

## Límites “seguros” de saturación de oxígeno en prematuros extremos: ¿hemos llegado a una respuesta definitiva?

*“Safe” oxygen saturation levels in extremely preterm infants: have we found a definite answer?*

La historia de la neonatología está llena de vaivenes en relación a las terapéuticas utilizadas, particularmente en prematuros. Del uso liberal de líquidos para cubrir todas las pérdidas, a la restricción para evitar la persistencia del ductus y la displasia broncopulmonar (DBP), del cierre profiláctico a la convivencia con el ductus sin tratamiento alguno, del ayuno prolongado para “disminuir” la enterocolitis necrotizante a la nutrición agresiva para mejorar el pronóstico a largo plazo, son solo algunos ejemplos. Los cambios se produjeron como resultado de malas experiencias, en otros casos por la comprensión de la fisiología, y más recientemente, las nuevas orientaciones responden al resultado de estudios que siguen los lineamientos de la medicina basada en evidencias.

El manejo del oxígeno en prematuros es uno de los máximos ejemplos de estos cambios de enfoque.

El descubrimiento inicial de la efectividad del oxígeno para disminuir la respiración periódica, llevó en la década del '40 al uso liberal en prematuros.<sup>1</sup> Solo después de muchos años, y una tremenda epidemia de “fibroplasia retrolental”, como se conocía entonces a la retinopatía del prematuro (ROP), pudo deducirse en 1951 que ésta se debió al exceso de oxígeno.<sup>2</sup> La respuesta fue una estricta restricción de su uso, que derivó en un dramático aumento de mortalidad y secuelas neurológicas. Se estimó que el uso restringido de oxígeno llevó a 16 muertes por caso de ROP prevenido.

Más recientemente, paralelamente a avances de la terapia intensiva y la mayor supervivencia de prematuros, se produjo un incremento de morbilidades asociadas en los más inmaduros: secuelas pulmonares (DBP), y una segunda epidemia de ROP. Se comprendió que la concentración de oxígeno debía dosificarse de acuerdo a la presión arterial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) y/o la saturación de oxígeno arterial. Pero ¿cuáles son los niveles ideales en que los prematuros deben ser mantenidos para que sobrevivan sin secuelas?

Durante la década del 90 los límites elegidos por unidades neonatales de todo el mundo eran variables. Las diferencias entre centros

eran enormes, aun dentro del mismo país. En Inglaterra en 2001 había centros que aceptaban saturaciones mínimas de 70 y máximas de 90%, mientras otros proponían mínimas cercanas a 90 y máximas de hasta 100%. Los pacientes de estas últimas tenían mayor frecuencia de ROP graves, y también de utilización más prolongada de oxígeno y asistencia respiratoria mecánica sin asociarse a mejor pronóstico en supervivencia ni en neurodesarrollo.<sup>3</sup>

Frente a la información disponible se desarrollaron algunos estudios aleatorizados. El ensayo STOP ROP en pacientes con ROP instalada, demostró que mantenerlos con saturaciones de 96 a 99% (creyendo que eso podría mejorar la ROP) no obtenía ese efecto y en cambio se agravaba la DBP comparando con el grupo en que se intentaba mantener saturaciones de 89 a 94%.<sup>4</sup> Askie, en 2003, mostró que intentar saturaciones de 95 a 98% comparado con 91 a 95%, no mejoraba el neurodesarrollo pero agravaba la enfermedad pulmonar.<sup>5</sup>

Estos y otros trabajos derivaron en recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) y otras entidades proponiendo como objetivos de saturación 85 a 95%.

