

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia



## **INFLUENCIA DE LA FRACCIÓN INSPIRATORIA DE OXÍGENO EN LA REANIMACIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO: ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO**

Tesis doctoral realizada por Dña. Marta Aguar Carrascosa  
para optar al grado de Doctora en Pediatría

DIRECTORES: Dr. Máximo Vento Torres  
Dr. Vicente Modesto i Alapont  
Dra. Pilar Codoñer Franch





## Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría,

Obstetricia y Ginecología

El **Dr. Máximo Vento Torres**, Profesor de Pediatría de la Universidad de Valencia, Jefe de Sección del Servicio de Neonatología y Director del Grupo de Investigación en Perinatología del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Fe de Valencia.

El **Dr. Vicente Modesto i Alapont**, Jefe de Sección de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Máster en Bioestadística Aplicada a las Ciencias de la Salud.

La **Dra. Pilar Codoñer Franch**, Profesora de Pediatría de la Universidad de Valencia, Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y Presidenta de la Sociedad Valenciana de Pediatría.

CERTIFICAN:


Que Marta Aguar Carrascosa, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección la presente tesis titulada:

**“Influencia de la fracción inspiratoria de oxígeno en la reanimación del recién nacido prematuro: ensayo clínico doble ciego”**

para la obtención del título de Doctora.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Valencia, a 14 de Noviembre de 2015

  
Fdo: Dr. Vento

  
Dr. Modesto

  
Dra. Codoñer



**A Alma y a Vic**

**A mi madre**

**A los niños prematuros y sus familias**



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis su apoyo y comprensión en la elaboración de este trabajo. A Pilar Codoñer por su efectividad y celeridad en el proceso. A Max Vento por apostar por mí desde el principio, por no decirme nunca que no y por darme la oportunidad de investigar, empujándome a llegar donde he llegado. A Vicente Modesto, no solamente por su ayuda metodológica y estadística en todos mis proyectos, sino por sembrar en mí el espíritu crítico, la honestidad y el inconformismo necesario para perseverar en esta tarea.

Gracias también a los evaluadores que han corregido escrupulosamente el texto y que sin duda han conseguido mejorarlo y enriquecerlo. A Raquel Escrig por tratar esta tesis como si fuera suya. A Santi Pérez-Tarazona por su exquisita labor en la sombra.

A Antonio Gutiérrez, por enseñarme casi todo lo que sé de Cuidados Intensivos Neonatales, por dejarme crecer como neonatóloga y por su apoyo incondicional.

Gracias a mis compañeras de enfermería de la UCI neonatal por su colaboración en la toma de muestras sin la cual éste trabajo no habría sido posible. Gracias por dar siempre más de lo que recibís.

Al Dr. Neil Finner y a Wade Rich, por abrirme las puertas de su unidad en San Diego y compartir con nuestro grupo todo su conocimiento y tecnología en la adquisición de datos.

A los pacientes prematuros y sus familias que aceptaron participar en el ensayo. Personas desinteresadas que han colaborado para poder mejorar en nuestro trabajo y así mejorar la atención de otros pacientes.

Gracias a mis compañeros del servicio de Neonatología del Hospital La Fe por colaborar siempre que ha sido posible en la reclutamiento de pacientes y la realización del estudio, particularmente el equipo de becarios de investigación. A Elena Cubells por su inestimable colaboración con la entrada de datos. A María Brugada por acompañarme desde el principio en esta aventura y en muchas otras, por ayudarme en todo momento y compartir conmigo el aprendizaje del desarrollo de un ensayo clínico. A Antonio Núñez por estar siempre ahí para cualquier cosa, también en este



trabajo. A María Cernada, por ser el ejemplo perfecto de diligencia y resolución y por estar dispuesta siempre a todo lo que venga con una sonrisa. A Ester, porque ya no puedo imaginar la vida sin ella. A todos vosotros, gracias por el apoyo y sobre todo por vuestra amistad.

Gracias a mi madre, porque de su esfuerzo soy todo lo que ahora soy. A mis hermanos, Fede y Pablo, por darme la seguridad y la confianza de saber que siempre estarán conmigo.

A Víctor, por seguir queriéndome. Por entender y soportar mi pasión por el trabajo y por la investigación. Por estar siempre disponible para todo y compartir su vida conmigo.

Y finalmente a mi hija Alma, por hacer de este mundo algo que realmente merece la pena.



**“I didn't say it would be easy, I said it would be worth it”**

**Von Goethe.**



# ÍNDICE



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>237</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>37</b>
1.1. Antecedentes históricos de la reanimación neonatal	39
1.2. Antecedentes históricos de la reanimación con oxígeno	43
<b>2. TOXICIDAD POR OXÍGENO</b>	<b>51</b>
2.1. Estrés oxidativo	54
2.2. Toxicidad pulmonar por oxígeno	56
2.3. Oxígeno durante la reanimación	59
<b>3. FISIOPATOLOGÍA DE LA TRANSICIÓN FETAL-NEONATAL</b>	<b>60</b>
<b>4. EL DILEMA DEL USO DEL OXÍGENO SUPLEMENTARIO DURANTE LA REANIMACIÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA</b>	<b>63</b>
4.1. Alteraciones bioquímicas inducidas por el oxígeno.	63
4.1.1. Estudios experimentales	63
4.1.2. Estudios en RNT	66
4.2. Alteraciones tisulares inducidas por el oxígeno	67
4.2.1. Estudios experimentales	67
4.2.2. Estudios en RNT	69
4.3. Alteraciones clínicas inducidas por el oxígeno.	70
4.3.1. Estudios experimentales	71
4.3.2. Estudios en RNT	72
4.4. Evidencia científica en la reanimación en el RNPT	75
4.5. El dilema del uso del oxígeno en la reanimación del RNPT	78
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>89</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>90</b>
6.1. Objetivo principal	90
6.2. Objetivos secundarios	91

<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>95</b>
7.1. Diseño del estudio	95
7.2. Intervención	96
7.3. Procedimientos del estudio y valoraciones	98
7.3.1. Equipo de reanimación	98
7.3.2. Protocolo de reanimación	102
7.3.3. Intervenciones durante el ingreso	109
7.4. Selección de pacientes	110
7.4.1. Criterios de inclusión	110
7.4.2. Criterios de exclusión	110
7.4.3. Retirada de los pacientes del tratamiento	111
7.4.4. Justificación de la edad de la cohorte	111
7.5. Recogida de variables	113
7.5.1. Variables prenatales de riesgo	113
7.5.2. Constantes vitales durante la reanimación	114
7.5.3. Datos de reanimación	114
7.5.4. Determinaciones analíticas	114
7.5.5. Seguimiento clínico	115
7.6. Análisis de datos y métodos estadísticos	116
7.6.1. Determinación del tamaño muestral	116
7.6.2. Entrada de datos	117
7.6.3. Análisis de datos	118
7.6.4. Manejo de las pérdidas de reclutamiento	120
7.7. Aspectos éticos y de validez interna	121
7.7.1. Realización Ética del Estudio	121
7.7.2. Monitorización y auditorías	121
<b>8. ANÁLISIS INTERMEDIO</b>	<b>125</b>
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>129</b>
9.1. Reclutamiento	129
9.2. Comprobación de la aleatorización	131
9.3. Valoración de la confusión	132
9.4. Objetivo principal	135
9.5. Objetivos secundarios	136
9.5.1. Reanimación	136
9.5.2. Resultados clínicos	141



9.5.3.	Resultados bioquímicos	145
9.5.4.	Seguimiento	147
<b>10.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>151</b>
10.1.	Reclutamiento	151
10.2.	Objetivo principal	152
10.3.	Objetivos secundarios	156
<b>11.</b>	<b>FORTALEZAS</b>	<b>162</b>
<b>12.</b>	<b>LIMITACIONES</b>	<b>163</b>
<b>13.</b>	<b>CONCLUSIONS</b>	<b>167</b>
<b>14.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>169</b>
<b>15.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>173</b>
	<b>ANEXO I: Hoja de información a los padres</b>	<b>185</b>
	<b>ANEXO II: Algoritmo de reanimación neonatal</b>	<b>192</b>
	<b>ANEXO III: Escala de Bayley III</b>	<b>193</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación de la población a estudio con la de referencia

Tabla 2: Comparación de las variables prenatales de riesgo

Tabla 3: Valoración de los factores de confusión

Tabla 4: Asociación de confusores con la variable resultado en el grupo de no intervención

Tabla 5: Cambio en la asociación en el modelo ajustado

Tabla 6: Puntuación de Apgar

Tabla 7: Resultados secundarios

Tabla 8: Parámetros de oxigenación al ingreso

Tabla 9: Resultados pulmonares

Tabla 10: Análisis del subgrupo de  $\leq 26$  semanas

Tabla 11: Marcadores de estrés oxidativo

Tabla 12: Escala de neurodesarrollo Bayley III

Tabla 13: Tasa de intubación en estudios publicados

Tabla 14: Heterogenicidad de resultados en grupos de baja  $FiO_2$



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Método de respiración artificial de Schultz

Figura 2: Método inhalatorio de Henderson

Figura 3: Ventilador a presión negativa de Drinker

Figura 4: Administración de oxígeno intragástrico

Figura 5: Método de intubación de Flagg

Figura 6: Desarrollo de la displasia broncopulmonar en el prematuro

Figura 7: Marcadores urinarios de estrés oxidativo

Figura 8: Marcadores inflamatorios en lavado broncoalveolar

Figura 9: Cociente GSH/GSSG

Figura 10: Efectos de la hiperoxemia en el SNC

Figura 11: Efecto de la hipoxemia en la perfusión cerebral

Figura 12: Efectos tisulares de la hiperoxemia

Figura 13: Efecto de la hiperoxemia sobre la actividad diafragmática

Figura 14: Retraso en el inicio de la respiración efectiva

Figura 15: Efecto sobre el Apgar a los 5 minutos

Figura 16: Metaanálisis de la mortalidad

Figura 17: Marcadores inflamatorios en pacientes en riesgo de DBP

Figura 18: Registro de la FC con diferentes concentraciones de  $O_2$

Figura 19: Registro de la  $SpO_2$  con diferentes concentraciones de  $O_2$

Figura 20: Registro de la  $SpO_2$  y FC durante la reanimación con  $FiO_2$  0,21

Figura 21: Registros de  $SpO_2$  tras cambio en las recomendaciones australianas

Figura 22: Sistema de monitorización integral

Figura 23: Diagrama de flujo de pacientes

Figura 24:  $FiO_2$  durante la reanimación

Figura 25: Comparación del área bajo la curva de la  $FiO_2$

Figura 26:  $SpO_2$  durante la reanimación

Figura 27: FC durante la reanimación

Figura 28: Análisis de la supervivencia

Figura 29: Evolución de la GSH y GSSG durante las primeras 72h

Figura 30: Evolución de biomarcadores de estrés oxidativo

Figura 31: Efecto Hawthorne sobre la tasa de intubación

\*La reproducción de todas las figuras en esta tesis ha sido autorizada expresamente por las editoriales y/o autores correspondientes.

## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AOX</b>	Alta Oxigenación
<b>BOX</b>	Baja Oxigenación
<b>BPC</b>	Buena práctica clínica
<b>CPAP</b>	Presión positiva continua en la vía aérea “Continuous positive airway pressure”
<b>CRDe</b>	Cuaderno de recogida de datos electrónico
<b>DBP</b>	Displasia broncopulmonar
<b>DAP</b>	Ductus arterioso persistente
<b>DDV</b>	Días de vida
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>ECN</b>	Enterocolitis necrotizante
<b>EG</b>	Edad gestacional
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor nuclear kappa-beta
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fracción inspiratoria de oxígeno
<b>GSH</b>	Glutación reducido
<b>GSSG</b>	Glutación oxidado
<b>GPx</b>	Glutación peroxidasa
<b>HIV</b>	Hemorragia intraventricular
<b>ILCOR</b>	Comité Internacional de Enlace sobre Reanimación « International Liaison Committee on Resuscitation »

<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleuquina 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleuquina 6
<b>IL-8</b>	Interleuquina 8
<b>IL-10</b>	Interleuquina 10
<b>IC 95%</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>LT B4</b>	Leucotrieno B4
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>O-Tirosina</b>	Orto-Tirosina
<b>8-oxodG</b>	8-hidroxi-2' deoxiguanosina
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de oxígeno arterial
<b>PEEP</b>	Presión positiva al final de la espiración
<b>PIP</b>	Presión positiva intermitente
<b>RCP</b>	Reanimación cardiopulmonar
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RNPT</b>	Recién nacido prematuro
<b>RNT</b>	Recién nacido a término
<b>ROP</b>	Retinopatía de la prematuridad
<b>ROS</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>SENeo</b>	Sociedad Española de Neonatología
<b>SMI</b>	Sistema de monitorización integral



<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación de oxígeno medida por pulsioximetría
<b>SOD</b>	Superóxido dismutasa
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral Alfa
<b>UCIN</b>	Unidad de cuidados intensivos neonatales



# RESUMEN



## RESUMEN

Background: Resuscitation of infants at birth with 100% oxygen is associated with increased morbidity and mortality related to hyperoxemia; thus, current resuscitation guidelines advise starting the resuscitation of term infants with air. Clinical and experimental studies have shown a delay in the initiation of the respiratory effort in patients receiving high supplementary oxygen. The optimal fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) at which to start resuscitation of preterm infants remains unknown. Small studies on  $FiO_2$  for the resuscitation of preterm infants have compared  $FiO_2$  of 0,21 vs. 1. In those studies,  $FiO_2$  was increased in the low-oxygen groups according to oxygen saturation ( $SpO_2$ ) targets, suggesting that starting resuscitation of preterm infants with room air might provide insufficient oxygen.  $FiO_2$  was decreased in the high-oxygen groups based on the  $SpO_2$  targets. Thus, we aimed to assess the safety and efficacy of starting the resuscitation of preterm infants with an intermediate  $FiO_2$ . We hypothesized that starting the resuscitation of preterm infants (GA <30 weeks) with an initial  $FiO_2$  of 0,3 would decrease the intubation rate at delivery room compared with an initial  $FiO_2$  of 0,6.

Objective: To test the hypothesis that an initial FiO<sub>2</sub> of 0,3 during resuscitation of preterm infants results in less oxidative stress and is associated with improved clinical outcomes compared with a FiO<sub>2</sub> of 0,6.

Study design: Double blind randomized trial. Preterm infants of gestational age <30 weeks (n = 60) were randomized to start resuscitation with either 30% oxygen (low-oxygen group) or 60% oxygen (high-oxygen group), after which the FiO<sub>2</sub> was adjusted based on oxygen saturation values. Comprehensive monitoring system intended to collect real-time vital signs of newborns, as well as the concentrations of oxygen administered during resuscitation was used. The primary outcome was intubation in the delivery room. Secondary outcomes included major neonatal illnesses and blood and urine markers of oxidative stress.

Results: The intubation rate was not significantly different between the low-oxygen and high-oxygen groups (32,4% vs 20%; p = NS). An initial FiO<sub>2</sub> increase in all patients but two (94.2%) was needed in the low-oxygen group. The FiO<sub>2</sub> in both groups was adjusted to a mean of 0,4 by 5 minutes in the low-oxygen group and by 7 minutes in the

high-oxygen group. No differences in other secondary outcomes or markers of oxidative stress were noted between groups.

Conclusion: Initial supplementation of preterm infants with 0,3 oxygen during the fetal-to-neonatal transition is as safe as 0,6 oxygen, with no differences in oxidative stress markers or intubation rate. The need of  $\text{FiO}_2$  increment in the low-oxygen group does consider that higher initial concentrations can lead to earlier achievement of the physiological targeted saturations.

## RESUMEN

Antecedentes: La reanimación de recién nacidos con 100% de oxígeno se asocia con aumento de la morbilidad y la mortalidad relacionada con hiperoxemia; por lo tanto, las guías de reanimación actuales aconsejan iniciar la reanimación de recién nacidos a término con aire ambiente. Los estudios clínicos y experimentales han mostrado un retraso en el inicio del esfuerzo respiratorio en pacientes que reciben altas concentraciones de oxígeno suplementario. La fracción óptima de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) a la cual comenzar la reanimación de recién nacidos prematuros sigue siendo desconocida. Se han publicado estudios pequeños comparando  $FiO_2$  de 0,21 vs 1 en la reanimación de recién nacidos prematuros. Entre sus resultados cabe destacar que se precisó aumentar la  $FiO_2$  en los grupos de bajo oxígeno para alcanzar una saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) objetivo, lo que sugiere que la reanimación inicial de recién nacidos prematuros con aire ambiente podría resultar insuficiente. Asimismo, la  $FiO_2$  se redujo en los grupos de alto oxígeno en base a los objetivos de  $SpO_2$ . Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de iniciar la reanimación de recién nacidos prematuros con una  $FiO_2$  intermedia. La hipótesis de trabajo es que comenzar la reanimación de



recién nacidos prematuros (EG <30 semanas) con una  $\text{FiO}_2$  inicial de 0,3 disminuiría la tasa de intubación en la sala de partos en comparación con una  $\text{FiO}_2$  inicial de 0,6.

Objetivo: Comprobar la hipótesis de que una  $\text{FiO}_2$  de 0,3 durante la reanimación de recién nacidos prematuros se traduce en menos estrés oxidativo y se asocia con mejores resultados clínicos en comparación con una  $\text{FiO}_2$  de 0,6.

Diseño del estudio: Ensayo aleatorio doble ciego. Los recién nacidos prematuros de edad gestacional <30 semanas ( $n = 60$ ) fueron asignados al azar a comenzar la reanimación con 30% de oxígeno (grupo de bajo oxígeno) o con 60% de oxígeno (grupo de alto oxígeno), después de lo cual la  $\text{FiO}_2$  se ajustó en función de los valores de saturación de oxígeno. Se utilizó un sistema de monitorización integral destinado a recoger en tiempo real los signos vitales de los recién nacidos, así como las concentraciones de oxígeno administradas durante la reanimación. La variable principal fue la tasa de intubación en la sala de partos. Los resultados secundarios incluyeron las principales enfermedades neonatales y marcadores de estrés oxidativo en sangre y orina.

Resultados: La tasa de intubación no fue significativamente diferente entre los grupos de alto oxígeno y de bajo oxígeno (32,4% vs 20%,  $p = \text{NS}$ ). Se precisó un aumento inicial de la  $\text{FiO}_2$  en todos los pacientes, excepto en dos (94,2%) en el grupo de bajo oxígeno. La  $\text{FiO}_2$  en ambos grupos se ajustó a una media de 0,4 alrededor de los 5 minutos en el grupo de bajo oxígeno y en torno a los 7 minutos en el grupo de alto oxígeno. No se observaron diferencias significativas en el resto de objetivos secundarios ni en los marcadores de estrés oxidativo entre ambos grupos.

Conclusiones: El inicio de la reanimación en recién nacidos prematuros con una  $\text{FiO}_2$  de 0,3 es tan seguro como 0,6 de oxígeno, en términos de tasa de intubación y en marcadores de estrés oxidativo. La necesidad de incremento de la  $\text{FiO}_2$  en el grupo de bajo oxígeno hace necesario considerar que concentraciones iniciales más altas pueden conducir al logro más precoz de las saturaciones fisiológicas consideradas como objetivo.

# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

La cuestión de la utilización de oxígeno suplementario en el ámbito de la Neonatología es, después de más de 80 años de su uso generalizado en recién nacidos, un reto científico pendiente de resolución. Y es que, a pesar de que el oxígeno es probablemente el fármaco más prescrito en la etapa neonatal, todavía se desconoce cuáles son las concentraciones óptimas para cada paciente en cada momento de su evolución.

Posiblemente uno de los momentos más críticos en la vida de un recién nacido es el momento de su nacimiento, donde el oxígeno se utiliza como tratamiento de las situaciones de asfixia perinatal, entendida como el fallo en el inicio y mantenimiento de la respiración espontánea tras el parto. La asfixia perinatal es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal a nivel mundial. Se calcula que aproximadamente entre 4 y 7 millones de recién nacidos sufren algún grado de asfixia en los primeros minutos tras el nacimiento cada año, y a pesar de las maniobras de reanimación aplicadas, cerca de 1 millón de ellos muere por esta causa(1). De entre los supervivientes, un porcentaje no desdeñable sufre secuelas a corto y largo plazo secundarias al daño en diferentes

órganos y sistemas producido por la falta de un aporte correcto de oxígeno a los tejidos. Cabe destacar el daño renal y miocárdico que puede comprometer la vida del paciente en la fase aguda de la asfixia y el daño a nivel del sistema nervioso central (SNC), que puede afectar al desarrollo neurológico posterior, incluyendo la aparición de diplejías y tetraplejías espásticas y en el peor de los casos diferentes grados de parálisis cerebral infantil.

A pesar de la continua mejora de la atención obstétrica prenatal y perinatal, en los países desarrollados hasta un 15% de los recién nacidos todavía requiere algún tipo de maniobra activa de reanimación tras el parto. En la mayoría de las ocasiones las actuaciones se centran en la ayuda al establecimiento de una respiración eficaz mediante de algún tipo de soporte respiratorio, que permita un adecuado intercambio gaseoso y con ello un aporte tisular de oxígeno correcto.

