

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### Saturaciones diana de oxígeno demasiado bajas podrían aumentar la mortalidad de los prematuros extremos a pesar de disminuir el riesgo de retinopatía

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Balaguer Santamaria A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Entrevías, Área 1, Madrid, (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Catalunya. Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, [maparicio.gapm01@salud.madrid.org](mailto:maparicio.gapm01@salud.madrid.org).

**Palabras clave en inglés:** infant, premature; Infant mortality; retinopathy of prematurity; oximetry; blood gas monitoring, transcutaneous; oxygen.

**Palabras clave en español:** recién nacido prematuro; mortalidad infantil; retinopatía de la prematuridad; oximetría; monitorización de gases transcutáneo; oxígeno.

Fecha de recepción: 1 de agosto de 2010 • Fecha de aceptación: 12 de agosto de 2010

Fecha de publicación en Internet: 18 de agosto de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:61.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, Balaguer A. Saturaciones diana de oxígeno demasiado bajas podrían aumentar la mortalidad de los prematuros extremos a pesar de disminuir el riesgo de retinopatía. Evid Pediatr. 2010;6:61.

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;3;61>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# Saturaciones diana de oxígeno demasiado bajas podrían aumentar la mortalidad de los prematuros extremos a pesar de disminuir el riesgo de retinopatía

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Balaguer Santamaria A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Entrevías, Área 1, Madrid, (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Catalunya. Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, maparicio.gapm01@salud.madrid.org.

**Referencia bibliográfica:** Support study group of the Eurice Kennedy Shriver NICHD. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362:1959-69.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** en recién nacidos prematuros entre 24 y 28 semanas de gestación, saturaciones de oxígeno bajas (85-95% vs 91-95%) disminuyen de forma significativa la incidencia de retinopatía grave entre los supervivientes, pero aumentan su mortalidad. El aumento de mortalidad con saturaciones de oxígeno bajas es un factor que se debe tener en cuenta a la hora de tratar a estos pacientes.

**Comentario de los revisores:** este estudio es una llamada de atención sobre los efectos que la administración de saturaciones de oxígeno muy bajas (85-89%) puede tener sobre la mortalidad. Por el momento, los resultados de este estudio sugieren que para prematuros extremos, unas saturaciones diana intermedias podrían ser las más seguras.

**Palabras clave:** recién nacido prematuro; mortalidad infantil; retinopatía de la prematuridad; oximetría; monitorización de gases transcutáneo; oxígeno

## Target oxygen saturation too low may increase the mortality of extremely premature despite lowering the risk of retinopathy

### Abstract

**Authors' conclusions:** in preterm infants between 24 and 28 weeks of gestation, low oxygen saturations (85-95% vs 91-95%) significantly reduced the incidence of severe retinopathy among survivors, but increase mortality. The increased mortality with low oxygen saturations is a factor to be taken into account when treating these patients.

**Reviewers' commentary:** This study is a warning about the effects that the administration of very low oxygen saturations (85-89%) may have on mortality. So far, the results of this study recommend that for extreme preterm infants, intermediate target saturations could be the safest.

**Keywords:** infant, premature; Infant mortality; retinopathy of prematurity; oximetry; blood gas monitoring, transcutaneous; oxygen.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** estudiar el efecto de distintos niveles de saturación de oxígeno (satO<sub>2</sub>) sobre la incidencia de retinopatía (ROP) y mortalidad en prematuros extremos.

**Diseño:** ensayo controlado aleatorio (ECA) con diseño factorial 2 por 2 para las variables satO<sub>2</sub> (alta y baja) y asistencia respiratoria (intubación precoz más surfactante vs CPAP). Las dos variables se analizaron de forma independiente.

**Emplazamiento:** multicéntrico en más de 50 hospitales terciarios distribuidos en todo EE.UU.

**Población de estudio:** compuesta por 1.316 recién nacidos pretérmino (RNP) de entre 24 semanas de gestación (SG) y cero días a 27 SG y seis días, nacidos entre febrero de 2005 y febrero de 2009 en los hospitales incluidos en el estudio. Se excluyeron los RNP con malformaciones congénitas graves.