Pero, ¿es lo mismo para un prematuro muy inmaduro (< 28 semanas) estar expuesto a saturaciones cercanas a 85% que aproximarse más a 95%? A fin de determinar límites de saturación “seguros” dentro de este amplio rango en prematuros extremos < 28 semanas, se desarrollaron simultáneamente varios ensayos clínicos internacionales, aleatorizados, multicéntricos, denominados SUPPORT (de la NICHD Neonatal Research Network-USA),<sup>6</sup> BOOST II Reino Unido (RU), BOOST II Australia (A), BOOST II Nueva Zelanda (NZ)<sup>7</sup> y por último COT (Canadian Oxygen Trial),<sup>8</sup> en el cual participamos como coordinadores de los tres centros de Argentina. Los investigadores acordaron protocolos similares comparando niños expuestos a 85-89% de saturación vs. 91-94% y plantearon que al finalizar, se podría efectuar un metanálisis muy confiable (Colaboración NeoProm). Para mostrar diferencias significativas en mortalidad o discapacidad grave en sobrevivientes, se

debían incluir 5000 prematuros entre 23 y 27<sup>6/7</sup> semanas de gestación. Los ensayos clínicos fueron ciegos: para ocultar la intervención, mientras los oxímetros de pulso (“saturómetros”) leían entre 88 y 92%, en la mitad de ellos, los pacientes tenían en realidad saturaciones 3% más altas (91-95%) y en la otra mitad, 3% más bajas (85-89%).

Si bien el resultado (*outcome*) primario acordado era supervivencia a los 18-24 meses (edad corregida) sin secuelas mayores, algunos estudios evaluaron y publicaron también los resultados a corto plazo. Resultó muy frustrante para neonatólogos y enfermeras enterarnos por el estudio SUPPORT en 2010 que los RN del grupo en que se intentaba mantener saturaciones de 91 a 94% tenían una incidencia de ROP grave significativamente más alta, pero al mismo tiempo los del grupo de 85 a 89% presentaron una mortalidad significativamente mayor, fundamentalmente generada por mortalidad después de la primera semana.<sup>6</sup> Basados en estos resultados y aún en etapa de incorporación, los comités de seguridad del estudio BOOST RU y A, efectuaron análisis intermedios que mostraron efectos similares, y consensuaron con los investigadores suspenderlos anticipadamente. En el BOOST NZ el reclutamiento estaba ya finalizado. El comité de seguridad independiente que monitoreaba el estudio COT efectuó también un análisis intermedio y recomendó continuar la inclusión de pacientes hasta completar la muestra originalmente calculada.

En mayo de 2013 se presentaron en la Sociedad de Investigación Pediátrica de Estados Unidos (SPR), y simultáneamente se publicaron, los resultados de estos últimos estudios. El BOOST demostró hallazgos tempranos similares a los del SUPPORT.<sup>6,7</sup> El COT demostró que a los 18 meses de edad corregida el número de sobrevivientes sin secuelas graves fue igual en ambos grupos.<sup>8</sup> Es interesante destacar que al evaluar a los 18 a 22 meses los pacientes del estudio SUPPORT, los resultados, al igual que en el COT, no mostraron diferencias entre los grupos en la frecuencia con que sobrevivieron sin secuelas graves.<sup>9</sup>

Un análisis más pormenorizado del estudio COT refleja que hay una tendencia (estadísticamente no significativa), a una mortalidad tardía algo mayor en los niños expuestos a saturaciones más bajas.<sup>8,10</sup>

La lectura detallada de todos los estudios muestra además, que las medianas de saturación a la que finalmente fueron expuestos los niños, resultaron en ambos grupos, más altas que las

que se habían fijado como objetivo. Es probable que esto, en muchos centros, sea el resultado de la tendencia de las enfermeras a elegir valores en el extremo superior dentro del rango buscado, para disminuir la frecuencia de los muy comunes episodios de hipoxemia que presentan estos pacientes. Además, en períodos en que no requerían oxígeno, algunos prematuros pueden haber registrado saturaciones más altas que las de los objetivos buscados en el estudio.<sup>10</sup>

