.
15. Dong WH, Yan WQ, Chen Z. Effect of liberal or conservative oxygen therapy on the prognosis for mechanically ventilated intensive care unit patients: a meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. junho de 2022;140(3):463-73.
16. 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. *The Lancet*. abril de 2018;391(10131):1693-705.
17. Klitgaard TL, Schjørring OL, Lange T, Møller MH, Perner A, Rasmussen BS, et al. Lower versus higher oxygenation targets in critically ill patients with severe hypoxaemia: secondary Bayesian analysis to explore heterogeneous treatment effects in the Handling Oxygenation Targets in the Intensive Care Unit (HOT-ICU) trial. *British Journal of Anaesthesia*. janeiro de 2022;128(1):55-64.
18. van der Wal LI, Grim CCA, van Westerloo DJ, Schultz MJ, de Jonge E, Helmerhorst HJF. Higher versus lower oxygenation strategies in the general intensive care unit population: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*. dezembro de 2022;72:154151.
19. Ni YN, Wang T, Liang BM, Liang ZA. The Effect of Conservative Oxygen Therapy in Reducing Mortality in Critical Care Patients: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Front Med*. 10 de dezembro de 2021;8:738418.

20. Chen XL, Zhang BL, Meng C, Huang HB, Du B. Conservative oxygen therapy for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care*. dezembro de 2021;9(1):47.
21. Hirase T, Ruff ES, Ratnani I, Surani S. Impact of Conservative Versus Conventional Oxygenation on Outcomes of Patients in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 15 de setembro de 2019 [citado 23 de janeiro de 2023]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/20802-impact-of-conservative-versus-conventional-oxygenation-on-outcomes-of-patients-in-intensive-care-units-asystematic-review-and-meta-analysis>
22. Young PJ, Bailey M, Bellomo R, Bernard S, Bray J, Jakkula P, et al. Conservative or liberal oxygen therapy in adults after cardiac arrest. *Resuscitation*. dezembro de 2020;157:15-22.
23. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative Oxygen Therapy in Mechanically Ventilated Patients: A Pilot Before-and-After Trial*. *Critical Care Medicine*. junho de 2014;42(6):1414-22.
24. Grensemann J, Fuhrmann V, Kluge S. Oxygen Treatment in Intensive Care and Emergency Medicine. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 9 de julho de 2018 [citado 24 de janeiro de 2023]; Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0455>
25. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1o de janeiro de 2016;193(1):43-51.
26. Carr AC, Spencer E, Mackle D, Hunt A, Judd H, Mehtens J, et al. The effect of conservative oxygen therapy on systemic biomarkers of oxidative stress in critically ill patients. *Free Radical Biology and Medicine*. novembro de 2020;160:13-8.
27. The ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 12 de março de 2020;382(11):989-98.
28. Young P, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with suspected hypoxic ischaemic encephalopathy. *Intensive Care Med*. dezembro de 2020;46(12):2411-22.
29. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 12 de março de 2020;382(11):999- 1008.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.