

Insuficiencia respiratoria. Clasificación y monitorización

*Arnas gutxiegitasuna.
Sailkapena eta
monitorizazioa*

J. Pilar Orive

UCIP. Hospital Universitario de Cruces

Correspondencia: Dr. Javier Pilar Orive. UCIP. Hospital Universitario de Cruces. Plaza de Cruces s/n. Barakaldo. Bizkaia
E-mail: fco.javier.pilarorive@osakidetza.eus

La dificultad respiratoria no es sinónimo de insuficiencia respiratoria. Esta puede estar presente en situaciones donde el origen no es el pulmón. Los niños con problemas sistémicos tales como shock descompensado, insuficiencia cardiaca, compensación de acidosis metabólica, etc., pueden presentar signos tales como taquipnea, sudoración y taquicardia, similares a los que vemos en procesos respiratorios. No obstante, los procesos respiratorios constituyen la causa mayor de insuficiencia respiratoria. Los ingresos por infecciones respiratorias en el hospital se producen fundamentalmente en niños por debajo de los 5 años⁽¹⁾. Los lactantes y niños pequeños sanos tienen un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria debido a su sistema respiratorio en desarrollo.

Las diferencias fisiológicas que condicionan el compromiso respiratorio en los niños son las siguientes⁽²⁾.

1. **Metabolismo.** La tasa metabólica basal es aproximadamente 2-3 veces más alta en los lactantes que en los adultos. Por lo tanto, en situación de reposo los lactantes ya tienen una actividad respiratoria y cardiovascular elevada. Esto significa que tienen menos reserva metabólica para responder a situaciones de estrés.
2. **Control de la respiración.** La maduración del control de la respiración se produce en las últimas semanas de gestación y en los primeros días de vida, lo que explica la alta prevalencia de apnea en los bebés nacidos prematuramente.
3. **Vía aérea.** Las vías respiratorias infantiles carecen de soportes cartilagosos rígidos lo que les hace **más** susceptibles a la colapsabilidad. Sobre todo, en situaciones en las que se generan aumento de resistencia de las vías respiratorias (bronquiolitis, asma). Esta resistencia al flujo de aire es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio ($R = 8NL / \pi r^4$), luego cualquier estrechamiento de la vía aérea pediátrica tendrá un impacto significativo sobre la resistencia. En el adulto, las vías respiratorias periféricas aportan alrededor del 20% de la resistencia total de las vías respiratorias. En lactantes y niños pequeños, contribuyen alrededor del 50%, explicando por

qué las enfermedades que afectan a las vías respiratorias periféricas (es decir, la bronquiolitis) tienen un impacto clínico tan importante.

4. **Caja torácica.** La caja torácica de un niño es más delgada y no proporciona una estructura estable de apoyo al diafragma y a los músculos respiratorios accesorios.
5. **Retroceso elástico.** El tejido elástico en los septos de los alvéolos que rodean las vías respiratorias conductoras proporciona el retroceso elástico que permite que las vías respiratorias permanezcan abiertas. En los niños hay menor tejido, lo que facilitará el colapso de la vía aérea. Esto, asociado a la ausencia de vías colaterales de ventilación (poros intraalveolares de Kohn y canales broncoalveolares de Lambert) que no aparecen hasta los 3-4 años de edad, predispone al lactante al desarrollo de atelectasias.

No se conocen con exactitud los niños que ingresan en los hospitales por infecciones respiratorias. En el estudio de Randolph AG y cols.⁽³⁾, el 17% de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de varios hospitales grandes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), siendo los problemas respiratorios agudos la causa en el 62,4% de estos.

En esta cohorte de pacientes, la bronquiolitis (27%) y la neumonía (16%) fueron las principales etiologías de la insuficiencia respiratoria.