De todos los pacientes susceptibles de precisar soporte, son los recién nacidos prematuros (RNPT) los que, por sus particularidades, precisan con mayor frecuencia maniobras de estabilización tras el parto. Progresivamente se ha producido un aumento exponencial del nacimiento de RNPT a nivel mundial, con un porcentaje que oscila

entre el 5% y el 18% de los recién nacidos en función de los países, lo que supone hasta 15 millones de niños prematuros al año(2). Estos pacientes tan vulnerables son los que pueden verse más afectados por las alteraciones de la transición fetal-neonatal y por tanto, los que más se benefician de un manejo exquisito desde el mismo momento de su nacimiento.

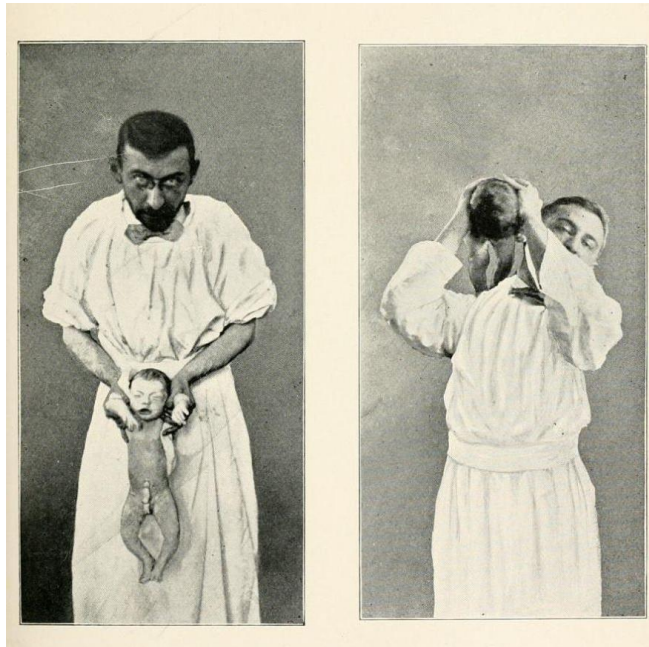
### **1.1. Antecedentes históricos de la reanimación neonatal**

La reanimación del recién nacido en el período perinatal inmediato ha evolucionado relativamente poco en los últimos cincuenta años. Teniendo en cuenta que la subespecialidad de Neonatología dentro de la pediatría se consolidó a finales del siglo XX, los mayores avances científico-tecnológicos en estos años se han realizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En cambio la atención en las salas de partos, durante los primeros minutos de vida se ha considerado hasta ahora poco trascendente y ha ido por detrás de las mejoras en el resto de los cuidados de este tipo de pacientes.

Los inicios de las maniobras de reanimación del recién nacido se remontan a los siglos XVIII y XIX. En esta época se consideraba un

neonato asfíctico a todo aquel que no iniciaba la respiración espontánea inmediatamente tras el parto. En ese caso se aplicaban diversas maniobras cuyo objetivo era inducir el inicio de la respiración espontánea, extrapoladas de aquellas realizadas en adultos con síndromes asfícticos agudos de otros orígenes, fundamentalmente por ahogamiento. Estos procedimientos incluían básicamente diferentes estímulos bruscos, como la inmersión en agua fría o caliente, la fricción vigorosa en distintas partes del cuerpo, el electroshock o procedimientos dolorosos como la dilatación anal. Un ejemplo claro de estos métodos es la técnica de Schultze, que consistía en sujetar al recién nacido por los hombros y voltearlo por encima de los hombros del reanimador haciendo que se plegara sobre su abdomen para voltearlo hacia abajo otra vez(3) (Figura 1).





*Figura 1: Método de respiración artificial de Schultze*

*Tomada del "Text-Book on Practical Obstetrics. Egbert H. Grandin and George W. Jarman, 1897"*

Si este tipo de maniobras no surtía efecto y no se iniciaba la respiración espontánea en el paciente, el siguiente paso era la aplicación de procedimientos encaminados a promover el inflado y desinflado pulmonar. Entre otras técnicas sin base científica demostrada, se extrapoló al recién nacido la respiración boca-boca que se realizaba en adultos.

A comienzos del siglo XX se desarrollaron los principios sólidos que dirigen la evaluación y procedimientos de reanimación en el

paritorio que se han perpetuado hasta nuestro tiempo. Éstos incluyen la monitorización de las funciones vitales, la estabilización de la vía aérea y el soporte ventilatorio.

Bajo estas premisas, en 1943 el anestesista americano Joseph Kreiselman fue pionero en idear un dispositivo capaz de proporcionar al recién nacido calor, succión y soporte respiratorio con presión positiva intermitente y oxígeno suplementario(4).

Sin embargo, estas maniobras fueron implementadas sin la existencia de investigaciones científicas serias que avalaran su eficacia, de forma que las publicaciones en la década de 1960 revelan un amplio desacuerdo en la comunidad científica de la época con respecto a la reanimación neonatal, así como la coexistencia de diferentes métodos de reanimación para el recién nacido.

Con el desarrollo de la investigación clínica y su aplicación en este campo, se ha puesto en duda la eficacia de algunas de estas maniobras e incluso su potencial efecto negativo. Este es el caso del oxígeno suplementario administrado durante la reanimación, que es el tema que nos ocupa en este trabajo.

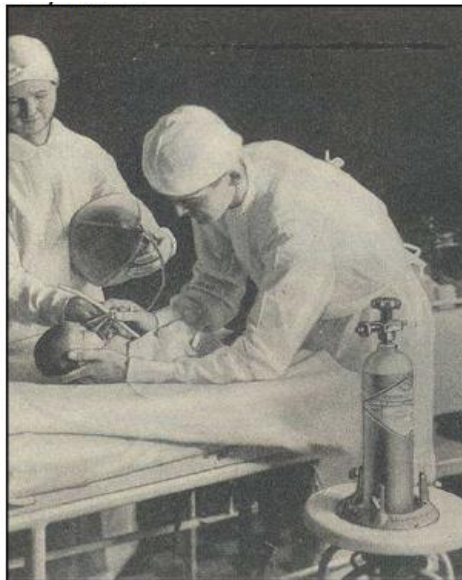
## 1.2. Antecedentes históricos de la reanimación con oxígeno

El descubrimiento del oxígeno se atribuye a Joseph Priestley en 1772, quien comprobó que al calentar óxido de mercurio al calor del sol en una vasija se liberaba un gas, que resultó ser oxígeno. Demostró que, en una atmósfera rica en este gas, una llama era capaz de brillar más intensamente y que los ratones que lo respiraban vivían durante más tiempo que en una atmósfera con aire ordinario, por lo que lo llamó "aire vital". Hasta donde se sabe, él mismo fue la primera persona que inhaló aire con una concentración de oxígeno superior a la atmosférica. Sin embargo, fue el químico francés Antoine Laurent Lavoisier el que probó que el oxígeno era un constituyente del aire que respiramos y el que lo bautizó con el nombre de "oxígeno". La primera utilización terapéutica del mismo se atribuye al médico francés François Chaussier, quien lo aplicó en 1780 a pacientes disneicos y a recién nacidos cianóticos, en los que observó una mejoría en su color y patrón respiratorio.

A raíz de estos descubrimientos, el oxígeno fue usado como tratamiento para múltiples patologías respiratorias en adultos y recién nacidos. Alrededor de 1890, el pediatra estadounidense Thomas Morgan Rotch comenzó a emplear el oxígeno como estimulante

respiratorio en el RNPT y a partir de este momento se generalizó su uso acompañando a cualquier otra maniobra de reanimación.

En 1928, a raíz de sus investigaciones en relación a la asfixia en pacientes adultos intoxicados por monóxido de carbono, el fisiólogo americano Yandell Henderson publicó en JAMA su “método inhalatorio” para la reanimación del recién nacido asfíctico. Bajo la premisa de que el dióxido de carbono era el mayor estimulante del centro respiratorio, recomendó la administración de una mezcla de gases a través de mascarilla facial compuesta por dióxido de carbono y oxígeno(5) (Figura 2).

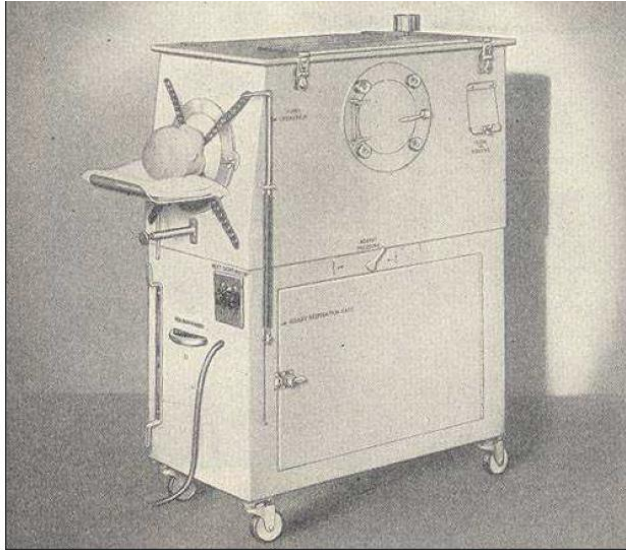


*Figura 2: Método inhalatorio de Henderson*

*Tomada de “Adventures in Respiration”  
Henderson (1938).*

Esta teoría fue refutada poco después por los clínicos Kane y Kreiselman, que, realizando análisis directo en la sangre de cordón umbilical, objetivaron que el dióxido de carbono estaba consistentemente elevado en todos los pacientes con asfixia neonatal y que esta elevación era directamente proporcional al grado de asfixia. Por tanto, concluyeron que el uso de este tipo de mezcla de gases durante la reanimación estaba contraindicado y propusieron la inhalación de oxígeno puro como alternativa terapéutica(6).

En la misma línea, en 1932, el ginecólogo americano Nicholson Eastman concluyó que, dado que el contenido de oxígeno en sangre de recién nacidos con asfixia se encontraba disminuido, la prioridad durante la reanimación era hacer llegar oxígeno a la circulación sistémica, mediante maniobras de respiración artificial manual, boca-a-boca o mediante el uso de aparataje expresamente diseñado a tal efecto, como el ventilador a presión negativa de Drinker que se había utilizado ampliamente en la epidemia de poliomielitis durante estos años(7) (Figura 3).

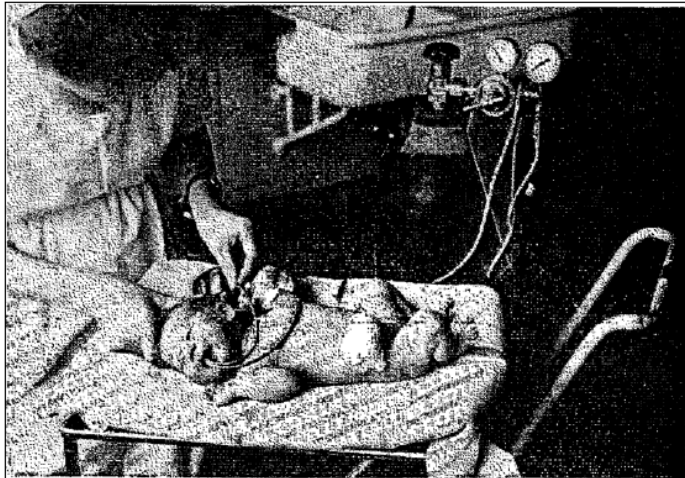


*Figura 3: Ventilador a presión negativa de Drinker*

*Tomada de "The Art of Resuscitation", Flagg (1944).*

En 1934 se popularizó la administración de oxígeno intragástrico gracias a Avro Ylppö. Este pediatra finlandés propuso este tratamiento en base a la respiración intestinal hallada en ciertas especies de peces, y la usó para tratar la apnea de la prematuridad con relativo éxito(8). El procedimiento consistía en introducir un catéter orogástrico en el paciente y administrar oxígeno al 100%, con lo que conseguía una rápida mejoría del color de los recién nacidos (Figura 4). Esta técnica se popularizó en América y Europa convirtiéndose prácticamente en un estándar de tratamiento del paciente asfíctico en

los años 50, como se puede comprobar en los libros de texto del momento(9).



*Figura 4: Administración de oxígeno intragástrico*

*Tomada de "Gastro-intestinal administration of oxygen for asphyxia in the newborn". 1950.*

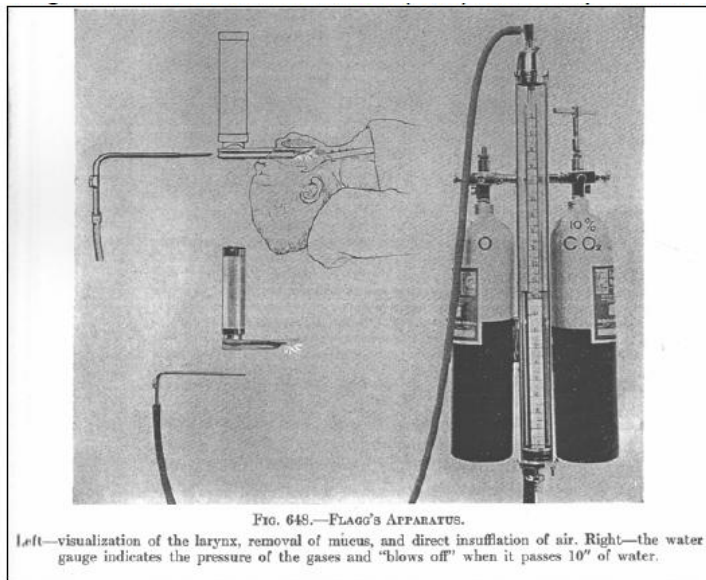
Sin embargo, con el auge progresivo de las publicaciones sobre fisiología fetal y neonatal y la adopción progresiva de la evidencia científica para validar las terapéuticas aplicadas a los pacientes, el uso del oxígeno intragástrico fue abandonándose.

Otras técnicas de reanimación fueron ganando popularidad y fueron apoyadas por las primeras sociedades científicas y grupos de trabajo neonatales. El fisiólogo británico Joseph Barcroft publicó en 1942 un artículo en Lancet en relación a la manera óptima de reanimar

a los recién nacidos asfícticos. De sus estudios experimentales con ovejas y sus observaciones en recién nacidos concluyó que el uso de una fuente de oxígeno mezclada con nitrógeno aplicada en la nariz y la boca era la forma idónea de reanimación(10).

Un paso más fue la incorporación de la intubación endotraqueal en el manejo de estos pacientes. Pocos años antes se había desarrollado en Philadelphia el procedimiento de intubación para la reanimación de adultos y se había aplicado en algunos recién nacidos con la intención de administrar directamente al pulmón la mezcla de gases (Figura 5). Se concluyó que éste era el método ideal para la reanimación de pacientes con asfixia severa que no presentaban respiración espontánea y por tanto la tráquea se encontraba colapsada. La única forma de que la mezcla de gases deseada llegara al pulmón, evitando la fuga del gas hacia el esófago, era mediante la intubación traqueal(11).





*Figura 5: Método de intubación de Flagg*

*Tomada de "The Principles and Practice of Obstetrics", DeLee & Grennhill (1943)*

En ese mismo inicio de los años 1940, JD Russ y Robert Strong, dos pediatras de Louisiana (Estados Unidos), revisaron la reanimación proporcionada a 196 recién nacidos y consensuaron el que consideraban mejor procedimiento a seguir según el grado de asfixia. Este protocolo se ha extendido prácticamente sin cambios hasta nuestro tiempo. El primer paso rutinario consistía en proporcionar calor al recién nacido, estimularlo para ayudar al inicio de la respiración y aspirar la vía aérea para liberarla de cualquier tipo de

obstrucción. En el caso de que estas maniobras no fueran suficientes, el siguiente paso era la intubación y ventilación con presión positiva administrando una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono(12).

Sin embargo, la destreza necesaria para llevar a cabo una intubación endotraqueal con éxito hizo que de forma contemporánea se diseñaran otros dispositivos para hacer llegar el oxígeno al pulmón que fueran más sencillos y no precisaran habilidades específicas. Destacan en estos años el uso de la mascarilla facial y la cámara hiperbárica, desarrollada por el pediatra James Holmes Hutchison en Glasgow (Escocia) en 1963. Hutchison creía que la enorme concentración de oxígeno alcanzada dentro de la cámara generaba un gradiente de difusión de oxígeno entre el niño y su entorno que producía la difusión del gas a través de la piel y de las vías respiratorias superiores hacia el torrente sanguíneo. Así, se estableció su uso cuando el paciente no respondía a pesar de la apertura de la vía aérea y la administración de oxígeno mediante mascarilla, consiguiendo cierto éxito(13).

Sin embargo, en los resultados en los ensayos clínicos que se realizaron posteriormente, se evidenció que la cámara hiperbárica sólo resultaba eficaz en aquellos pacientes en apnea primara que

presentaban algún tipo de respiración espontánea, mientras que en aquellos con apnea secundaria no se conseguía mejorar la oxigenación, por lo que también cayó en desuso.

Finalmente, en 1987 la Academia Americana de Pediatría publicó el primer manual en el que se recogía el consenso de expertos sobre lo que era una “práctica aceptada” en reanimación neonatal tanto para el recién nacido a término (RNT) como para el RNPT, incluyendo en ella el soporte ventilatorio con mascarilla o intubación acompañado de oxígeno suplementario al 100%.

Como se deduce de todo lo escrito anteriormente, el debate durante varias décadas se centró en cuál era el método ideal para hacer llegar el oxígeno suplementario al torrente sanguíneo, sin cuestionarse en ningún momento ni la eficacia ni los posibles efectos secundarios de este tratamiento.

## **2. TOXICIDAD POR OXÍGENO**

Que el oxígeno tenía propiedades tóxicas ya fue postulado por Priestley en el mismo momento de su descubrimiento, pero no fue hasta 100 años después cuando se demostraron sus posibles efectos dañinos en los seres vivos. A pesar de sus propiedades medicinales ya

establecidas, en 1878 Paul Bert documenta por primera vez el efecto tóxico del oxígeno en el cerebro, manifestado por la aparición de crisis convulsivas en alondras con una exposición a más de tres atmósferas. De la misma forma, J. Lorrain Smith en 1899, al tratar de replicar el efecto Bert, obtiene una neumonía fatal en ratas expuestas a oxígeno al 73% durante cuatro días. Las causas de las propiedades tóxicas del oxígeno no fueron conocidas hasta la publicación por Gershman y colaboradores en 1954 de la “Teoría de los Radicales libres del oxígeno” (14), la cual postulaba que los efectos nocivos del oxígeno se deben a la presencia de formas parcialmente reducidas del mismo, altamente reactivas.

Para ese momento, el uso cotidiano de la oxigenoterapia en el recién nacido se había generalizado en todos los países industrializados y el tratamiento habitual de los neonatos con patología respiratoria consistía en administrar oxígeno suplementario a concentraciones altas en las incubadoras durante días. Muy pronto los primeros efectos negativos del tratamiento con oxígeno comenzaron a ser evidentes para la comunidad científica.

En febrero de 1941, el Dr. Stewart Clifford, pediatra de Boston, y el Dr. Paul Chandler, oftalmólogo, detectaron una serie de casos de

RNPT con déficits visuales graves(15). Estos casos fueron los precursores de una auténtica epidemia de ceguera, con 117 casos entre 1942 y 1945 en dicha ciudad. A comienzos de la década de 1950 se descubrió la relación entre la oxigenoterapia y la retinopatía del prematuro (ROP) y en 1953 se identificaron 10.000 niños ciegos en todo el mundo, la mayor parte de ellos en Estados Unidos, donde el uso mayoritario de incubadoras había favorecido la administración indiscriminada de oxígeno. Consecuentemente se decidió limitar la concentración de oxígeno utilizada en los RNPT como tratamiento de sus problemas respiratorios. De esta forma, en la siguiente década se puso de manifiesto una reducción significativa de la ROP, pero desgraciadamente vino acompañada de un aumento no esperado de la morbilidad a expensas de alteraciones del neurodesarrollo asociadas a la hipoxemia (diplejías espásticas) y, mucho más importante, de la mortalidad neonatal(16).

Abierto el debate y con la evolución de los métodos utilizados para monitorizar tanto la cantidad de oxígeno administrada como el estado de oxigenación del paciente en las décadas de los 1970 y 1980, se llegó al consenso de que era mucho más relevante la cantidad de oxígeno que llegaba a los tejidos que la fracción inspiratoria de

oxígeno ( $FiO_2$ ) que se administraba a los pacientes. De este modo se establecieron los límites de seguridad en los que se debía mantener la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría ( $SpO_2$ ), como reflejo de la cantidad de oxígeno en sangre en RNT y RNPT para evitar tanto la situación de hipoxemia como la hiperoxemia(17).

Sin embargo, mientras las UCIN se equipaban con mezcladores de oxígeno, pulsioxímetros y medidores transcutáneos de gases, las recomendaciones sobre la  $FiO_2$  a utilizar durante la reanimación en paritorio se mantuvieron en el 1 (18), y la sala de partos quedaba desprovista de aparataje que pudiera monitorizar los estados de hipoxemia e hiperoxemia.

