

4. Verma RS, Dosik H, Chowdhry IH, Jhaveri RC. Ring Chromosome 13 in a child with minor dysmorphic features. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1018-1021.
5. Kroll AJ, Alexander B, Cochios F, Pechet L. Hereditary deficiencies of clotting factors VII and X associated with cardiod-body tumours. *N Engl J Med* 1964; 270: 6-13.
6. Pfeiffer RA, Ott R, Gilgenkrantz S, Alexandre P. Deficiency coagulation factors VII and X associated with deletion of chromosome 13 (q34). Evidence from two cases with 46 XY, t (13;Y) (q11;q34). *Hum Genet* 1982; 62: 358-360.
7. Girolami A, Sartori MY, Zerbini P. Frequent association of factors VII defects with other clotting disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 13: 829-831.
8. Fukushima Y, Kuroki Y, Lizuka A. Activity and antigen of coagulation factors VII and X, in five patient with abnormal chromosome 13. *Jpn J Hum Genet* 1987; 32: 91-96.
9. Tapia M, Vicente P, Rubio A, Aguilar C, Lucia F, Torres M et al. Déficit congénito de factor VII y X en un paciente portador de un cromosoma 13 en anillo. *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 279-281.

A vueltas con el oxígeno puro

(An Esp Pediatr 2000; 54: 412-413)

Sr. Director:

Nos dirigimos a usted para agradecer su deferencia en la publicación de nuestra anterior carta¹, y la gentileza de los Dres. Burón y Paisán² de aclarar la postura del Grupo Español de recuperación cardiopulmonar (RCP) con respecto a mantener en la actualidad la recomendación de reanimar a los recién nacidos con oxígeno puro.

Así mismo, nos ha sido grato comprobar cómo el equipo de redacción de la revista que usted tan dignamente dirige ha acertado al encargar al Prof. Vento Torres un estupendo artículo de revisión³ sobre el tema en cuestión. Sin embargo, abusando quizá de su amabilidad (y tal vez de la amistad que nos une al Dr. Vento) quisiera aprovechar la ocasión para discrepar cortésmente de algunas de las opiniones vertidas en el citado editorial³. "La admiración extremada achica la personalidad y ofusca el entendimiento, que llega a tomar las hipótesis por demostraciones, las sombras por claridades."⁴

Cuando se administra oxígeno tras un período significativo de hipoxia, es posible que el tejido sobreviva, pero se produce en él una grave lesión. El término "fenómeno de isquemia-reperusión" o "lesión por hipoxia-reoxigenación" fue acuñado por Saugstad en 1980, para designar a la hipótesis de que eran los radicales libres de oxígeno, formados en exceso durante el período posthipóxico, los responsables de esta lesión histica⁵. Durante la hipoxia/isquemia se produciría un acumulación histica de hipoxantina y se liberaría desde el hígado al torrente circulatorio la enzima xantinaoxidoreductasa, transformándose en los tejidos hipóxicos desde su forma habitual (xantina deshidrogenasa) a la forma de xantinaoxidasa. Durante la reperusión, con la llegada de nuevo del oxígeno a los tejidos, la xantinaoxidasa induciría la formación de radical superóxido y otros radicales libres (al convertir la hipoxantina en ácido úrico). Como protec-

ción contra el exceso de estos radicales, el organismo presenta el complejo sistema de defensa antioxidante: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Ya hace tiempo que se sabe que los animales recién nacidos a término son mucho más resistentes (supervivencia acumulada al quinto día en un ambiente con fracción inspiratoria de oxígeno [FiO₂] > 95 % = 100 %) que los adultos de sus mismas especies (supervivencia acumulada al tercer día con FiO₂ > 95 % = 20 %) al ambiente hiperóxico⁶⁻⁸, y se piensa que esta relativa capacidad para resistir la hiperoxia se debe a la potestad (que los adultos han perdido pero pueden recobrar si se les estimula con lipopolisacárido de la endotoxina bacteriana⁹) de incrementar la expresión de los genes responsables de la producción de las enzimas antioxidantes¹⁰. Parece que, durante los primeros días de vida, el oxígeno no es un problema para los recién nacidos a término.