La bronquiolitis, tanto virus sincitial respiratorio (VSR) como no VRS, representa hasta el 16% de todas las admisiones hospitalarias⁽⁴⁾, y el VRS es responsable de 1 de cada 334 hospitalizaciones. De 7,4% a 28,0% de los niños con bronquiolitis requieren ventilación mecánica. El empleo de ventilación no invasiva (VNI) ha disminuido esta cifra a menos del 5%.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) tiene una incidencia de 3,9 casos por 100.000 menores de 15 años/año, representa el 1% de los ingresos en la UCIP, constituye el 5% de los pacientes en VMI en la UCIP y tiene una tasa de mortalidad del 26%⁽⁵⁾.

La insuficiencia respiratoria en los individuos asmáticos⁽⁶⁾ ha disminuido con el tiempo, producto de los nuevos tratamientos. Las tasas actuales de intubación varían ampliamente

para los pacientes asmáticos, del 5% al 17% en base a la presentación en un hospital comunitario o terciario. También el empleo de VNI ha disminuido esta tasa de intubación.

SÍNTOMAS DE ALARMA

Cuando un niño tiene un problema que interfiere con el intercambio de gases o que necesitan excretar más gases, en el caso de que estén produciendo más CO₂ de lo normal, su primer intento de compensar es aumentar la frecuencia respiratoria.

Así, la **taquipnea** es con mucho el síntoma común de dificultad respiratoria en un lactante. A diferencia de un adulto que tiene una cavidad torácica más expandible y músculos intercostales más fuertes, el bebé respira ya a una capacidad pulmonar alta. Su capacidad residual funcional (CRF) es similar a su capacidad pulmonar total (CPT). Por lo tanto, su capacidad para aumentar el volumen minuto, el volumen corriente, mediante mecanismos compensatorios está limitada. Es mucho más eficiente para ellos respirar rápido. Y es por eso que la taquipnea es el **signo universal de la dificultad respiratoria**.

No es raro que un niño pequeño pueda respirar a 70, 80, 90, incluso 100 veces por minuto y que no se vea particularmente incómodo. La respiración que utiliza consume una gran cantidad de energía. Y así, mientras que el bebé puede ser capaz de mantener la taquipnea durante un período de tiempo, hay que tener presente que es una señal de alarma y que la insuficiencia respiratoria, o descompensación, puede desarrollarse en cualquier momento.

El **aleteo nasal** es esencialmente una forma de aumentar el tamaño de la vía aérea superior, que es un lugar de alta resistencia para que el aire pase hacia los pulmones.

Las **retracciones** se producen por colapso de tejido blando debido al esfuerzo muscular. Se pueden ver a diferentes niveles (subcostales, intercostales, supraesternales, subesternales) e indican aumento del trabajo respiratorio en un intento de aumentar el volumen corriente pulmonar.

Quejido. Es un mecanismo por el cual el bebé intenta mantener el volumen alveolar. Es

esencialmente el cierre de la glotis y la respiración contra esa glotis cerrada.

Bamboleo abdominal. Típico de obstrucción de vía aérea. El abdomen se hincha en la espiración para intentar vaciar el aire. Se ve en el asma y bronquiolitis.

Cabeceo. Se ve en niños con un gran trabajo respiratorio, que están entrando en un estado letárgico, pero que todavía utilizan los músculos accesorios (esternocleidomastoideo y escaleno) para respirar, lo que impide que puedan estabilizar el cuello. Es un signo tardío de dificultad respiratoria grave y de insuficiencia respiratoria inminente.

Respuesta al estrés. El signo más común de la respuesta al estrés es la **taquicardia**, debida a la producción de catecolaminas endógenas. También se puede acompañar de hipertensión. Puede tener **mirada ansiosa**, como si estuviera pidiendo que le ayuden a respirar, "hambre de aire". **Diaforesis.**

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

El niño que no puede mantener el intercambio gaseoso utilizando estos mecanismos compensatorios desarrolla una insuficiencia respiratoria.