### **2.1. Estrés oxidativo**

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son moléculas altamente reactivas precursoras de los radicales libres, que se forman de manera natural como subproducto del metabolismo del oxígeno. Incluyen, entre otros, el radical hidroxilo, el anión superóxido y el óxido de nitrógeno. En condiciones normales, existe un sistema antioxidante natural que mantiene un equilibrio adecuado entre la producción y el metabolismo de los ROS. Estas moléculas ejercen un efecto fisiológico

fundamental en relación al estado de óxido-reducción (redox) celular involucrado en la señalización celular y en el funcionalismo de múltiples proteínas. Sin embargo, en situación de hiperoxia, la producción de las ROS supera los mecanismos de inactivación y se producen numerosos daños moleculares dada su capacidad de modificar biomoléculas celulares como el Ácido Desoxirribonucleico (ADN), proteínas y lípidos(19).

El glutatión es el antioxidante no enzimático más importante, especialmente a nivel citosólico. Se trata de un tripéptido formado por glutamina, L-cisteína y glicina. La peculiaridad del glutatión es que dos moléculas de su forma reducida (GSH) se pueden unir por puentes disulfuro y formar glutatión oxidado (GSSG) en presencia de glutatión peroxidasa (GPx), siendo capaces de ceder 2 electrones a un radical libre para convertirlo en una molécula estable. El GSSG se regenera por acción de la glutatión reductasa de nuevo en su forma reducida. El cociente GSH/GSSG (junto con el de otros tioles divalentes) confiere el estado de óxido-reducción a la célula y por lo tanto su potencial de transmembrana, imprescindible para el desarrollo, maduración y división celular. Un aumento de la concentración de GSSG se asocia con un estado pro-oxidante. En estas circunstancias, los cambios en el

estado redox de la célula pueden alterar las señales de transducción, la síntesis de ARN y ADN, la síntesis proteica, la activación enzimática e incluso el ciclo celular(19).

## **2.2. Toxicidad pulmonar por oxígeno**

La displasia broncopulmonar (DBP) es una condición fibrótica inflamatoria producida como consecuencia de diferentes factores lesivos que afectan al pulmón neonatal durante sus primeras semanas de vida. El proceso de la inflamación en el pulmón inmaduro es una respuesta del huésped a insultos varios perjudiciales tales como los efectos de la ventilación mecánica (volutrauma, barotrauma, atelectotrauma y biotrauma), las infecciones sistémicas o localizadas y en el caso que nos ocupa, la toxicidad por oxígeno. Se cree que la exposición a altas concentraciones de oxígeno desempeña un papel importante en la patogénesis de la lesión pulmonar, a través de los daños causados por las ROS o por los radicales libres de oxígeno(20). Como ya hemos visto anteriormente, las ROS pueden dañar los lípidos, hidratos de carbono y proteínas, causando disfunción enzimática y la pérdida de integridad de las membranas celulares provocando una disfunción celular. Las ROS también han demostrado producir daño en



el material genético y son conocidos para activar, ente otros, el factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa$ B) responsable de promover la expresión de genes que codifican para la producción de citoquinas involucradas en el desarrollo de la cascada inflamatoria(21).

Cuando se inicia una lesión tisular pulmonar (sea cual sea su origen, como por ejemplo debida a la agresión química de grandes cantidades de oxígeno suplementario como en el caso que nos ocupa) se desencadena con ella una reacción inflamatoria que tiene como objetivo reparar la zona dañada. Se produce así una migración inicial de neutrófilos y posteriormente una invasión de macrófagos que, entre otras funciones, se encargan de la producción de fibronectina. Cuando la agresión es suficientemente importante el acúmulo de fibronectina a medio o largo plazo acaba provocando fibrosis pulmonar, hallazgo característico en la anatomía patológica de los pulmones afectados de DBP.

La patogénesis de la DBP es multifactorial. Además de su relación con la exposición al oxígeno existen otros factores influyentes como la susceptibilidad genética individual, la prematuridad en si misma (es decir, la detención del desarrollo pulmonar normal), la

aplicación de presión positiva en la vía aérea y la presencia de infecciones. El factor común de todas estas situaciones es que logran activar la cascada de la inflamación(22) (Figura 6).

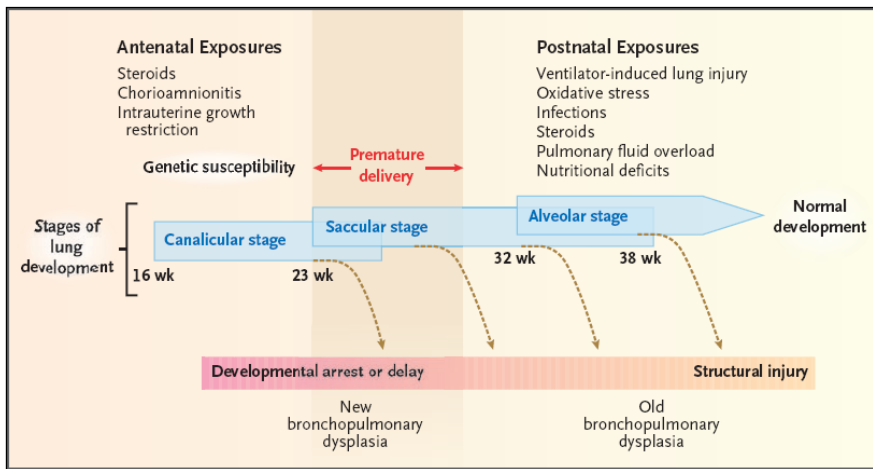


Figura 6: Desarrollo de la DBP en el prematuro (Baraldi 2007)

El papel del oxígeno en el desarrollo de la displasia ha sido ampliamente estudiado. Inicialmente se comprobó cómo los hallazgos histológicos que se obtienen al inducir daño pulmonar con altas concentraciones de oxígeno de forma experimental son similares a los que existen en la DBP. Los hallazgos típicos son lesión de células endoteliales y epiteliales, hipertrofia del músculo liso a nivel bronquial, fibrosis intersticial y simplificación de la estructura acinar con disminución en el número total y la superficie alveolar(23).

### 2.3. Oxígeno durante la reanimación

En 1954, en el congreso anual de la Academia Americana de Pediatría se debatió por primera vez el peligro potencial de la administración de oxígeno suplementario durante la reanimación(24). Se puso de manifiesto cómo, a pesar del tiempo recortado que suponen las maniobras de reanimación, los efectos perjudiciales de un exceso de aporte tisular de oxígeno podrían llegar a ser tan importantes como durante el resto del ingreso hospitalario. Además, se remarcó el estado de mayor vulnerabilidad y de los rápidos cambios fisiológicos en los primeros minutos de vida, que hacen este periodo particularmente susceptible a los estados tanto de hipoxemia como de hiperoxemia.

En 1958 se realizó el primer gran estudio en Inglaterra con la intención de cuantificar y especificar las causas de mortalidad neonatal. Entre otros resultados interesantes se objetivó cómo la mortalidad relativa al parto prematuro era relativamente alta(25) y este hecho conllevó un aumento en el interés científico en este tipo de pacientes, y en sus particularidades.

Durante el final de los años 1950 y los inicios de los 60 se estableció la relación entre la asfixia neonatal y la parálisis cerebral.

Dada la importancia de las potenciales consecuencias de un aporte insuficiente o excesivo de oxígeno, el dilema sobre su uso se ha extendido hasta nuestros días.

### **3. FISIOPATOLOGÍA DE LA TRANSICIÓN FETAL-NEONATAL**

Sabemos que intraútero el feto se encuentra en un estado estable no fluctuante de relativa hipoxia con una presión parcial de oxígeno arterial ( $\text{PaO}_2$ ) entre 22-25mmHg (3kPa)(26) que corresponde a una saturación de hemoglobina de aproximadamente 43% (medido por pulsioximetría reflectante)(27). Estas cifras permiten un adecuado aporte tisular de oxígeno a los tejidos de un organismo que se encuentra en un estado de metabolismo basal reducido. Tras el nacimiento, con el inicio de la ventilación espontánea, la cantidad de oxígeno disponible aumenta rápidamente hasta que el recién nacido alcanza saturaciones en torno a 80-90% durante los primeros 10 minutos de vida(28). La transición de la vida fetal a la vida neonatal se caracteriza, por tanto, por una serie de cambios fisiológicos y metabólicos en los que destaca el aumento de la disponibilidad tisular de oxígeno. Este estado potencialmente pro-oxidante puede conducir a una situación de verdadero estrés oxidativo en el caso de

administrar en la reanimación cantidades innecesarias de oxígeno suplementario.

Recientemente se dispone de una creciente carga de evidencia proveniente de estudios experimentales en animales y estudios clínicos en recién nacidos que demuestra que los estados de hiperoxemia derivados de un exceso de aporte de oxígeno suplementario durante la reanimación generan dicha situación de estrés oxidativo y proinflamatoria y que pueden tener consecuencias graves en diferentes órganos y sistemas. Esta situación es tanto más grave en el caso de los recién nacidos prematuros dado que el sistema antioxidante fisiológico se desarrolla a partir del tercer trimestre de la gestación (23,29,30).

Por otra parte, estudios en recién nacidos a término asfícticos han demostrado que comenzar la reanimación con aire ambiente es tan efectivo como hacerlo con oxígeno al 100% en cuanto a criterios de reanimación y que, incluso, puede llegar a disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes. Con respecto a recién nacidos prematuros, existen sólo algunos estudios pequeños que apuntan en el mismo sentido(31).

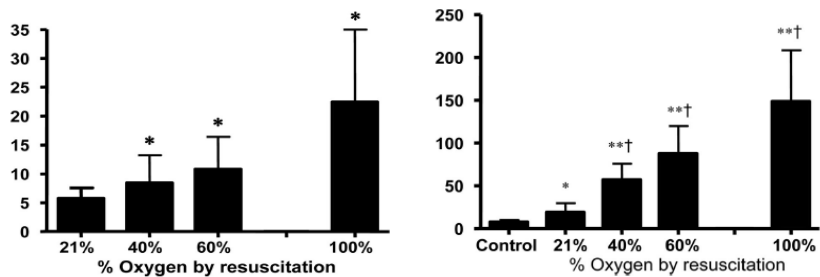
Por todo esto, las recomendaciones internacionales del año 2010 del “*International Liaison Committee on Resuscitation*” (ILCOR) modificaron la recomendación general anterior de iniciar la reanimación con oxígeno al 100% en todos los pacientes y consensuaron utilizar una  $FiO_2$  inicial del 0,21 en el recién nacido a término. No obstante, en el caso del RNPT la evidencia acumulada hasta ese momento no había permitido establecer una recomendación al respecto. En este consenso, se establecía que en los RNPT más maduros, entre las 32 y 37 semanas de edad gestacional (EG) no existía suficiente evidencia como para establecer una recomendación en cuanto a la suplementación de oxígeno, y no se hacía ninguna referencia formal a los prematuros <32 semanas (32). En este mismo año 2015, se ha publicado la actualización de esta guía con los últimos estudios publicados. En ella se realiza una recomendación en contra del uso de concentraciones altas (entre 65-100%) y se aboga por el uso de concentraciones iniciales bajas (21-30%) especificando que la calidad de la evidencia es moderada(33). En el momento actual, la práctica clínica habitual se ha modificado en las maternidades, pero cada centro, e incluso cada especialista, inicia la reanimación con diferente  $FiO_2$ .

## 4. EL DILEMA DEL USO DEL OXÍGENO SUPLEMENTARIO DURANTE LA REANIMACIÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA

### 4.1. Alteraciones bioquímicas inducidas por el oxígeno.

#### 4.1.1. *Estudios experimentales*

En 2007 Solberg et al evaluaron el efecto del uso de diferentes concentraciones de oxígeno durante la reanimación de cerdos recién nacidos sometidos a un modelo experimental de asfixia. Analizaron la excreción urinaria de un biomarcador de estrés oxidativo del ADN llamado 8-hidroxi-2´deoxiguanosina (8-oxodG), que se produce al resultar dañadas las bases de guanina por radicales hidroxilo(34). Se midió además la O-tirosina, isómero del aminoácido tirosina que se forma por la reacción de la fenilalanina y el radical hidroxilo, como marcador de daño sobre las proteínas producido por el aumento de estos radicales libres. En sus resultados observaron un aumento exponencial de la excreción de estas sustancias en aquellos cerdos recién nacidos que tras un periodo de asfixia se reanimaban con mayores concentraciones de oxígeno(20) (Figura 7).



*Figura 7: Marcadores urinarios de estrés oxidativo*

Por otra parte, se ha demostrado que la exposición directa al oxígeno a través del soporte respiratorio es capaz de desencadenar una cascada inflamatoria a nivel local pulmonar activando mediadores humorales y quimioquinesis de los neutrófilos. Hui Deng et al realizaron un estudio en ratas recién nacidas que fueron expuestas a una  $FiO_2$  0,95 y las compararon con un grupo control que recibió 0,21. Observaron un aumento de la cantidad de neutrófilos, proteína inflamatoria de los macrófagos, citoquina inducida por neutrófilos y mieloperoxidasa en el lavado broncoalveolar de aquellas ratas sometidas a una situación de hiperoxia de forma directamente proporcional al tiempo de exposición(35) (Figura 8).



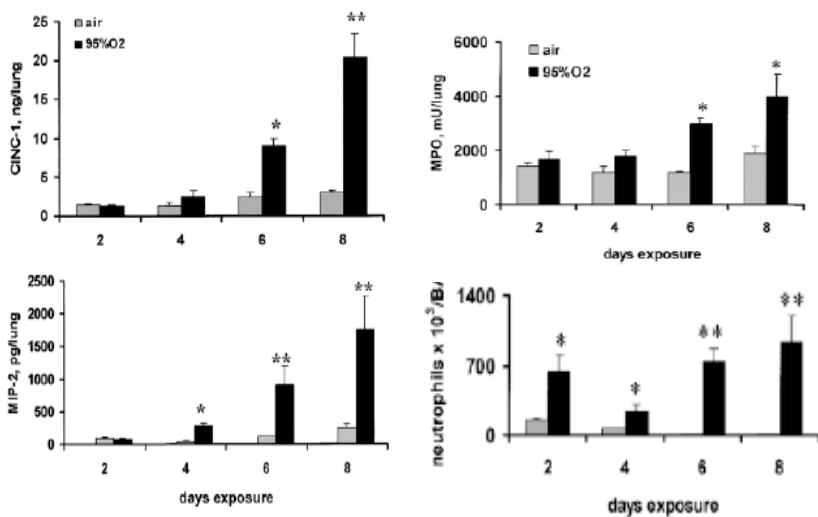


Figura 8: Marcadores inflamatorios en lavado broncoalveolar

En la misma línea de investigación, Rozycki et al observaron cómo los macrófagos alveolares de conejos prematuros expuestos a concentraciones de oxígeno del 95% producen mayor concentración de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 8 (IL-8) o la interleuquina IL-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), frente a aquellos expuestos a un 5% de oxígeno. Repitieron esta misma experiencia con conejos a término, y encontraron que no se producían diferencias significativas en cuanto a la producción de citoquinas entre los dos grupos(36) poniendo en evidencia las diferencias entre la capacidad antioxidante en función de la edad gestacional.

Finalmente, Escobar et al han publicado los resultados de un ensayo clínico realizado en ratones reanimados con  $\text{FiO}_2$  0,14 vs 0,21, demostrando una mayor cociente GSH/GSSG en tejido pulmonar y cerebral en el grupo experimental de hipoxemia como consecuencia de un menor estrés oxidativo generado en los primeros 7 días de vida(37).

#### *4.1.2. Estudios en RNT*

En 2001, Vento et al realizaron un ensayo clínico en RNT asfícticos en el que aleatorizaron 19 pacientes a recibir  $\text{FiO}_2$  0,21 durante la reanimación y 21 pacientes a recibir 100%. Demostraron que aquellos recién nacidos reanimados con menores concentraciones de oxígeno presentaban significativamente menores concentraciones plasmáticas de GSSG a las 72h de vida (63,9 $\mu\text{M}$  vs 94,2  $\mu\text{M}$ ,  $p<0,01$ ) así como una disminución en la superóxido-dismutasa (SOD), catalasa y glutatión-peroxidasa, todo ello sugestivo de una menor repercusión oxidativa(38). En la figura 9 se aprecia la evolución del cociente GSH/GSSG de ambos grupos comparado con un grupo control de neonatos sin asfixia, poniendo de manifiesto el mayor estrés oxidativo de los RNT reanimados con 100% de oxígeno (Figura 9).

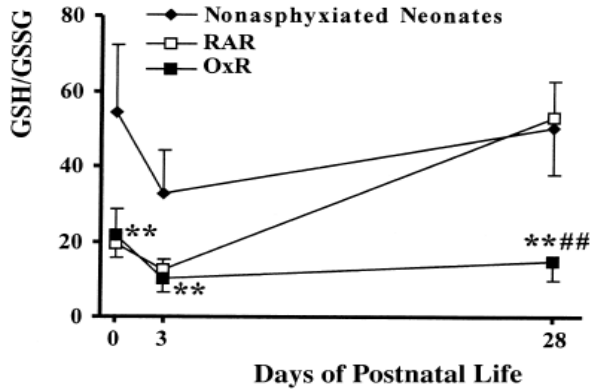


Figura 9: Cociente GSH/GSSG

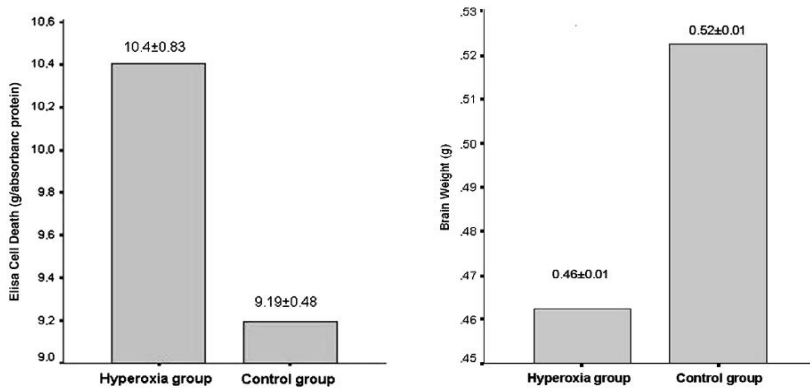
## 4.2. Alteraciones tisulares inducidas por el oxígeno

### 4.2.1. Estudios experimentales

Diversos estudios en distintos modelos experimentales han mostrado resultados contradictorios en cuanto a los efectos a nivel tisular cuando se realiza la reanimación con menores concentraciones de oxígeno suplementario.

En el estudio realizado por Yis et al en 2008 en ratas recién nacidas, se expuso a dos grupos de animales a concentraciones de oxígeno de 80% y 21% respectivamente con el objetivo de valorar el efecto del oxígeno en el cerebro en desarrollo. Demostraron que las concentraciones más altas desencadenaban una reacción apoptótica

neurodegenerativa que llevaba a la muerte celular y a la disminución de la masa cerebral del cerebro en desarrollo(39) (Figura 10).



*Figura 10: Efectos de la hiperoxemia en el SNC*

Sin embargo, en el trabajo publicado por Solas et al se analizaron los efectos de la reanimación con oxígeno al 21% vs. 100% en cerdos recién nacidos sometidos a un modelo experimental de hipoxia-isquemia. Encontraron que aquellos animales reanimados con 21% presentaban significativamente mayores niveles de aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato), menores presiones arteriales medias y mayor grado de hipoperfusión cerebral, sugerentes de un efecto negativo sobre el sistema nervioso central(40) (Figura 11).

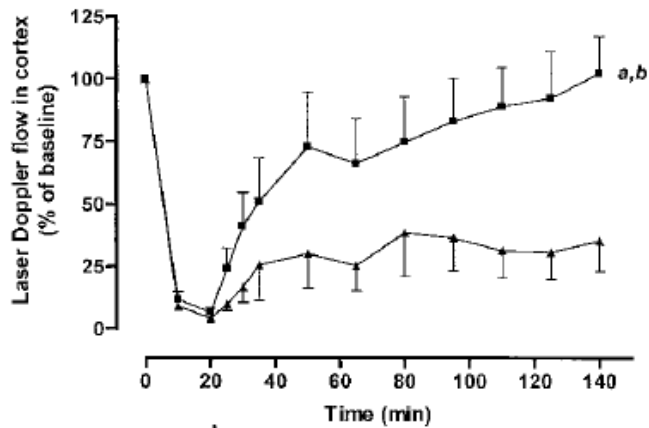
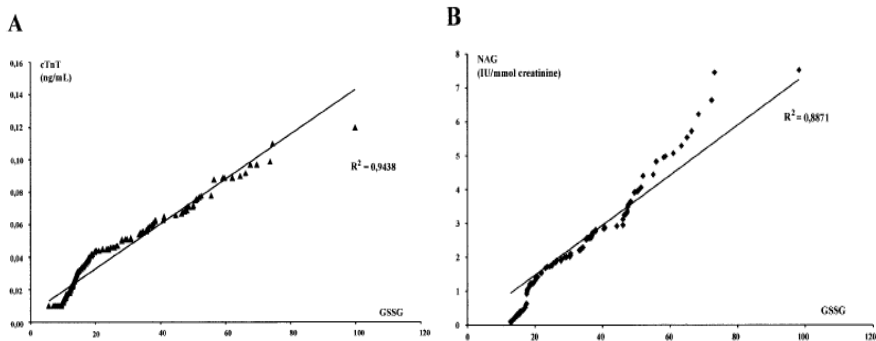


Figura 11: Efectos de la hipoxemia en la perfusión cerebral

#### 4.2.2. Estudios en RNT

Vento et al. en 2005, realizaron un nuevo ensayo clínico doble ciego, asignando dos grupos de recién nacidos con asfixia severa a ser reanimados con oxígeno al 100% *versus* 21%. Como en trabajos previos, encontraron un aumento de GSSG plasmática como marcador de estrés oxidativo en los pacientes reanimados con mayores cantidades de oxígeno; pero además, objetivaron una relación exponencial entre la concentración de GSSG y la excreción urinaria de N-acetil-glucosaminidasa como marcador de daño a nivel del túbulo renal, así como con la concentración plasmática de troponinas cardíacas, indicadoras de daño a nivel miocárdico. Todos estos

marcadores se encontraban aumentados a las 48h de vida en los recién nacidos reanimados con  $\text{FiO}_2$  1 (41) (Figura 12).



