

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Comentario Asociado

El dilema del oxígeno en prematuros: la historia continúa

Sánchez Zaplana H

Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Honorio Sánchez Zaplana, sanchez.honorio@gmail.com

Fecha de recepción: 24 de agosto de 2014 • Fecha de aceptación: 28 de agosto de 2014

Fecha de publicación del artículo: 3 de septiembre de 2014

Evid Pediatr.2014;10:51.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sánchez Zaplana H. El dilema del oxígeno en prematuros: la historia continúa. Evid Pediatr. 2014;10:51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8;51>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

El dilema del oxígeno en prematuros: la historia continúa

Sánchez Zaplana H

Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Honorio Sánchez Zaplana, sanchez.honorio@gmail.com

El dilema del oxígeno en Neonatología es un reto científicamente interesante. Sin embargo, en cierto modo es también decepcionante, pues más de 80 años después del inicio de su uso generalizado en recién nacidos aún no conocemos cuáles son las dosis óptimas para cada niño ni para cada momento de su evolución. Porque el oxígeno no solo es un gas. Es un fármaco, con sus indicaciones, dosis, efectos adversos y necesidad de monitorización de niveles. No olvidamos que el recién nacido es especialmente sensible a los efectos deletéreos de la hiperoxia^{1,2,9}.

Si buscamos respuestas en la bibliografía, es de obligada lectura el comentario en *Pediatrics* publicado el año 2004 por el Dr. William A. Silverman, titulado "A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine"². En él narra con maestría y desde la autoridad de haber sido partícipe, la historia del uso del oxígeno en Neonatología. Tras el relato histórico, el Dr. Silverman decía: "In the past few years, the findings in a number of studies have suggested that the long-accepted 'physiologic' targets of O₂ saturation may be too high. There is now considerable interest in exploring lower levels...". Se mostraba esperanzado por las investigaciones recientes en materia de oxigenoterapia, y finalizaba su artículo diciendo: "It is encouraging to see that neonatal medicine is beginning to wake up after years of dogmatic slumber. If the plans for an international oxygen-targeting trial (Pulse Oximeter Saturation Trial for Prevention of ROP) are conducted in the near future, there is reason to hope that uncritical acceptance of authoritative opinion about the most frequently prescribed 'drug' in the care of small neonates will come to an end, at long last".

Y es que el Dr. Silverman hacía ya referencia al proyecto de uno de los trabajos más prometedores en este campo, el estudio colaborativo denominado posteriormente NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis). Un grupo de expertos plantearon en el año 2003 un estudio en prematuros <28 semanas aleatorizados a un objetivo de saturación de oxígeno (SpO₂) de 85-89% (SB) o 91-95% (SA). Partiendo de una base común, cinco grupos multicéntricos (SUP-

PORT-US, BOOST UK, BOOST NZ, BOOST AU, COT-Canadá y otros países) iniciaron a partir de 2005 el reclutamiento de más de 5000 prematuros <28 semanas. En el actual número de *Evidencias en Pediatría* se realiza una lectura crítica³ del metanálisis realizado por Saugstad y Aune sobre los artículos publicados hasta mediados del 2013 por los distintos grupos del NeOProM (aunque aún quedan por presentarse algunos datos de seguimiento y, lo más importante, el metanálisis conjunto)⁴. Del artículo de Saugstad destacan las siguientes conclusiones:

- No hay diferencias en la variable principal conjunta muerte o discapacidad mayor a los 18-24 meses.
- Se aprecia un mayor riesgo de muerte antes del alta y NEC en el grupo de SB.
- Se aprecia un mayor riesgo de ROP grave en el grupo de SA.
- Sin embargo, antes de aplicar clínicamente dichos resultados, merece la pena detenerse ante varios interrogantes.

