

Resumen del taller "Oxígeno en los tratamientos neonatales: controversias y oportunidades de investigación"

Rosemary D. Higgins, MD^a, Eduardo Bancalari, MD^b, Marian Willinger, PhD^a, y Tonse N.K. Raju, MD^a

Una de las áreas de mayor complejidad en la medicina perinatal-neonatal es la del empleo del oxígeno en los tratamientos neonatales. Para abordar las lagunas del conocimiento que impiden una asistencia óptima, basada en la evidencia, en este campo crítico de la medicina perinatal, el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) organizó un taller, "Oxígeno en los tratamientos neonatales: controversias y oportunidades de investigación", en agosto de 2005. La información presentada en el taller incluyó investigación básica y de traducción del oxígeno; una revisión de los ensayos clínicos realizados, en realización y planeados; la administración de oxígeno en la reanimación neonatal, y una revisión del estudio CHIME (Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation). Este artículo ofrece un resumen de las discusiones, centradas en las principales lagunas del conocimiento, y las sugerencias priorizadas de estudios en esta área.

Alrededor de 1890, Thomas Morgan Rotch, un pediatra estadounidense pionero, administró pequeñas dosis de oxígeno a los recién nacidos prematuros como estimulante, a menudo combinándolo con brandy como segundo estimulante¹. A mediados de los años treinta se había generalizado el tratamiento "rutinario" con oxígeno llevado con tuberías a las incubadoras. Sin embargo, tras 8 décadas de empleo regular, persisten grandes lagunas del conocimiento de la oxigenoterapia en los neonatos. Ni siquiera es clara la definición de "oxigenación adecuada". Han aparecido nuevas preocupaciones acer-

ca del empleo de oxígeno suplementario en la reanimación. Queda por establecer la concentración idónea del oxígeno administrado, especialmente en los neonatos pretérmino extremos. Así, aunque conocemos muchos de los riesgos a corto y largo plazo de la hipoxia, no hemos alcanzado el objetivo de utilizar el oxígeno con seguridad para combatir la hipoxia. Para complicar el asunto, la evolución y el curso de trastornos, como la retinopatía de la prematuridad (RP), la displasia broncopulmonar (DBP) y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), pueden estar influidos tanto por la deficiencia o el exceso del oxígeno administrado como por la hipoxia y la hiperoxia sistémica.

Para abordar los complejos temas relacionados con la oxigenoterapia, el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) organizó un taller en 2005, titulado "Oxígeno en los tratamientos neonatales: controversias y oportunidades de investigación". Los expertos invitados revisaron la evidencia actual de las prácticas asistenciales e identificaron las lagunas del conocimiento. Abordaron la biología de la oxigenoterapia, las consecuencias de la privación y el exceso de oxígeno, los datos del estudio Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) y aspectos prácticos del empleo de oxígeno en el neonato. El resumen de esta reunión puede ayudar a los futuros investigadores a planificar una investigación innovadora y a los clínicos a desarrollar estrategias de actuación basadas en la evidencia, aun apreciando los límites de nuestro actual conocimiento sobre este complejo tema.

LA BIOLOGÍA DEL OXÍGENO: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y DE TRADUCCIÓN DEL OXÍGENO

El flujo sanguíneo y el contenido en oxígeno están íntimamente integrados para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos. Hipoxia significa un escaso contenido o presión parcial de oxígeno en la sangre o en el aire inspirado. La hiperoxia se define por un exceso en el contenido de oxígeno en la sangre o en el aire inspirado. Igual que la ausencia de flujo sanguíneo o hipoxia, de forma aguda o crónica, puede conducir a una mala oxigenación y una lesión tisular, la hiperoxia aguda o crónica también puede desembocar en una lesión tisular y celular inducida por el oxígeno. Sigue un resumen de la investigación estudiada. La tabla 1 resume las lagunas del conocimiento y las oportunidades de investigación básica y de traducción identificadas por los participantes.

^aPregnancy and Perinatology Branch, Center for Developmental Biology and Perinatal Medicine, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; ^bDepartment of Pediatrics, University of Miami College of Medicine, Miami, Florida, Estados Unidos.

Conflictos de interés: El Dr. Bancalari firmó un acuerdo de patente para el instrumental respiratorio y recibió una beca educativa para una reunión de trabajo de educación de doctorado de Viasys Healthcare.

Correspondencia: Rosemary D. Higgins, MD, Pregnancy and Perinatology Branch, Center for Developmental Biology and Perinatal Medicine, NICHD, NIH, 6100 Executive Blvd., Room 4B03B, MSC 7510, Bethesda, MD 20892, Estados Unidos.