*Figura 12: Efectos tisulares de la hiperoxemia*

### 4.3. Alteraciones clínicas inducidas por el oxígeno.

Hasta el momento hemos visto la traducción biomolecular del estrés oxidativo, ya sea mediante la detección de marcadores relacionados con el efecto directo de las altas concentraciones de oxígeno y la producción de radicales libres o con la detección de productos derivados de daño tisular. Un paso más importante en la evaluación de la toxicidad producida por la hiperoxemia es la demostración de que esos cambios a nivel bioquímico comportan además cambios clínicos significativos.

#### 4.3.1. Estudios experimentales

Bookatz et al. en 2007 desarrollaron un modelo experimental en ratas recién nacidas reanimadas con diferentes concentraciones de oxígeno. Observaron que existe un retraso en el inicio de la actividad diafragmática en aquel grupo de animales reanimados con oxígeno al 100% comparado con aquellos reanimados con 21%, de forma que la duración de la reanimación en estos sujetos fue mayor. Este hecho parece deberse a una inhibición de los quimiorreceptores del sistema nervioso central (SNC) como consecuencia del estado de hiperoxia dando lugar a una respuesta respiratoria anómala(42) (Figura 13).

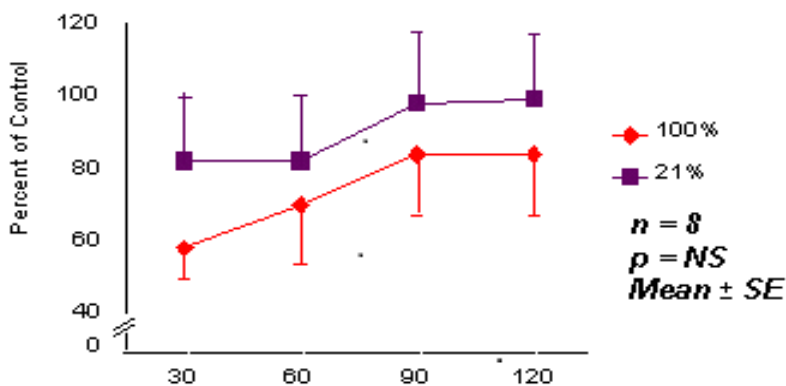


Figura 13: Efecto de la hiperoxemia sobre la actividad diafragmática

#### 4.3.2. Estudios en RNT

De forma concordante con los modelos experimentales, los estudios de Vento de 2001 y 2005 realizados con recién nacidos a término asfícticos también muestran cómo se alcanza un patrón de respiración espontánea eficaz más precozmente en aquellos sujetos reanimados con menores concentraciones de oxígeno(38,39,41). Consecuentemente, se observa cómo se consigue un tiempo de reanimación significativamente menor que en aquellos pacientes reanimados con oxígeno al 21% (Figura 14).

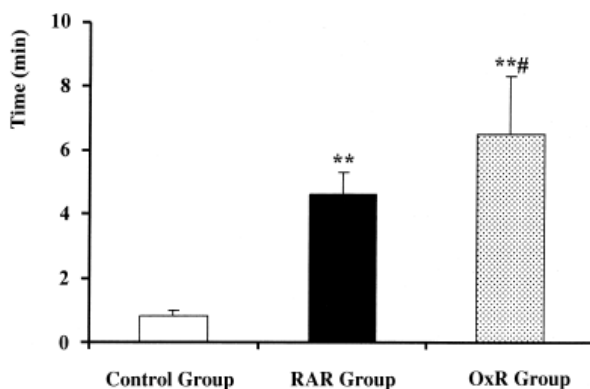


Figura 14: Retraso en el inicio de la respiración efectiva

Así mismo se aprecia cómo la recuperación más rápida del esfuerzo respiratorio se refleja en una mayor puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos. Estos mismos resultados se pusieron de



manifiesto en un estudio de cohortes realizado en Suecia a raíz del cambio de las guías nacionales de reanimación en 1997. Tras la revisión de la literatura disponible en ese momento, decidieron modificar la concentración de oxígeno suplementario recomendada en la reanimación de los RNT de 100% a 40%. Tras 6 años de aplicación del nuevo protocolo, compararon los resultados de dos centros que habían adoptado la nueva  $FiO_2$  con dos centros que todavía utilizaban  $FiO_2$  1. Encontraron que la puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida fue significativamente mayor en el grupo de baja  $FiO_2$  (43) (Figura 15).

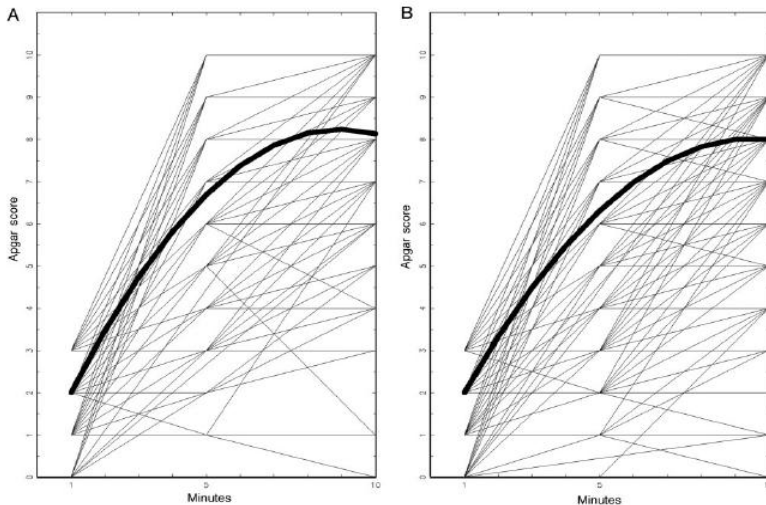


Figura 15: Apgar 5 minutos. A:  $FiO_2$  0,4, B:  $FiO_2$  1

Mucho más relevantes que los resultados directamente relacionados con la reanimación son los efectos a medio y largo plazo fruto del uso de concentraciones bajas de oxígeno durante la reanimación. En 2008 Davis et al. publicaron un metaanálisis de ensayos clínicos en el que se incluyeron 5 estudios aleatorizados y cuasi aleatorizados. En ellos se analizaban diferentes variables de resultado de recién nacidos reanimados con O<sub>2</sub> al 100% vs. 21%. En dicho metaanálisis se observó una disminución de la mortalidad en el periodo neonatal en aquellos recién nacidos reanimados con menores concentraciones de oxígeno (Figura 16). No se encontraron diferencias en la tasas de encefalopatía hipóxico-isquémica y no se pudo evaluar el efecto a largo plazo por falta de seguimiento de los pacientes en el diseño de los estudios(44).

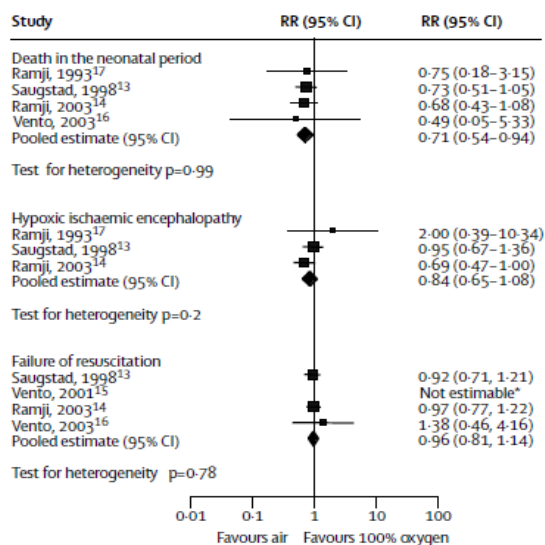


Figura 16: Metaanálisis de la mortalidad

#### 4.4. Evidencia científica en la reanimación en el RNPT

Dada la evidencia científica acumulada en RNT, posteriormente el foco se centró en el RNPT, que, como ya hemos visto anteriormente, es más susceptible de precisar soporte ventilatorio durante su transición fetal-neonatal y además es potencialmente más vulnerable a los efectos de la hiperoxemia.

Por una parte se sabe que cuanto más prematuro es el paciente, menos desarrollado está su sistema antioxidante y por tanto, peores pueden ser las consecuencias de los estados de hiperoxemia. Además, los recién nacidos prematuros son especialmente susceptibles de sufrir daño pulmonar debido no sólo a sus menores niveles de enzimas antioxidantes sino también a una menor concentración de factores que promueven la regeneración tisular a nivel pulmonar.

Por otra parte, se sabe que las características anatómicas y fisiológicas del RNPT lo hacen más susceptible de precisar alguna maniobra de reanimación en los primeros momentos tras el nacimiento a pesar de que no se encuentre en un estado de asfixia franca. Durante la transición fetal-neonatal en este grupo de

pacientes, con una inmadurez pulmonar y neurológica inversamente proporcional a su edad gestacional, con frecuencia se necesita de algún tipo de soporte para que este proceso se lleve a cabo correctamente, aunque sea sólo para el mantenimiento de una vía aérea permeable. Sin embargo, al igual que en el RNT, hasta el año 2005 las recomendaciones internacionales incluían el uso de una  $FiO_2$  de 1 acompañando al soporte ventilatorio, aumentando así el riesgo de recibir una concentración de oxígeno excesiva en este grupo de pacientes(45).

Por último, se sabe que el soporte ventilatorio con presión positiva pulmonar puede inducir daño tisular mecánico independientemente de la concentración de oxígeno utilizada(46). Esta lesión pulmonar inducida por la ventilación comienza ya desde el soporte respiratorio aplicado durante la reanimación, de manera que cuanto mayor es el tiempo de reanimación, mayor es la posibilidad de daño. Hipotéticamente, dado que el uso de menores concentraciones de oxígeno se relaciona con una recuperación respiratoria más rápida y con un menor tiempo de reanimación, podría conducir a recibir menos soporte ventilatorio en este grupo de pacientes, minimizando así el daño pulmonar global.

Groneck et al demostraron que, en prematuros con riesgo de displasia broncopulmonar (mayores necesidades de ventilación mecánica y mayores concentraciones de oxígeno), las concentraciones de IL-8, leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), y neutrófilos eran mayores que en aquellos prematuros sin dichos factores de riesgo(47) (Figura 17).

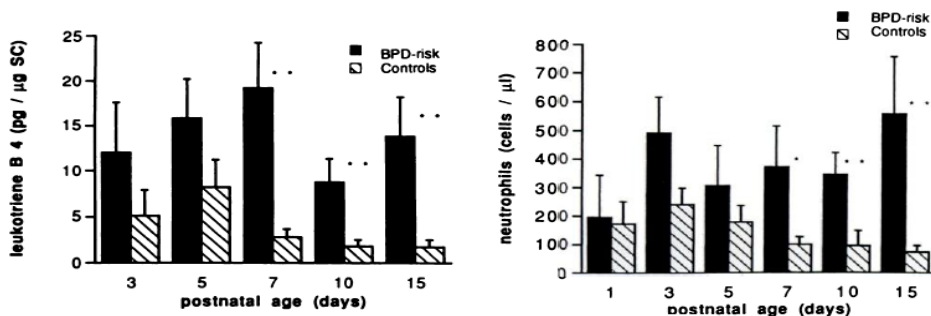


Figura 17: Marcadores inflamatorios en pacientes en riesgo de DBP

Como consecuencia de la exposición del pulmón del recién nacido prematuro a grandes concentraciones de oxígeno y debido a la inmadurez de su sistema antioxidante, se producen intermediarios reactivos de oxígeno que inducen la transcripción de promotores como el NF-κB implicados en la síntesis de citoquinas como la interleuquina 6 (IL-6), IL-8 y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα). Además otros factores como el volutrauma o las infecciones pueden activar el NF-κB. Una vez activado se transloca al núcleo donde se une

a la región del promotor de determinados genes que se han visto relacionados con el desarrollo de DBP.

Bourbia et al demostraron que los prematuros con concentraciones mayores de NF- $\kappa$ B en el lavado broncoalveolar presentaron mayor incidencia de DBP. La concentración de NF- $\kappa$ B se relacionó con la edad gestacional, siendo mayor cuanto más prematuro, y también con la cantidad de oxígeno recibida(48).

A este nivel sólo existe un ensayo clínico realizado en RNPT  $\leq$  31 semanas aleatorizados a recibir durante toda la reanimación oxígeno al 50% vs. 100%. En este trabajo no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de citocinas en el lavado broncoalveolar como marcador de daño pulmonar temprano(49).

#### **4.5. El dilema del uso del oxígeno en la reanimación del RNPT**

En 1993 Ramji S. y colaboradores publicaron el primer estudio clínico prospectivo “cuasi aleatorizado” realizado en recién nacidos asfícticos. Clasificaron a 84 pacientes con edad gestacional media de 38 semanas en dos grupos que iniciaron la reanimación con aire ambiente *versus* oxígeno al 100%. A pesar de las importantes deficiencias metodológicas del estudio, los resultados sugieren que la

utilización de aire ambiente es equivalente en eficacia al uso de oxígeno al 100% en lo que se refiere al mantenimiento de las constantes vitales, particularmente la frecuencia cardiaca (FC) como marcador de una reanimación efectiva, en los primeros minutos tras el nacimiento(50) (Figura 18).

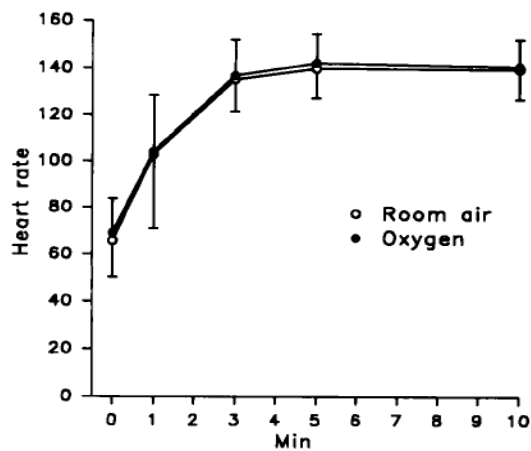


Figura 18: Registro de la FC con diferentes concentraciones de O<sub>2</sub>

Estos resultados dieron pie a la realización de estudios en población de RNPT. Escrig et al en 2008 publicaron los resultados de un ensayo piloto que incluía recién nacidos prematuros con edades de gestación <28 semanas y necesidad de reanimación. Los pacientes fueron aleatorizados a iniciar el soporte respiratorio con concentraciones bajas de oxígeno (30%) vs. altas (90%), ajustando

posteriormente la cantidad de oxígeno administrada a los niveles de SpO<sub>2</sub> medidos por pulsioximetría(31). Entre sus resultados destaca que no hay diferencias en el tiempo necesario para alcanzar saturaciones diana prefijadas (85% a los 10 minutos de vida) ni tampoco en la frecuencia cardiaca registrada o en las cifras de SpO<sub>2</sub> alcanzadas entre ambos grupos (Figura 19). Este estudio concluye por tanto que iniciando la reanimación con concentraciones más bajas se consigue una reanimación segura, minimizando así los posibles estados de hiperoxemia y sus consecuencias.

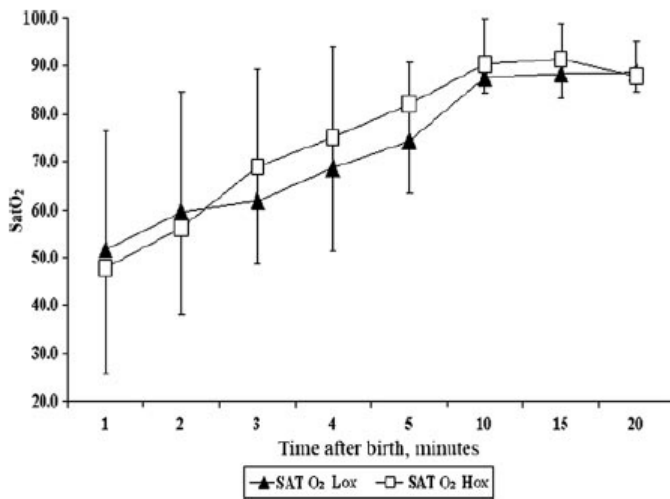


Figura 19: Registro de la SpO<sub>2</sub> con diferentes concentraciones de O<sub>2</sub>



Sin embargo, el mismo año 2008 Wang y colaboradores realizaron un estudio prospectivo aleatorizado de características similares, pero iniciando la reanimación con una  $FiO_2$  de 0,21. En él se incluyeron 18 RNPT en el grupo de  $FiO_2$  0,21 y 23 en el de 1. En sus resultados encontraron que todos los pacientes en el grupo de aire ambiente precisaron aumentar la cantidad de oxígeno suplementario a partir del minuto 3 de vida por incapacidad para alcanzar las  $SpO_2$  diana (Figura 20), y 6 (33%) pacientes se cruzaron directamente al 100% por bradicardia mantenida. Así, se demostró que existe una probabilidad altamente significativa de fracasar en un intento de alcanzar saturaciones prefijadas cuando se inicia la reanimación con una concentración de oxígeno del 21% en recién nacidos prematuros, por lo que los autores de este estudio desaconsejan comenzar con aire ambiente en este grupo de pacientes(51).

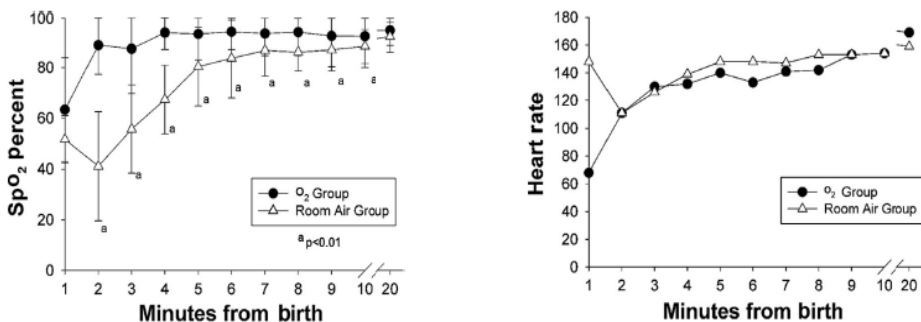


Figura 20: Registro de la  $SpO_2$  y FC durante la reanimación con  $FiO_2$  0,21

En la misma línea, Dawson J et al analizaron las consecuencias del cambio de protocolo de reanimación de los recién nacidos < 30 semanas de gestación de su centro hospitalario. Dada la modificación de las recomendaciones de las sociedades científicas en 2006 en cuanto al oxígeno inicial en recién nacidos a término, el Grupo Australiano de Reanimación modificó sus recomendaciones e incluyó la  $FiO_2$  0,21 de inicio en RNT y RNPT. En 2009, publicaron los resultados de comparar la cohorte de RNPT previa reanimada con  $FiO_2$  1 con la nueva cohorte reanimada con 0,21. Observaron que el 92% de los pacientes en los que comenzaban la reanimación con aire ambiente precisaban aumentar dicha concentración entre el 4º y el 5º minuto de vida (52) (Figura 21).

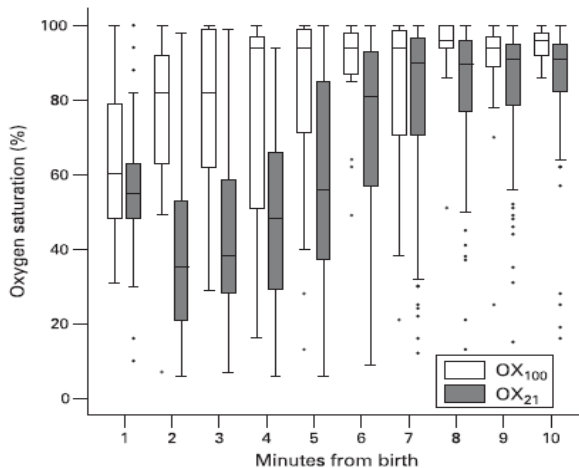


Figura 21: Registro de la  $SpO_2$  tras el cambio de las recomendaciones

A la luz de estos resultados, cabría concluir que se precisa utilizar durante la reanimación de estos pacientes una concentración de oxígeno superior al 21%.