Se define como incapacidad del aparato respiratorio para satisfacer las demandas metabólicas de oxigenación y eliminación de dióxido de carbono (CO₂) del organismo: con una PaO₂ <60 mmHg (SpO₂ <90%) y/o una PaCO₂ >50 mmHg, a nivel del mar.

La clasificación del fracaso respiratorio en tipo I y tipo II fue introducida por Newth⁽⁷⁾ en el ámbito pediátrico, ofreciendo una información más fisiopatológica de la causa del mismo. Todos los pacientes con fallo respiratorio de alguna manera están hipoxémicos, pero no todos están hipercápnicos.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA TIPO I

La insuficiencia respiratoria de tipo I se caracteriza principalmente por hipoxemia, con PaO₂ arterial baja y PaCO₂ normal a baja. El mecanismo predominante en el fallo tipo I es la alteración en la relación ventilación/perfusión.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA TIPO II

La insuficiencia respiratoria tipo II se diferencia del tipo I por la presencia de hipoventilación alveolar. Las mediciones de gases en la sangre arterial muestran elevada PaCO₂ con o sin hipoxemia.

HIPOXEMIA⁽⁸⁾

La hipoxemia se define como la disminución de la PaO₂ en sangre.

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - (PA_{CO_2}/R)$$

(PA_{O₂}: presión alveolar de oxígeno; PI_{O₂}: presión inspiratoria de oxígeno; PA_{CO₂}: presión alveolar de CO₂; R: cociente respiratorio). Se produce por los siguientes motivos.

1. **Hipoventilación:** provoca un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) y, por lo tanto, un aumento de la P_{CO₂} alveolar (P_{ACO₂}). El aumento de la P_{ACO₂} disminuye la P_{AO₂}. Característicamente la hipoxemia por hipoventilación se corrige rápidamente con pequeños aumentos de la fracción inspiratoria de oxígeno (F_{I_{O₂}}).
2. **Trastorno de la ventilación/perfusión (V/Q):** causa más frecuente de hipoxemia en el fracaso respiratorio.
 - **V/Q <1:** la disminución de la ventilación alveolar (↓P_{AO₂} + ↑P_{ACO₂}) provoca hipoxemia (P_{aO₂} <60mmHg) con P_{aCO₂} normal o bajo ya que la hipoxemia estimula los quimiorreceptores que dan lugar al aumento del volumen minuto. Suele ser debido a enfermedades que afectan a las vías aéreas o al intersticio pulmonar. Es característico el aumento del gradiente P_{(A-a)O₂} y la hipoxemia se resuelve administrando oxígeno.
 - **Shunt intrapulmonar:** en casos extremos con V/Q = 0, la perfusión pulmonar no participa en el intercambio gaseoso porque las partes pulmonares perfundidas del pulmón no están ventiladas (V = 0). La sangre no oxigenada que proviene de las unidades no ventiladas se mezcla con la sangre oxigenada que proviene de las unidades bien ventiladas haciendo disminuir la P_{aO₂}. Este proceso se llama cortocircuito o shunt intrapulmonar.

El shunt intrapulmonar suele ser debido a enfermedades con ocupación alveolar (neumonía, edema, SDRA, hemorragia) o atelectasias, y deberemos diferenciarlo de un shunt extrapulmonar como es el shunt intracardiaco. También observamos el efecto shunt en el asma por obstrucción de pequeñas vías aéreas.