Correo electrónico: higginsr@mail.nih.gov

TABLA 1. Lagunas del conocimiento y oportunidades de investigación

Ciencia básica:
1. Tolerancia a la hipoxia y la hiperoxia, base bioquímica y genética
2. Susceptibilidad a la hipoxia y la hiperoxia, base bioquímica y genética
3. Lesión por reoxigenación, base bioquímica, fisiológica y genética
4. Lesión oxidativa, cambios en los radicales oxígeno; efectos diferenciales del oxígeno
5. Marcadores del estrés oxidativo, incluyendo la peroxidación lipídica, los productos de la oxidación de ADN, el glutatión, el pentano
6. Antioxidantes y procesos simpáticos localizados: ¿cuáles son las interacciones?
7. Interacción de la hipocapnia y la hipercapnia con la hipoxia y la hiperoxia
Ciencia de traducción:
1. Suministro de oxígeno frente a consumo de oxígeno
2. Medición de la saturación de oxígeno en el plano tisular
3. ¿Cómo afecta la función/patología de la placenta a la oxigenación del feto?
Ciencia clínica:
1. Minimización de la variabilidad de la saturación de oxígeno
2. ¿Cuál es el objetivo óptimo de saturación y para quién?
¿Existen diferencias por edad gestacional? ¿Modifica la edad posnatal el valor óptimo de saturación?
3. ¿Cuál es el límite inferior de la saturación a fijar antes de provocar daño?
4. ¿Sigue siendo aceptable/adecuado emplear oxígeno al 100% en la reanimación? ¿Cuál es la cantidad ideal de oxígeno suplementario a utilizar en la reanimación? ¿Existen diferencias basadas en la edad gestacional? ¿Qué impacto ejercen los episodios perinatales sobre la oxigenación en el momento del parto?
5. ¿Cuál es el rango terapéutico del oxígeno inspirado? ¿Cuál es el rango tóxico del oxígeno inspirado? ¿Qué explica la variabilidad de la toxicidad? ¿Cómo inciden los procesos específicos de enfermedad sobre la toxicidad?
6. ¿Qué variables son importantes en el diseño de estudios que busquen la óptima concentración inspirada y saturación sanguínea de oxígeno en los ensayos clínicos?
a. Supervivencia
b. Alteración del desarrollo neurológico
c. Función visual
d. Crecimiento
e. Resultados pulmonares
f. Días en oxigenoterapia
Necesidades tecnológicas:
1. Medición de la oxigenación en el plano tisular
2. Aparatos de control para mantener constante la oxigenación, controladores de oxígeno de asa cerrada o sistema de administración de oxígeno con regulación de la oximetría del pulso

Varios investigadores intentan caracterizar la naturaleza de la tolerancia y la susceptibilidad a bajas y elevadas concentraciones de oxígeno. Haddad demostró que las moscas *drosophila melanogaster* pueden soportar la anoxia completa durante hasta 5 horas sin presentar anomalías morfológicas, y seguir participando en comportamientos complejos, como el apareamiento, el vuelo y la visión². Este modelo utilizó la evaluación fenotípica de la *drosophila* sensible a la anoxia mediante determinaciones fisiológicas y del comportamiento, y marcadores genómicos o elementos de los sistemas de radicales oxígeno. Para evaluar los efectos de la hipoxia crónica a largo plazo, se puede realizar la exposición a menores valores de oxígeno ambiental durante varias generaciones de *drosophila*, para valorar las crías en condiciones de hipoxia y demostrar los genes cuya expresión aumenta o disminuye en condiciones de hipoxia crónica, o la crianza de *drosophila* al 5% durante varias generaciones. Tres de estos genes están regulados a la baja por el oxígeno al 5%: ubiquitina ligasa, peptidasa³ y oxidasa⁴.

La trehalosa-6-fosfato sintasa (tps1) sintetiza trehalosa, un disacárido protector frente al estrés, incluyendo la lesión oxidativa⁵. Una gran expresión de tps1 en la *drosophila* aumenta su resistencia a condiciones de escasez de oxígeno. Aunque los genes han sido identificados como mediadores de la tolerancia a la hipoxia, queda mucho trabajo para traducir estos hallazgos a aplicaciones clínicas en especies superiores, y para desarrollar modalidades terapéuticas para las enfermedades relacionadas con oxidantes⁶ (tabla 1).