Bajo esta premisa, en 2011 Rabi et al realizaron un ensayo clínico en RNPT <32 semanas. Asignó a los pacientes en tres grupos: reanimación con  $FiO_2$  1 mantenida, reanimación comenzando con 100% y ajustar en función de la  $SpO_2$  y comenzando con 21% y ajustar en función de la  $SpO_2$ . Encontraron que los pacientes que empezaron con 100% y se ajustaron a  $SpO_2$  estuvieron más tiempo en el rango de oxigenación deseado, mientras que en los que se inició con 21% fue 8 veces más probable que fracasaran en cumplir los objetivos de reanimación(53).

Armanian en el 2012 encontró resultados similares al aleatorizar a 32 RNPT entre 29 y 34 semanas a iniciar la reanimación con  $FiO_2$  0,3 vs. 0,9. Nuevamente observó cómo el grupo de bajo oxígeno precisó aumentar progresivamente la concentración hasta alcanzar una media de 45% para mantener las  $SpO_2 > 85\%$  (54).

Kapadia et al en 2013 confirmaron estos resultados al asignar 88 RNPT entre 24 y 34 semanas de edad gestacional a iniciar la reanimación con  $FiO_2$  1 vs. 0,21 y ajustar posteriormente según la

SpO<sub>2</sub>. Todos los pacientes que iniciaron con aire ambiente precisaron aumentar la FiO<sub>2</sub> progresivamente hasta 0,5 a los 6 minutos de vida. Sin embargo, en este estudio encontraron una menor tasa de DBP en el grupo de bajo oxígeno (7% vs. 25%; p<0,05) (55).

En 2014 Rook et al publicaron los resultados de aleatorizar a 193 RNPT <32 semanas a iniciar la reanimación con FiO<sub>2</sub> 0,3 vs. 0,65 y ajustar posteriormente según SpO<sub>2</sub>. En su estudio, una vez más, los pacientes que iniciaron con menor oxígeno precisaron aumentar la concentración hasta 40% sobre los 7 minutos de vida. En este caso, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de DBP ni en los marcadores de estrés oxidativo de ambos grupos(56).

Finalmente, en la reunión anual de la Academia Americana de Pediatría de este año 2015 se han publicado los resultados preliminares de un ensayo clínico realizado en prematuros < 32 semanas aleatorizados a iniciar la reanimación con una FiO<sub>2</sub> 0,21 vs 1. Tras incluir 287 pacientes encontraron una menor mortalidad en el grupo de alta oxigenación en los pacientes ≤ 28 semanas (OR 0,32, (IC95% 0.11 a 0.97), p=0.04) (57).

Las limitaciones de estos estudios son principalmente el tamaño muestral y la falta de enmascaramiento de la mayor parte de

ellos, pero indudablemente sus resultados conducen a pensar que la  $FiO_2$  inicial en la reanimación de un RNPT debe ser superior al 0,21. A pesar de la heterogenicidad de las intervenciones, también se deduce que en los recién nacidos en los que se comienza la reanimación con oxígeno al 100% es posible disminuir rápidamente la  $FiO_2$  para ajustarse a las  $SpO_2$  diana prefijadas y que existe al menos una tendencia a presentar peores resultados pulmonares. Sin embargo, cuando la  $FiO_2$  inicial es inferior a 1 no se aprecian estas marcadas diferencias.

Con estos antecedentes, las últimas recomendaciones internacionales en materia de reanimación neonatal modificaron en 2010 la recomendación general anterior de iniciar la reanimación con  $FiO_2$  1, pero no llegaron a un consenso en cuanto a la cifra de oxígeno suplementario que debía utilizarse en los pacientes prematuros. Como se ha visto anteriormente, en 2015 se actualiza la guía y se establece una recomendación en contra del uso de concentraciones altas (entre 65-100%) y a favor de concentraciones iniciales bajas (21-30%) especificando que la calidad de la evidencia es moderada(33,58). Desde este momento, la práctica clínica habitual se ha modificado,

pero cada centro, e incluso cada especialista, inicia la reanimación con diferente  $FiO_2$ .

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## 5. HIPÓTESIS

Dado todo lo expuesto anteriormente, se podría concluir que el uso del oxígeno suplementario durante la reanimación es una técnica que se ha establecido sin la existencia de datos científicos sólidos que avalaran su uso. Aún más, en el momento en el que se han realizado estudios a este nivel, se ha demostrado que iniciar la reanimación del recién nacido a término es seguro y eficaz con menores concentraciones de oxígeno y que a su vez esto resulta en menores complicaciones relacionadas con el daño oxidativo a nivel bioquímico, tisular y clínico, con posibles efectos incluso sobre la mortalidad.

Sin embargo, en el caso del recién nacido prematuro no existe todavía evidencia suficiente para definir con claridad la concentración de oxígeno ideal con la que iniciar la reanimación, ya que según la literatura revisada, el aire ambiente es insuficiente para establecer una correcta transición fetal-neonatal.

Por tanto, nuestra hipótesis de trabajo es que el uso de baja  $FiO_2$  como mezcla de gases inicial durante la reanimación de recién nacidos prematuros contribuye a reducir la toxicidad derivada del

exceso de aporte de oxígeno. Se propone por tanto un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con el objetivo de demostrar la superioridad de bajas concentraciones de oxígeno en conseguir los objetivos de la reanimación deseados.

Este estudio pretende demostrar que iniciando la reanimación de los recién nacidos <30 semanas con una concentración de oxígeno del 30% se alcanzan los objetivos de reanimación en el mismo tiempo que con  $FiO_2$  mayores y se disminuyen los efectos secundarios indeseables metabólicos y clínicos derivados de la hiperoxemia a corto y medio plazo.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo principal**

Evaluar si la reanimación con menores concentraciones de oxígeno permite reducir los efectos negativos de la hiperoxemia, en términos de reducción de la tasa de intubación en el paritorio derivada del establecimiento más rápido del movimiento diafragmático normal y con ello de un patrón respiratorio fisiológico.

## 6.2. Objetivos secundarios

- 1) Comprobar que se alcanzan similares objetivos de reanimación en términos de oxigenación y hemodinámicos iniciando el soporte ventilatorio con alta y baja  $\text{FiO}_2$ .
- 2) Comprobar si la reanimación iniciada con baja  $\text{FiO}_2$  permite reducir los días de ventilación mecánica (VM) y días de ingreso en UCIN.
- 3) Evaluar las repercusiones clínicas de la reanimación iniciada con baja  $\text{FiO}_2$  en reducir la incidencia de la mortalidad neonatal, así como la incidencia de la morbilidad asociada al uso de oxígeno suplementario, como la displasia broncopulmonar y la retinopatía de la prematuridad. Análisis de otras comorbilidades relacionadas.
- 4) Valorar el neurodesarrollo el grupo de pacientes reanimados con baja  $\text{FiO}_2$  comparado con alta  $\text{FiO}_2$ .
- 5) Comprobar si la reanimación iniciada con baja  $\text{FiO}_2$  permite reducir el estrés oxidativo derivado de la reanimación con altas concentraciones de oxígeno medido con marcadores específicos.



# MATERIAL Y MÉTODOS



## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con enmascaramiento de la persona que ha realizado el estudio estadístico de los datos. Se trata de un ensayo en fase III. Se ha llevado a cabo en las Maternidades del Hospital La Fe de Valencia y el Hospital “Sant Joan de Déu” en Barcelona.

Se han incluido pacientes <30 semanas de EG que han sido asignados de forma aleatoria a recibir una  $FiO_2$  inicial de 0,3 (grupo de baja oxigenación “BOX”) o de 0,6 (grupo de alta oxigenación “AOX”) según una lista de números aleatorios generada por ordenador. Se han estratificado los grupos en dos bloques de edad gestacional en  $\leq 26$  semanas y  $> 26$  semanas, ya que el número de nacimientos  $\leq 26$  semanas es menor y es el grupo de mayor riesgo. La asignación de cada sujeto al grupo de tratamiento se ha realizado mediante sobres opacos cerrados que se ha procedido a abrir en el momento del nacimiento del paciente por la persona encargada de manejar el mezclador de oxígeno durante la reanimación. Ninguna otra persona del equipo de reanimación fue conocedora del grupo de aleatorización, quedando también ciego el equipo investigador.

En el momento en que una madre gestante fuera ingresada en el hospital con amenaza de parto prematuro por cualquier motivo se entregó la hoja de información del estudio (Anexo I) y se procedió a solicitar el consentimiento informado a los padres, pero no se realizó la aleatorización hasta el momento del nacimiento, si se seguían cumpliendo los criterios de inclusión.

## **7.2. Intervención**

Una vez se produjo el parto prematuro, la reanimación se realizó siguiendo estrictamente el algoritmo del Grupo de Trabajo en Reanimación de la Sociedad Española de Neonatología para RNPT (Anexo II). Este algoritmo incluye la intubación endotraqueal sólo tras la falta de respuesta al resto de maniobras de reanimación en conseguir un esfuerzo respiratorio eficaz que se traduzca en cifras de SpO<sub>2</sub> y FC consideradas normales. El equipo de reanimación estuvo compuesto por dos neonatólogos con experiencia que se encargaron de las maniobras de reanimación y un tercer colaborador que se encargó del manejo del mezclador de gases, que estuvo cubierto con un material opaco para impedir a los reanimadores conocer el oxígeno que se estaba empleando. Antes del nacimiento se abrió el sobre



opaco que contenía el grupo de aleatorización y la persona encargada del mezclador fijó la  $FiO_2$  inicial y fue la encargada de realizar los cambios que le indicara el neonatólogo al cargo. Tras el nacimiento, se colocó un pulsioxímetro en el recién nacido que proporcionó datos sobre  $SpO_2$  y FC de forma continua. En función de los valores obtenidos se ajustó el oxígeno suplementario para alcanzar los valores prefijados de normalidad para RNPT. En base al nomograma de  $SpO_2$  publicado previamente(59), el equipo investigador consensuó como objetivos el alcanzar una  $SpO_2$  preductal de 75% dentro de los primeros 5 minutos de vida, 85% dentro de los 10 primeros minutos de vida, manteniendo siempre una  $FC > 100$ . Una vez alcanzada la estabilización inicial el objetivo era mantener un rango de  $SpO_2$  entre 85-93% mientras se estuviera administrando oxígeno suplementario

Todas las modificaciones de la  $FiO_2$  se realizaron conforme al siguiente protocolo:

- Cualquier modificación en la  $FiO_2$  se realizó siempre **asegurando antes que el soporte ventilatorio está siendo efectivo.**
- Si la  $FiO_2$  tuvo que ser modificada (aumentada o disminuida) se hizo en fracciones del 0,1 en intervalos de 10-30 segundos.

- Por cuestión de seguridad y para minimizar los posibles efectos de la hipoxemia en situaciones extremas, fue posible el cruce a la administración de oxígeno al 100% en cualquiera de los grupos si se cumplió alguna de las siguientes:
  - a) Necesidad de masaje cardiaco (FC < 60 ppm durante  $\geq 30$  segundos que no responda a una correcta ventilación con presión positiva)
  - b) FC < 100 ppm durante más de 2 minutos.

### 7.3. Procedimientos del estudio y valoraciones

#### 7.3.1. *Equipo de reanimación*

##### 7.3.1.1. **Personal:**

Cada parto fue asistido al menos por dos reanimadores experimentados en partos con pacientes prematuros.

- Reanimador principal (mayor experiencia): encargado de decidir en cada momento los pasos a seguir en el algoritmo de reanimación así como de decidir los cambios en la cantidad de oxígeno suplementario en función de la monitorización y respuesta del paciente a las maniobras de reanimación-

estabilización post-parto. Además fue el responsable de poner en marcha y controlar el sistema de monitorización integral (SMI).

- Reanimador de apoyo: colaboró en la reanimación.
- Colaborador 1:
  - Inmediatamente tras el nacimiento colocó un sensor de pulsioximetría a nivel preductal(60) (mano derecha) que registró la SpO<sub>2</sub> y frecuencia cardiaca de manera continua.
  - Monitorización inicial de la frecuencia cardiaca preferiblemente mediante auscultación o en su defecto mediante palpación de la base del cordón umbilical.
  - Asistencia a los reanimadores.
- Colaborador 2:
  - Modificó la FiO<sub>2</sub> de acuerdo con las instrucciones del reanimador principal.
  - Registro de incidencias.

#### 7.3.1.2. **Material**

- Mezclador de oxígeno: disponible en todas las salas de partos en las que se atendieron a los pacientes del estudio. Permite variar el

oxígeno suplementario según las instrucciones del reanimador principal.

- Pieza en “T”: disponible en todas las salas de partos. Permite controlar la presión administrada en el soporte ventilatorio durante la reanimación. Por defecto, las presiones se programaron de la siguiente forma:
  - Presión inspiratoria pico (PIP): 25cmH<sub>2</sub>O en ≥ 27 semanas; 20cmH<sub>2</sub>O en ≤ 26 semanas.
  - Presión positiva espiratoria (PEEP): 5cmH<sub>2</sub>O
- Mascarillas faciales: redondas de silicona transparente, con tamaño específico según la edad gestacional.

#### 7.3.1.3. Sistema de Monitorización Integral

- Pulsioxímetro: se utilizaron monitores de pulsioximetría portátiles (Radical 7<sup>®</sup>, Masimo, Masimo Corporation, Irvine, California, USA) con sensores de alta fidelidad (HiFi<sup>®</sup>) programados con sensibilidad máxima y dos segundos de medida media. Se colocó en primer lugar el sensor en la muñeca derecha, y posteriormente se conectó a la base del pulsioxímetro encendida, para conseguir una medida lo más rápido posible(61). Se mantuvo la

monitorización durante todo el proceso de reanimación y traslado hasta el ingreso en UCIN.

- Oxímetro: se utilizó un oxímetro con posibilidad de salida de datos (Teledyne<sup>®</sup> AX300, Teledyne Analytical Instruments, City of Industry, California, USA) colocado en línea entre la fuente de gas y el sistema de tubuladuras de la pieza en “T”. Registró de forma continua la cantidad de oxígeno suplementario administrada.
- Transductor de presión: diseñado expresamente para la realización del estudio (Fisher & Paykel<sup>®</sup>). Colocado en línea en el sistema de tubuladuras de la pieza en “T”. Registró de manera continua las presiones aplicadas en el soporte ventilatorio utilizado durante la reanimación.
- Videocámara (Sony Handycam<sup>®</sup> DCR-HC27E): se colocó cubriendo el área de reanimación, enfocando exclusivamente al paciente. Registró de forma continua el proceso de reanimación y posibles incidencias(62).
- Ordenador y caja interconectora (National Instruments<sup>®</sup>): utilizado para la adquisición de datos desde los aparatos periféricos (SpO<sub>2</sub>, FC, FiO<sub>2</sub>, presiones) a tiempo real combinados con la imagen de la videocámara.

- Software: programa específico de adquisición e integración de datos desarrollado expresamente para la realización del ensayo clínico, con posibilidad de exportación y manejo en base de datos.

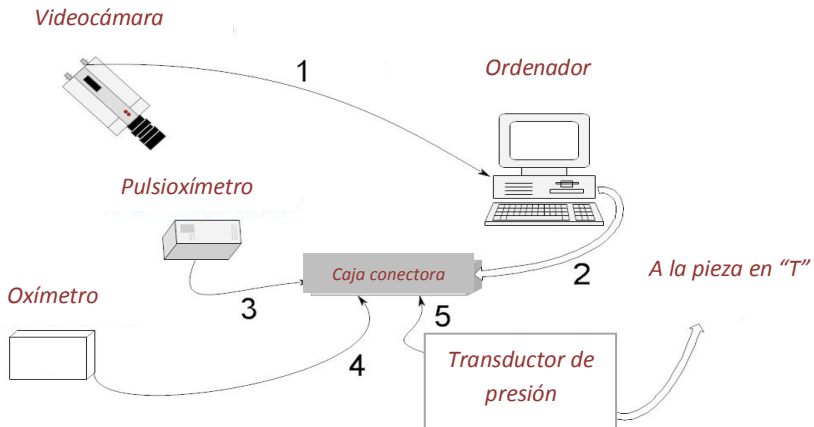


Figura 22: Sistema de monitorización Integral

### 7.3.2. Protocolo de reanimación

#### 7.3.2.1. Prevención de la hipotermia

- Todos los recién nacidos fueron colocados bajo una fuente de calor radiante y envueltos con una sábana de polietileno sin secar previamente(63). Toda la reanimación se realizó con el recién nacido envuelto y se mantuvo así durante el traslado hasta la UCIN.

- La cabeza permaneció sin envolver y fue secada y cubierta con un gorro.
- Todas estas medidas se mantuvieron hasta que comprobar que el paciente estaba en estado normotérmico tras el ingreso en UCIN.

#### 7.3.2.2. Algoritmo de reanimación

Se siguieron las normas recomendadas por el Grupo de Reanimación Cardiopulmonar de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo)(64).

- Estimulación inicial, posicionamiento y apertura de la vía aérea:
  - 1) Mantener la cabeza en supino en posición neutra. Valorar la colocación de un paño bajo los hombros para mantener la posición correcta de la cabeza.
  - 2) Limpiar las posibles secreciones que contenga la vía aérea con una gasa. Valorar, sólo en el caso de que existan gran cantidad de secreciones, la aspiración muy suave del área bucal y narinas. Evitar aspiraciones prolongadas o que alcancen la hipofaringe que puedan inducir bradicardia por reacción vagal.
  - 3) La suave manipulación del recién nacido prematuro en los primeros segundos de vida suele ser suficiente para que inicie

esfuerzo respiratorio. Si no ocurre, valorar la estimulación suave de la piel en sentido caudo-craneal.

- Valorar la situación:
  - *Respiración:* La respiración espontánea se establece normalmente entre el primer y tercer minuto de vida. El patrón respiratorio más o menos regular permitirá mantener una FC > 100ppm, un ascenso progresivo de la SpO<sub>2</sub> y una mejoría progresiva de la coloración. La presencia de apnea prolongada, respiración tipo jadeo (“*gasping*”) o bradicardia serán indicaciones de inicio de soporte ventilatorio.
  - *Frecuencia cardiaca:* valorada por auscultación directa, palpación de pulsos centrales, braquiales o en la base del cordón umbilical o pulsioximetría. Una FC >100ppm se considerará el principal indicador de que las maniobras de estabilización-reanimación son efectivas. En prematuros extremos (≤26 semanas) tener en cuenta que el establecimiento de una FC ≥ 100ppm puede tardar de forma fisiológica 2 – 3 minutos.



- *Color y SpO<sub>2</sub>*: el color es un indicador poco fiable por ser difícil de valorar durante el periodo de transición fetal-neonatal y por no ser marcador del estado de oxigenación tisular(65). La saturación por pulsioximetría proporciona una información fidedigna del estado de oxigenación en tiempo real y de los cambios subsiguientes en respuesta a las maniobras de reanimación. En recién nacidos prematuros no asfícticos, las primeras medidas de SpO<sub>2</sub> al nacimiento suelen oscilar entre 40-45%. Posteriormente, estas cifras ascienden lentamente hasta alcanzar 80-85% a los 10 minutos de vida extrauterina. Cuando es necesario administrar oxígeno suplementario durante la reanimación, el rango de seguridad de la SpO<sub>2</sub> para evitar tanto hipo como hiperoxemia se ha establecido entre 85-93%. En recién nacidos prematuros que precisan maniobras de reanimación al nacimiento, no existen rangos de referencia; por lo tanto, la valoración de la efectividad de las maniobras de estabilización-reanimación, debe basarse en la combinación de la FC, respuesta a estímulos y ascenso de la SpO<sub>2</sub>.

- Soporte ventilatorio:
  - Aplicar presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de inicio a todos los recién nacidos  $\leq 28$  semanas según las normas de la SENEo.
  - En prematuros de 29 semanas individualizar el soporte ventilatorio en función de la FC, esfuerzo respiratorio, SpO<sub>2</sub> y/o color.
  - Una vez conseguida la estabilización inicial, manteniendo una FC > 100ppm, SpO<sub>2</sub> >75% o en ascenso progresivo y con esfuerzo respiratorio presente, aplicar CPAP  $\approx 5$ cmH<sub>2</sub>O mediante mascarilla conectada a la pieza en "T".
  - Si en cualquier momento presenta bradicardia, apnea mantenida, respiración tipo jadeo o la SpO<sub>2</sub> no asciende progresivamente, iniciar soporte ventilatorio con presión positiva.
  - Valorar la intubación endotraqueal de forma individualizada en caso de presentar evaluación negativa tras asegurar que se está administrando un correcto soporte ventilatorio con presión positiva por mascarilla.

- Administración de oxígeno:
  - Las modificaciones en la  $FiO_2$  se realizaron **asegurando siempre antes que el soporte ventilatorio estaba siendo efectivo.**
  - Si la  $SpO_2$  tuvo que ser modificada (aumentada o disminuida) se hizo en fracciones del 10% en intervalos de 10-30 segundos.
  - En situaciones extremas fue posible el cruce a la administración de oxígeno al 100% en cualquiera de los grupos:
    - Necesidad de masaje cardiaco (FC < 60ppm durante 30 segundos que no responda a una correcta ventilación con presión positiva)
    - FC < 100ppm durante más de 2 minutos.
- Soporte circulatorio:
  - La frecuencia cardiaca se monitorizó en todos los pacientes inicialmente por auscultación o palpación de pulsos y posteriormente por pulsioximetría.
  - Se consideró bradicardia a la FC <100ppm y bradicardia extrema a la FC <60ppm.

