

# ORIGINALES

## Consecución de una saturación prefijada en neonatos de edad gestacional extremadamente baja reanimados con una concentración de oxígeno baja o elevada: ensayo aleatorizado prospectivo

Raquel Escrig, MD<sup>a</sup>, Luis Arruza, MD<sup>b</sup>, Isabel Izquierdo, MD<sup>a</sup>, Gema Villar, MD<sup>a</sup>, Pilar Sáenz, MD<sup>b</sup>, Ana Gimeno, MD<sup>a</sup>, Manuel Moro, PhD, MD<sup>b</sup>, y Máximo Vento, PhD, MD<sup>a</sup>

**OBJETIVO:** Los neonatos de edad gestacional extremadamente baja tienen una saturación de oxígeno intrauterina muy baja y un sistema de defensa antioxidante inmaduro. El aumento brusco de la saturación de oxígeno tras el nacimiento podría causar un estrés oxidativo. Estudios anteriores han demostrado la seguridad de iniciar la reanimación de los recién nacidos prematuros con aire ambiente. En este estudio comparamos la consecución de una saturación de oxígeno prefijada del 85% a los 10 min de vida cuando la reanimación se inició con fracciones de oxígeno inspirado ( $\text{FiO}_2$ ) bajas o elevadas, ajustadas posteriormente según los valores preductales de la  $\text{SpO}_2$ .

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado prospectivo realizado en dos unidades neonatales de referencia de nivel III. Los pacientes de  $\leq 28$  semanas de gestación que necesitaron reanimación activa fueron asignados aleatoriamente a un grupo Lox ( $\text{FiO}_2$  30%) o a un grupo Hox ( $\text{FiO}_2$  90%). Cada 60 a 90 s, se aumentó la  $\text{FiO}_2$  a intervalos de 10% si existía bradicardia ( $< 100$  lpm), disminuyéndola a intervalos similares si la  $\text{SpO}_2$  alcanzó valores superiores al 85%. Se registró continuamente la  $\text{SpO}_2$  preductal.

**RESULTADOS:** La  $\text{FiO}_2$  del grupo Lox se incrementó gradualmente hasta el 45%, y la del grupo Hox se disminuyó hasta el 45% para alcanzar una  $\text{SpO}_2$  estable cercana al 85% a los 5-7 min en ambos grupos. A los 4 min del pinzado del cordón no hubo diferencias de la  $\text{SatO}_2$  en el registro minuto a minuto, con independencia de la  $\text{FiO}_2$  inicialmente utilizada. No

se detectaron diferencias de mortalidad en el período neonatal precoz.

**CONCLUSIONES:** La reanimación de los RNEGEB puede iniciar con seguridad con una  $\text{FiO}_2$  baja (~ 30%), que posteriormente se ajustará a las necesidades del recién nacido, lo que disminuirá la carga de oxígeno impuesta al neonato.

La saturación fetal de oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ), medida mediante oximetría del pulso por reflectancia es del 43%<sup>1</sup> y aumenta en los primeros minutos tras el parto hasta el 80-90%<sup>2-4</sup>. La transición al ambiente extrauterino provoca un estrés oxidativo, como se demuestra tanto en el marco experimental como en el clínico<sup>5-7</sup>. La moderada tendencia prooxidante asociada con el nacimiento es beneficiosa para el neonato porque contribuye a la activación de una serie de vías metabólicas<sup>7,8</sup>. Sin embargo, durante la asfixia perinatal y tras la reanimación se genera una oleada de radicales de oxígeno (RO) y de nitrógeno (RN) que supera la capacidad antioxidante del neonato y daña a las estructuras celulares, las enzimas, el ARN y el ADN<sup>9,10</sup>. El empleo de una gran concentración de oxígeno durante la reanimación (reperfusión) favorece el estrés oxidativo<sup>11,12</sup>, aumenta el daño a los órganos<sup>13</sup> e incluso la mortalidad<sup>14-16</sup>. Estudios anteriores han demostrado que el sistema de defensa antioxidante madura hacia el final de la gestación<sup>17,18</sup>. Aunque los corticoides prenatales aumentan sustancialmente la actividad de las enzimas antioxidantes y de las enzimas del ciclo redox del glutatión, parece que no son capaces de eliminar por completo el estrés oxidativo, especialmente en los recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento<sup>19,20</sup>. Además, se ha demostrado que la hiperoxia, incluso durante breves períodos, contribuye al desarrollo de enfermedades relacionadas con el oxígeno, como la retinopatía de la prematuridad (RP) y la displasia broncopulmonar<sup>21,22</sup> (DBP).

Nuestro objetivo fue demostrar que es posible alcanzar una  $\text{SpO}_2$  prefijada del 85% a los 10 min del nacimiento con la misma eficacia utilizando una  $\text{FiO}_2$  baja (30%) o una  $\text{FiO}_2$  alta (90%). Además, el empleo de este abordaje nos permitió disminuir parcialmente la

<sup>a</sup>Neonatology Service, La Fe Infant-Maternal University Hospital, Valencia, España; <sup>b</sup>Neonatology Service, University Clinical Hospital San Carlos, Complutense University, Madrid, España.

Registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (# NCT00494702).

Correspondencia: Máximo Vento, PhD, MD, Department of Pediatrics, Neonatal Research Unit, Neonatology Service, Hospital Universitario Materno Infantil La Fe, Avenida de Campanar, 21, E46009 Valencia, España.