- **V/Q >1:** también encontramos hipoxemia cuando la ventilación alveolar excede la perfusión pulmonar ($\uparrow P_{AO_2} + \downarrow P_{ACO_2}$). A la porción pulmonar que no puede llevar a cabo el intercambio gaseoso porque no está perfundida ($Q=0$ en un caso extremo), se le llama volumen de espacio muerto alveolar. La suma del volumen de espacio muerto alveolar y el volumen de espacio muerto anatómico (vías aéreas que no participan en el intercambio gaseoso) es lo que se conoce como espacio muerto fisiológico. Habitualmente el volumen de espacio muerto fisiológico es un 30% del total de la ventilación, si aumenta esta proporción, se produce hipoxemia e hipercapnia por falta de intercambio gaseoso. Esta situación la encontramos en enfermedades donde disminuye la perfusión pulmonar: hipotensión, embolismo pulmonar o sobredistensión alveolar durante la ventilación mecánica (VM). La relación volumen de espacio muerto/volumen corriente se puede calcular con la diferencia entre la P_{ACO_2} y la CO_2 exhalada.
- 3. **Trastorno de difusión:** produce hipoxemia por la imposibilidad del oxígeno de difundir desde el alvéolo pulmonar hacia el capilar pulmonar. Suele deberse a enfermedades que producen inflamación y fibrosis alveolar o intersticial, como las enfermedades intersticiales pulmonares.
- 4. **Disminución del oxígeno inspirado:** al aumentar la altitud, la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno disminuyen ya que, al disminuir la presión atmosférica, disminuye la cantidad de moléculas de gas por unidad de volumen (entre ellas el oxígeno), provocando hipoxemia y el "mal agudo de montaña". El oxígeno empieza a disminuir cuando estamos a 100 metros del nivel del mar.

HIPERCAPNIA

La causa más frecuente de hipercapnia es la hipoventilación alveolar. La ventilación alveolar (VA) puede disminuir por una reducción del volumen minuto (VE), o por un aumento del espacio muerto (VD).

La disminución del volumen minuto suele ser debido a enfermedades neuromusculares, procesos que deprimen el sistema nervioso central (SNC), alteraciones de la caja torácica (que incluye desde la cifoscoliosis al atrapamiento aéreo) y la fatiga muscular (cuando no es posible generar una presión negativa pleural suficiente para mantener el volumen minuto como en las obstrucciones graves de la vía aérea). Cuando disminuye la ventilación alveolar, la P_{ACO_2} aumenta y aparece hipoxemia. Como hemos explicado anteriormente, la hipoxemia por hipercapnia se diferencia de las causas por disminución de la V/Q porque el gradiente alvéolo-arterial es normal y se corrige fácilmente con oxígeno.

Es raro encontrar hipercapnia debido a un aumento de la producción de CO_2 ya que en condiciones normales el SNC incrementa el volumen minuto para mantener niveles normales de P_{ACO_2} .

Causas de aumento de la producción de CO_2 , entre otras, son la fiebre y la actividad muscular intensa (hipertonía, ejercicio).

La P_{ACO_2} se relaciona con el balance entre producción de CO_2 (V_{CO_2}) en función de las condiciones metabólicas del paciente, y la ventilación alveolar.

$$P_{ACO_2} = V_{CO_2} \times K/VA$$

(P_{ACO_2} : presión alveolar de CO_2 , V_{CO_2} : producción de CO_2 , K: constante; VA: ventilación alveolar).

El espacio muerto, anatómico (vías aéreas) y fisiológico (áreas de pulmón ventiladas pobremente perfundidas $V > Q$), no participa en la eliminación de CO_2 . En consecuencia, la ventilación alveolar se determina por la diferencia entre el volumen minuto (VE) y el espacio muerto (VD): $VA = VE - VD$.

MONITORIZACIÓN

La evaluación fundamental y más importante de la función respiratoria es el examen clínico. En

primer lugar, la frecuencia y el patrón respiratorio indicarán el grado de dificultad respiratoria.

Con la oxigenación, es relativamente sencillo. El uso de la pulsioximetría dará información sobre la adecuación de la oxigenación. Esta se corrige fácilmente con la administración de oxígeno suplementario. ¡Ojo! esto puede ser engañoso porque un lactante que está bastante evolucionado en el camino a la insuficiencia respiratoria todavía puede saturar bien porque estamos administrando oxígeno suplementario y enmascarar ese signo de particular importancia en la insuficiencia respiratoria.