- En los recién nacidos que presentaron bradicardia se inició soporte ventilatorio con presión positiva durante 30 segundos y se reevaluó la situación, independientemente de la FiO<sub>2</sub> con la que se haya iniciado la reanimación.
- Si la FC no aumentaba de 60 ppm se inició masaje cardiaco con una secuencia de 3:1 durante 30 segundos más.
- Valorar intubación endotraqueal en este momento. Si no hay respuesta a un correcto soporte ventilatorio y masaje cardiaco, administrar adrenalina.

#### **7.3.2.3. Traslado**

- El traslado a la UCIN se llevó a cabo en una incubadora de transporte precalentada a 38°C y equipada con un dispositivo de soporte ventilatorio con control de presión y mezclador de oxígeno. Se programaron los mismos parámetros con los que se había conseguido la estabilización del paciente previo al traslado.
- La temperatura de la incubadora se mantuvo entre 37-38°C.
- Se registró la pulsioximetría preductal durante todo el proceso de traslado.

### **7.3.3. Intervenciones durante el ingreso**

#### **7.3.3.1. Registro de SpO<sub>2</sub>.**

La SpO<sub>2</sub> se monitorizó continuamente y fue registrada mientras el paciente recibía oxígeno suplementario.

#### **7.3.3.2. Medicaciones concomitantes**

- **Cafeína:** en todos los pacientes del estudio cuando ingresaron en UCIN se inició tratamiento una dosis de 20mg/Kg de citrato de cafeína en forma de choque y mantenimiento posterior de 7,5mg/kg, eliminando así este posible factor confusor en la evaluación de los resultados pulmonares de ambos grupos(66).
- **Surfactante:** todos los pacientes que precisaron intubación en el paritorio recibieron una dosis de surfactante intratraqueal profiláctico (Poractant alfa, Curosuruf<sup>®</sup>, Chiesi, Cary, North Carolina, USA) entre 100-200 mg/kg, lo más precozmente posible tras su ingreso en UCIN. En el caso de que no precisaran intubación durante la reanimación, el tratamiento con surfactante se administró, según el protocolo de la unidad, a aquellos pacientes con necesidades mantenidas de oxígeno

por encima del 30% y diagnóstico compatible con enfermedad de membrana hialina.

#### **7.4. Selección de pacientes**

La población de referencia incluyó a prematuros nacidos en cualquiera de los dos hospitales participantes. Ambos hospitales son centros de referencia nivel III. La Fe atiende 6500 partos al año y “Sant Joan de Déu” 4500 y ambos disponen de Unidades de Cuidados Intensivos que realizan la atención y el seguimiento de rutina de este tipo de pacientes.

##### **7.4.1. Criterios de inclusión**

- 1) Edad gestacional  $\geq 24$  semanas y  $< 30$  semanas.
- 2) Nacidos en cualquiera de los dos hospitales participantes.
- 3) Necesidad de cualquier maniobra de soporte ventilatorio durante la reanimación tras el nacimiento, incluyendo los primeros 10 minutos de vida extrauterina.
- 4) Firma previa del consentimiento informado por los padres.

##### **7.4.2. Criterios de exclusión**

- 1) Edad gestacional incierta.
- 2) Malformaciones congénitas mayores.
- 3) Anomalías cromosómicas

#### ***7.4.3. Retirada de los pacientes del tratamiento***

Cualquier paciente podía haber sido retirado del ensayo en cualquier momento si el representante legal del paciente así lo hubiera solicitado. No fue necesario el desenmascaramiento del tratamiento ya que ante cualquier problema durante la reanimación, sea cual fuera la concentración de oxígeno inicial, se pasó a 100% sin que fuera necesario saber con qué concentración se comenzó.

Los pacientes que por su situación hemodinámica precisaron cruzar a 100% de oxígeno suplementario se mantuvieron en el estudio y se analizaron en función del grupo de aleatorización (análisis por intención de tratar).

#### ***7.4.4. Justificación de la edad de la cohorte***

Aunque la necesidad de soporte ventilatorio durante la reanimación puede ocurrir a cualquier edad gestacional, es mucho más frecuente en los pacientes prematuros, por lo que esta cohorte es la más susceptible de recibir tratamiento con oxígeno suplementario. De acuerdo con datos del Hospital La Fe de Valencia, la tasa de intubación en el paritorio es aproximadamente del 55% en los recién nacidos pretérmino de 30 semanas y esta cifra aumenta progresivamente conforme disminuimos la edad gestacional al

nacimiento, llegando prácticamente al 90% en las 24 semanas. A la vez, como ya se ha señalado anteriormente, este grupo de pacientes es el más sensible a los efectos del estrés oxidativo ya que el sistema antioxidante natural todavía no está desarrollado.

Por otra parte, el algoritmo de reanimación publicado por la SENEo en el momento de la realización del estudio contemplaba la aplicación inicial de presión positiva en la vía aérea (CPAP) para establecer rápidamente la capacidad funcional residual a todos los pacientes  $\leq 28$  semanas como parte de la estrategia de soporte en la transición fetal-neonatal independientemente de la necesidad posterior de soporte ventilatorio. En estos casos, por defecto la concentración de oxígeno suplementario a utilizar con la CPAP era del 100%, por lo que a todos estos pacientes se les administraría oxígeno suplementario.

En cuanto al límite inferior, en el momento actual el límite de la viabilidad en recién nacidos prematuros se establece en la semana 23. El consenso de la SENEo sobre esta cuestión refleja además que entre la semana 23 y 24 debe individualizarse el caso en función de los resultados de cada centro(67). En nuestro caso, la política de la unidad



a este respecto en este periodo era realizar maniobras activas de reanimación a partir de la semana 24<sup>+0</sup>, en aquellos recién nacidos en los que de forma consensuada con los padres así se decidiera.

Por todo ello consideramos que la cohorte más ajustada a la práctica cotidiana y que al mismo tiempo más se va a beneficiar del tratamiento a estudio es la compuesta por pacientes  $\geq 24$  semanas y  $< 30$  semanas, que es a su vez la de más riesgo de recibir oxígeno suplementario y la más vulnerable a los efectos negativos de la sobredosificación.

## **7.5. Recogida de variables**

### ***7.5.1. Variables prenatales de riesgo***

Factores de riesgo relacionados con la necesidad de reanimación: EG, sexo, administración de corticoides previa al parto, presencia de corioamnionitis materna y uso de anestesia (no, sedación, anestesia general). Todas se recogieron de la historia obstétrica.

### **7.5.2. Constantes vitales durante la reanimación**

Se diseñó un sistema de recogida automática de datos a través del sistema de monitorización integral con el fin de maximizar la fiabilidad de los mismos y minimizar el sesgo de información, que recogió:

- SpO<sub>2</sub> y FC a través de un pulsioxímetro.
- FiO<sub>2</sub> a través de un oxímetro colocado en el sistema de ventilación que registró de forma continua la cantidad de oxígeno suplementario administrado.
- Imagen: la reanimación se grabó colocando una videocámara que cubre el área de reanimación y registra de forma continua el cumplimiento del protocolo y posibles incidencias.

### **7.5.3. Datos de reanimación**

Puntuación de Apgar y las maniobras de reanimación utilizadas (soporte ventilatorio, intubación, masaje cardíaco y uso de drogas)

### **7.5.4. Determinaciones analíticas**

- GSH y GSSG a partir de muestras de sangre total del cordón umbilical y de sangre venosa a las 24 y 72h de vida.

- Marcadores de estrés oxidativo en muestras de orina a las 24h, 72h, 7, 14 y 28 días (8-oxodG, O-Tirosina, isoprostanos e isofuranos).

#### *7.5.5. Seguimiento clínico*

Se confeccionó un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Las variables clínicas se han tomado de la historia o de documentos fuente (informes radiológicos) y han incluido:

- Días de ventilación mecánica y presencia de sepsis (si/no).
- DBP: definida según criterios internacionales como necesidad de más de 28 días de oxígeno suplementario durante el ingreso(68). Una vez alcanzada la edad de 36 semanas de edad corregida se establece la gravedad del cuadro en los menores de 32 semanas de edad gestacional en función de las necesidades de oxígeno suplementario y/o soporte ventilatorio de la siguiente manera:
  - Leve: no necesidad de oxígeno suplementario
  - Moderada: necesidad de oxígeno < 30%
  - Grave: necesidad de oxígeno  $\geq$  30% o soporte ventilatorio.

- Hemorragia intraventricular (HIV): ecografía SNC según protocolo de seguimiento de pacientes <1500 gramos (2-3 días de vida (ddv), 7ddv, 30ddv).
- ROP: fondo de ojo según protocolo de seguimiento de pacientes < 1500 gramos (entre las 4-6 semanas de vida y posteriormente cada 15 días)
- Examen neurológico estructurado a las 40 semanas de edad postconcepcional: normal/anormal
- RMN a las 40 semanas de edad postconcepcional: normal/anormal
- Escala del neurodesarrollo de Bayley III (Anexo III) a los 2 años de edad corregida (24 meses contados a partir de la 40 semana de edad postconcepcional).

## **7.6. Análisis de datos y métodos estadísticos**

### ***7.6.1. Determinación del tamaño muestral***

La variable principal del estudio es la tasa de intubación en el paritorio. De acuerdo con datos del Hospital La Fe de Valencia, la tasa de intubación es aproximadamente del 55% en los RNPT < 30 semanas utilizando una reanimación estándar con oxígeno al 100%.

Consideramos clínicamente significativa una reducción absoluta del 25% (pasar de 55% a 30%) con una relación entre grupo experimental y control de 1:1, un nivel de significación alfa de 0,05 y un riesgo  $\beta$  del 15%. Con estas premisas se precisan 66 sujetos en cada grupo (total 132).

Dada la duración del estudio por su seguimiento a medio plazo, se previeron unas pérdidas del 10% por lo que sería necesario reclutar 145 pacientes en total.

#### *7.6.2. Entrada de datos*

La base de datos fue diseñada por el equipo de monitorización del ensayo, definiendo pruebas lógicas y de rango para minimizar los errores de entrada de datos. Se ha previsto la doble entrada de datos para tratar de evitar el sesgo de información. Se realizó un análisis de los datos por intención de tratar, esto es, todos los pacientes aleatorizados se analizaron como parte del grupo donde lo hicieron con independencia de los cambios posteriores. El análisis tuvo en cuenta el grupo de edad gestacional al que pertenecía el paciente y el centro donde se había reclutado.

Se realizó un análisis de los datos por un Comité externo una vez recogido aproximadamente el 50% de la muestra para mostrar posibles resultados relevantes durante el progreso del estudio que pudieran condicionar la continuación del mismo.

Una vez cerrada la base de datos se realizó un proceso de depuración obteniendo la distribución de los valores para cada variable incluyendo los valores perdidos para valorar la calidad final de los datos y hacer las revisiones correspondientes.

### **7.6.3. Análisis de datos**

#### **7.6.3.1. Comprobación de la aleatorización y valoración de factores de confusión**

Para comprobar que ha existido una aleatorización adecuada se compararon las variables prenatales de ambos grupos de tratamiento. Se valoró la presencia de confusión en aquellas variables que presenten diferencias con  $p \leq 0,20$  (Ji cuadrado para sexo, corticoides prenatales, presencia de corioamnionitis y anestesia y comparación de medias con la prueba “*t-Student*” en el caso de la EG). A continuación se valorará la asociación entre las variables seleccionadas y la intubación en el grupo AOX, considerándose

significativos OR  $<0.67$  y  $>1.5$  para las variables dicotómicas y un coeficiente de correlación de “*Pearson*”  $\geq 0,10$  para la EG.

#### 7.6.3.2. **Objetivo principal**

En el caso en que no existiera confusión, se valoró la relación entre  $FiO_2$  y tasa de intubación calculando el riesgo relativo (RR).

En el caso de que existiera confusión, se realizó un análisis ajustado incluyendo los confundidores que produjeran un cambio  $>10\%$ .

#### 7.6.3.3. **Objetivos secundarios**

- 1) Reanimación: para las variables continuas  $SpO_2$ , FC y  $FiO_2$  se valoró inicialmente su normalidad y se realizó una comparación de medias según el caso.
- 2) Seguimiento clínico: para días de VM y días de ingreso se procedió como en el apartado anterior. Para las variables binarias (Sepsis, DBP y ROP) se calculó el RR. En el caso de la mortalidad se realizaron curvas de Kaplan-Meier.
- 3) Neurodesarrollo: para las variables HIV y RMN normal/anormal se calculó el RR con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En el caso de la escala de

Bayley III en el seguimiento a largo plazo se estudió inicialmente su normalidad y se realizó una comparación de medias según el caso.

#### ***7.6.4. Manejo de las pérdidas de reclutamiento***

La principal limitación de este estudio se centra en el reclutamiento. Son muchas las causas que precipitan un parto prematuro y en muchas ocasiones son difíciles de prever. Dado el diseño de ensayo clínico, es necesario solicitar el consentimiento informado a los padres con suficiente antelación al parto para que puedan leerlo y hacer las preguntas que consideren oportunas. Esto sólo pudo ser posible en los casos en los que la madre gestante ingresó en el hospital con la antelación suficiente para obtener el consentimiento, siendo muy complicado en aquellos partos inminentes o cesáreas urgentes por la gravedad de la situación. Podría ocurrir que la población de pacientes en los que se da esta situación sea diferente a los finalmente incluidos, generando un sesgo de selección. Por este motivo se recogieron datos básicos de toda la población elegible y al finalizar el estudio se compararon los grupos de incluidos y no incluidos.



## **7.7. Aspectos éticos y de validez interna**

### **7.7.1. Realización Ética del Estudio**

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de los hospitales participantes. El ensayo se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki de Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos, así como con las directrices de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional sobre Armonización y los requisitos legales persistentes. Todos los sujetos han firmado un consentimiento informado para la participación de sus hijos en el estudio tras la explicación adecuada del mismo.

### **7.7.2. Monitorización y auditorías**

Se han realizado visitas periódicas de monitorización durante el ensayo en ambos centros por un monitor externo totalmente ajeno al equipo investigador para asegurar que se estaba siguiendo el protocolo y las normas de BPC. Los monitores han revisado los documentos fuente para confirmar que los datos recogidos en el CRDe son precisos.



# ANÁLISIS INTERMEDIO



## 8. ANÁLISIS INTERMEDIO

El análisis intermedio de los datos se realizó una vez recogida aproximadamente la mitad de la muestra predeterminada. Se efectuó un procedimiento de potencia condicional o detención aleatoria, utilizando los datos observados y los posibles datos no observados para tomar la decisión de continuar o detener el estudio(69), sobre todo en el contexto de la dificultad de reclutamiento de pacientes. Se estimó así la probabilidad de rechazar la hipótesis nula al final del ensayo dados los datos existentes hasta el momento, bajo una potencia condicional del 0,6 y asumiendo un riesgo  $\alpha=0,05$  y  $\beta=0,15$ .

El análisis estadístico unilateral mostró los siguientes intervalos de p-valor:

- Entre 0 y 0,0049: detener el estudio por efecto beneficioso
- Entre 0,0049 y 0,4298: continuar
- Entre 0,4298 y 1: detener el estudio por falta de potencia

En el análisis estadístico de la variable principal, tasa de intubación en paritorio, en ese momento se obtuvo una  $p=0,531$  por lo que se decidió detener el estudio bajo la premisa de falta de

potencia para detectar el efecto deseado. Se asumió en ese momento que la imposibilidad de reclutar el tamaño muestral inicialmente calculado podría tener efecto sobre el resto de variables secundarias, pero, dado el diseño del estudio y el período de tiempo transcurrido hasta completar el 50%, se consideró clínicamente relevante la falta de efecto sobre la variable principal.

# RESULTADOS



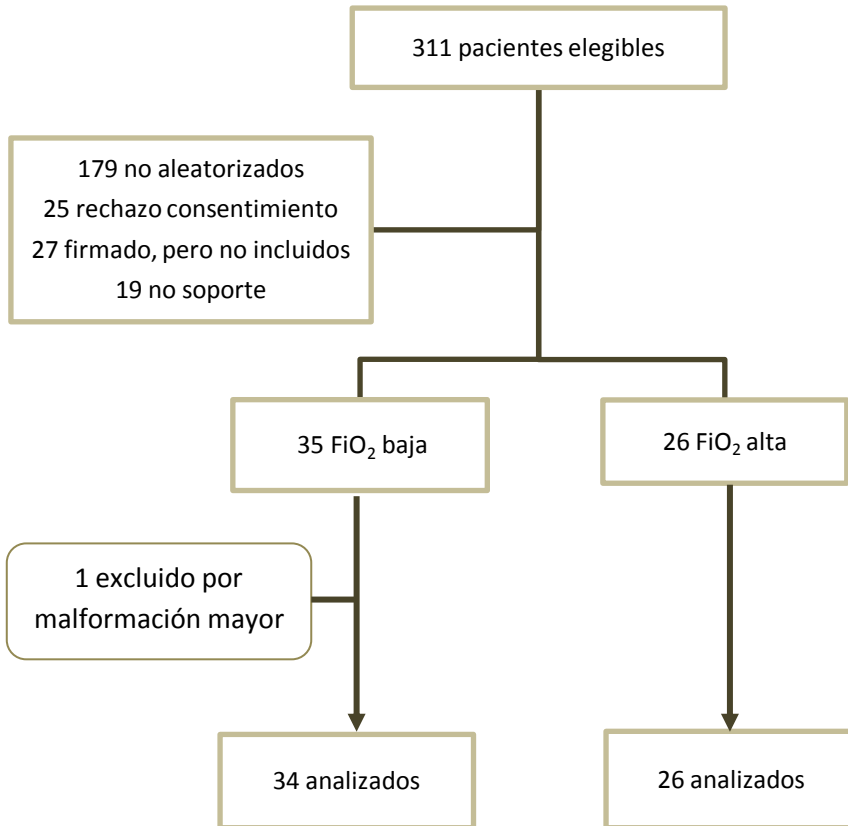


## 9. RESULTADOS

### 9.1. Reclutamiento

El periodo de estudio comprendió desde el 1 de mayo de 2009 hasta el 1 de septiembre de 2012. Durante este periodo nacieron 311 pacientes menores de 30 semanas, de los que finalmente 61 fueron aleatorizados. Un paciente en la rama de baja oxigenación se excluyó del análisis posterior por presentar una hipoplasia pulmonar no diagnosticada previamente, por lo que finalmente se incluyeron 60 pacientes en el análisis. El principal motivo de la pérdida del reclutamiento fue el parto inminente, que impidió la recogida del consentimiento informado a los padres con suficiente antelación al momento del nacimiento. Debido a la naturaleza aguda de muchos partos prematuros y a la necesidad de reanimación urgente en estos recién nacidos, 27 niños fueron pérdidas a pesar tener firmado el consentimiento porque por motivos de sobrecarga asistencial o por omisión involuntaria. Además, 25 casos rechazaron participar en el ensayo y 19 pacientes no precisaron ningún tipo de soporte ventilatorio a pesar de haber sido reclutados. En la figura 23 se esquematiza el diagrama de flujo de pacientes.

Figura 23: Diagrama de flujo de pacientes



Para demostrar si hubo sesgo de selección en la muestra se estudió la población de pacientes potencialmente elegibles que no se incluyeron en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables basales entre la población completa de referencia y la población de pacientes

finalmente reclutados, excepto en el porcentaje de pacientes que recibieron al menos una tanda completa de corticoides pre-parto (63,3% vs. 83,3%, p: 0,0086) (Tabla 1).

Tabla 1: comparación de la población a estudio con la de referencia.

	Población de referencia	Población de estudio	P
EG (semanas)*	26,9 (1,7)	27 (1,5)	NS
PN (gramos)*	1020 (367)	976 (261)	NS
Apgar 1 minuto**	6 (0-10)	6 (1-10)	NS
Apgar 5 minutos**	9 (0-10)	8 (2-10)	NS
Sexo masculino	50,4%	66,7%	NS
Corticoides prenatales	No 9,2% Completo 63,3%	No 0% Completo 83,3%	0,0086
Cesárea	55%	61,7%	NS

\*Media (Desviación estándar (DE)), \*\*Mediana (Rango)

## 9.2. Comprobación de la aleatorización

Las principales características sociodemográficas y obstétricas de la muestra se resumen en la Tabla 2. Se comprueba así que la aleatorización fue efectiva ya que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las variables prenatales de riesgo.