Correo electrónico: maximo.vento@uv.es

carga de oxígeno administrada en los primeros y posiblemente decisivos minutos de vida postnatal a estos neonatos, que son especialmente propensos a desarrollar toxicidad por oxígeno.

## MÉTODOS

### Pacientes

Este fue un ensayo clínico aleatorizado prospectivo integrado en un estudio más exhaustivo sobre la toxicidad del oxígeno en neonatos de edad gestacional extremadamente baja ( $\leq 28$  semanas de gestación) realizado en dos centros de referencia de nivel III, el Hospital Universitario La Fe (Valencia) y el Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid), durante un período de 18 meses (septiembre de 2005 a febrero de 2007). Los comités científicos y éticos de ambos hospitales aprobaron el protocolo de estudio, y los padres firmaron el consentimiento informado de cada uno de los casos incluidos. Los criterios de inclusión fueron edad gestacional  $\leq 28$  semanas de gestación, haber nacido en uno de los dos hospitales de maternidad y necesidad de reanimación activa en la sala de partos. Así pues, los niños al nacer estaban bradicárdicos ( $FC \leq 80$  lpm), hipotónicos o hiporreactivos y eran incapaces de mantener una respiración activa o eficaz. Los criterios de exclusión fueron la incertidumbre de la edad gestacional, las malformaciones congénitas importantes o las anomalías cromosómicas. El consentimiento informado se obtuvo en cuanto las madres ingresaron al hospital e, inmediatamente antes del nacimiento, los niños fueron asignados aleatoriamente al grupo de concentración de oxígeno elevada (Hox) o baja (Lox) utilizando sobres sellados con números aleatorios ofrecidos por un programa informático automático. Los mezcladores de oxígeno se fijaron para administrar una  $FiO_2$  del 90% en los niños del grupo Hox y del 30% en los del grupo Lox. Anteriormente habíamos observado que el empleo inicial de aire ambiente a menudo ( $\sim 60\%$ ) no pudo estabilizar adecuadamente a los neonatos de bajo peso al nacimiento extremadamente prematuros con una edad gestacional comprendida entre las 24 y 26 semanas. Por tanto, optamos por iniciar la ventilación del grupo con oxígeno escaso con una  $FiO_2$  del 30%. Los partos múltiples se consideraron como una unidad a efectos de la aleatorización.

### Procedimientos

Los niños fueron reanimados por un neonatólogo adjunto, un residente de Pediatría y una enfermera en la mayoría de los partos. El neonatólogo adjunto dirigió el procedimiento de reanimación y se encargó de la vía respiratoria. El residente siguió sus indicaciones, valoró la respuesta clínica y modificó la mezcla de oxígeno según fuera necesario. La enfermera fue responsable de la monitorización de la  $SpO_2$  y del registro continuo de los incidentes. Los procedimientos de reanimación siguieron las normas recomendadas por la Sociedad Española de Neonatología, pero incluyeron las modificaciones del manejo de la  $FiO_2$  descritas más adelante<sup>23,24</sup>. Todos los niños fueron reanimados con reanimador en T (Neopuff, Fisher & Paykel, Auckland, Nueva Zelanda), que ofreció la posibilidad de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o de ventilación a presión positiva intermitente con presión final inspiratoria (VPPI + PEEP). Raras veces se utilizaron otros medios de ventilación, como la bolsa autohinchable o la de anestesia.

Inmediatamente después del nacimiento, el paciente se colocó bajo un calefactor por radiación y se realizó una breve aspiración mientras la enfermera colocaba una sonda prudetal para medir la  $SpO_2$  (oxímetro del pulso Radical; Masimo, Irvine, California, Estados Unidos) en la muñeca derecha y la conectaba al oxímetro del pulso<sup>25</sup>. La frecuencia cardíaca fue evaluada inicialmente mediante auscultación y, tras obtener una  $SpO_2$  fiable mediante la oximetría del pulso, se interrumpió la auscultación excepto durante los procedimientos de intubación para la valoración de la correcta colocación del tubo endotraqueal y de la respuesta cardíaca adecuada, o cuando fue evidente la pérdida de la señal por el oxímetro del pulso. Las lecturas de  $SpO_2$  se consideraron fiables cuando la frecuencia cardíaca tomada me-

diante la auscultación directa y la ofrecida por el oxímetro del pulso coincidían. Para conseguir la máxima sensibilidad se utilizaron sensores HiFi® con promedio cada dos segundos, como recomendaban estudios anteriores<sup>25</sup>. Los niños que mostraron aumento del trabajo respiratorio o dificultades respiratorias pese al CPAP (inicialmente 4 cm H<sub>2</sub>O) fueron intubados para evitar un mayor deterioro. La decisión de intubar no estuvo normalizada y fue tomada por el neonatólogo adjunto tras evaluar la respuesta del recién nacido a las maniobras de reanimación. Este posible sesgo fue introducido a solicitud de los neonatólogos por la dificultad de normalizar todas las situaciones clínicas comprometidas. Se registró la  $SpO_2$ , la frecuencia cardíaca y la temperatura, y se documentaron los incidentes como la intubación o la administración de fármacos.