Los radicales oxígeno (RO) pueden ejercer profundos efectos sobre los tejidos pulmonares⁷. Los RO pueden provocar modificación de proteínas, modificación de la base de ADN y escisión del filamento. El aumento de la proliferación de neumocitos tipo II y de fibroblastos, así como la alteración del sistema tensioactivo (síntesis, función y eliminación), y la estimulación de las células inflamatorias y las citoquinas son atribuibles a los RO. La hiperoxia pulmonar puede conducir a un aumento de la deposición de colágeno, lesión de la célula endotelial y muerte celular apoptótica⁸. En presencia de RO se ha observado aumento de los factores de crecimiento (TGF-β [factor beta de transformación del crecimiento], FGF [factor de crecimiento del fibroblasto] e IGF [factor insuliniforme del crecimiento]) y aumento de las metaloproteinasas de matriz. Los experimentos in vivo han demostrado que los RO producen una disminución de la proliferación celular y la alveolarización en los animales neonatales y una menor densidad microvascular⁹. Las lagunas y oportunidades de investigación se enumeran en la tabla 1.

Los animales recién nacidos tienen mejor tolerancia a la hiperoxia que los adultos, por su capacidad de aumentar los mecanismos de defensa antioxidante cuando se exponen al oxígeno¹⁰. La actividad de las enzimas antioxidantes y de otros mecanismos antioxidantes suele ser menor en los animales prematuros, y en los neonatos prematuros, que en sus homónimos a término¹¹. La maduración del sistema antioxidante corre paralela a la maduración del sistema tensioactivo. El tratamiento glucocorticoide prenatal también aumenta la respuesta enzimática antioxidante y la supervivencia en los animales prematuros expuestos a oxígeno.

Los neonatos prematuros son más vulnerables a la toxicidad del oxígeno por los menores valores de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa. Los neonatos prematuros tienen menores valores de las vitaminas antioxidantes A, E y C y menores cantidades de los oligoelementos Zn, Cu y Fe. Las estrategias propuestas para disminuir la toxicidad del oxígeno en los neonatos prematuros incluyen la disminución de la exposición al oxígeno, los antioxidantes como la vitamina A, la vitamina E, el glutatión, los oligoelementos, los lípidos y el inositol, y las enzimas antioxidantes. Las lagunas y las oportunidades identificadas se enumeran en la tabla 1.

La hiperoxia y la hipoxia intervienen en la lesión retiniana de los neonatos pretérmino. El parto pretérmino resulta en la exposición del neonato a una mayor concentración ambiental de oxígeno ex utero, comparada con in utero. Esta hiperoxia relativa tras el parto pretérmino resulta en el refrenamiento, el cese y, a veces, la regresión del desarrollo de la vascularización retiniana. Con el tiempo, la retina aumenta de grosor sin un creci-

miento coetáneo de los vasos sanguíneos. Finalmente se produce hipoxia tisular, que provoca un aumento de la liberación de los factores angiogénicos de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) resultante en un hipercrecimiento de los vasos o retinopatía de la prematuridad¹² (RP).

Se reconoce de antiguo que la hipoxia aguda es un potente estímulo para la vasodilatación cerebral. Sin embargo, las respuestas de la circulación cerebral fetal y neonatal parecen ser considerablemente distintas a las observadas en los grupos de mayor edad. Algunos de los factores que parecen modificar la respuesta vascular cerebral son: la gravedad y lo agudo de la hipoxia; la velocidad de aclimatación; la maduración y la edad posnatal, y la tensión arterial sistémica y el gasto cardíaco. La hipoxia aguda favorece la liberación de adenosina, lo que desemboca en un efecto dual. Mediante su acción sobre los receptores A1 neuronales, se deprime el consumo cerebral fetal de oxígeno mientras que, mediante la activación de los receptores A2 en las arterias cerebrales, se alcanza una vasodilatación. Esto último explica cerca de la mitad de la vasodilatación observada como respuesta a la hipoxia en el feto. Gran parte de la respuesta vasodilatadora, independiente de adenosina, a la hipoxia está mediada por la liberación de óxido nítrico y de opioides, y una pequeña fracción del efecto vasodilatador se debe al efecto directo de la hipoxia sobre las arterias cerebrales mediante un efecto endotelial directo. Durante la aclimatación a la hipoxia crónica el flujo sanguíneo cerebral fetal tiende a normalizarse, especialmente si no está comprometido el gasto cardíaco. Sin embargo, la hipoxia crónica grave, prolongada y descompensada (falta de oxígeno en el tiempo sin mecanismos que compensen el proceso) en el feto puede producir importantes cambios en la estructura y la función cerebral, aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal y de leucomalacia periventricular. Pearce et al han demostrado que las adaptaciones vasculares cerebrales fetales a la hipoxia crónica parecen priorizadas para conservar la energía mientras se preserva la contractilidad básica¹³⁻¹⁵. Es necesario investigar más en las áreas enumeradas en la tabla 1. De manera similar a la hipoxia, la hiperoxia también puede desembocar en un complejo juego de respuestas en el cerebro. El aumento de la ventilación minuto que conduce a una disminución¹⁶ de pCO₂, desemboca en disminuciones del flujo sanguíneo cerebral. Así, se ha demostrado que una combinación de hiperoxia e hipocapnia aumenta el riesgo de lesión cerebral tras la asfixia intraparto¹⁷. Vannucci et al¹⁸ demostraron que, en un modelo de encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) en la rata, una leve hipercarbia puede ser neuroprotectora. Los efectos sistémicos de la hiperoxia pueden producir aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina, aumento de los valores de glucagón, disminución de la contractilidad miocárdica y disminución de la relajación miocárdica¹⁹. Estos efectos pueden estar mediados por la acción neural central sobre el simpático y la regulación hormonal hipotalámica en lugar de por la acción periférica del oxígeno. La hiperoxia resulta en respuestas en puntos del prosencéfalo, el limbo y el cerebelo²⁰ que tienen la capacidad de modificar la producción autónoma y hormonal²¹ (tabla 1).

