



EDITORIAL

## Suplementación de oxígeno en la reanimación neonatal



## Oxygen supplementation in neonatal resuscitation

Máximo Vento

Servicio de Neonatología e Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

### El oxígeno en la vida fetal

La vida fetal transcurre en un ambiente de hipoxia relativa, en relación con la extrauterina. Durante el período de embriogénesis la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) está en torno al 15-20%, y en la fetogénesis se alcanza el 45-55%. La hipoxemia estimulará el desarrollo vascular mediante la activación del Hypoxia Inducible Factor Alpha (HIF $\alpha$ ), y secundariamente de los *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) responsables del crecimiento vascular y tisular. La hipoxemia es, por lo tanto, un morfógeno esencial para el desarrollo durante la vida fetal. El nacimiento prematuro altera este delicado mecanismo regulador, el desarrollo y la diferenciación en general de los tejidos, pero especialmente de aquellos como el pulmón, el intestino, la retina o el sistema nervioso central.

### Estabilización posnatal, recomendaciones actuales

El inicio de la respiración aérea implica un aumento brusco de la disponibilidad de oxígeno en la economía del neonato, que se asocia a un estrés oxidativo fisiológico, que activa sistemas enzimáticos necesarios para la adaptación posnatal. Sin embargo, el prematuro va a precisar, a menudo,

de maniobras activas de reanimación que incluyen la suplementación con oxígeno. La administración de un exceso de oxígeno podría causar una hiperoxia asociada a estrés oxidativo, mientras que una aporte escaso podría conducir a alteraciones cardíacas, hemodinámicas y neurológicas<sup>1</sup>.

La guía, de 2015, del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), recomienda el uso de aire ambiente para la reanimación del recién nacido a término, confirmando lo expresado en la versión de ILCOR 2010. En cuanto a los prematuros de < 35 semanas se recomienda utilizar fracciones inspiratorias iniciales (iFiO<sub>2</sub>) de 0,21 a 0,3, y ajustarla individualmente según la respuesta de la SatO<sub>2</sub>, con el fin de alcanzar saturaciones preductales transicionales obtenidas mediante el estudio de recién nacidos a término nacidos de parto vaginal al nivel del mar. El ILCOR 2015 no recomienda iniciar la estabilización con iFiO<sub>2</sub> > 0,65, en ningún caso<sup>2</sup> (tabla 1). Las implicaciones de esta recomendación son desconocidas, y hay un vacío de conocimiento reconocido como uno de los más relevantes en la neonatología moderna si tenemos en cuenta que nacen 15 millones de prematuros por año y más del 50% van a recibir suplementación con oxígeno.

### Fracción inspiratoria inicial en la estabilización del nacido pretérmino

La información más reciente de que disponemos plantea serias dudas acerca de la suplementación de oxígeno en

Correo electrónico: [maximo.vento@uv.es](mailto:maximo.vento@uv.es)

**Tabla 1** Saturaciones diana durante la estabilización expresada en minutos después del nacimiento, de acuerdo con las recomendaciones del ILCOR 2015

Tiempo	Saturaciones diana (%)
1 min	60-65
2 min	65-70
3 min	70-75
4 min	75-80
5 min	80-85
10 min	85-95

Fuente: Wyckoff et al.<sup>2</sup>.

la sala de partos tal y como propone ILCOR 2015. En 2016 un metaanálisis ha analizado los resultados clínicos más importantes incluyendo muerte, displasia broncopulmonar o hemorragia intraventricular en los 8 estudios aleatorizados y controlados publicados hasta el momento, y que incluían pacientes de <29 semanas de gestación, y que comparaban la estabilización con  $i\text{FiO}_2 \leq 0,3$  ( $n=251$ ) con  $\geq 0,6$  ( $n=258$ )<sup>3</sup>. El objetivo primario fue la mortalidad durante la estancia hospitalaria, que no mostró diferencias entre los grupos. Sin embargo, cuando se incluyeron exclusivamente estudios «enmascarados» para la fuente de oxígeno, se constató que la mortalidad era menor en el grupo con  $i\text{FiO}_2 \leq 0,3$  (RR: 0,46; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,23-0,92). Por el contrario, cuando se consideraban los estudios «no enmascarados» el resultado favorecía el uso de  $i\text{FiO}_2 \geq 0,6$  (RR: 1,94; IC 95%: 1,02-3,68). Entre los estudios no enmascarados estaba el TORPIDO 1 trial, que comparaba reanimación con  $i\text{FiO}_2$  0,21 vs. 1,0. Este estudio mostró una mortalidad significativamente mayor en los prematuros más pequeños (<29 semanas), que eran reanimados con  $i\text{FiO}_2$  0,21 (18,9%), frente a los que eran reanimados con  $i\text{FiO}_2$  1,0 (5,9%). El número de pacientes reclutados en este estudio era significativamente mayor al del resto de los estudios, y por ello tuvo mucho peso en el resultado estadístico final<sup>3</sup>. Recientemente, la Canadian Neonatal Network ha publicado un estudio retrospectivo de cohortes, comparando la mortalidad en prematuros  $\leq 27$  semanas antes y después de 2006, cuando los protocolos de reanimación en sala de partos fueron modificados y se generalizó el uso de una  $i\text{FiO}_2$  de 1,0 a 0,21. El *odds ratio* ajustado para el resultado primario de muerte o afectación neurológica severa fue significativamente más elevado en el grupo reanimado con aire (AOR: 1,36; IC 95%: 1,11-1,66)<sup>4</sup>.