La  $FiO_2$  inicial de ambos grupos se ajustó (aumentándola o disminuyéndola) en un 10% cada 60-90 s según la frecuencia cardíaca (FC) y la  $SpO_2$ . La FC se consideró el principal parámetro clínico que reflejó la eficacia de las maniobras de reanimación. Si la FC disminuyó por debajo de 100 lpm, la  $FiO_2$  se incrementó automáticamente en un 10%, y se realizaron nuevos cambios según la respuesta obtenida. Sin embargo, si la FC estuvo en los valores normales ( $\geq 100$  lpm), adoptamos una conducta expectante y no modificamos la  $FiO_2$  sólo por los valores de  $SpO_2$ . Por el contrario, con una FC persistentemente  $\geq 100$  lpm, confiamos en la  $SpO_2$  para disminuir gradualmente la  $FiO_2$  intentando mantener una  $SpO_2$  del 85%. El mezclador de oxígeno sólo se colocó directamente con el oxígeno al 100% en las situaciones sumamente graves (bradicardia persistente  $\leq 60$  lpm durante más de 30 s). Sin embargo, cuando la  $SpO_2$  aumentó con mucha rapidez a  $> 90\%$ , la  $FiO_2$  se redujo juiciosamente cada 90 s a intervalos del 10% para evitar los cambios bruscos del tono vascular pulmonar. Se determinó la gasometría en la sangre de cordón y al ingreso en la UCIN.

### Estadísticas

Se calcularon los estadísticos descriptivos de todos los parámetros del estudio. El análisis estadístico se realizó en dos pasos. Primero se realizó el análisis unilateral de la varianza (ANOVA). Cuando la comparación global de los grupos fue significativa, las diferencias entre los grupos fueron estudiadas con el método de Tukey. Las diferencias se consideraron significativas a un valor de  $p < 0,05$ .

Para comparar las variables sin distribución normal se utilizaron los estadísticos no paramétricos. Así, se utilizó la prueba U de Mann Whitney para la comparación de muestras no apareadas, y la de Kruskal Wallis para las comparaciones apareadas. Los datos obtenidos durante el tiempo (% de niños que respiraban aire ambiente) se compararon con la prueba de Mantel-Haenszel, lo que permitió obtener un valor de  $p$  en cada momento y valorar las diferencias entre los dos grupos<sup>26</sup>. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 11 (Chicago, IL, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características de la población

La tabla 1 muestra algunas características clínicas importantes de los grupos Lox y Hox. Los pacientes incluidos constituyeron una población homogénea. Por lo tanto, no se encontraron diferencias relativas a la edad gestacional, el peso al nacimiento, el sexo, los corticoides prenatales, el tipo de parto, el pH de cordón o la puntuación de Apgar al minuto y los cinco minutos entre los dos grupos.

### Apoyo respiratorio en la sala de partos

Cuatro recién nacidos del grupo Lox (21,0%) y cinco del grupo Hox (30,4%) necesitaron de intubación endotraqueal inmediata para conseguir una ventilación

**TABLA 1. Características de los neonatos de escasa edad gestacional ( $\leq 28$  semanas de gestación) reanimados inicialmente con una baja (30%; grupo Lox) o alta (90%; grupo Hox) fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) en la sala de parto**

	Grupo pobre en oxígeno (Grupo Lox) n = 19	Grupo rico en oxígeno (Grupo Hox) n = 23
Edad gestacional, media $\pm$ DE (semanas)	26,4 $\pm$ 1,9	26,1 $\pm$ 1,5
Peso al nacimiento, media $\pm$ DE (g)	785 $\pm$ 165	824 $\pm$ 138
Sexo (n)		
Mujer	9	10
Hombre	10	13
Corticoides prenatales (completo; n)	16	20
Parto (n)		
Vaginal	11	12
Cesárea	8	11
pH de cordón al nacer, media $\pm$ DE	7,09 $\pm$ 1,3	7,12 $\pm$ 1,02
Apgar al minuto, mediana (valor intercuartil)		
1 min	3 (2-7)	3 (2-7)
5 min	5 (3-7)	6 (3-8)

DE: desviación estándar.

adecuada (fig. 1). Además, nueve neonatos del grupo Lox y 13 del grupo Hox pasaron, tras la CPAP inicial con mascarilla, a presión positiva intermitente (VPPI + mascarilla). De ellos, cinco recién nacidos del grupo Lox y siete del grupo Hox necesitaron intubación y ventilación mecánica (VM). Así pues, de 19 neonatos del grupo Lox, seis (31,5%) ingresaron en la UCIN con CPAP con mascarilla, cuatro (21,0%) con VPPI + mascarilla y 12 (52,2%) intubados y con ventilación

mecánica. No se encontraron diferencias entre los grupos Lox y Hox en relación con el tipo de ventilación administrada al nacer y al ingreso en la UCIN. No se realizó masaje cardíaco ni se administró surfactante ni medicación a ningún niño en la sala de partos. Tampoco hubo diferencias significativas respecto al intervalo hasta alcanzar la estabilización clínica (grupo Lox frente a grupo Hox:  $16,5 \pm 0,4$  min frente a  $18,2 \pm 0,7$  min) o la temperatura corporal al ingreso en la UCIN (grupo Lox frente a grupo Hox:  $36,3 \pm 0,7$  frente a  $36,5 \pm 0,4$  °C).

#### Fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ )

La tabla 2 muestra la cronología de la  $\text{FiO}_2$  administrada a ambos grupos tras el pinzamiento del cordón. Durante los tres minutos siguientes al nacimiento, la  $\text{FiO}_2$  del grupo Hox fue significativamente mayor que la del grupo Lox ( $p < 0,01$ ) y a los cuatro minutos del nacimiento las diferencias de  $\text{FiO}_2$  entre los grupos seguían siendo estadísticamente significativas. Luego, la  $\text{FiO}_2$  no fue significativamente distinta entre los grupos durante el resto del ensayo. No hubo diferencias respecto a la FC entre los grupos en ningún momento. El mezclador de oxígeno se fijó directamente con el oxígeno al 100% por una bradicardia persistente en 3 ocasiones en el grupo Lox y en 4 ocasiones en el grupo Hox. Si aceptamos una frecuencia respiratoria media de 60 respiraciones por minuto y una media del volumen corriente de 4 ml/kg, los niños del grupo Hox recibieron 864,0 ml/kg, y los del grupo Lox 465,8 ml/kg, de oxígeno puro, por lo que los primeros recibieron 398,4 ml de oxígeno/kg más al final del período de reanimación/estabilización que los segundos.

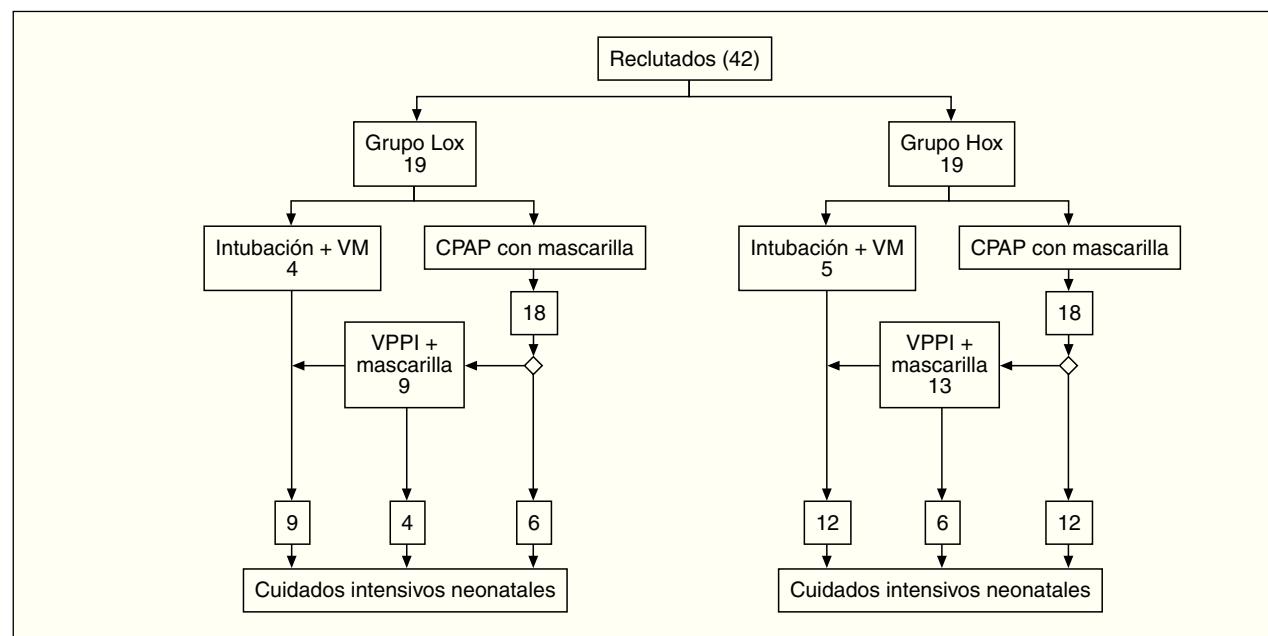


Fig. 1. Diagrama de flujo que muestra el tipo de apoyo respiratorio utilizado en recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja (RNEGEB) reanimados inicialmente con una  $\text{FiO}_2$  del 30% (grupo Lox) o del 90% (grupo Hox). CPAP: presión positiva en las vías respiratorias; VM: ventilación mecánica; VPPI: ventilación a presión positiva intermitente.

**TABLA 2. Frecuencia cardíaca (FC) y fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) utilizada para conseguir una saturación prefijada del 85% a los diez minutos del pinzamiento del cordón en neonatos de edad gestacional extremadamente baja reanimados inicialmente con una fracción inspiratoria de oxígeno baja (30%) o alta (90%)**

Tiempo	Grupo Lox (n = 19)		Grupo Hox (n = 23)	
	$\text{FiO}_2$	FC (lpm)	$\text{FiO}_2$	FC (lpm)
Inicial	0,3	85 ± 15	0,9	77 ± 10
2 min	0,38 ± 0,15	119 ± 21	0,86 ± 0,15 <sup>a</sup>	106 ± 22
3 min	0,44 ± 0,21	133 ± 14	0,75 ± 0,20 <sup>a</sup>	143 ± 15
4 min	0,52 ± 0,16	178 ± 18	0,61 ± 0,18 <sup>b</sup>	188 ± 25
5 min	0,55 ± 0,20	163 ± 13	0,52 ± 0,13	168 ± 19
6 min	0,38 ± 0,14	155 ± 22	0,42 ± 0,14	172 ± 27
7 min	0,40 ± 0,18	169 ± 18	0,38 ± 0,07	169 ± 34
8 min	0,36 ± 0,12	171 ± 25	0,34 ± 0,10	158 ± 18
9 min	0,31 ± 0,09	147 ± 15	0,38 ± 0,12	163 ± 12
10 min	0,34 ± 0,11	155 ± 12	0,30 ± 0,08	171 ± 23
15 min	0,32 ± 0,08	161 ± 16	0,34 ± 0,05	167 ± 16

FC: frecuencia cardíaca; Hox: elevada concentración de oxígeno, 90%, al nacer. Lox: baja concentración de oxígeno, 30%, al nacer. lpm: latidos por minuto. Los datos se expresan como media con desviación estándar.

