

La ausencia de evidencia no constituye evidencia de la ausencia

Sr. Editor:

Leo con interés un editorial¹ en el número de junio de su revista que me ha hecho reflexionar. Cómo el ILCOR ha reconocido en sus nuevas normas internacionales² sobre la reanimación de recién nacidos: "Hay todavía una evidencia insuficiente para especificar la concentración de oxígeno que debe ser utilizada en el inicio de la reanimación". Esto indica que, a la vista

de la evidencia actualmente disponible, no se puede recomendar ninguna FiO₂ para iniciar la reanimación de los recién nacidos, ni 100 ni 21%. Sin embargo, los doctores Vento et al parecen inclinarse por una determinada concentración: el aire ambiente (21%). Para llegar a esta conclusión utilizan, en mi opinión, una serie de argumentos que creo no la sustentan.

Primero: creo que no es cierto que la literatura especializada haya demostrado –como dicen los autores– que *"el aire ambiente es al menos tan eficaz, si no más, que el 100% de oxígeno para reanimar a recién nacidos asfixiados"*. La ausencia de evidencia no constituye evidencia de la ausencia^{3,4}; este es un precepto clásico de la investigación científica que me parece pertinente aplicar a este ejemplo concreto. Así, tal y como consta en la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane⁵:

1. Ni el estudio Resair 1⁶, ni el Resair 2⁷ (que además tiene un 25,7% de pérdidas en el grupo del aire, porque son recién nacidos en los que el aire falla y deben ser "cruzados" a la otra rama del ensayo para finalmente ser reanimados con oxígeno), ni el trabajo de Ramji⁸ son ensayos correctamente aleatorizados. Sin una correcta asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos es imposible descartar la presencia de factores de confusión en la relación causal que se intenta demostrar⁹. Por ello estos ensayos no prueban nada, sólo son capaces de sugerir hipótesis. Y aún suponiendo que sugirieran algo, ni siquiera son capaces de refutar la hipótesis nula (H₀) de no diferencia. Aceptar H₀ sería correr el riesgo de cometer un error tipo II, y con los datos citados en el editorial que nos ocupa (alfa = 0,05, riesgo control = 21%, riesgo experimental = 24%), puede estimarse que el riesgo de cometer error de tipo II está entre el 80% (Resair 2, n = 600) y el 85% (Ramji, n = 400). Es un riesgo inaceptable a todas luces, cuando lo que está en riesgo es la muerte o la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Por ello los autores de estos estudios –que correctamente siguen el citado precepto– previenen a los lectores de que (textualmente) *"this study has not demonstrated significantly improved survival by using room air instead of 100% O₂ for newborn resuscitation"*. Sólo han concluido la ausencia de evidencia, y no pueden descartar H₀ (pero tampoco afirmarla).

2. De todos los estudios publicados, solamente Vento 2001a¹⁰, Vento 2001b¹¹ y Vento 2003¹² dicen en su texto que realizaron una correcta aleatorización con ocultación de la secuencia y un adecuado enmascaramiento. Sin embargo es muy posible que en Vento 2001a no se realizara una correcta aleatorización. Veámoslo.

El trabajo habla de que los 830 neonatos asfícticos entraron al estudio durante 6 años, pero indica que la reanimación se hizo con 21 o 100% (sic) *"following an aleatoric number in sequential manner"*. Pero curiosamente (véase tabla 1 y, explícitamente, fig. 1) el ritmo en que se reclutan los enfermos en ambas ramas es:

Año	Rama aire	Rama oxígeno puro
1994	2	156
1995	2	137
1996	58	88
1997	78	65
1998	85	28
1999	79	52

Utilizando la distribución binomial puede calcularse que la probabilidad de que un sorteo aleatorio simple en dos ramas, con una probabilidad de pertenencia a ambas ramas de 0,5, dé como resultado que durante 2 años consecutivos una de las ramas reciba sólo 4 pacientes y la otra 293, es:

$$P(k = 4 \text{ en } n = 297) = [n! / k! (n-k)!] \cdot 0,5^k \cdot (1-0,5)^{(n-k)} = \\ = [297! / 4! \cdot 293!] \cdot 0,5^4 \cdot 0,5^{293} \leq 0,00000001$$

esto es, menor de 1 en 10 millones. Tal vez sea por esta peculiaridad en la aleatorización que la revisión sistemática de la Cochrane Library lo haya excluido de su análisis.