**Intervención:** los 1.316 RNP iniciales se asignaron de forma aleatoria, antes de nacer, estratificando según hospital y edad

gestacional, a dos grupos en función de los rangos de satO<sub>2</sub> deseados: 85-89% (satO<sub>2</sub> baja) (n = 654) o 91-95% (satO<sub>2</sub> alta) (n = 662).

**Medición del resultado:** la satO<sub>2</sub> se midió mediante pulsioxímetros manipulados, de manera que los objetivos de satO<sub>2</sub> buscados por los clínicos (entre 88% y 92%) se correspondían realmente con 85-89% en un grupo y con 91-95% en el otro. El aporte de oxígeno fue regulado por el responsable clínico del paciente. Los datos de satO<sub>2</sub> se midieron de forma electrónica cada 10 minutos y se volcaron directamente a la central de datos (separada físicamente de los hospitales). Como variable principal se midió la incidencia de ROP grave (diagnosticada por un oftalmólogo especializado en ROP) o fallecimiento antes del alta analizados de forma conjunta y de forma independiente. Como variables secundarias se midieron: incidencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, pneumotorax, sepsis y ductus arterioso persistente.

**Resultados principales:** no hubo diferencias en la incidencia compuesta de ROP grave o fallecimiento antes del alta entre los pacientes con satO<sub>2</sub> baja (28,3%) y satO<sub>2</sub> alta (32,1%) (riesgo relativo [RR] de satO<sub>2</sub> baja 0,90; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,76 a 1,06). Se encontró una menor incidencia de ROP en los pacientes del grupo satO<sub>2</sub> baja (8,6% vs 17,9%; RR 0,52; IC 95%: 0,37 a 0,73; número necesario de pacientes a tratar [NNT]: 11) y una mayor incidencia de fallecimientos antes del alta en los pacientes del grupo satO<sub>2</sub> baja (19,9% vs 16,2%; RR: 1,27; IC 95%: 0,01 a 1,60; número necesario de pacientes para dañar [NND]: 27); lo que significaría aproximadamente un fallecimiento adicional por cada dos ROP graves prevenidas. En las variables secundarias no hubo diferencias significativas entre ambos grupos salvo en el número de niños con necesidad de oxígeno a las 36 semanas, que fue inferior en el grupo de satO<sub>2</sub> baja (37,6% vs 46,7%; RR: 0,82; IC 95%: 0,72 vs 0,93)

**Conclusión:** en RNP entre 24 y 28 SG, satO<sub>2</sub> bajas (85-95% vs 91-95%) disminuyen de forma significativa la incidencia de ROP grave entre los supervivientes, pero aumentan su mortalidad. El aumento de mortalidad con satO<sub>2</sub> menores es un factor que se debe tener en cuenta a la hora de tratar a estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** no existen salvo el reembolso de gastos de viaje del Dr Van Meurs por Ikaria Holdings.

**Fuente de financiación:** distintas becas del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development y del National Institutes of Health.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la relación entre la ROP y el aporte de oxígeno a prematuros extremos es un hecho demostrado hace tiempo. Estudios más recientes alertan sobre el riesgo de ROP con niveles de satO<sub>2</sub> que se consideraban hasta el momento dentro del rango normal<sup>1</sup>. La disminución del aporte de oxígeno

no a estos niños podría afectar el neurodesarrollo o aumentar la mortalidad, aspectos que no han sido suficientemente estudiados. El objetivo de este ensayo fue analizar el efecto de distintos niveles de satO<sub>2</sub> sobre la incidencia de ROP y su seguridad en RNP menores de 28s de EG.