La interpretación de estos resultados es compleja, debido a que los estudios tuvieron un diseño muy distinto, y fueron realizados a lo largo de un tiempo muy dilatado. Así, en los estudios más recientes, los investigadores estaban familiarizados con la suplementación de oxígeno guiados por pulsioximetría, tenían saturaciones diana derivadas de estudios en pacientes bien adaptados, y experiencia en el ajuste individualizado de la  $\text{FiO}_2$ . Contrariamente, en los primeros estudios se carecía de esa información y era todavía necesaria una curva de aprendizaje. También se ha considerado la posibilidad de un error de tipo 1, dada la significación estadística tan débil que oponía los resultados de los estudios enmascarados frente a los no enmascarados.

## Saturaciones diana en la sala de partos

Existe un total desconocimiento acerca de si el cumplimiento de las saturaciones diana establecidas por ILCOR conllevan una mejoría en la mortalidad y morbilidad. Este es otro nicho de desconocimiento que requiere investigaciones exhaustivas en los próximos años. En un estudio recientemente presentado en la European Association for Pediatric Research (EAPS) 2016, se expusieron los resultados clínicos (mortalidad y morbilidad) derivados de alcanzar o no las saturaciones diana en prematuros, mediante el análisis individual minuto a minuto de la  $\text{SatO}_2$  y de la  $\text{FiO}_2$  en 706 pacientes incluidos en 8 estudios aleatorizados que comparaban reanimación con alta vs baja  $\text{FiO}_2$ <sup>5</sup>. El objetivo clínico primario fue el establecimiento de la correlación entre la  $\text{SatO}_2$  a los 5 min con muerte y/o hemorragia intraventricular (HIV)  $\geq$  grado 3. Curiosamente, solo un 23% de los pacientes alcanzaron las saturaciones diana previstas (85% a los 5 min), mientras que el 55% alcanzó saturaciones más bajas, y el 22% sobrepasó ampliamente ese nivel de saturación. El hallazgo más relevante fue que los pacientes que alcanzaron saturaciones diana < 85% tenían más probabilidad de morir (OR: 1,5; IC: 1,1-2,6) y/o de desarrollar una HIV (OR: 2,4; IC: 1,2-4,2). El riesgo de ambas, mortalidad y HIV, se incrementaba por cada minuto más que tardaban en alcanzar la saturación diana. Cabe destacar que el ascenso de la frecuencia cardiaca en estos pacientes no aseguró una buena respuesta clínica.

El análisis no refleja si el incremento en los resultados negativos en estos pacientes, que no alcanzaron las saturaciones diana, se debe a la suplementación con oxígeno (insuficiente) o a un estado crítico previo que impidió a estos pacientes alcanzar la estabilidad con las intervenciones programadas.

## Conclusiones

La suplementación con oxígeno del prematuro extremo es todavía un área de penumbra. Desconocemos cual es la  $\text{FiO}_2$  inicial óptima, cuales son las saturaciones diana a lo largo de la estabilización y el modo de ajuste del mezclador de aire/oxígeno para lograr una adecuada estabilización. Hasta que se disponga de resultados en amplios estudios internacionales que se están llevando a cabo, tal vez en los pacientes más extremos ( $\leq 27$  semanas) sería conveniente iniciar la reanimación con  $i\text{FiO}_2$  más elevadas (0,4), o ante una respuesta deficiente ajustar el oxígeno de forma más abrupta (intervalos del 20-30% cada 10-15 s), para lograr optimizar el gasto cardiaco y la estabilidad hemodinámica. Tal vez la falta de capacidad de alcanzar las  $\text{SatO}_2$  previstas sea un índice clínico que nos permita identificar a los pacientes de más alto riesgo, y que deben ser controlados con más cuidado, si cabe.

## Financiación

El autor reconoce financiación de RETICS financiada por el PN I+D+I 2008-2011, el ISCIII - Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y fondos FEDER. Ref. RD12/0026.

## Bibliografía

1. Vento M. Oxygen supplementation in the neonatal period: Changing the paradigm. *Neonatology*. 2014;105:323–31.
2. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132 Suppl 2:S543–560.
3. Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, et al. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: A meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016, pii: fetalneonatal-2016-310435. doi: 10.1136/archdischild-2016-310435. [Epub ahead of print].
4. Rabi Y, Lodha A, Soraisham A, Singhal N, Barrington K, Shah PS. Outcomes of preterm infants following the introduction of room air resuscitation. *Resuscitation*. 2015;96:252–9.
5. Vento M, Saugstad OD, Wright I, Finer N, Rich W, Rook D, et al. Outcomes of pulse oximetry targeting during delivery room stabilization of preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2016. EAPS-0378.