Quedan pues sólo dos ensayos correctos. El primero sólo está hecho con 40 recién nacidos asfícticos pero con $\text{PaO}_2 > 50$ mmHg (aunque iguales en la rama de oxígeno y aire) y todos ellos nacidos a término. Sus conclusiones no pueden, pues, extrapolarse a prematuros (que son los que se supone más vulnerables por la inmadurez de su sistema antioxidante). Pero además no se encuentra ninguna diferencia clínicamente importante (de nuevo ausencia de evidencia...): sólo que los reanimados con oxígeno han tenido –bioquímicamente– más estrés oxidativo, y han tardado medio minuto más en el primer llanto (una diferencia clínicamente poco importante), aunque sus puntuaciones de Apgar al 1, 5 y 10 min han sido idénticas. En el resto del ensayo los autores no explican cómo fue el tratamiento tras la reanimación (es decir, sin comprobar si existió alguna cointervención como por ejemplo si hasta los 28 días de edad posnatal los reanimados con oxígeno estuvieron en sala de neonatología y recibieron en algún momento oxígeno por otros motivos), pero demuestran que las trazas bioquímicas de estrés oxidativo pueden determinarse en la sangre de los neonatos reanimados con oxígeno hasta un mes tras la reanimación. No sé la importancia clínica de ese hallazgo, que no se ha reproducido en ningún otro trabajo, pero la imagino mínima. Sobre todo cuando el trabajo reconoce que “no encontramos ninguna diferencia en las evaluaciones de seguimiento a los 28 días de edad posnatal con respecto al estado clínico ni neurológico (incluyendo EEG y ecografía cerebral)” entre ninguno de los grupos. Ni rastro de las deletéreas propiedades del oxígeno. Asumir que las trazas bioquímicas de estrés oxidativo son perjudiciales, cuando se está intentando evitar la parálisis cerebral (y además en la muestra se excluye a cardiopatas, malformados graves y otros recién nacidos subsidiarios de sufrir hipoxia grave) no está, a nuestro modesto entender, justificado.

El único trabajo del que podríamos obtener alguna recomendación sólida es Vento 2003. Su muestra es mayor ($n = 106$), pero creo que todavía insuficiente para extraer conclusiones de importancia clínica, y de nuevo sólo incluye neonatos a término. En este caso, los reanimados con oxígeno sí tienen más PaO_2 , un hallazgo lógico que no hace más que desautorizar el trabajo previo. De hecho una conclusión del trabajo nos parece obvia: el oxígeno produce hiperoxia (aunque sólo unos minutos: a los 15 min la PaO_2 de los reanimados con oxígeno es $110,5 \pm 15,8$ mmHg una cifra rigurosamente normal para neonatos a término¹³⁻¹⁵). En el resto del trabajo, de nuevo un impecable estudio de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo y de nuevo sin ninguna repercusión clínica: “los estudios de seguimiento al final de la primera semana de vida y a las 4 semanas no revelaron ninguna diferencia en ninguno de los grupos (incluyendo una exploración clínica estructurada, examen EEG

y eco)”. Como el trabajo no da datos de mortalidad, los autores de la Revisión Cochrane –como suele hacerse en estos casos– preguntaron personalmente al autor, quien proporcionó los siguientes datos: “muerte al último seguimiento” oxígeno 2/55, aire 1/51, IC 95 % RR = 0,05 a 5,33; “fallo en la reanimación” oxígeno 5/55, aire 7/51 IC 95 %, RR = 0,22 a 1,95. Estos datos indican ausencia de evidencia estadísticamente significativa.

Segundo: creo que es inexacto que “metaanálisis de estos estudios bayon demostrado una mortalidad reducida en el grupo de recién nacidos reanimados con aire ambiente”. Es cierto que la revista Lancet publicó en 2004 un metaanálisis sobre el tema¹⁶, y que Vento et al han publicado recientemente otro¹⁷, pero, en mi opinión, ambos trabajos contienen graves fallos en su rigor metodológico. Cuando se analizan todos los datos juntos (sin una rigurosa revisión sistemática que sólo seleccione los ensayos verdaderamente bien aleatorizados) parece que la reanimación con oxígeno puro origina una mayor mortalidad en los recién nacidos (NNH = 20), pero no se está teniendo en cuenta la primera regla de cualquier metaanálisis internamente válido: analizar sólo los datos de los trabajos de mayor calidad con el diseño adecuado para responder a la pregunta planteada^{18,19}. De hecho, los mismos autores del metaanálisis de Lancet han hecho la citada revisión sistemática sobre el tema de la Cochrane, y en ella concluyen: “Actualmente, no existen pruebas suficientes para recomendar una política de uso de aire ambiente en lugar de oxígeno al 100% o viceversa, para la reanimación de los recién nacidos. Se ha observado una disminución en la mortalidad de los neonatos reanimados con aire ambiente y no se ha demostrado evidencia de daño alguno. Sin embargo, el reducido número de estudios identificados y sus limitaciones metodológicas indican que se debe tener precaución al interpretar y aplicar estos resultados. En más de la cuarta parte de los neonatos asignados de forma aleatoria al aire ambiente se observa el uso de oxígeno al 100% de apoyo. Por lo tanto, según las pruebas actualmente disponibles, si se elige el aire ambiente como gas inicial para la reanimación, debe seguir disponible el oxígeno complementario”.