**Validez o rigor científico:** se trata de un estudio muy complejo, bien diseñado y realizado. Los inconvenientes habituales de los estudios multicéntricos, con dificultades para el control de cointervenciones diferentes entre hospitales, se minimizan aquí gracias a la aleatorización estratificada por SG y centro. A pesar del esfuerzo de los investigadores, los rangos de saturación recibidos por los pacientes distan de los planificados inicialmente; así, la media de la saturación del grupo de satO<sub>2</sub> baja fue de 91% (la mayor parte se mantuvo entre 89-97%) y en el grupo de satO<sub>2</sub> alta fue de 94% (la mayor parte se mantuvo entre 91-97%), con una superposición entre ellos de hasta un 50%; dificultad a la que se hace referencia también en ensayos similares y que se debe tener en cuenta al interpretar los resultados. Este hecho refleja lo que ocurre en la práctica clínica diaria, lo que a su vez da más credibilidad al estudio, y quizás más valor pues a pesar de la superposición de las satO<sub>2</sub> se pudo demostrar un aumento de la mortalidad en el grupo con satO<sub>2</sub> más bajas. El estudio se diseñó para analizar dos factores pero, dado que el tamaño muestral calculado para cada factor de forma independiente fue insuficiente para analizar la interacción entre ambos, este análisis no se realizó. La inconsistencia de los resultados en relación con la DBP hace que este aspecto no deba tenerse en cuenta.

**Importancia clínica:** este estudio es una llamada de atención sobre la tendencia actual a mantener satO<sub>2</sub> bajas en prematuros extremos con el objeto de disminuir la incidencia de ROP. Aunque, coincidiendo con estudios previos, se vuelve a demostrar el efecto beneficioso de satO<sub>2</sub> bajas en la incidencia de ROP grave, aquí se observa además un aumento de la mortalidad asociada (prácticamente una muerte por cada dos ROP prevenidas). El RR de muerte encontrado en el estudio que nos ocupa es bajo (1,27) con un intervalo de confianza muy cercano al 1 (1,01 a 1,60), y este resultado podría estar influido por múltiples variables en el manejo de estos niños para las que no se ha realizado una corrección estadística. Este aumento de mortalidad no se había demostrado en publicaciones previas<sup>2,3</sup>. En la primera, de Asie et al.<sup>2</sup>, se utilizaron gases transcutáneos pero los límites de satO<sub>2</sub> baja permitidos fueron superiores (91 a 94%), aunque en la práctica coincidían con los alcanzados en realidad en el estudio que nos ocupa. Una posible explicación a este hecho es que el objetivo principal del estudio de Asie et al.<sup>2</sup> no era medir la mortalidad sino las diferencias en peso, talla y perímetro craneal, por lo que no tenía potencia estadística suficiente para constatar diferencias en cuanto a mortalidad. Una revisión Cochrane<sup>3</sup> analiza estudios previos a los años 70 en los que no se empleaba aun saturación transcutánea de oxígeno, y encuentra una tendencia no significativa hacia el aumento de mortalidad en RNP con FiO<sub>2</sub> bajas. Hay que tener en cuenta el grado de solapamiento en las satO<sub>2</sub> de ambos grupos, que puede interpretarse como la evi-

dencia de una relación clara entre mortalidad-satO<sub>2</sub> (que aparecería con pequeños cambios en la satO<sub>2</sub>) o por el contrario sugerir la existencia de otros factores que pudiesen estar comprometiendo los resultados.

El aumento de mortalidad detectado plantea dudas sobre las repercusiones del menor aporte de oxígeno sobre el desarrollo neurológico de estos niños a medio y largo plazo. Este aspecto habría que investigarlo en futuros trabajos.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** parece clara la relación directa entre aporte de O<sub>2</sub> y la incidencia de ROP en RNP menores de 28 SG. Esto ha influido en la tendencia al manejo de estos pequeños con aportes bajos de oxígeno. Este estudio hace una llamada de atención sobre los efectos que la búsqueda de unas saturaciones muy bajas (85-89%) puede tener sobre la mortalidad. Por el momento, los datos ofrecidos apuntan a que, para prematuros extremos, unas saturaciones diana intermedias entre las estudiadas aquí podrían ser las más seguras.

Quedan todavía otros muchos puntos por dilucidar, como si los niveles de saturación ideales podrían depender no sólo de

la SG, sino de los días de vida de estos pacientes o de cómo esos diferentes niveles pueden influir a medio y largo plazo sobre el pronóstico neurológico.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
2. Asie LM, Henderson-Smart DJ, Irving L, Simpson JM. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.
3. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001077. DOI: 10.1002/14651858.CD001077.pub2