La hipoxia combinada con anemia puede afectar profundamente al contenido en oxígeno, y así disminuir el oxígeno suministrado a los tejidos que, a su vez, afecta

al crecimiento. Se ha demostrado que la anemia intensa causa fracaso del crecimiento neonatal²². Aunque el crecimiento fetal es óptimo a valores de PaO₂ de 35-40 mm Hg (valor muy inferior al observado tras el nacimiento), existen importantes diferencias de la fisiología del oxígeno entre la vida fetal y la posnatal. Algunas de ellas son la mayor concentración de hemoglobina, la mayor proporción de hemoglobina fetal, con características más marcadas de la disociación de oxígeno (que permite la captación de más oxígeno en la placenta y la liberación de más oxígeno en los tejidos), las diferencias en el consumo de oxígeno y los grados fetales de actividad. También existen diferencias de la transferencia placentaria de los nutrientes, comparado con el período posnatal. Las complejidades de la fisiología del oxígeno en la transición de la vida fetal al período neonatal subrayan la necesidad de mayor investigación, como se indica en la tabla 1.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA OXIGENOTERAPIA: ENSAYOS CLÍNICOS

El oxígeno se utiliza ampliamente en la asistencia neonatal. Muchos temas acerca de su empleo constituyen sobresalientes lagunas y cuestiones de investigación para optimizar la asistencia clínica. La tabla 1 resume las principales preguntas para el empleo clínico del oxígeno.

Los ensayos clínicos realizados para comprobar el papel del oxígeno suplementario en la retinopatía de la prematuridad son el Tratamiento suplementario con oxígeno para prevenir la RP²³ (STOP-ROP), y el ensayo Beneficios de la elección de la saturación de oxígeno²⁴ (BOOST). El ensayo STOP-ROP estudió la hipótesis de que, en los neonatos prematuros con RP preumbral en al menos un ojo, el oxígeno suplementario administrado para mantener la oximetría del pulso en una saturación del 96-99%, en contra de los valores convencionales de saturación, del 89-94%, disminuye el ritmo de progresión a RP umbral. Una segunda hipótesis fue que el oxígeno suplementario también mejora el crecimiento de los neonatos. Resultaron incluidos 649 niños, con una edad gestacional media al nacer de 25,4 semanas y una edad posmenstrual media de 35,4 ± 2,5 semanas (límites 30-48 semanas). El oxígeno suplementario no disminuyó la progresión de RP de enfermedad preumbral a umbral. Un análisis de subgrupo *post hoc* demostró que los neonatos sin enfermedad plus, definida como dilatación/tortuosidad en el momento de la inclusión, tienen menos progresión al umbral con el oxígeno suplementario. No hubo diferencias entre los grupos con respecto al crecimiento del lactante. El oxígeno suplementario aumentó los episodios pulmonares adversos durante el tratamiento y el seguimiento hasta los 3 meses de edad corregida.