<sup>a</sup> $\text{FiO}_2$  Hox frente a  $\text{FiO}_2$  Lox ( $p < 0,01$ ); <sup>b</sup> $\text{FiO}_2$  Hox frente a  $\text{FiO}_2$  Lox ( $p < 0,05$ ).

### Porcentaje de recién nacidos ventilados con aire ambiente

La figura 2 muestra el porcentaje de recién nacidos en cada momento (minutos tras el nacimiento) que respiraron aire ambiente en ambos grupos. Como muestra la figura, el porcentaje de niños del grupo Lox que respiró aire ambiente fue siempre mayor que en el grupo Hox. A los cinco minutos, los niños del grupo Lox que respiraban aire ambiente fueron el 42,0% del total, a los 10 min el 73,7% y a los 15 min el 84,2%. Sin embargo, en el grupo Hox, los expuestos al aire ambiente a los cinco minutos fueron el 26,0%, a los 10 min el 43,5% y a los 15 min el 61,0%. La comparación de ambos grupos con la prueba de Mantel-Haenszel demostró una mayor probabilidad de recibir ventilación con aire ambiente a los 10 y 20 min del nacimiento ( $p < 0,05$ ) en el grupo Lox, como muestra la figura 2.

### Saturación de oxígeno medida con el oxímetro del pulso

El tiempo necesario para obtener lecturas fiables del oxímetro del pulso no fue estadísticamente distinto entre los grupos (grupo Lox frente a Hox:  $85,6 \pm 28,4$  frente a  $88,2 \pm 30,5$ ; n.s.). La figura 3 muestra la evolución de la  $\text{SpO}_2$  en ambos grupos. La  $\text{SpO}_2$  inicial en ambos grupos fue muy similar (Lox:  $45,7 \pm 13,5\%$  frente a Hox:  $48,6 \pm 4,7\%$ ; n.s.). Luego, la  $\text{SpO}_2$  aumentó en ambos grupos y alcanzó valores del  $85,8 \pm 5,9\%$  en el grupo Hox a los  $5,5 \pm 0,7$  min y en el grupo Lox del  $86,2 \pm 8,4\%$  a los  $6,5 \pm 1,1$  min. A los 10 min del pinzamiento del cordón ambos grupos habían alcanzado saturaciones similares (grupo Lox frente a grupo Hox:  $86,9 \pm 2,5\%$  frente a  $88,7 \pm 2,5\%$ , n.s.). Tampoco hubo diferencias significativas en la  $\text{SpO}_2$  entre ambos grupos 20 min después del nacimiento.

### Seguridad del procedimiento

Aunque el grupo Lox alcanzó la estabilización clínica (definida como una  $\text{FC} > 100$  lpm,  $\text{SpO}_2 \geq 85\%$  y bue-

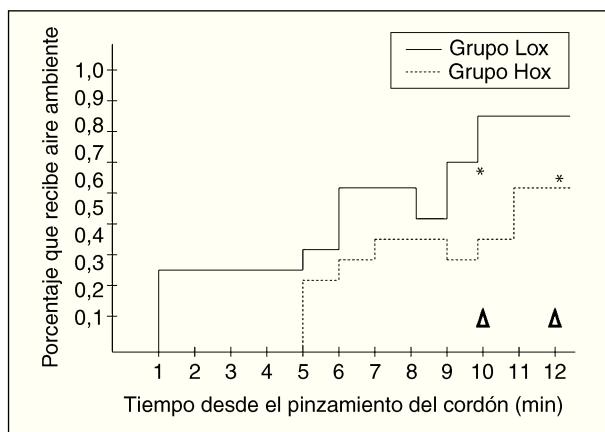


Fig. 2. Porcentaje de neonatos ventilados con aire ambiente en cada momento tras el parto en el grupo Lox ( $\text{FiO}_2$  inicial: 30%) y en el grupo Hox ( $\text{FiO}_2$  inicial: 90%). La probabilidad de ser ventilado con aire ambiente (prueba de Mantel-Haenszel) fue significativamente mayor en el grupo Lox a los 10 y 20 min del nacimiento (\* $p < 0,05$ ).

na respuesta a estímulos) en la sala de partos antes que el grupo Hox, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (grupo Lox frente a grupo Hox:  $16,5 \pm 0,4$  min frente a  $18,2 \pm 0,7$  min). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la temperatura corporal (grupo Lox frente a grupo Hox:  $36,3 \pm 0,7$  frente a  $36,5 \pm 0,4$  °C) y el pH sanguíneo (grupo Lox frente a grupo Hox:  $7,18 \pm 1,1$  frente a  $7,14 \pm 0,9$ ) entre ambos grupos al ingresar en la UCIN.