Resultó muy interesante además, que al comparar los datos, en el estudio COT se logró un cumplimiento más ajustado de los objetivos y los pacientes se mantuvieron un mayor tiempo dentro del rango de saturaciones buscadas que los del estudio SUPPORT. Además, la separación de las medianas de saturación entre los 2 grupos fue mayor en el COT. Por último, la mortalidad global fue menor en el COT que en los otros 4 estudios.<sup>6-8</sup>

¿Y qué debemos hacer entonces? Barrington en su página web, y Polin y Bancalari en sendos comentarios editoriales, sugieren elegir objetivos de saturación de 90 a 95%, aceptando el costo de una mayor incidencia de ROP grave, con el argumento de que ésta rara vez resulta en ceguera.<sup>10,11</sup> Eso puede ser cierto para centros similares a los que participaron en los estudios, pero no es así para toda Argentina (y seguramente tampoco para otros países) donde existe una verdadera epidemia de ceguera por ROP, y no solo en prematuros extremos.<sup>12</sup> Por ahora, sería sensato esperar el seguimiento a 18 meses de los estudios BOOST, y el metanálisis final de los 5 estudios. En el ínterin, en prematuros expuestos a oxígeno, parece más importante ser muy estrictos en mantener los límites de saturación que el servicio propone, que cuál es el valor numérico exacto en que se determinan estos límites. Seguramente tendría sentido no permitir saturaciones inferiores a 88 ni superiores a 94%. Las alarmas de los monitores deberían entonces estar en 89 y 93 para que nos adviertan con tiempo suficiente para actuar. Nuestras enfermeras/os y médicas/os deberán comprender que siempre deben estar cerca y responder rápido a las necesidades de estos niños, generalmente muy inestables, lo que determina un enorme esfuerzo y dependencia de nuestra reacción. No sabemos si, dada la tendencia a una mortalidad tardía mayor con las saturaciones más bajas, podría ser beneficioso subir los objetivos de saturación buscados después de las primeras semanas de vida.<sup>10</sup> Esperamos que las nuevas tecnologías que regulan la FiO<sub>2</sub> en forma servo-controlada con

el oxímetro de pulso, diseñadas por el ingeniero Nelson Claure y el Dr. Eduardo Bancalari, ya disponibles en algunos respiradores, se adecuen también a otras formas de administración de oxígeno (CPAP, halo, cánula) y demuestren ser efectivas en mantener a los prematuros en el rango deseado.

En conclusión, el uso racional del oxígeno es un objetivo difícil. La medicina basada en evidencias no logró resolver todo, pero estamos en el buen camino. ■

Dr. Néstor Vain

Fundación para la Salud Materno Infantil (*Fundasamin*)  
Departamento de Pediatría y Neonatología,  
Sanatorio de la Trinidad Palermo.  
nvain@fundasamin.org / nestor.vain@trinidad.com.ar

Dra. Cecilia García

Unidad de Terapia Intensiva Neonatal,  
Sanatorio de la Trinidad Palermo. CABA  
cecilia.garcia@trinidad.com.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.374>

1. Wilson JL, Long SB, Howard PJ. Respiration of premature infants: response to variations of oxygen and to increased carbon dioxide in inspired air. *Am J Dis Child* 1942;63:1080-5.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause

of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2(2):48-50.

3. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-F110.
4. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
5. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349(10):959-67.
6. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69.
7. The BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094-104.
8. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos E, Moddemann D, et al for the 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(20):2111-20.
9. Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, et al. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med* 2012;367:2495-504.
10. Bancalari E, Claure N. Oxygenation targets and outcomes in premature infants. *JAMA* 2013;309(20):2161-2.
11. Polin R, Bateman D. Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2141-2.
12. Lomuto C, Galina L, Brussa M, Quiroga A, et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):24-30.

## Diseños adaptables en investigación

### *Adaptive designs in clinical research*

En investigación es fundamental la planificación cuidadosa de todos los pasos a seguir. Igualmente importante es considerar y definir a priori, en forma acabada, todos los elementos fundamentales del estudio. Debido a que esta planificación se sustenta en hechos que asumimos como reales o ciertos, una parte sustancial del éxito del estudio se basa en lo precisa que haya sido esta especulación inicial.