El ensayo BOOST²⁴ fue diseñado para determinar si uno de dos objetivos de saturación (oximetría del pulso 91-95% frente a 95-98%), iniciado a las 32 semanas de edad posmenstrual, mejora el crecimiento y el desarrollo al año de edad corregida. Incluyó a 358 neonatos. No hubo diferencias de resultado entre los dos grupos de saturación respecto al crecimiento (valorado por el peso, la talla y el perímetro craneal) o a una anomalía mayor del desarrollo. El análisis de los resultados secundarios mostró un mayor número de días en oxígeno y una ma-

yor edad posmenstrual a la retirada del oxígeno en el grupo de mayor saturación (objetivo 95-98%). Los autores indican que el rango óptimo de saturación de oxígeno para los neonatos pretérmino poco después del nacimiento debe ser determinado en un gran ensayo(s).

Las lagunas existentes en el área de la administración de oxígeno, la saturación de oxígeno y la toxicidad se resumen en la tabla 1. Los ensayos para determinar los objetivos de saturación están en desarrollo y en realización. Los siguientes ensayos tienen el mismo diseño para el brazo de saturación de oxígeno. El ensayo SUPPORT (ensayo aleatorizado de surfactante, presión positiva en las vías respiratorias, oximetría de pulso) se realiza en la Neonatal Research Network de los National Institutes of Child Health and Human Development²⁵ (NICHD NRN). Se ha desarrollado un diseño factorial para incluir a neonatos en las cuatro estrategias posibles, como muestra la tabla 2.

Las hipótesis a estudiar son que la CPAP temprana y la ventilación permisiva aumentarán la supervivencia sin aumentar la displasia broncopulmonar; y que los objetivos de menor saturación (85-89%) aumentarán la supervivencia sin RP grave (enfermedad umbral o intervención quirúrgica). Los neonatos de 24 0/7 semanas a 27 6/7 semanas son elegibles para la inclusión a las 2 horas de edad. El 30 de abril de 2006 se habían inscrito 276 neonatos de los 1.300 necesarios.

Financiado por el National Health and Medical Research Council en Australia, el ensayo BOOST II²⁶ es un ensayo aleatorizado, doble ciego, que evaluará dos rangos de saturación de oxígeno: 85-90% y 91-95% para determinar si el desarrollo, la visión y la evaluación de salud resultan afectados a los 2 años de edad. Los resultados principales del estudio son la RP grave (Estadio III y superior), la discapacidad mayor y la muerte. Los niños serán incluidos a las 24 horas de vida y tendrán una edad gestacional < 28 semanas. En el momento de redactar este manuscrito, el ensayo BOOST II ha iniciado la inclusión.

El ensayo US POST ROP, en desarrollo²⁷, incluirá a niños de 24 horas de edad en dos brazos de saturación: 85-89% y 91-95%. El estudio incluirá a 1.525 niños de menos de 28 semanas de gestación a las 24 horas de edad. Los resultados principales del estudio son la RP, la morbilidad pulmonar, la discapacidad grave a los 24 meses y la muerte. La hipótesis de este estudio es que los niños asignados aleatoriamente al brazo de menor saturación tendrán una RP menos grave y menor morbilidad pulmonar sin aumento en el resultado combinado de mortalidad o discapacidad grave a los 24 meses de edad corregida.

TABLA 2. Diseño de un ensayo aleatorizado sobre surfactante, presión positiva de las vías respiratorias y pulsioximetría

Intervención aleatorizada	Brazo de saturación baja (83-89%)	Brazo de saturación alta (91-95%)
CPAP temprana con ventilación permisiva*	Estrategia 1	Estrategia 2
Intubación con surfactante profiláctico	Estrategia 3	Estrategia 4

CPAP: presión positiva de las vías respiratorias. *Ventilación permisiva definida por el protocolo como $pCO_2 > 65$ torr para la intubación.

Se ha propuesto un metaanálisis prospectivo para combinar los datos resultantes de SUPPORT, BOOST II y POSTROP para buscar efectos moderados, pero importantes, que pueden detectarse en el gran número de pacientes.