Tabla 2: Comparación de las variables prenatales de riesgo

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=34)	FiO <sub>2</sub> alta (N=26)	p
EG (semanas)*	27,1 (1,6)	26,7 (1,5)	0,321
PN (gramos)*	1013 (306)	925 (174)	0,169
Horas de bolsa rota*	26 (105)	60 (163)	0,341
pH arteria umbilical*	7,29 (0,1)	7,30 (0,1)	0,794
Sexo masculino N (%)	25 (73,5%)	15 (60%)	0,272
Corticoides prenatales			
Alguna dosis N (%)	34 (100%)	26 (100%)	
> 2dosis N (%)	27 (79,4%)	22 (88%)	0,307
Cesárea N (%)	22 (64,7%)	15 (60%)	0,712
Corioamnionitis N (%)	12 (36,4%)	7 (28%)	0,502

\*Media (DE)

### 9.3. Valoración de la confusión

Habitualmente se valora la presencia de confusión mediante el cálculo de la asociación entre las variables prenatales de riesgo y la intervención realizada con un estadístico “p”, considerando como posibles factores de confusión aquellas variables que presenten desajustes con valores  $p \leq 0,20$ . Según los resultados obtenidos en la tabla anterior, sólo el peso al nacimiento sería considerado potencial factor de confusión. Sin embargo, dado el tamaño muestral finalmente alcanzado y su influencia sobre el estadístico “p”, hemos complementado la valoración mediante el cálculo de la magnitud de la asociación con “Odds Ratio” (OR) en el caso de las variables binarias y

con el coeficiente de correlación de Spearman en el caso de los factores cuantitativos(70) (Tabla 3).

Tabla 3: Valoración de los factores de confusión

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=34)	FiO <sub>2</sub> alta (N=26)	r	p
EG (sem)*	27,1 (1,6)	26,7 (1,5)	-0,133	0,321
PN (gr)*	1013 (306)	925 (174)	-0,168	0,169
Horas de bolsa rota*	26 (105)	60 (163)	-0,170	0,341
pH arteria umbilical*	7,29 (0,1)	7,30 (0,1)	0,126	0,794
			<b>OR</b>	
Sexo masculino N (%)	73,5%	60%	0,54	0,272
Corticoides prenatales > 2dosis N (%)	79,4%	88%	1,901	0,307
Cesárea N (%)	64,7%	60%	1,222	0,712
Corioamnionitis N (%)	36,4%	28%	1,469	0,502

\*Media (DE)

A la luz de los resultados, debemos considerar además como posibles confusores también la edad gestacional, las horas de bolsa rota, el pH de arteria umbilical, el sexo y la maduración completa con corticoides. El último criterio de confusión consiste en valorar la asociación entre estas variables seleccionadas y el efecto en la variable de resultado principal (intubación en el paritorio) en el grupo de pacientes no expuestos a la intervención (FiO<sub>2</sub> alta). Tras este análisis, finalmente han resultado estadísticamente relevantes con los mismos criterios anteriores, la edad gestacional, el peso al nacimiento, las

horas de bolsa rota, el sexo y la maduración previa completa con corticoides (Tabla 4).

Tabla 4: Asociación de confusores con la variable resultado en el grupo de no intervención

Variable	Intubación NO	Intubación SI	r
EG (semanas)*	27,5 (1,3)	25,2 (1,6)	-0,429
PN (gramos)*	940 (181)	870 (153)	-0,242
Horas de bolsa rota*	74 (181)	3 (6,7)	0,116
pH arteria umbilical*	7,29 (0,13)	7,33 (0,05)	-0,014
			<b>OR</b>
Sexo masculino N (%)	34,8%	9,1%	3,27
Corticoides prenatales > 2dosis N (%)	91,3%	54,5%	0,44

\*Media (DE)

Para finalizar se ha realizado un estudio de todos los posibles modelos estadísticos que incluyan todas las combinaciones matemáticas de los confusores seleccionados. Se han considerado importantes los cambios entre la OR cruda (del modelo máximo sin ajustar) y la OR ajustada (ORa) superiores al 10%, y de entre los modelos candidatos se ha priorizado el más parsimonioso. Bajo estas premisas, finalmente se han seleccionado como factores influyentes la EG, sexo y corticoides completos (Tabla 5).

Tabla 5: Cambio en la asociación en modelo ajustado

Modelo	Ajuste por	OR	Cambio en OR (%)
Sin ajustar		0,575	27,2%
Máximo	Todos los confusores	0,452	
Reducido	EG, sexo, corticoides	0,87	0,009%

#### 9.4. Objetivo principal

11/34 pacientes en el grupo de baja oxigenación y 5/26 en el grupo de alta oxigenación precisaron intubación en el paritorio. En el análisis crudo de la asociación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (32,4% vs. 20%; RR 0,62 (IC al 95%: 0,25 a 1,56)).

Se aplicó un modelo de regresión logística binaria realizado por pasos hacia atrás incluyendo los factores prenatales de confusión anteriormente seleccionados (EG, sexo y corticoides completos). En los resultados de este modelo tampoco se encontró una asociación entre la intervención y la intubación en paritorio y se estableció como único factor independiente de intubación en paritorio la edad gestacional (OR 0,45 IC 95% (0,27 a 0,67)) (Figura 23).

	B	Sig.	OR	IC al 95% de OR	
				Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> Grupo	-,792	,306	,453	,099	2,066
EG (sem)	-,762	,007	,467	,268	,814
Sexo	1,639	,090	5,148	,776	34,147
Corticoides	-1,104	,212	,331	,059	1,876
Constante	19,130	,009	2,032E8		
Paso 2 <sup>a</sup> EG (sem)	-,704	,010	,495	,289	,847
Sexo	1,620	,096	5,055	,751	34,044
Corticoides	-1,262	,137	,283	,054	1,493
Constante	17,385	,015	3,550E7		
Paso 3 <sup>a</sup> EG (sem)	-,792	,003	,453	,268	,765
Sexo	1,689	,068	5,413	,882	33,223
Constante	18,687	,007	1,305E8		

Figura 23: Modelo regresión binaria por pasos hacia atrás

## 9.5. Objetivos secundarios

### 9.5.1. Reanimación

#### 9.5.1.1. Exposición al oxígeno

La FiO<sub>2</sub> fue significativamente más alta en el grupo AOX comparada con el grupo BOX durante los 2 primeros minutos de vida (\*minuto 1: p 0,00, minuto 2: p 0,003) (Figura 24).



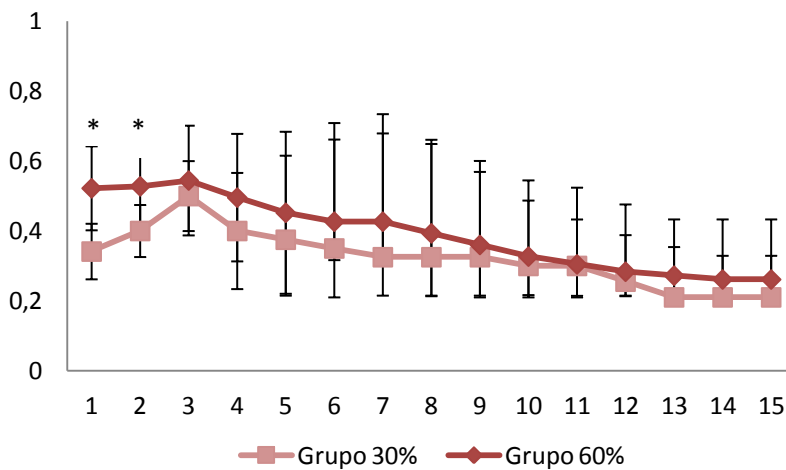


Figura 24:  $FiO_2$  durante la reanimación

Se precisó un aumento inicial de la  $FiO_2$  en todos los pacientes excepto en dos (94,2%) del grupo de baja oxigenación. Tras la subida inicial se pudo disminuir posteriormente la concentración de oxígeno suplementario hasta alcanzar una mediana de 0,4 (Rango intercuartílico (RIC) 0,3-0,45) a los 5 minutos de vida y de 0,3 (RIC 0,25-0,37) entre los minutos 7 y 10 de la reanimación. En el grupo AOX, 16/26 pacientes (61,5%) precisaron también aumentar inicialmente la  $FiO_2$ , para posteriormente descender hasta 0,4 (RIC 0,34-0,49) alrededor del 6-7 minutos tras el nacimiento.

Para una óptima valoración estadística de los datos de  $FiO_2$  como medición repetida en el tiempo, en la que los valores para cada paciente individualmente pueden influir en los valores sucesivos, se completó el análisis con el cálculo del área bajo la curva para cada sujeto durante todo el tiempo de reanimación. Se confirmó así la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos detectada previamente punto a punto, así como la necesidad de aumentar la  $FiO_2$  en el grupo BOX hasta valores de 0,5 a los 3 y 4 minutos (Figura 25).

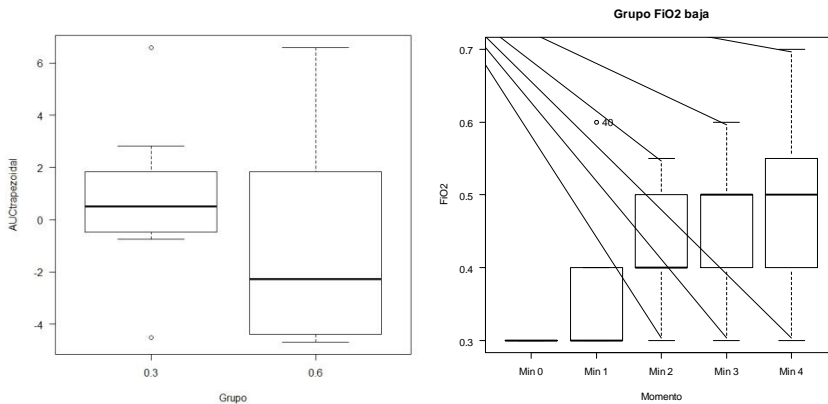


Figura 25: Comparación del área bajo la curva de la  $FiO_2$

La mediana de tiempo en la FiO<sub>2</sub> inicial fue de 2:13 minutos (RIC 1:08-3:15) en el grupo de baja oxigenación y de 3:25 (RIC 2:50-4:06) en el grupo de alta oxigenación, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Aproximadamente un 29% de los pacientes en ambos grupos terminó la reanimación con FiO<sub>2</sub> 0,21 y fue trasladado con aire ambiente a la UCIN.

En cuanto a la SpO<sub>2</sub> de ambos grupos, a los 3, 4, y 5 minutos, los valores fueron significativamente mayores en el grupo de oxígeno alto ( $p < 0,05$ ; Figura 26), y consecuentemente, el tiempo para lograr una SpO<sub>2</sub> del 85% fue menor en este grupo (AOX 3:27 minutos (RIC 2:15-4:48), BOX 5:39 minutos (RIC 4:18-7:53),  $p < 001$ ).

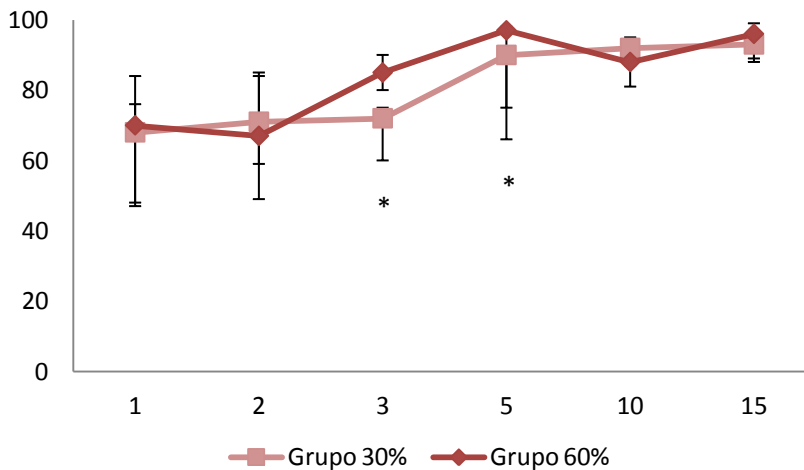


Figura 26: SpO<sub>2</sub> durante la reanimación

Respecto a la FC, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, observando el patrón normal de ascenso progresivo lento de estos recién nacidos prematuros (Figura 27).

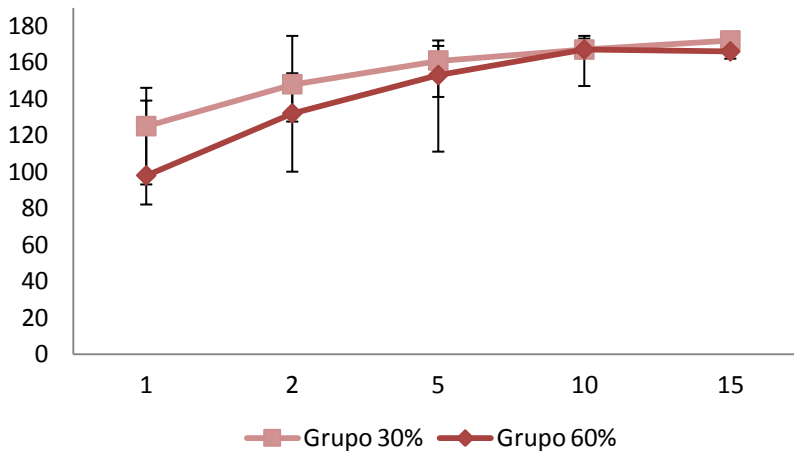


Figura 27: FC durante la reanimación

Otras variables de reanimación general, como las puntuaciones de Apgar a los 1, 5 y 10 minutos, no fueron significativamente diferentes entre los grupos (Tabla 6).

Tabla 6: Puntuación de Apgar

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=34)	FiO <sub>2</sub> alta (N=26)	p
Apgar 1 min*	6 (1-10)	6 (2-8)	0,636
Apgar 5 min*	8 (2-10)	8 (4-10)	0,833
Apgar 10 min*	9 (6-10)	9 (6-10)	0,377

\*Mediana (Rango)

4 (11,8%) pacientes en el grupo de FiO<sub>2</sub> baja y 2 (8%) pacientes en el grupo de FiO<sub>2</sub> alta precisaron masaje cardiaco durante la reanimación y se realizó el cruce a FiO<sub>2</sub> 1 (p=0,493). De ellos, un paciente en cada grupo recibió tratamiento con adrenalina.

Además de éstos, un paciente en el grupo BOX y dos en el grupo AOX se cruzaron a FiO<sub>2</sub> 1 por bradicardia mantenida durante más de 2 minutos.

#### **9.5.2. Resultados clínicos**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de las variables clínicas secundarias (Tabla 7). Un 73,5% de los pacientes el grupo de baja FiO<sub>2</sub> fueron diagnosticados de EMH frente al 60% en el grupo de alta. El 57,6% de los pacientes precisó oxígeno suplementario durante las primeras 12 horas de vida, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos (BOX 61,8%, AOX 53%; p= 0,453).

Tabla 7: Resultados secundarios

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=34)	FiO <sub>2</sub> alta (N=26)	p
Intubación ingreso N (%)	26 (76,5%)	19 (76%)	0,967
PDA N (%)	23 (69,7%)	15 (65,2%)	0,724
ECN N (%)	3 (9,1%)	1 (4,2%)	0,631
ROP N (%)	5 (16,1%)	6 (30,0%)	0,304
ROP ≥ 2 N (%)	2 (6,5%)	0	0,514
HIV N (%)	14 (41,2%)	12 (50%)	0,506
HIV ≥ 2 N (%)	10 (29,4%)	8 (33,3%)	0,751
Mortalidad N (%)	4 (11,8%)	7 (26,9%)	0,122
Muerte o DBP N (%)	14 (41,2%)	10 (40%)	0,928

En cuanto al estado de oxigenación durante las primeras horas del ingreso tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

Tabla 8: Parámetros de oxigenación al ingreso

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=34)	FiO <sub>2</sub> alta (N=26)	p
FiO <sub>2</sub> (1ª hora de vida)*	0,21 (RIC: 0,08)	0,23 (RIC: 0,09)	0,574
pO <sub>2</sub> (1ª hora de vida)**	58 mmHg (22)	49 mmHg(22)	0,143
SpO <sub>2</sub> (1ª hora de vida)**	94% (4,8%)	93% (4,3%)	0,455

\*Mediana (RIC) \*\*Media (DE)

Durante todo el ingreso hospitalario precisaron intubación por cualquier motivo alrededor del 76% de los pacientes en cada grupo (BOX 76,5%, AOX 76%, p 0,967). La media de edad en el momento de

la intubación fue de 3 días (DE 5,2) en el grupo de baja oxigenación y de 6,2 días (DE 9,3) en el de alta oxigenación (p 0,243).

La incidencia de DBP fue similar entre ambos grupos, tanto en la tasa de pacientes diagnosticados de esta complicación respiratoria como en el porcentaje de grados graves (Tabla 9).

Tabla 9: Resultados pulmonares

<b>Variable</b>	<b>FiO<sub>2</sub> baja (N=34)</b>	<b>FiO<sub>2</sub> alta (N=26)</b>	<b>p</b>
DBP N (%)	10 (33,3%)	6 (28,6%)	0,835
O <sub>2</sub> a las 36 sem N (%)	10/30 (33,3%)	5/20 (25%)	0,344

El estudio de la mortalidad se muestra en el siguiente gráfico de Kaplan-Meier y no reveló diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,174) (Figura 28).

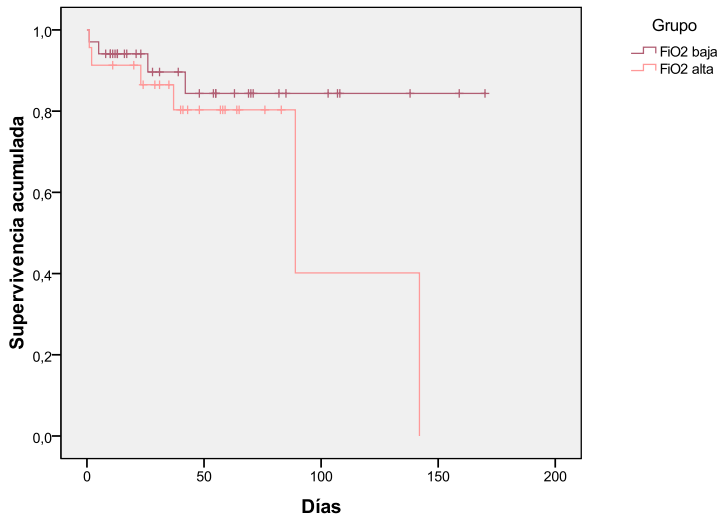


Figura 28: Análisis de la supervivencia

El análisis del subgrupo de pacientes  $\leq 26$  semanas de edad gestacional, esto es, aquellos de mayor riesgo de comorbilidades tampoco mostró diferencias entre ambos grupos (Tabla 10).

Tabla 10: Análisis del subgrupo de  $\leq 26$  semanas

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=13)	FiO <sub>2</sub> alta (N=12)	p
Intubación en paritorio N (%)	7 (53,8%)	4 (30,8%)	0,234
PDA N (%)	11 (84,6%)	9 (81,8%)	1,00
ECN N (%)	2 (15,4%)	1 (8,3%)	1,00
DBP N (%)	7 (58,3%)	5 (50%)	0,543
O2 a las 36 sem (%)	7 (58,3%)	5 (50%)	0,696
ROP N (%)	4 (33,3%)	2 (22,2%)	0,526
ROP $\geq 2$ N (%)	2 (18,2%)	0	0,479
HIV N (%)	6 (46,2%)	6 (50%)	0,848
HIV $\geq 2$ N (%)	5 (38,5%)	6 (50%)	0,561
Mortalidad N (%)	2 (15,4%)	5 (38,5%)	0,378



### 9.5.3. Resultados bioquímicos

La concentración de glutatión oxidado fue similar en ambos grupos, y consecuentemente no se observaron diferencias en la relación GSG/GSSG durante las primeras 72h (Figura 29, Tabla 11).

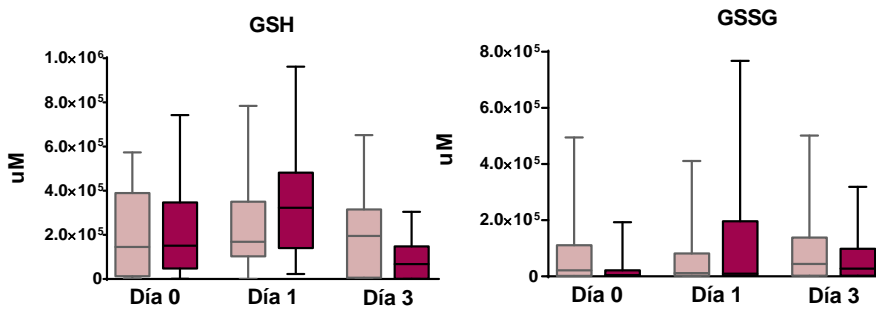


Figura 29: Evolución de la GSH y GSSG durante las primeras 72h

Tabla 11: Marcadores de estrés oxidativo

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=13)	FiO <sub>2</sub> alta (N=12)	p
GSH/GSSG cordón	358 (1063)	165 (398)	0,485
GSH/GSSG día 1	170 (343)	187(234)	0,877
GSH/GSSG día 3	180 (432)	26 (36)	0,231

Media (DE)

No se encontraron diferencias significativas tampoco en el resto de marcadores de estrés oxidativo analizados en sangre ni en orina entre ambos grupos (Figura 30).