Desafortunadamente, no todo es como se planea inicialmente. Muchas veces algunas de las variables consideradas no se comportan como era esperado e, independientemente de que todo lo demás funcione perfectamente, el estudio fracasa o se ve seriamente comprometido.

En un intento por tratar de limitar el impacto de estas circunstancias en las investigaciones, últimamente se han hecho populares los llamados

“diseños adaptables”, aunque, cabe aclarar, inicialmente fueron concebidos como una variante para acortar el tiempo de ensayo en el desarrollo de una nueva droga.<sup>1</sup>

¿Que son los diseños adaptables? También conocidos como “diseños flexibles”, se los define como estudios que incluyen una oportunidad, prospectivamente planeada, de modificación de uno o más aspectos específicos del diseño del estudio, basada en el análisis de datos de sujetos del mismo estudio (análisis interino).<sup>2</sup> En otras palabras, dejar establecido en el proyecto que si en la investigación aparece determinada circunstancia, en lugar de efectuar el procedimiento de la forma “A”, como se consideraba inicialmente, se lo hará de la forma “B”. Lo importante es que cualquier cambio a efectuar se atenga a reglas claramente pre-

especificadas. Aunque estos diseños otorgan cierta flexibilidad, la misma es limitada, ya que todo cambio, como se dijo anteriormente, debe hallarse contemplado en el proyecto inicial.

¿Para qué sirven los diseños adaptables? Este tipo de diseño permite efectuar modificaciones en la idea original, evitando el fracaso del estudio. Esto incluye modificar el tamaño muestral, la duración del estudio, la asignación de tratamientos, el número de ramas de tratamiento o la medida de resultado final del estudio.<sup>3</sup>

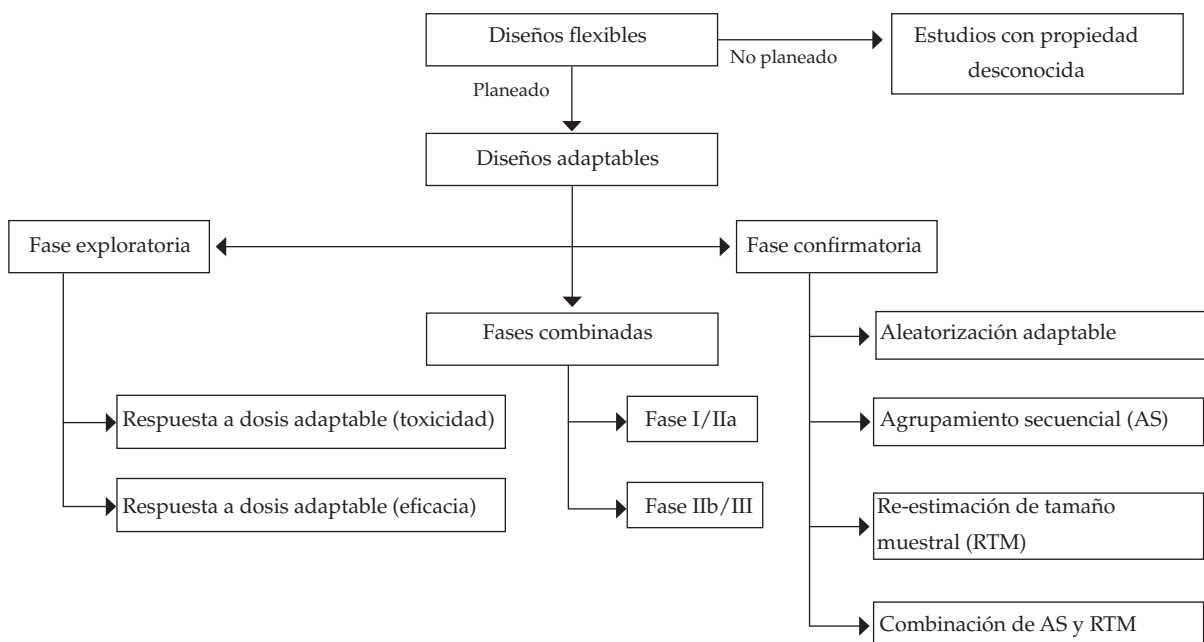
¿Cuándo se usan los diseños adaptables? Son más usados en las fases iniciales de desarrollo de drogas, en los estudios exploratorios (por ejemplo, en los que se evalúan dosis tóxicas). En fases más avanzadas de la investigación farmacológica, los diseños adaptables pueden usarse en estudios de fases combinadas, para aleatorización adaptable, agrupamiento secuencial, re-estimación del tamaño muestral, o combinaciones de los antes mencionados.<sup>4</sup> (Figura 1).

