



## CARTA CIENTÍFICA

### Ampliando la evidencia: breve análisis actualizado de la mortalidad a corto plazo en la oxigenoterapia conservadora frente a la oxigenoterapia liberal en pacientes de unidades de cuidados intensivos



### Expanding the evidence: A brief updated analysis of short-term mortality in conservative oxygen therapy versus liberal oxygen therapy in intensive care unit patients

Sr. Editor,

La investigación médica y la toma de decisiones clínicas se basan en una evolución constante de la evidencia científica. En este contexto, la publicación de metaanálisis y revisiones sistemáticas es esencial para proporcionar orientación a los profesionales de la salud. El estudio recientemente publicado: «Oxigenoterapia conservadora frente a liberal sobre la mortalidad total en pacientes en la unidad de cuidados intensivos: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos»<sup>1</sup> proporciona un valioso análisis de la literatura disponible hasta la fecha de su análisis, arrojando luz sobre las implicaciones de la oxigenoterapia en pacientes de la UCI. Sin embargo, la naturaleza en constante evolución de la investigación médica nos ha brindado una nueva oportunidad para ampliar y enriquecer sus conclusiones. El propósito de este artículo es presentar un breve análisis actualizado que incluye estudios adicionales recientemente publicados, con el objetivo de proporcionar una visión más completa y actualizada de la mortalidad a corto plazo en la oxigenoterapia conservadora frente a la liberal en los pacientes de la UCI.

Para la identificación de nuevos estudios relevantes que se incorporarían a este análisis actualizado, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Cochrane Plus. La búsqueda se realizó utilizando su panel de búsqueda avanzada, y se aplicaron criterios específicos para garantizar la inclusión de artículos pertinentes: Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda en inglés: «liberal oxygen therapy» y «conservative oxygen therapy»; se aplicó un filtro temporal para incluir únicamente estudios publicados en los últimos 3 años con el propósito de asegurar la inclusión de la evi-

dencia más reciente y se restringió la búsqueda a ensayos clínicos con el fin de garantizar la calidad y la relevancia de los estudios seleccionados para este análisis actualizado. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo de manera sistemática, siguiendo las directrices de Cochrane Plus, y cumpliendo con las mejores prácticas en la revisión de literatura médica. Los estudios identificados a través de este proceso se sometieron a un proceso de selección y evaluación, y aquellos que cumplían con los criterios de inclusión se consideraron para su posterior análisis en este artículo.

Se definió la mortalidad a corto plazo como desenlace clínico: los estudios que informaron la mortalidad a 28 días se incluyeron de manera predeterminada, ya que este periodo de tiempo es un indicador comúnmente aceptado de resultados clínicos tempranos en los pacientes críticos. Sin embargo, con el reconocimiento de que algunos estudios pueden haber optado por evaluar la mortalidad a 30 días, decidimos incluir también estos datos, considerando que el lapso de 30 días sigue siendo congruente con un desenlace a corto plazo en el contexto de pacientes gravemente enfermos de la UCI.

Se analizaron un total de 9 ensayos clínicos aleatorizados. Los 6 estudios analizados en el trabajo de Li et al.<sup>1</sup>, y 3 nuevos ensayos: el trabajo de Nafae et al.<sup>2</sup>, los datos del análisis *poc hoc* en pacientes con sepsis del ICU-ROX<sup>3</sup> y el estudio ICONIC<sup>4</sup>. Los 9 estudios involucraron un total de 5.216 pacientes admitidos en la UCI. Los resultados no mostraron una disminución significativa en la mortalidad por todas las causas a corto plazo con el empleo de terapias de oxígeno conservadora (OR: 0,97; IC del 95%: 0,86-1,09 en el modelo de efectos comunes; OR: 0,88; IC 95%: 0,71-1,09; en el modelo de efectos aleatorios) (fig. 1).

Los resultados indican una moderada variabilidad ( $I^2$  del 44,81%) que no puede atribuirse al simple error de muestreo. Esta heterogeneidad, que se refiere a las diferencias entre los estudios en cuanto a la población, el diseño o la medición del resultado, requiere una consideración cuidadosa en la interpretación de los resultados. Por otro lado, no encontramos evidencia estadísticamente significativa que respalde la ausencia de heterogeneidad ( $p > 0,05$ ) (fig. 1). En la figura 2 se muestra el diagrama de embudo (*funnel plot*) del tamaño de efecto contra su precisión en un diagrama de dispersión. El embudo muestra una inclinación hacia el lado izquierdo, que podría indicar un posible sesgo de publicación en el que los estudios con resultados negativos no se divulgan. El trabajo de Girardis et al.<sup>5</sup>, se desvía de la forma general del embudo (*outlier*).