1. ¿Son realmente iguales todos los estudios del NeOProM? De entrada, llama la atención la disparidad de resultados entre el COT TRIAL y los demás grupos. ¿Por qué en el COT no hay diferencias significativas en mortalidad ni en ROP? Los autores del COT apuntan la posibilidad de que el estricto control de los límites de saturación que ellos aplicaron en su protocolo sea la explicación^{5,6}. Como se aprecia en la gráfica realizada por el grupo COT (eFigure2, JAMA)⁵, menos pacientes del COT tuvieron saturaciones medianas por debajo de 85% o por encima de 95% comparado con el grupo SUPPORT. Si observamos esas mismas gráficas del BOOST se aprecian claramente las mismas diferencias frente al COT. Es decir, más niños del SUPPORT o del BOOST estuvieron más tiempo con saturaciones muy bajas (<85) o muy altas (>95). Es sorprendente que el protocolo del BOOST UK no define ningún límite inferior de alarma de saturación^{6,8}.

Recientemente se han publicado los resultados de seguimiento del grupo BOOST NZ (datos no incluidos en el metanálisis de Saugstad)⁷. Aunque es un número relativamente pequeño de pacientes (340), al igual que en el COT, tampoco aparecen diferencias significativas en mortalidad o discapacidad mayor a los 24 meses. De nuevo los autores hacen referencia al estricto control de los límites de saturación aplicado en los centros participantes.

Por otro lado, los cálculos estadísticos I² y Q no muestran heterogeneidad entre los grupos para las diferentes variables analizadas (muerte, discapacidad, ROP, NEC, etc.). Es decir, estadísticamente parecen comparables los diferentes grupos, pero desde el punto de vista clínico nos podemos preguntar si son los “mismos pacientes” y si se han manejado de la misma forma. La diferencia en mortalidad es aproximadamente de un 5% entre los diferentes estudios (BOOST UK al alta 21,8%; a los 18 meses, SUPPORT 20%, COT 15,9%, BOOST NZ 15,3%). Es decir, hay una variabilidad en mortalidad entre los grupos de hasta un 33%. Esa disparidad podría explicar parte de las diferencias en mortalidad entre los grupos participantes^{5,8}.

Otro dato llamativo que nos habla de que el manejo clínico fue distinto según los grupos es la incidencia de DBP (definición fisiológica): un 45% en el BOOST UK, un 40% en el SUPPORT y un 32% en el COT⁴. Son diferencias importantes que nos hacen dudar de la homogeneidad real de los cinco grupos.

2. ¿Qué influencia ha podido tener sobre la validez del NeOProm el fallo detectado en el algoritmo de calibración de los pulsioxímetros?^{5,8} Los dispositivos originales ofrecían lecturas un 1-2% por encima de las reales en el rango de 87-90%. Dicho fallo obligó a un cambio del software de los pulsioxímetros en los grupos que aún estaban reclutando niños (BOOST UK y AU y COT). Y en los casos incluidos desde ese momento en el BOOST UK y AU se detecta un aumento significativo de la mortalidad en el grupo de SB, mientras no se aprecian diferencias en los casos del COT.

3. El reclutamiento de pacientes en el estudio BOOST UK y AU fue interrumpido, pues un análisis interino tras el cambio de software de los pulsioxímetros mostraba un incremento de mortalidad. Habían reclutado 2445 pacientes de los 2740 que tenían como objetivo. El número total de muertes en niños monitorizados con el nuevo algoritmo era de 185. Existen dudas sobre la validez estadística de los ensayos clínicos que se detienen precozmente ante menos de 500 eventos, pues pueden sobrestimar el efecto del tratamiento^{6,8}.