Tercero: si como el mismo Vento ha publicado, la variable que mejor predice la muerte a la primera semana de vida en un grupo de pacientes asfícticos es la saturación de oxígeno al minuto de vida²⁰, ¿no convendría entonces poner todos los medios para intentar tener las mejores saturaciones en los niños con riesgo elevado? Tanto en el estudio de Vento de 2001 como en el de 2003, el grupo de niños que alcanzaron antes saturaciones mayores de 90% fueron los reanimados con oxígeno.

Pero es que además, uno de los firmantes del editorial que nos ocupa publicó en 2001 un estudio en animales de laboratorio²¹ que sugería claramente un peor pronóstico neurológico en los reanimados con aire. Ya que nos jugamos cosas muy serias, hasta que lleguen nuevas evidencias sigamos (correctamente) las recomendaciones de los organismos internacionales.

Es por ello que ILCOR dice lo que dice. Pero si uno lee las recomendaciones, dice más. Exactamente, en la página IV-190 de *Circulation*. 2005;112:IV-188-IV-195, dice (literal): “Supplementary oxygen is recommended whenever positive-pressure ventilation is indicated for resuscitation; free-flow oxygen should be administered to babies who are breathing but have central cyanosis (Class Indeterminate). The standard approach to resuscitation is to use 100% oxygen. Some clinicians may begin resuscitation with an oxygen concentration of less than 100%, and

some may start with no supplementary oxygen (ie, room air). There is evidence that employing either of these practices during resuscitation of neonates is reasonable. If the clinician begins resuscitation with room air, it is recommended that supplementary oxygen be available to use if there is no appreciable improvement within 90 seconds after birth. In situations where supplementary oxygen is not readily available, positive-pressure ventilation should be administered with room air (Class Indeterminate)". Como puede comprobarse, quedan en realidad muchas dudas sobre cuál debe ser la concentración de oxígeno que debemos usar durante la reanimación neonatal. La bombona de oxígeno seguirá siendo nuestra compañera en paritorios y antequirófanos, pues sigue siendo la manera estándar de hacer la resucitación.

V. Modesto i Alapont

UCI Pediátrica. Hospital Infantil La Fe.
Valencia. España.

Correspondencia: Dr. V. Modesto i Alapont.
UCI Pediátrica. Hospital Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: vicibego@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- Vento Torres M, Saugstad OD, Ramji S. Reanimación normoxémica en la sala de partos. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:419-21.
- Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation*. 2005;112:91-9.
- Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995;311:485.
- Argimon JM. La ausencia de significación estadística en un ensayo no significa equivalencia terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:701-3.
- Tan A, Schulze A, O'Donnell CPF, Davis PG. Aire ambiental versus oxígeno para la reanimación de neonatos en el momento del nacimiento (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://212.188.234.56/newgen-ClibPlus/ASP/logina.asp?product=CLIBPLUS&username=_USERNAME_&group=2660&server=UpdateUK&authcode=133004623552242663&country=ES&guest=_GUEST_&searchFor=_searchfor_. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S, Rootwelt T, Rooth G, Saugstad OD. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res*. 1993;34:809-12.
- Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: An international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*. 1998;102:e1.
- Ramji S, Rasaily R, Mishra PK, Narang A, Jayam S, Kapoor AN, et al. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth: A multicentric clinical trial. *Indian Pediatr*. 2003;40:510-7.
- Schulth KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: Chance, not choice. *Lancet*. 2002;359:515-9.
- Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biol Neonate*. 2001;79:261-7.
- Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardo FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2001;107:642-7.
- Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *Journal of Pediatrics*. 2003;142:240-6.
- Hansen T, Corbet A. Pulmonary physiology of the newborn. En: Taeusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 7ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 567.
- Koch G, Wendel H. Adjustment of arterial blood gases and acid base balance in the normal newborn infant during the first week of life. *Biol Neonate*. 1968;12:136-61.
- Kornhauser MS. Blood gas interpretation. En: Spitzer AR, editor. *Intensive care of the fetus and neonate*. 1ª ed. Mosby-Year Book Inc.; 1996. p. 441-3.
- Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1329-33.
- Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: A meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005;87:27-34.
- Chalmers I, Altman DG. *Systematic Reviews*. BMJ. 1995.
- Egger M, Davey-Smith G, Altman DG. *Systematic Reviews in health care: Meta-analysis in context*. BMJ. 2001.
- Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: Early prognostic variables. *Acta Paediatrica*. 2005;94:890-5.
- Solas AB, Kutzsche S, Vinje M, Saugstad OD. Cerebral hypoxemia-ischemia and reoxygenation with 21% or 100% oxygen in newborn piglets: Effects on extracellular levels of excitatory amino acids and microcirculation. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:340-5.