En 1984, el equipo de investigadores de la Universidad de Miami dirigidos por Frank y Sosenko demostraron que en varias especies animales el sistema de defensa antioxidante de los pulmones seguía una maduración durante la vida fetal (presente sólo en el 10-15 % final del tiempo de gestación) con una cronología paralela a la del sistema del surfactante^{11,12}. Desde entonces, se elaboró la teoría de que los tejidos de los prematuros, con una defensa antioxidante pobremente desarrollada, podrían ser especialmente susceptibles a la lesión por isquemia-reperusión si era necesario utilizar para ellos oxígeno suplementario¹³. Los hallazgos de que, a diferencia de los animales a término, los prematuros eran incapaces de incrementar la producción de enzimas antioxidantes cuando se les sometía a hiperoxia¹⁴ y de que el sistema antioxidante de los eritrocitos humanos sigue una cronología de desarrollo superponible a la de las otras especies animales^{15,16}, parecían corroborar esta hipótesis.

Pero la investigación ha proseguido, y algunas demostraciones posteriores parecen refutarla. En 1994, Lee Frank et al¹⁷ comunicaron (y en el artículo comentan que "muy sorprendidos") que, al contrario de lo predicho por su hipótesis original, las ratas prematuras no son más susceptibles a la hiperoxia que las ratas a término. Dos cohortes de ratas (una de ratas prematuras y otra de ratas a término) se aleatorizaron para permanecer los primeros 15 días tras el nacimiento, la mitad de ellas en un ambiente de hiperoxia (FiO₂ > 95 %) y la otra mitad en aire ambiente. En ambiente hiperóxico, la supervivencia acumulada de ambas cohortes fue idéntica hasta el día 6 posnacimiento, pero desde el día 7 hasta el día 9 la supervivencia de las ratas prematuras fue mejor (p ≤ 0,02) que la de las ratas a término. Más allá del día 10, la supervivencia de ambas cohortes fue similar. Pero, además de la supervivencia global, los hallazgos anatomopatológicos demostraron una mejor tolerancia histica a la hiperoxia en las ratas prematuras que en las de término, y, respecto a sus controles situados en aire ambiente, las ratas prematuras aumentaron de manera significativa la producción de sus enzimas antioxidantes (alcanzando valores similares a los de las ratas a término en hiperoxia). En un reciente artículo también muy interesante, el mismo grupo de investigadores ha comprobado además que, respecto a las ratas prematuras tratadas en aire ambiente, las ratas prematuras tratadas en hiperoxia tienen la misma supervivencia acumulada hasta el día 10 de vida (y que la dexametasona antenatal no mejora estos resultados)¹⁸. Así pues, los mismos creadores de la teoría de la su-

puesta susceptibilidad de los prematuros a la hiperoxia consideran en la actualidad refutada su hipótesis, y creen que el debate debe seguir abierto¹⁷.

Hay que destacar además dos hechos, que podrían explicar por qué los animales prematuros resisten mejor la hiperoxia posparto que los de término. Primero: que se ha comprobado (en contraste con lo que ocurre en los tejidos) que la actividad enzimática antioxidante del plasma humano permanece al mismo nivel tanto en pretérminos como en recién nacidos a término y en adultos. ¿Contribuye ello suficientemente a la defensa antioxidante de los prematuros? Y, segundo, y a nuestro juicio más importante: que se ha estudiado la actividad de la enzima xantinaoxidorreductasa (la productora de los radicales libres) durante el desarrollo de los tejidos fetales humanos¹⁹. Se ha comprobado que es indetectable durante toda la gestación en el cerebro y miocardio, y que la actividad en hígado sigue también una maduración paralela a la del sistema antioxidante: crece durante la gestación, comienza a detectarse hacia la semana 25 y alcanza los valores del adulto al término. Curiosamente, tiene un patrón inverso en intestino fetal (¿indica ello un papel en la enterocolitis necrosante?). Es posible, pues, que los prematuros humanos no posean sistema de defensa antioxidante, porque no lo necesitan; en presencia de oxígeno no producen suficientes radicales libres para producir lesiones de importancia.