El lactante que no está ventilando adecuadamente demostrará algunos síntomas clínicos que se pueden utilizar para reconocer la hipercapnia.

El lactante con dificultad respiratoria destaca por una reacción fisiológica, que típicamente incluye **taquicardia**, posiblemente **hipertensión**, **diaforesis**, y un aspecto **ansioso**. La hipercapnia es un evento muy estresante. Es esencialmente un sentimiento de asfixia.

La taquicardia progresiva hasta rangos preocupantes en un lactante de 190 o 200 por minuto, así como la agitación e incapacidad para calmarse, son signos típicos de hipercapnia.

Por lo general, pensamos que una hipercapnia significativa produce somnolencia, y así es, pero primero pasa por una fase de agitación y angustia antes de que se convierta en somnolencia por hipercapnia excesiva.

Se necesita una P_{CO_2} alta para producir narcosis de CO_2 .

Una vez que se produce la narcosis de CO_2 , y el niño está poco reactivo al examen, es probable que haya otros signos de insuficiencia respiratoria, incluyendo la desaturación que va a ayudar a identificar esta situación.

El gas arterial se considera el "Gold standard" para medir la PaO_2 , el gas capilar bien realizado es útil para medir el pH y la $PaCO_2$, sin embargo, el gas venoso no sirve para medir ni el pH ni la $PaCO_2$. Desde la década de 1980, la monitorización no invasiva de la oxigenación ha estado disponible en forma de oximetría de pulso (SpO_2). Los oxímetros de pulso son precisos cuando la saturación de oxihemoglobina es mayor del 60%, pero pueden no ser fiables en condiciones de mala perfusión (es decir, shock séptico), vasoconstricción periférica

(norepinefrina), hipotermia, edema periférico, movimiento significativo de las extremidades o en la presencia de metahemoglobina o carboxihemoglobina. Podemos interpretar otros datos clínicos importantes por el oxímetro de pulso, como la **frecuencia cardíaca, el ritmo y la perfusión periférica**. La presencia de pulso paradójico, indicada por la variabilidad respiratoria en el trazado de pletismografía de oximetría de pulso, se correlaciona con importante obstrucción de la vía aérea superior (laringitis), así como el grado de obstrucción de las vías respiratorias inferiores (asma).

Las definiciones de SDRA tanto de la AECC (Conferencia Consenso Americano Europea)⁽⁹⁾ como la de Berlín⁽¹⁰⁾ se centran en el grado de hipoxemia valorado por el cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (P/F). Estratifican el SDRA en leve si el P/F <300, moderado si el P/F es <200 y grave si el P/F es menor de 100.

En niños, las mediciones invasivas (gasometrías arteriales) se utilizan con menor frecuencia, mientras que la pulsioximetría se emplea de manera habitual. Si nos basamos en gasometrías arteriales y en la PaO₂ podemos infraestimar la prevalencia de SDRAP (SDRA Pediátrico). Varios autores han validado el PaO₂/F_IO₂ con el cociente SpO₂/F_IO₂ (S/F) con excelente correlación⁽¹¹⁾. Esto ha permitido valorar en mejor medida el grado de oxigenación de los niños. La última conferencia consenso sobre SDRA pediátrico⁽¹²⁾ (*Pediatric acute lung injury conference consensus*, PALICC) utiliza para estratificar la gravedad de la hipoxemia además de la PaO₂, el índice de oxigenación (IO) que incluye la presión media en vía aérea y admite el índice de saturación de oxigenación (ISO), que sustituye de la fórmula la PaO₂ por la SpO₂. Lo califica en SDRAP leve con un IO <8 o ISO <7,5, moderado IO 8-16 o ISO 7,5-12,5 y grave IO >16 o ISO >12,5.