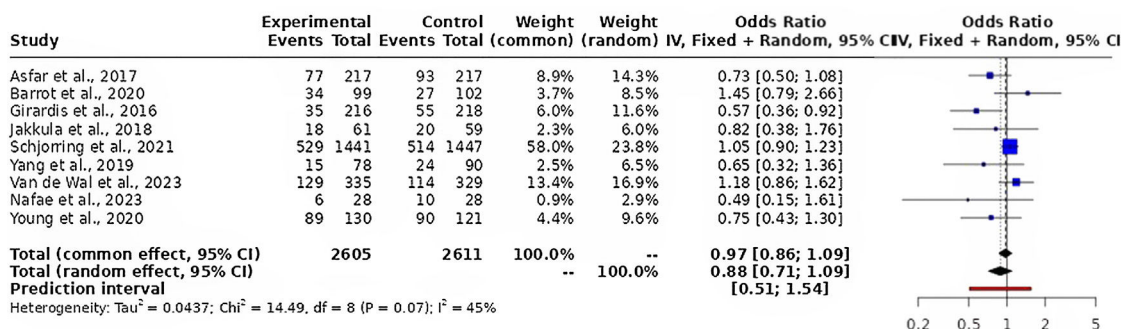


Figura 1 Gráficos de bosque (*forest plot*) de la comparación en la mortalidad a corto plazo de la terapia de oxígeno conservadora frente a terapia de oxígeno liberal.

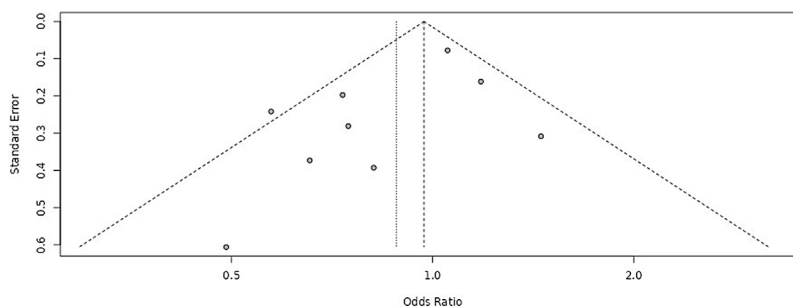


Figura 2 Diagrama de embudo (*funnel plot*) del tamaño de efecto contra su precisión en un diagrama de dispersión.

Con estos resultados, no parece esclarecerse el debate si los enfermos ventilados en una UCI con terapia liberal de oxígeno están realmente en riesgo de desarrollar hiperoxia y daño pulmonar. Se plantea que el estrés oxidativo, causado por la producción de agentes reactivos con propiedades oxidantes, podría ser un mecanismo importante en la producción de daño pulmonar, induciendo fenómenos de apoptosis del epitelio alveolar y alteraciones en las funciones celulares, especialmente a nivel mitocondrial<sup>6,7</sup>. Aunque históricamente se ha asociado el uso prolongado de una alta fracción inspirada de oxígeno con posibles efectos perjudiciales en los pulmones, principalmente se han documentado lesiones leves, como atelectasias y bronquitis hiperóxica. No se ha logrado demostrar una lesión característica de daño alveolar difuso<sup>8</sup>.

La cuestión de si la hiperoxia y el daño pulmonar son preocupaciones legítimas en los pacientes con terapia liberal de oxígeno en la UCI sigue siendo objeto de debate, y requiere una evaluación y un conocimiento más detallado<sup>9</sup>.

A pesar de la variabilidad moderada observada, nuestros análisis respaldan la necesidad de un enfoque cauteloso al extrapolar las conclusiones de los estudios individuales a un contexto más amplio, reconociendo que las diferencias entre los estudios pueden influir en los resultados, y deben ser tenidas en cuenta en futuras investigaciones y prácticas clínicas.

### Financiación

El presente manuscrito no ha recibido financiación alguna.

### Bibliografía

- Li X, Liu D, Liu C, Mao Z, Liu Y, Yi H, et al. Conservative versus liberal oxygen therapy in relation to all-cause mortality among patients in the intensive care unit: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023;47:73–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2021.08.015>.
- Nafae RM, Shouman W, Abdelmoneam SH, Shehata SM. Conservative versus conventional oxygen therapy in type I acute respiratory failure patients in respiratory intensive care unit, Zagazig University. *Monaldi Arch Chest Dis* DOI: 10.4081/monaldi.2023.2536.
- Young P, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al., ICU-ROX Investigators the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: A post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Intensive Care Med*. 2020;46:17–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05857-x>.
- van der Wal LI, Grim CCA, del Prado MR, van Westerloo DJ, Boerma EC, Rijnhart-de Jong HG, et al., ICONIC investigators. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets in Intensive Care Unit Patients (ICONIC): A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:770–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202303-05600C>.
- Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:1583–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11993>.
- Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM, Evans TW. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J*. 1998;11:745–57.

7. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med*. 1983;309:878–83, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198310133091502>.
  8. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Mechanical ventilation induced lung injury. *Med Intensiva*. 2007;31:18–26, [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5691\(07\)74765-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5691(07)74765-4).
  9. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: From molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol*. 2010;7:239–54, <http://dx.doi.org/10.3109/1547691X.2010.492254>.
- Alejandro González-Castro<sup>a,\*</sup>, Yhivian Peñasco<sup>a</sup>,  
Claudia Silva-García<sup>a</sup>, Carmen Huertas Martín<sup>a</sup>,  
Camilo González<sup>a</sup> y Raquel Ferrero-Franco<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España*  
<sup>b</sup> *Diplomado Universitario de Enfermería (DUE), Servicio Cántabro de Salud, Santander, Cantabria, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [e409@humv.es](mailto:e409@humv.es) (A. González-Castro).