### Mortalidad y complicaciones a largo plazo

No hubo fallecimientos en ninguno de los grupos en el período neonatal (< 28 días). Sin embargo, 4 recién nacidos del grupo Lox y 3 del grupo Hox murieron por

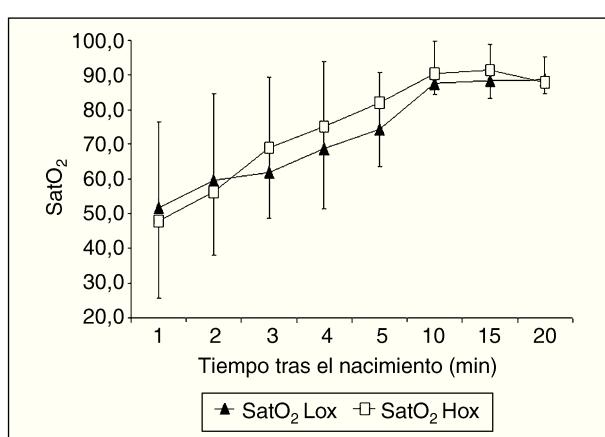


Fig. 3. Saturación de oxígeno medida con oxímetro del pulso ( $\text{SpO}_2$ ) en los primeros 20 min de vida en recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja (RNEGEB) asignados aleatoriamente al grupo Lox ( $\text{FiO}_2$  inicial 30%) y al grupo Hox ( $\text{FiO}_2$  inicial 90%).  $\text{SatO}_2$ : saturación de oxígeno.

complicaciones respiratorias o neurológicas (hemorragia intracraneal) durante la hospitalización. Además, aunque con el tamaño de la muestra de este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la incidencia de complicaciones agudas (persistencia del ductus arterial, síndrome de apnea/bradicardia, hemorragia intra/periventricular) o a largo plazo (displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, disfunción neurosensorial) al alta entre los supervivientes, hubo una tendencia al aumento de la incidencia de DBP (Hox frente a Lox;  $p < 0,065$ ) y de RP (Hox frente a Lox;  $p < 0,069$ ) en el grupo Hox al alta.

## ANÁLISIS

Cada año nacen más de 130 millones de niños en todo el mundo, y se estima que tanto en los países en desarrollo como en los industrializados la asfixia provoca el 25% de las muertes neonatales precoces<sup>27</sup>. El desarrollo tecnológico, la regionalización y el aumento de la competencia del apoyo en cuidados intensivos han conseguido disminuir la mortalidad neonatal precoz y global<sup>28</sup>. Sin embargo, los neonatólogos han mostrado interés por la revisión crítica de los procedimientos de reanimación no basados en la evidencia y utilizados durante muchos años sólo en los 10 o 15 últimos años<sup>16,29-36</sup>. Además, ahora sabemos que las intervenciones sobre los recién nacidos extremadamente prematuros en los primeros minutos de vida pueden contribuir no sólo a la supervivencia, sino también a un desarrollo posterior<sup>31,37-39</sup>.

En este marco, la administración de oxígeno en la sala de partos ha sido tema de debate en la última década. Distintos ensayos clínicos prospectivos han demostrado que la reanimación se puede conseguir con seguridad comenzando con aire ambiente en la mayoría de las circunstancias, y que el empleo de oxígeno puro puede ejercer efectos nocivos y un aumento de la mortalidad<sup>10-16</sup>. En condiciones normales, los radicales de oxígeno generados por la hipoxia/reoxigenación son neutralizados casi por completo por el sistema defensivo antioxidante. Sin embargo, la maduración de la enzima antioxidante sólo se produce al final del embarazo, por lo que los niños prematuros son propensos al estrés oxidativo<sup>20</sup>. Aunque la bibliografía contenga pocas pruebas de la administración de oxígeno, es bien sabido que, para la reanimación de los neonatos de edad gestacional extremadamente baja, el oxígeno puede dañar mucho al neonato, y que sólo unos minutos de hiperoxia pueden causar un estrés oxidativo prolongado<sup>11</sup>. Además, el empleo de mayores concentraciones de oxígeno, incluso durante breves períodos de tiempo, puede contribuir al desarrollo de la displasia broncopulmonar o de la retinopatía de la prematuridad<sup>21,22</sup>. ILCOR<sup>40</sup> ha indicado que, pese a la insuficiente evidencia para cambiar nuestra práctica actual de utilizar oxígeno al 100%, se debe tener cuidado al reanimar a los neonatos prematuros porque (textual): “Un oxígeno tisular excesivo puede causar una lesión oxidativa y se debe evitar, especialmente en el recién nacido prematuro”. Por lo tanto, supusimos que el empleo de una menor FiO<sub>2</sub> para la reanimación de recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento podría ser eficaz y contribuir a la disminución de las posibles consecuencias negativas de un exceso de oxígeno. Hace poco se ha estudiado la saturación arterial de oxí-