REANIMACIÓN Y OXÍGENO

El empleo inmediato de oxígeno en el período neonatal ha sido una antigua práctica. Hace poco se ha publicado una revisión Cochrane que evaluó el aire frente al oxígeno al nacimiento en los neonatos²⁸. El valor del empleo rutinario de grandes concentraciones de oxígeno inspirado para la reanimación ha sido puesto en duda recientemente, y muchos científicos han sugerido que el aire ambiente puede ser tan eficaz y quizá más seguro que las mayores concentraciones de oxígeno durante la reanimación. El fundamento a favor del empleo de aire ambiente en la reanimación es que los neonatos reanimados con aire ambiente tienen una respiración espontánea más temprana, y que la exposición a oxígeno al 100% puede aumentar la lesión oxidante²⁹. Además, un estudio de los neonatos supervivientes del Collaborative Perinatal Project³⁰ ha sugerido una débil asociación entre la exposición a mayores concentraciones de oxígeno durante más de 3 minutos en el curso de la reanimación y cáncer más adelantada la infancia. A causa de las limitaciones mayores, como el sesgo de selección y la muerte temprana como resultado de interés, las conclusiones de este estudio deben ser consideradas especulativas. Sin embargo, tras una revisión sistemática de cinco estudios que compararon la reanimación de neonatos a término con aire ambiente frente a oxígeno, los autores concluyeron que la reanimación con aire ambiente resultó en una disminución de la mortalidad neonatal (8% desde un 13%), mayores puntuaciones de Apgar a los 5 minutos (6,6 frente a 6,45), mayor frecuencia cardíaca a los 90 segundos de edad (116 frente a 111 latidos por minuto) y menor intervalo hasta la primera inspiración³¹ (2,3 minutos a 1,8 minutos).

Pese a la optimista conclusión del valor del aire ambiente en la reanimación, basada en el metaanálisis, se debe apuntar ciertas limitaciones del último, como: la carencia de cegado en muchos estudios, y la exclusión de los mortinatos aparentes, lo que condujo a una menor prevalencia de neonatos con asfixia grave, y la falta de validación de estos estudios en distintos marcos de cuidados intensivos alrededor del mundo. Los temas del empleo de oxígeno para la reanimación neonatal se resumen en la tabla 1.

Se debe indicar que el empleo de oxígeno en la reanimación neonatal ha captado mucho interés en los comentarios³²⁻³⁵. El cuadro de expertos del taller estudió los pros y contras de la reanimación utilizando aire ambiente frente a oxígeno. Las recomendaciones ILCOR del Pediatric and Neonatal Advanced Life Support sobre este tema³⁶ indican: "No existe información suficiente para recomendar o contraindicar el empleo de cualquier concentración específica de oxígeno inspirado durante e inmediatamente después de la reanimación de una parada cardíaca. Hasta que se publique evidencia adicional, apoyamos el empleo de oxígeno al 100% durante la reanimación (cuando sea posible). Una vez restaurada la circulación, los profesionales deben monitorizar la satu-

ración de oxígeno y disminuir gradualmente el oxígeno inspirado mientras se garantiza el adecuado suministro de oxígeno". Otras recomendaciones ILCOR³⁷ para la reanimación neonatal indican: "En la actualidad no hay suficiente evidencia para especificar la concentración de oxígeno a utilizar al inicio de la reanimación... Una vez establecida la ventilación adecuada, si la frecuencia cardíaca sigue baja, no hay evidencia a favor ni en contra de un cambio de la concentración de oxígeno inicial... Se debe considerar el oxígeno suplementario en los neonatos con cianosis central persistente. Algunos autores han defendido el ajuste del suministro de oxígeno según las mediciones de oximetría del pulso para evitar la hiperoxia, pero no hay evidencia suficiente para determinar el apropiado objetivo de oximetría porque las observaciones están confundidas por el gradual aumento de la saturación de la oxihemoglobina que se produce normalmente tras el nacimiento". En resumen, el empleo adecuado de oxígeno durante la reanimación es un área que necesita más estudio (tabla 1). El estudio CHIME se instauró para determinar si los neonatos pretérmino, los hermanos de los casos de SMSL (síndrome de la muerte súbita del lactante), y los neonatos que han padecido un episodio amenazador de la vida corren mayor riesgo de episodios cardiorrespiratorios que los neonatos a término sanos³⁸. Los episodios extremos (definidos como una apnea de al menos 30 segundos, una frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto durante al menos 10 segundos a, o antes de, las 44 semanas de edad posconcepción, o frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto con una edad de al menos 44 semanas posconcepción) fueron comunes en los neonatos pretérmino. El mayor riesgo de estos episodios entre los neonatos pretérmino disminuyó a las 43 semanas de edad posconcepción, y se concluyó que estos episodios probablemente no eran precursores inmediatos del SMSL. El estudio CHIME también recogió información sobre los valores de la saturación de oxígeno medidos mediante oximetría del pulso. El grado de hipoxemia aumentó con la creciente duración de la apnea o la bradicardia en las dos terceras partes de los episodios extremos con registros de oximetría del pulso de calidad. Además de conservar las ondas asociadas con los episodios cardiorrespiratorios, el monitor CHIME conservó automáticamente 3 minutos de registro cada hora. Las saturaciones de oxígeno oscilaron entre 97-100% durante los períodos de respiración regular. Sin embargo, hubo períodos bien documentados de caídas de la saturación a < 90% en el 66% de los neonatos durante las cinco primeras semanas de vida. Estas disminuciones de la saturación fueron, en general, de corta duración (< 5 segundos), pero pudieron durar más de 10 segundos³⁹ (7% de los episodios). Se produjeron disminuciones agudas en el 50% de los neonatos. La mayoría de estos episodios (79%) se asociaron con respiración periódica y tienen más probabilidades de ocurrir durante el sueño en decúbito lateral o supino.