En seres humanos, no se ha publicado aún ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado en que se compare la reanimación con oxígeno puro y con aire ambiente. La evidencia actualmente disponible en los modelos animales²⁰ no indica que el aire ambiente sea superior al oxígeno. Con tan pocas pruebas, tal vez sea difícil convencer a un comité de ética de un país desarrollado de que tal experimento deba realizarse. Esperamos con interés los resultados anunciado por el Dr. Vento en su artículo. Por el momento, ni el estudio piloto Resair 1²¹ ni el Resair 2²² reúnen las cualidades metodológicas para considerar sus resultados válidos como evidencia de clase I: simplemente no demuestran nada y sólo sirven para conjeturar nuevas hipótesis.

Como vemos, con el tema de los radicales libres durante el período perinatal nos movemos en un terreno con muchas cuestiones, pero pocas evidencias seguras. Mantendremos nuestra mente abierta, y cuando lleguen nuevas hipótesis las pondremos severamente a prueba contrastándolas con las evidencias experimentales de que se disponga en ese momento. Mientras tanto, parece muy acertada la recomendación actual de seguir realizando la reanimación neonatal con oxígeno puro. Sencillamente, no creemos poder ofrecer nada mejor a nuestros recién nacidos asfícticos.

V. Modesto, J. Pantoja y S. Vidal
UCI Pediátrica y Neonatal.
Hospital General de Castellón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modesto V, Pantoja J. Reanimación neonatal con oxígeno al 100 %. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 287.
2. Burón E, Paisán L. Réplica. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 288.

3. Vento M. ¿Cuánto oxígeno es suficiente para reanimar a un recién nacido asfíctico?. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 210-212.
4. Ramón y Cajal S. Reglas y consejos sobre investigación científica, 14ª ed. Madrid: Espasa-Calpe, 1941; 50.
5. Saugstad OD. Free Radicals in Neonatal Intensive Care. En: Vincent JL, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* (N.º 25): *Intensive Care in Childhood*. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
6. Yam J, Frank L, Roberts RJ. Oxygen toxicity: Comparison of lung biochemical response in neonatal and adult rats. *Pediatr Res* 1978; 12: 115.
7. Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol* 1978; 45: 699-704.
8. Frank L. Oxygen toxicity and the protective antioxidant enzyme system of the lung. *Biol Neonate* 1996; 69: 165-212.
9. Frank L, Summerville J, Massaro D. Protection from oxygen toxicity with endotoxin: Role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 1980; 65: 1104-1110.
10. Frank L. Antioxidants, Nutrition and Bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 541-562.
11. Frank L, Groseclose E. Preparation for birth into an O₂-Rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res* 1984; 18: 240-244.
12. Frank L, Sosenko IRS. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J Pediatr* 1987; 110: 106-110.
13. Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110: 9-14.
14. Frank L, Sosenko IRS. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: Increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991; 29: 292-296.
15. Ripalda MJ, Rudolph N, Wong SL. Developmental patterns of antioxidant defense mechanisms in human erythrocytes. *Pediatr Res* 1989; 26: 366-369.
16. Phylactos AC, Leaf AA, Costeloe K, Crawford MA. Erythrocyte cupric/zinc superoxide dismutase exhibits reduced activity in pre-term and low-birthweight infants at birth. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1421-1425.
17. Chen Y, Whitney PL, Frank L. Comparative responses of premature versus full-term newborn rats to prolonged hyperoxia. *Pediatr Res* 1994; 35: 233-237.
18. Chen Y, Martinez MA, Frank L. Prenatal dexametason administration to premature rats exposed to prolonged hyperoxia: A new rat model of pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia). *J Pediatr* 1997; 130: 409-416.
19. Vetterranta K, Raivio KO. Xantine Oxidase during human fetal development. *Pediatr Res* 1990; 27: 286-288.
20. Rootwelt T, Löberg EM, Moen A, Öyasaeter S, Saugstad OD. Hypoxemia and reoxygenation with 21 % and 100 % oxygen in newborn pigs: changes in blood pressure, base deficit, hypoxantine and brain morphology. *Pediatr Res* 1992; 32: 107-113.
21. 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: 809-812.
22. 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: 1-7e. (Disponible en URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/e1>).