geno tras el nacimiento<sup>2-4</sup> y se han fijado los valores seguros de oxígeno en los neonatos prematuros alrededor del 85-90%<sup>22,41</sup>. Por lo tanto, nuestro objetivo fue alcanzar una SpO<sub>2</sub> del 85% a los 10 min del nacimiento tratando de evitar la hiperoxemia, que se ha asociado con el empleo de grandes concentraciones de oxígeno durante la reanimación neonatal<sup>7,12</sup>. Aunque ILCOR no defiende el empleo del oxímetro del pulso como ayuda fiable para ajustar las necesidades de FiO<sub>2</sub><sup>40</sup>, hemos demostrado, en estudios previos, que la SpO<sub>2</sub> predice claramente la reanimación neonatal eficaz, especialmente si se combina con una adecuada respuesta de la frecuencia cardíaca<sup>41</sup>. En nuestro estudio no hubo diferencias entre los niños reanimados con concentraciones de oxígeno bajas o elevadas acerca del tiempo necesario para alcanzar la SpO<sub>2</sub> deseada. Sin embargo, como muestra la figura 2, la probabilidad de que los niños reanimados con poco oxígeno sean ventilados con aire ambiente para mantener una SpO<sub>2</sub> adecuada una vez alcanzada la estabilización clínica fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ). Además, los niños ventilados inicialmente con una FiO<sub>2</sub> del 90% recibieron, por término medio, 398,4 ml de oxígeno puro/kg de más en los cinco primeros minutos de vida respecto a los que recibieron una mezcla de gases inicial con una FiO<sub>2</sub> del 30%. Es posible que el aumento del número de neonatos por grupo hubiera hecho significativa esta diferencia. Es importante subrayar que en la actualidad se dispone de poca información fiable en relación con la saturación “normal” de los neonatos muy prematuros. La mayoría de estos neonatos se ventilan inmediatamente tras el nacimiento, generalmente con una FiO<sub>2</sub> superior al 21%; por lo que los valores de la saturación no reflejan una situación fisiológica. No obstante, la saturación preductal del 50% en los 2-3 primeros minutos de vida y del 70% a los 5 min del nacimiento se considera normal<sup>2-4</sup>. Además, algunos neonatos prematuros muestran saturaciones cercanas al 30-40% con una frecuencia cardíaca adecuada durante los 10 primeros minutos de vida<sup>31,34,41-43</sup>. Nuestros niños, con independencia de la FiO<sub>2</sub> utilizada, mostraron valores de SpO<sub>2</sub> de este orden, y alcanzaron la saturación prefijada unos 10 min después del pinzamiento del cordón. Sólo intervinimos cuando la baja saturación se acompañó de una marcada hipotonía, la ausencia del esfuerzo respiratorio y, especialmente, de bradicardia persistente. Antes de comenzar este ensayo estuvimos tentados de iniciar la ventilación con aire ambiente en el grupo Lox. Sin embargo, se ha demostrado<sup>42</sup> que la reanimación inicial de los recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja (especialmente con una edad gestacional entre 24 y 26 semanas) con aire ambiente conduce a menudo al fracaso en la consecución de la estabilización clínica (frecuencia cardíaca y oxigenación adecuadas). Estos resultados concuerdan con nuestra experiencia anterior, no publicada. En general se ha creído que la ventilación con una gran concentración de oxígeno provoca vasodilatación pulmonar y mejoría de la función miocárdica; sin embargo, estudios recientes han demostrado la ausencia de esta mejoría, e incluso que la hiperoxemia puede ser nociva y alterar la capacidad de respuesta de la vascularización pulmonar a la NO o a la acetilcolina<sup>44-48</sup>. En nuestro estudio no encontramos ventajas clínicas en el empleo de mayores concentraciones de oxígeno para iniciar la reanimación.

Ambos grupos mantuvieron una saturación, una frecuencia cardíaca y un estado clínico adecuados. Además, la necesidad de tratamientos respiratorios adicionales fue similar en ambos grupos. En próximos estudios, deberemos monitorizar la SpO<sub>2</sub> pre y posductal para evaluar el cortocircuito en estos recién nacidos. Sin embargo, los niños ventilados inicialmente con mayores concentraciones de oxígeno recibieron una cantidad de oxígeno mucho mayor, y presumiblemente están en riesgo de mayor daño inducido por radicales de oxígeno libres, aunque no se detectaron diferencias en la mortalidad neonatal precoz ni en la total.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el número de recién nacidos reclutados no nos permite realizar un estudio de cohorte con suficiente potencia estadística. En segundo lugar, pudimos diseñar este estudio para alcanzar la SpO<sub>2</sub> objetivo del 85% a los 15 o 20 min del pinzamiento del cordón, especialmente en los neonatos más prematuros, lo que representa un resultado aceptable. Finalmente, el empleo de aparatos que detecten el CO<sub>2</sub> espirado (Pedicap, Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA), el empleo de técnicas óptimas para la ventilación con mascarilla y la estricta monitorización y la limitación de la presión positiva son importantes para los futuros estudios.

Sin embargo, concluimos que los neonatos de extremo bajo peso al nacimiento pueden reanimarse con seguridad con una FiO<sub>2</sub> del 30%. Luego se debe ajustar individualmente la FiO<sub>2</sub> según la SpO<sub>2</sub> y la FC hasta la estabilización.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por la beca #PI05105 del FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias) a M. Vento, y una Ayuda de investigación de la Fundación ONCE 2005 a M. Moro y M. Vento.