Para valorar la oxigenación debemos mantener una SpO₂ entre 88 y 97%, lo cual nos permitirá calcular el cociente S/F y estratificar el grado de hipoxemia. Leve S/F de 264, moderado S/F de 221 y grave S/F de 148.

De forma similar a la pulsioximetría, la ventilación puede ser monitorizada de forma continua y no invasiva. Los monitores de capnografía detectan los niveles de CO₂. La cap-

nografía puede utilizarse tanto en pacientes intubados como en pacientes no intubados. Por lo general, el CO₂ al final de la espiración (ET_{CO2}) es aproximadamente 1 a 3 mmHg más bajo que Pa_{CO2} en individuos sanos debido a la ventilación fisiológica del espacio muerto. De hecho, la diferencia entre la ET_{CO2} y la Pa_{CO2} se correlaciona directamente con el grado de espacio muerto presente y puede utilizarse para estimar la ventilación del espacio muerto según la ecuación de Bohr. Por lo tanto, la capnografía continua se puede utilizar para detectar alteraciones en la ventilación del espacio muerto y la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

Dentro de la monitorización no debemos olvidar el papel actual de la ecografía en el diagnóstico de dificultad respiratoria y su seguimiento⁽¹³⁾. La dificultad respiratoria representa un desafío diagnóstico en urgencias, la ecografía es una herramienta útil para detectar situaciones como edema pulmonar cardiogénico, derrame, neumotórax, neumonía, etc.

Si queremos valorar la oxigenación se debe medir la saturación de oxígeno (SpO₂) siguiendo los criterios recomendados para el diagnóstico de Síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (SDRAP).

Problema

- Con frecuencia los pacientes se tratan con oxígeno suplementario a pesar de SpO₂ >97%.
- El tratamiento con O₂ suplementario cuando la SpO₂ >97% nos impide identificar la gravedad de la hipoxemia si no se realizan otros estudios (gasometría arterial).
- La administración de oxígeno suplementario puede contribuir a la lesión pulmonar⁽¹⁴⁾.

Los miembros de la PALICC recomiendan que para valorar la SpO₂ como criterio para estratificar el grado de hipoxemia (SDRAP) hay que titular el tratamiento con oxígeno para lograr SpO₂ entre 88% y 97%.

Es importante definir un rango objetivo de pulsioximetría/saturación que cumpla adecuadamente con las demandas metabólicas.

Sin embargo, también hay que limitar las altas concentraciones de oxígeno suplementario que pueden empeorar la lesión pulmonar o dañar otros órganos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in Cyprus. PLoS ONE. 2016; 11(1): e0147041.
2. Hammer J, Eber E. The peculiarities of infant respiratory physiology. En: Hammer J, Eber E, editores. Paediatric Pulmonary Function Testing. Basel, Switzerland: Karger AG; Prog Respir Res. 2005; 33: 2-7.
3. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, Gedeit RG, et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1334-40.
4. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31: 5-9.
5. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JJ, Parrilla J, Arroyo MJ, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. Crit Care Med. 2012; 40: 3238-45.
6. Carroll CL, Smith SR, Collins MS, Bhandari A, Schramm CM, Zucker AR. Endotracheal intubation and pediatric status asthmaticus: site of original care affects treatment. Pediatr Crit Care Med. 2007; 8: 91-5.
7. Newth CJ. Recognition and management of respiratory failure. Pediatr Clin North Am. 1979; 26: 617-43.
8. Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure. Crit Care Clin. 2013; 29: 167-83.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 818-24.
10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012; 307(23): 2526-33.
11. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, Newth CJL. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio in children. Chest. 2009; 135: 662-8.
12. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015; 16(5): 428-39.
13. Wimalasena Y, Kocier L, Strong D, Watterson J, Burns B. Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoic patient in the emergency department. Fact or fiction? Emerg Med J. 2017 Mar 3. pii: emermed-2016-205937. [Epub ahead of print].
14. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. Crit Care. 2015; 19: 284-95.