Los estudios de fases combinadas se han vuelto muy populares. Lo más frecuente es combinar Fases I y II, de manera que el estudio incluye la investigación de una droga por primera vez en un pequeño grupo de humanos y el subsecuente estudio de seguridad en una población mayor, si los datos interinos de seguridad de la primera fase lo permiten.

La aleatorización adaptable puede ser por co-variación (la probabilidad de ser asignado a un grupo varía para minimizar el impacto de una distribución asimétrica de potenciales factores de confusión o co-variación “despareja”) o por resultado (donde la probabilidad de ser asignado a un grupo se incrementa si la respuesta del sujeto previo fue favorable). En el agrupamiento secuencial la decisión de continuar o suspender el reclutamiento se basa en los resultados obtenidos en el grupo previo. La re-estimación del tamaño muestral se efectúa cuando se verifican frecuencias reales significativamente diferentes de las utilizadas para estimarlo inicialmente, y debe ser especialmente considerado frente a distribuciones demográficas no bien conocidas.

¿Qué limitaciones tienen los diseños adaptables? A pesar de su creciente popularidad, no son aún bien vistos por todos. Se debe reconocer que es grande el riesgo de que se busque una flexibilidad mayor que la que el mismo protocolo establece, poniendo en riesgo la confiabilidad de la investigación. Existe la preocupación que luego de aplicar varias “adaptaciones”, la población incluida en el análisis sea sustancialmente diferente de la población originalmente blanco y, por lo tanto, no se controle adecuadamente el error tipo I (erróneamente adjudicar eficacia a un tratamiento

FIGURA 1. Resumen de diferentes tipos de diseños adaptables para ensayos clínicos. (Traducido de Kairalla JA et al, 2012.<sup>4</sup> Reproducido bajo los términos de Creative Commons Attribution License)



realmente ineficiente).<sup>5</sup> Esta es una fuerte preocupación, incluso para la entidad regulatoria nacional de Estados Unidos de Norte América, la FDA (*Food and Drug Administration*).<sup>2</sup> Por otro lado, los diseños adaptables son complicados para planificar y enfrentan desafíos estadísticos, operativos, logísticos y regulatorios propios.<sup>6</sup>

Sin embargo, usados en forma prudente y dentro de sus alcances específicos, no hay duda que los diseños adaptables pueden ser una alternativa frente a circunstancias muy particulares. ■

*Dra. María Fabiana Ossorio*

*Dr. Fernando Ferrero*

Docencia e Investigación

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,

Buenos Aires, Argentina

1. Schmidt C. Adaptive design may hasten clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):108-9.
2. U.S. Food and Drug Administration: Draft Guidance for Industry: adaptive design clinical trials for drugs and biologics. [Acceso: 7 mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>.
3. Chow SC, Corey R. Benefits, challenges and obstacles of adaptive clinical trial designs. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:79.
4. Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials* 2012;13:145.
5. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials-a review. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:11.
6. Brahmachari B, Bhatt A. Adaptive design - an innovative tool in drug development. *Indian J Med Res* 2011;133:243-5.