4. Igual que Saugstad y Sola, nos preguntamos ¿por qué hay más muertes en el grupo de saturaciones bajas?^{4,8}

El análisis de las principales causas de muerte no muestra diferencias entre ambos grupos. Por otro lado, el perfil de saturación se superpone gran parte del tiempo, con saturaciones medianas de 90-91% en el grupo SB y de 93-94% en el de SA. Finalmente, también es una incógnita el aumento de la mortalidad en el BOOST UK y AU, tras la actualización del algoritmo de los pulsioxímetros. Dicho cambio supondría que algunos niños estarían más tiempo con saturaciones uno o dos puntos porcentuales menos (mientras su saturación fuera entre el 87 y el 90%). Sola *et al.* explican elegantemente las bases fisiológicas y técnicas de la pulsioximetría^{1,8}. Resulta difícil con esos conocimientos intentar explicar que una diferencia de uno o dos puntos de saturación entre el 87 y el 90% en la oximetría de pulso pueda ser causa suficiente para justificar un aumento importante de la mortalidad⁸.

5. Si esa diferencia en la saturación es suficiente para causar más muertes en el grupo de SB, deberíamos atribuir estas a la hipoxia mantenida o intermitente. En ese caso, y dando por hecho que el cerebro es uno de los órganos más sensibles a la hipoxia, ¿por qué en los supervivientes no hay más secuelas neurológicas?

A pesar de todas estas incertidumbres, el incremento de muertes y NEC en el grupo de SB nos obliga a aplicar una recomendación para la práctica clínica en el momento actual: en prematuros <28 semanas no se deben utilizar como objetivo saturaciones de 85-89%. Lo que no es tampoco aconsejable es mantenerlos en saturaciones por encima del 94% (mientras reciban oxígeno), pues el resultado sería un aumento significativo de las retinopatías graves. Con los conocimientos actuales, parecen razonables las propuestas de Sola *et al.*⁸ y de Schmidt *et al.*⁶ de utilizar unos límites de saturación suficientemente amplios, más realistas: por ejemplo, inferior de 86-88% y superior de 93-95%. Schmidt *et al.* sugieren definir límites de alarma en lugar de saturación objetivo y adaptar estos límites a las circunstancias de cada unidad neonatal⁶.

Por tanto, algo de luz se puede encontrar después de tanta duda aunque, como señala Saugstad⁴, quedan otros muchos interrogantes prácticos sin resolver, como qué hacer en prematuros de otras edades gestacionales, o si hay que variar los límites de saturación según va madurando el niño o en determinados grupos de pacientes o situaciones (CIR, DBP, sepsis...)⁹.

Por desgracia, diez años después aún sigue siendo válida la frase de Silverman que dejaremos como conclusión: “*To put it bluntly, there has never been a shred of convincing evidence to guide limits for the rational use of supplemental oxygen in the care of extremely premature infants. For decades, the optimum range of oxygenation (to balance 4 competing risks: mortality, ROP blindness, chronic lung disease, and brain damage) was, and remains to this day, unknown*”.

En definitiva, deberíamos aprender de los errores pasados que magistralmente nos relató el Dr. William A. Silverman y no caer de nuevo en movimientos pendulares que tan nefastas consecuencias han supuesto para miles de recién nacidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sola A, Rogido MR, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice. *Acta Paediatr.* 2007;96:801-12.
2. Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics.* 2004;113:394-6.
3. Carvajal Encina F, Ibáñez Pradas V. El mantenimiento de una saturación de oxígeno baja en prematuros extremos aumentaría el riesgo de muerte y de enterocolitis necrotizante. *Evid Pediatr.* 2014;10:50.
4. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105:55-63.
5. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al.; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2111-20.
6. Schmidt B, Whyte RK, Roberts RS. Trade-Off between Lower or Higher Oxygen Saturations for Extremely Preterm Infants: The First Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST) II Trial Reports Its Primary Outcome. *J Pediatr.* 2014;165:6-8.
7. Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M, Battin MR, Broadbent RS, Elder MJ, et al. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. *J Pediatr.* 2014;165:30-5.
8. Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatrica.* 2014.
9. Vento M, Escobar J, Cernada M, Escrig R, Aguar M. The use and misuse of oxygen during the neonatal period. *Clin Perinatol.* 2012;39:165-76.