Las áreas identificadas en la reunión como oportunidades para el avance de la tecnología de la monitorización de oxígeno se resumen en la tabla 1. Incluyen las mediciones de la oxigenación tisular; los sistemas de retrocontrol de oxígeno y los sistemas de retrocontrol de oxímetros del pulso para mantener constante la oxigenación fueron identificados como áreas para el desarrollo de la tecnología.

CONCLUSIONES

Se identificó un importante número de lagunas y oportunidades de investigación (tabla 1). Los participantes en la reunión observaron que, en la actualidad, carecemos de información sobre los efectos de distintos valores de oxígeno sobre el desarrollo orgánico en conjunto. También detectaron la necesidad de datos de las intervenciones para prevenir y tratar la lesión hipóxica e hiperóxica. También son necesarios estudios para ofrecer información basada en la evidencia que ayude a los clínicos a utilizar adecuadamente el oxígeno en el recién nacido. Las áreas críticas con urgente necesidad de estudios son el empleo de oxígeno durante la reanimación y la fijación de objetivos de saturación de oxígeno en una amplia gama de neonatos. Además, es importante obtener más información sobre los resultados a corto y largo plazo relacionados con la oxigenoterapia.

AGRADECIMIENTOS

En la conferencia participaron los siguientes científicos invitados: Judy L. Aschner, MD, Department of Pediatrics/Division of Neonatology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; Lisa Askie, PhD, MPH, New South Wales Centre for Perinatal Health Services Research, University of Sydney, Sydney, Australia; Eduardo Bancalari, MD, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida; Mary Anne Berberich, PhD, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland; Waldemar A. Carlo, MD, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; Charlotte Catz, MD, National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland; Cynthia H. Cole, MD, MPH, Department of Neonatology, Beth Israel Deaconess Medical Center; Michael Corwin, PhD, Department of Epidemiology, Boston University; Maria Delivoria-Papadopoulos, MD, Department of Pediatrics, St. Christopher's Hospital for Children; Mary C. Demory, Public Outreach and Education Program, Office of Rare Diseases, National Institutes of Health; Neil N. Finer, MD, Department of Pediatrics/Neonatology, University of California, San Diego, Medical Center; Stephen C. Graft, Pharm. D, Office of Rare Diseases, National Institutes of Health; Gabriel G. Haddad, MD, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center, Bronx, Nueva York; James Hanson, MD, Center for Developmental Biology and Perinatal Medicine, National Institute of Child Health and Human Development; Ronald Harper, PhD, Department of Neurobiology, University of California, Los Angeles; William W. Hay, Jr., MD, Perinatal Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Aurora, Colorado; Carl E. Hunt, MD, National Center for Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute; John Kattwinkel, MD, Department of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA; Edward E. Lawson, MD, Division of Neonatology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; George Lister, MD, Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; Susan K. McCune, MD, Food and Drug Administration, Rockville, MD; Paivi Miskala, MD, National Eye Institute; William Pearce, MD, Physiology and Pharmacology, Center for Perinatal Biology, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, CA; Jeffrey M. Perlman, MB, ChB, New York Presbyterian Hospital, Weil Medical College, Nueva York, NY; Dale L. Phelps, MD, Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, NY; Ola Didrik Saugstad, MD, Department of Pediatric Research, Rikshospitalet, Oslo, Noruega; Michael E. Speer, MD, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX; Giovanna M. Spinella, MD, Office of Rare Diseases, National Institutes of Health; Ann R. Stark, MD, Section of Neonatology, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital; William Tarnow-Mordi, MD, Neonatal Medicine, University of Sydney, Westmead Hospital y Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; Marian Willinger, PhD, Preg-