Estamos muy agradecidos al Profesor R.J. Martin (Rainbow Babies & Children's Hospital; Cleveland; Ohio, Estados Unidos) por su revisión y edición del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller R, Von Mering R, König V, Huch A, Huch R. How well does reflectance pulse oximetry reflect intrapartum fetal acidosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1351-7.
2. Kamlin COF, O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2006;148(5):585-9.
3. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. *J Pediatr*. 2006;148(5):590-4.
4. Mariani G, Dik PB, Ezquer A, et al. Pre-ductal and post-ductal O<sub>2</sub> saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007;150(4):418-21.
5. Pallardo FV, Sastre J, Asensi M, Rodrigo F, Estrela JM, Viña J. Physiological changes in glutathione metabolism in foetal and newborn rat liver. *Biochem J*. 1991;274(3):891-3.
6. Sastre J, Asensi M, Rodrigo F, Pallardo FV, Vento M, Viña J. Antioxidant administration to the mother prevents oxidative stress associated with birth in the neonatal rat. *Life Sci*. 1994;54(26):2055-9.
7. Vento M, Asensi M, Sastre J, et al. Hyperoxemia caused by resuscitation with pure oxygen may alter intracellular redox status by increasing oxidized glutathione in asphyxiated newly born infants. *Semin Perinatol*. 2002;26(6):406-10.
8. Vento M, Sastre J, Martín JA, Lloret A, Miñana JB, Viña J. Cysteine may be an essential amino acid in the premature infant from a functional point of view [en italiano]. *It J Pediatr*. 2002;28(5):352-8.
9. Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res*. 1988;23(2):143-50.
10. Saugstad OD. Resuscitation with room air or oxygen supplementation. *Clin Perinatol*. 1998;25(3):741-56.
11. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2001;107(4):642-7.
12. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr*. 2003;142(3):240-6.
13. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1393-8.
14. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005;87(1):27-34.
15. 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(9442):1329-33.
16. Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2007;72(3):353-63.
17. Chen Y, Whitney PL, Frank L. Comparative responses of premature versus full-term newborn rats to prolonged hyperoxia. *Pediatr Res*. 1994;35(2):233-7.
18. Viña J, Vento M, García-Sala F, et al. L-Cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionease deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(5):1067-9.
19. Chen Y, Martinez MA, Frank L. Prenatal dexamethasone administration to premature rats exposed to prolonged hyperoxia: a new rat model of pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia). *J Pediatr*. 1997;130(3):409-16.
20. Vento M, Escríg R, Sáenz P, et al. Prenatal corticosteroids enhance the antioxidant defense system in extremely premature infants. Presentado en el 2006 Pediatric Academic Societies' annual meeting; 29 de abril a 2 de mayo, 2006; San Francisco, CA.
21. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn: a 30-year perspective. *Biol Neonate*. 2005;88(3):228-36.
22. Deulofeu R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants of < 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*. 2006;26(11):700-5.
23. Spanish Society for Neonatology, Neonatal Resuscitation Group. Manual de reanimación neonatal [Manual of neonatal resuscitation; en español]. Madrid, España: Ergón Editores; 2006.
24. Martín-Ancel A, Iriondo Sanz M, Thió Lluch M. Advanced cardiopulmonary resuscitation in the newborn: are there data to justify adopting different protocols for the extremely premature neonate [en español]? *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(1):1-3.
25. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Morley CJ. Obtaining pulse oximetry data in neonates: a randomised crossover study of sensor application techniques. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F84-5.
26. Bland JM, Altman DG. The log-rank test. *BMJ*. 2004;328(7447):1073.
27. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2006.
28. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2007;356(21):2165-75.
29. O'Donnell CPF, Gibson TA, Davis PG. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief story of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(5):F369-73.
30. Leone TA, Finer NN. Neonatal resuscitation beyond the basics. *NeoReviews*. 2005;6(4):e177-83.
31. Vanpée M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salomon M, Zupancic JAF, Pursley D. Resuscitation and ventilation strate-

- gies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr.* 2007;96(1):10-6.
32. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AAE. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics.* 2005;115(6):1160-5.
33. Saugstad OD. New guidelines for newborn resuscitation. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):333-7.
34. Lindner W, Pohlandt F. Oxygenation and ventilation of spontaneously breathing very preterm infants with nasopharyngeal CPAP in the delivery room. *Acta Paediatr.* 2007;96(1):17-22.
35. Dawson JA, Davis PG, O'Donnell CP, Kamlin OF, Morley CJ. Free-flow oxygen delivery to newly born infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(2):F132-4.
36. Barber CA, Wyckoff MH. Use and efficiency of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. *Pediatrics.* 2006;118(3):1028-34.
37. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain inter-hospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics.* 2000;105(6):1194-201.
38. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
39. Markus T, Hansson S, Aner-Wahlin I, et al. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep. *Pediatr Res.* 2007;62(1):71-7.
40. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations, part 7: neonatal resuscitation. *Resuscitation.* 2005;67(2-3):293-303.
41. Shiao SY, Ou CN. Validation of oxygen saturation monitoring in neonates. *Am J Crit Care.* 2007;16(2):168-78.
42. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: early prognostic variables. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):890-5.
43. Wang CL, Leone TA, Rich W, Finer NN. Room air or oxygen for resuscitation of preterm, very low birthweight (VLBW) neonates. Presentado en el 2007 Pediatric Academic Societies' annual meeting; 5-8 mayo de 2007; Toronto, Canadá.
44. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, et al. Achievement of target saturation in extremely low gestational neonates resuscitated with different oxygen concentrations: a prospective randomized clinical trial. Presentado en el 2007 Pediatric Academic Societies' annual meeting; 5-8 de mayo de 2007; Toronto, Canadá.
45. Fugelseth D, Børke WB, Lenes K, Matthews I, Saugstad OD, Thaulow E. Restoration of cardiopulmonary function with 21% versus 100% oxygen after hypoxaemia in newborn pigs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F229-34.
46. Haase E, Bigam DL, Nakonechny QB, Rayner D, Korbut G, Cheung PY. Cardiac function, myocardial glutathione, and matrix metalloproteinase-2 levels in hypoxic newborn pigs reoxygenated by 21%, 50% or 100% oxygen. *Shock.* 2005;23(4):383-9.
47. Lakshminrusimha R, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res.* 2006;59(1):137-41.
48. Lakshminrusimha R, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs resuscitated with 21%, 50%, and 100% oxygen. *Pediatr Res.* 2007;62(3):313-8.