nancy and Perinatology Branch, Center for Developmental Biology and Perinatal Medicine, National Institute of Child Health and Human Development.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker JP. Machine in the nursery: incubator technology and the origin of newborn intensive care. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 132-3.
- Haddad GG. Tolerance to low O_2 : lessons from invertebrate genetic models. *Exp Physiol*. 2006;91:277-82.
- Ryu J, Vicencio AG, Yeager ME, Kashgarian M, Haddad GG, Eickelberg O. Differential expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human and mouse lung development. *Thromb Haemost*. 2005;94:175-83.
- Lai JCK, White BK, Buerstatte CR, Haddad GG, Novotny EJ, Behar KL. Chronic hypoxia in development selectively alters the activities of key enzymes of glucose oxidative metabolism in brain regions. *Neurochem Res*. 2003;28:933-40.
- Chen Q, Behar KL, Xu T, Fan C, Haddad GG. Expression of *Drosophila* trehalose-phosphatase synthase in HEK-293 cells increases hypoxia tolerance. *J Biol Chem*. 2003;278:49113-8.
- Chen Q, Haddad GG. Role of trehalose phosphate synthase and trehalose during hypoxia: from flies to mammals. *J Exp Biol*. 2004;207:3125-9.
- Frank L. Developmental aspects of experimental pulmonary oxygen toxicity. *Free Radical Biol Med*. 1991;11:463-94.
- Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Zhang X, Truog WE. Collagen scaffolding during development and its deformation with chronic lung disease. *Pediatrics*. 2003;111:766-76.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:73-81.
- Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O_2 -rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res*. 1984;18:240-4.
- Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared to term rabbits. *Pediatr Res*. 1991;29:292-6.
- Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88:237-44.
- Longo LD, Pearce WJ. Fetal cerebrovascular acclimatization responses to high-altitude, long-term hypoxia: a model for prenatal programming of adult disease? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R16-24.
- Angeles DM, Williams J, Zhang L, Pearce WJ. Acute hypoxia modulates 5-HT receptor density and agonist affinity in fetal and ovine carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H502-10.
- Williams JM, Pearce WJ. Age-dependent modulation of endothelium-dependent vasodilatation by chronic hypoxia in ovine cranial arteries. *J Appl Physiol*. 2006;100:225-32.
- Mulkey DH, Henderson RA, Putnam RW, Dean JB. Hyperbaric oxygen and chemical oxidants stimulate CO_2/H^+ -sensitive neurons in rat brain stem slices. *J Appl Physiol*. 2003;95:910-21.
- Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnea add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F49-52.
- Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*. 1995;95:868-74.
- Bandali KS, Belanger MP, Wittnich C. Hyperoxia causes oxygen free radical-mediated membrane injury and alters myocardial function and hemodynamics in the newborn. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H553-9.
- Woo MA, Macey PM, Macey KE, et al. fMRI responses to hyperoxia in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res*. 2005;57:510-8.
- Harper RM, Macey PM, Woo MA, et al. Hypercapnic exposure in congenital hypoventilation syndromes reveals CNS respiratory control mechanisms. *J Neurophysiol*. 2005;93:1647-58.
- Stockman JA, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey RE. Anemia of prematurity: determinants of erythropoietin response. *J Pediatr*. 1984;105:786-92.
- STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial, part I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295-310.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349:959-67.
- National Institutes of Health. Continuous positive airway pressure (CPAP) versus surfactant, and a lower versus a higher oxygen saturation in 24 to 27 week preterm infants [consultado 31/1/2007]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00233324?order=2
- National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre. Benefits of Oxygen Saturation Targeting, trial II [consultado 31/1/2007]. Disponible en: www.ctc.usyd.edu.au/trials/other_trials/boost.htm
- Cole CH, Wright KW, Tarnow-Mordi W, Phelps DL. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics*. 2003;112:1415-9.
- Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002273.
- Saugstad OD. Room air resuscitation: two decades of neonatal research. *Early Hum Dev*. 2005;81:111-6.
- Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georffieff MK, Ross JA. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr*. 2005;147:27-31.
- 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.
- Saugstad OD. Resuscitation with pure oxygen at birth: is it time for a change? *J Matern Fetal Neonat Med*. 2004;15:73-4.
- Paneth N. The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. *J Pediatr*. 2005;147:4-6.
- Sola A, Deulofeut R. Oxygen and oxygenation in the delivery room. *J Pediatr*. 2006;148:564-5.
- Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for newborn resuscitation: how much is enough? *Pediatrics*. 2006;118:789-92.
- International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics*. 2006;117(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/5/e955
- International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics*. 2006;117(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/5/e978
- Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001;285:2199-207.
- Hunt CE, Hufford DR, Bourguignon C, Oess MA. Home documented monitoring of cardiorespiratory pattern and oxygen saturation in healthy infants. *Pediatr Res*. 1996;39:216-22.