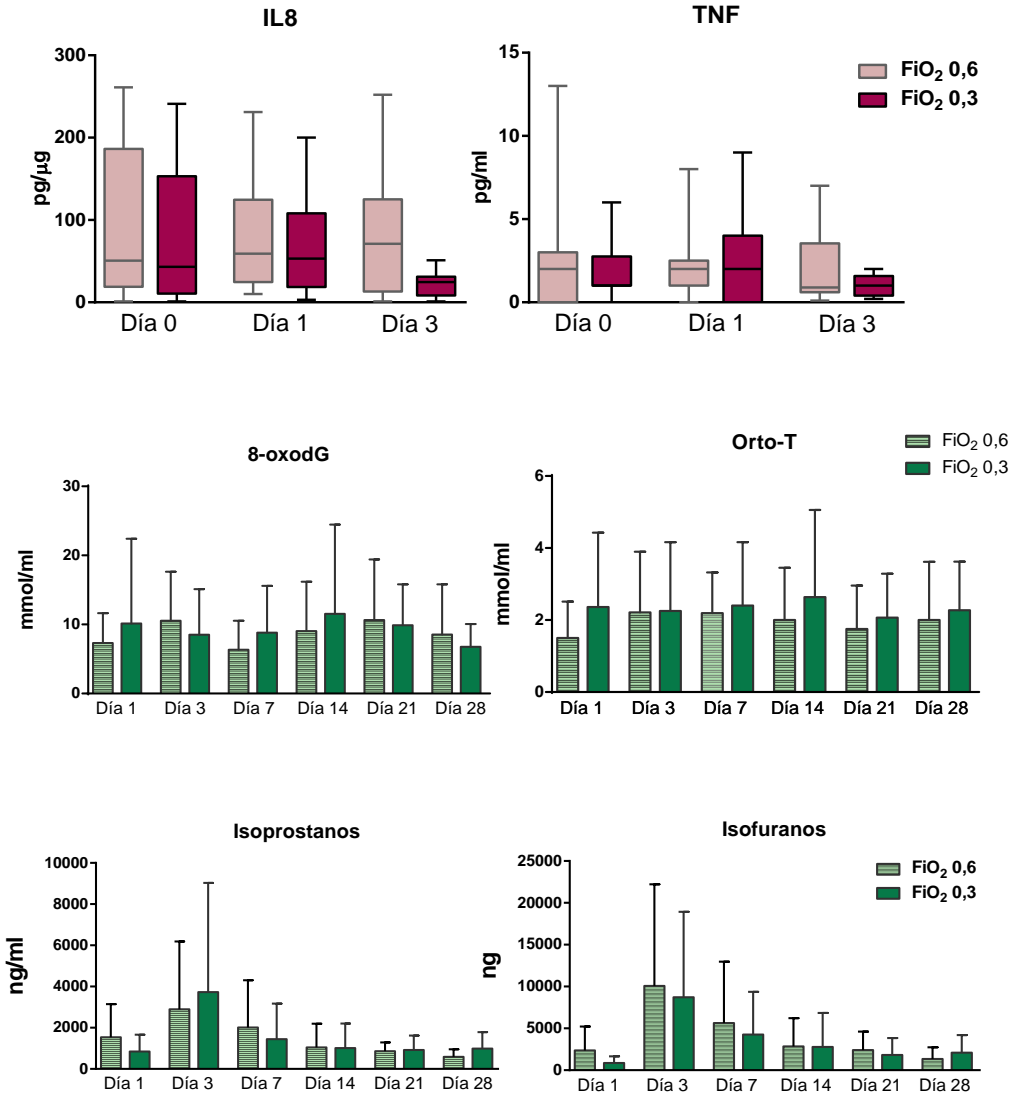


Figura 30: Evolución de los biomarcadores de estrés oxidativo

#### 9.5.4. Seguimiento

2 pacientes en cada grupo presentaron alteración de la RMN a las 40 semanas de edad corregida (10,5% vs. 11,8%; p 0,906)

En total fallecieron en el periodo neonatal 11 pacientes, por lo que quedaron 49 (81,7%) para realizar el seguimiento neurológico a los 2 años de edad corregida. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los índices cognitivo, motor y de lenguaje entre ambos grupos (Tabla 12).

Tabla 12: Escala de neurodesarrollo Bayley III.

Variable	FiO <sub>2</sub> baja (N=13)	FiO <sub>2</sub> alta (N=12)	p
Índice Cognitivo	105 (23)	99 (20)	0,433
Índice Lenguaje	90 (13)	86 (10)	0,416
Índice Motor	101 (17)	99 (17)	0,687

Puntuaciones percentiladas. Media (DE)



# DISCUSIÓN



## 10. DISCUSIÓN

### 10.1. Reclutamiento

El principal obstáculo en la ejecución de este ensayo clínico ha sido, sin duda, la dificultad del reclutamiento. La inminencia del parto prematuro y lo angustioso de la situación para los padres hacen que en muchas ocasiones la aproximación para obtener el consentimiento informado sea totalmente imposible. Como puede comprobarse, este hecho se ha reflejado en la diferencia de porcentaje de pacientes que han recibido una tanda de tratamiento con corticoides prenatales de forma completa entre la población de referencia y la población finalmente reclutada (63,3% vs. 83,3%). Este dato concuerda con cifras similares publicadas previamente en estudios que precisan consentimiento prenatal, como las del estudio “SUPPORT”, en el que el porcentaje de pacientes que había recibido corticoides era significativamente mayor en la población de estudio(71). La maduración con corticoides prenatales ha demostrado prevenir el síndrome de distrés respiratorio, así como tener efectos beneficiosos en otros resultados secundarios incluida la mortalidad. Además, se asocia a un aumento de la actividad enzimática antioxidante, reduciendo la susceptibilidad al daño oxidativo producido en los

estados de hiperoxia(72). Según estos resultados, los pacientes incluidos en el estudio se encontrarían en mejor situación inicial, hecho que podría haber influido en los resultados tanto de reanimación como de seguimiento comparados con la población general de pacientes prematuros. Esta circunstancia, que se repite en todos aquellos estudios centrados en intervenciones de emergencia, podría salvarse en el caso de que pudiera realizarse la intervención y solicitar el consentimiento informado con posterioridad a la misma, procedimiento habitual en otros países(73), pero no permitido por el CEIC de nuestro centro.

## **10.2. Objetivo principal**

En la actualidad, existe un debate intenso en la comunidad científica que se arrastra desde la última década, acerca de cuál es la concentración de oxígeno óptima durante la reanimación del recién nacido pretérmino, ya que, como se ha explicado, tanto la hiperoxia como la hipoxia pueden causar efectos perjudiciales. Nuestro estudio demuestra que la reanimación con una  $FiO_2$  inicial del 0,3 es segura, pero no se asocia a menor tasa de intubación en el paritorio comparado con una  $FiO_2$  del 0,6, ya que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este resultado



concuenda con lo publicado previamente en la literatura (31,49,51,53,55,56,74,75) (Tabla 13).

Tabla 13: Tasa de intubación en estudios publicados

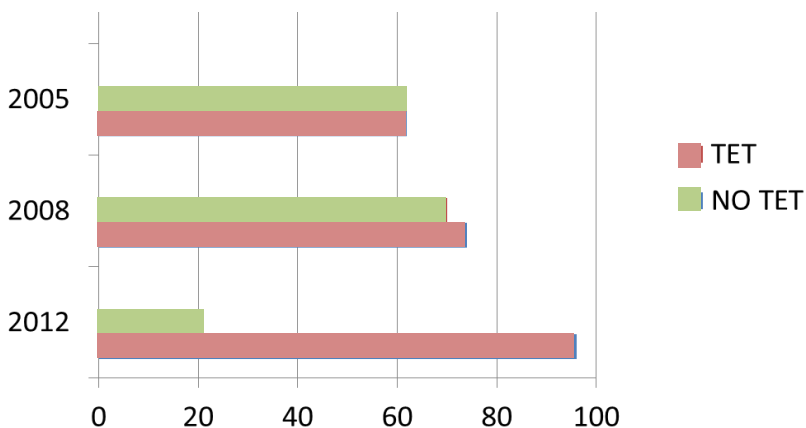
Estudio	N	EG	FiO <sub>2</sub> baja	FiO <sub>2</sub> alta	p
Harling 2005	52	27	80,8%		
Escrig 2008	42	26	47,4%	52,2%	NS
Wang 2008	41	28	55%	43%	NS
Vento 2009	78	26	56,7%	60,9%	NS
Ezaki 2009	44	29	70%	86%	NS
Rabi 2011	106	29	29,4%	26,5%	NS
Kapadia 2013	88	30	20%	39%	NS
Rook 2014	193	28	31%	30%	NS

El propio diseño del estudio puede haber influido directamente en este resultado, puesto que la diferencia de concentración de oxígeno en ambas ramas es pequeña y menor que en otros estudios realizados en el mismo ámbito. Además, el ajuste subsiguiente de la FiO<sub>2</sub> independientemente de la concentración inicial en función de la SpO<sub>2</sub>, muy probablemente minimiza los efectos de una posible hiperoxemia y sus posibles efectos sobre la contracción

diafragmática y el patrón respiratorio. Dados los riesgos importantes previamente demostrados en este grupo de pacientes causados por el exceso o el defecto de oxígeno suplementario, consideramos que éticamente no es posible plantear un diseño diferente y que esto hace difícil extraer conclusiones en este sentido.

En cualquier caso llama la atención en nuestros resultados la baja proporción de pacientes intubados en el partorio en ambos grupos con respecto al resto de ensayos clínicos publicados, teniendo en cuenta la edad gestacional media de nuestra población (27 semanas) (Tabla 13). Es más, las cifras obtenidas contrastan enormemente con las revisadas en nuestro propio centro y usadas para realizar el cálculo del tamaño muestral (intubación en grupo control aproximadamente del 55%). Este hecho nos ha hecho cuestionarnos la posibilidad de la influencia del efecto “*Hawthorne*” en nuestro ensayo. El efecto “*Hawthorne*” consiste en una reacción psicológica por el cual los sujetos participantes en un estudio modifican su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo observados, cumpliendo mejor las tareas que les son asignadas. Este efecto también se ha observado en los investigadores que llevan a cabo un estudio clínico, aunque existe poca literatura al

respecto(76). Para evaluar el efecto que tuvo sobre la práctica clínica habitual la puesta en marcha del estudio sobre las actuaciones del personal sanitario de nuestra unidad durante la reanimación en paritorio hemos realizado un análisis descriptivo retrospectivo de tres cohortes de recién nacidos prematuros <30 semanas nacidos 3 años antes, el mismo año e inmediatamente después de la realización del ensayo. En el año 2005, previamente al inicio del estudio, nacieron 124 niños de los cuales 50% se intubaron en el paritorio; en 2008 coincidiendo con la puesta en marcha del estudio nacieron 144 niños, de los que se intubaron el 48'6%; mientras que en el 2012 tras la finalización del estudio REOX nacieron 113 niños <30 semanas reduciéndose el porcentaje de recién nacidos intubados a un 15% ( $p<0,00$ ). Así, nuestros datos sugieren que la implantación del estudio ha modificado el comportamiento del personal involucrado en la reanimación neonatal en paritorio, reduciéndose significativamente el porcentaje de niños intubados en la sala de partos (Figura 31).



*Figura 31: Efecto Hawthorne sobre la tasa de intubación*

### 10.3. Objetivos secundarios

La intervención se mostró segura en términos de mantenimiento de las constantes vitales durante la reanimación en cifras adecuadas durante la transición fetal-neonatal, sin encontrar diferencias en las puntuaciones de Apgar en el primer ni el quinto minuto de vida. Estos datos coinciden con la mayoría de ensayos realizados tanto en pacientes a término (38,74,77) como en prematuros (31,49,53,55,56,74), pero contrastan con el primer ensayo clínico realizado por Ramji en pacientes a término(78), así como en el trabajo de Hellström(43), que encontraron mayores valores al quinto minuto de vida en el grupo de reanimado con baja concentración de

oxígeno. La puntuación de Apgar se diseñó inicialmente para transformar observaciones clínicas en datos cuantificables, con la intención de poder guiar con mayor objetividad las maniobras de reanimación en función del estado del paciente (79). Sin embargo, su reproducibilidad ha sido cuestionada por la subjetividad de la valoración de los parámetros que engloba, ya que tanto el color, como el tono muscular, la respuesta a estímulos y el esfuerzo respiratorio son determinados mediante inspección visual (80). Además, no existe un consenso general de cómo han de valorarse estos parámetros en el paciente prematuro, que sólo por su menor madurez, puede tener comprometidos el tono muscular, la respuesta a estímulos y el esfuerzo respiratorio. Así, se han propuesto en la literatura puntuaciones específicas para este tipo de pacientes, que incluyen el tipo de soporte ventilatorio y hemodinámico y que han demostrado ser más adecuados para valorar y realizar comparaciones entre ellos (81). En los resultados generales de este trabajo se ha mostrado el Apgar clásico de ambos grupos con motivo de su sencilla interpretación, y para poder comparar fácilmente nuestros datos con la literatura publicada; sin embargo, también se realizó el cálculo de la puntuación específica para prematuros y tampoco se hallaron

diferencias entre ambos grupos (BOX 12 (RIC 11-13), AOX 12 (RIC 11-13); p 0,864).

La exposición al oxígeno de ambos grupos de pacientes fue muy similar excepto durante los dos primeros minutos de vida, resultado directamente relacionado con el diseño del estudio. El diseño ciego del mismo en cuanto a la  $FiO_2$  inicial y los ajustes subsiguientes aseguran que los cambios no fueron influidos por el conocimiento del grupo de intervención en el que se encontraba el paciente. Consecuentemente, la ausencia de diferencias en los marcadores de estrés oxidativo se debe probablemente a que la carga de oxígeno recibida durante el tiempo de reanimación ha sido completamente comparable. Nuestros resultados concuerdan con el trabajo publicado por Rook et al(56), en el que la rama de alta oxigenación se iniciaba con  $FiO_2$  0,65 y tampoco encontraron diferencias en la concentración de glutatión en sangre ni en los biomarcadores urinarios. Sin embargo contrastan con los publicados en otros estudios, particularmente con el trabajo de Escrig et al(31), que mostraron una disminución de los parámetros de estrés oxidativo en un grupo de pacientes reanimados con oxígeno al 30% comparado con una  $FiO_2$  inicial del 0,9. Dado que la diferencia fundamental entre

ambos estudios es precisamente la concentración de oxígeno inicial en el grupo AOX, se podría postular que en una concentración entre 0,65 y 0,9 de  $FiO_2$  conduce al estado pro-oxidante que sobrepasa el sistema antioxidante en esta población de pacientes.

En cuanto a las variaciones de la concentración de oxígeno inicial, la práctica mayoría de los pacientes aleatorizados en la rama de baja oxigenación precisó un aumento de la  $FiO_2$  durante los primeros minutos de la reanimación, resultado que coincide plenamente con trabajos previos(51,53,75). A pesar de que en nuestro estudio decidimos comenzar con  $FiO_2$  del 0,3 en lugar de con 0,21 expresamente por la alta tasa de fracaso al iniciar la reanimación con aire ambiente publicada en trabajos previos, nuestras cifras arrojan los mismos resultados. Dado que lleva algún tiempo airear los pulmones de un paciente recién nacido, la dosis de  $O_2$  que verdaderamente alcanza el torrente sanguíneo en el pulmón es desconocida. No obstante, en nuestros resultados, al igual que en la mayoría de la literatura publicada se encuentran  $SpO_2$  más altas en el grupo que recibió más oxígeno suplementario. Parece claro que, para conseguir una correcta adaptación fetal-neonatal en términos de normalización progresiva de la FC y la  $SpO_2$  en el paciente prematuro, es necesaria

alguna cantidad de oxígeno suplementario, y según nuestros datos, esta cifra supera el 30%.

Por otra parte, hay que destacar que un porcentaje no despreciable de pacientes en la rama de alta oxigenación también precisó aumentar la  $FiO_2$  inicial. En la literatura, sólo hay otro ensayo clínico publicado en el que se inicie la reanimación del grupo control con cifras intermedias de oxígeno suplementario(56), pero no se especifica el porcentaje de pacientes que precisó un aumento inicial. En el contexto del manejo de un prematuro extremo involucrado en un estudio ciego, este hecho podría deberse a la incertidumbre del estado de oxigenación del paciente en los primeros momentos tras el nacimiento. A pesar de que la media de tiempo para la obtención de una medida fiable de FC y  $SpO_2$  mediante pulsioximetría en nuestra población es de 50 segundos, probablemente la normal progresión lenta en el ascenso de ambos parámetros inducen a un aumento prematuro del soporte ventilatorio en este escenario, lo que explicaría que se aumentara la  $FiO_2$  en ambos grupos. Una vez obtenidas saturaciones que hacen sentir más confortable al reanimador, se observa un descenso más rápido en el grupo AOX probablemente derivado del mantenimiento de la  $SpO_2$  en valores más elevados. En



cualquier caso, la confluencia de ambos grupos en unos valores de  $FiO_2$  en torno al 0,4 alrededor de los 5-6 minutos lleva a concluir que cierta cantidad de oxígeno es necesaria para conseguir una estabilización fisiológica en este grupo de pacientes.

Al igual que en la literatura previa, no encontramos diferencias significativas en ningún otro objetivo secundario. Es evidente que nuestro tamaño muestral no dispone de potencia suficiente para valorar adecuadamente estos resultados, pero aun así, nuestros datos coinciden con la literatura existente y proporcionan seguridad a la intervención (Tabla 14)

Tabla 14: Heterogenicidad de resultados en grupos de baja  $FiO_2$

Estudio	N	EG	Mortalidad	ROP	DBP*
Lundstrom 1995 (21 vs 80)	70	29	5,9%	2,9%	14,7%
Harling 2005 (50 vs 100)	52	27	15,4%	0%	53,8%
Wang 2008 (21 vs 100)	41	28	6%	----	39%
Vento 2009 (30 vs 90)	78	26	10,8%	10,8%	15,4%
Rabi 2011 (21 vs 100)	106	29	2,9%	-----	54,5%
Kapadia 2013 (21 vs 100)	88	30	4,5%	2,3%	7%
Rook 2014 (30 vs 65)	193	28	6%	6,1%	24%
Aguar 2015 (30 vs 60)	60	27	15,4%	18,2%	58,3%

\*Definida como necesidad de  $O_2$  a las 36 semanas de edad corregida

Tampoco encontramos diferencias en las alteraciones del neurodesarrollo entre ambos grupos, ni en las pruebas de imagen ni en las escalas de valoración a los 2 años de edad corregida, resultado que asienta la seguridad del uso de bajas concentraciones de oxígeno durante la reanimación del RNPT.

## **11. FORTALEZAS**

En el momento de su realización, este estudio ha sido el primer ensayo clínico doble ciego realizado en recién nacidos prematuros con respecto a la concentración de oxígeno inicial a utilizar durante la reanimación. A nuestro entender, el poder neutralizar de esta manera el sesgo dependiente del reanimador valida enormemente sus resultados.

Por otra parte, el diseño específico de un sistema de monitorización integral ha permitido recoger de forma informática y automática los datos al margen de la reanimación realizada evitando así el sesgo de memoria y los posibles errores de transcripción. Diversos estudios han demostrado que es difícil obtener la documentación completa y exacta durante la reanimación neonatal. La condición clínica del recién nacido y las intervenciones realizadas son a menudo documentadas de forma retrospectiva, lo se traduce en

muchas ocasiones en inexactitud de los datos (82). Asimismo, la revisión de las grabaciones ha permitido comprobar que el algoritmo de reanimación ha sido llevado a cabo correctamente y todas las incidencias han quedado registradas.

Es por tanto un estudio óptimo en cuanto a validez interna por su diseño.

## **12. LIMITACIONES**

Encontramos las siguientes limitaciones en nuestro estudio. Primero, que el tamaño muestral no tiene potencia suficiente como para evaluar correctamente diferencias en objetivos secundarios importantes como la mortalidad o la DBP. En los países desarrollados, la mortalidad de los RNPT <30 semanas es relativamente baja, con tasas que varían entre el 10 y el 12,5%, mientras que las tasas de DBP son ligeramente superiores y oscilan entre el 26 y el 30% (83,84). El tamaño muestral para verificar una posible disminución en una variable con dicha incidencia, en el contexto de una intervención tan recortada en el tiempo comparado con el efecto del resto del proceso del ingreso hospitalario de un paciente prematuro, es difícilmente asequible fuera de un estudio multicéntrico internacional, cuyos

costes, económicos, humanos y su extensión en el tiempo son extraordinarios. Aún así, encontramos una tendencia hacia una mayor mortalidad en la rama de alta oxigenación (26,9% vs. 11,8%, p 0,122), que concordaría con los resultados hallados en recién nacidos a término(44). En cualquier caso, son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes reclutados para poder extraer conclusiones a este nivel.

Segundo, la generalización de nuestros resultados a la práctica diaria se ve discretamente dificultada por la selección de los pacientes, en los que se han incluido exclusivamente aquellos en los que hubo tiempo suficiente como para obtener el consentimiento informado y por tanto, que tuvieron un parto menos precipitado. Como hemos visto, este hecho se refleja en que nuestros pacientes recibieron más frecuentemente una tanda de corticoides completos, y esto podría afectar al resultado final.

# CONCLUSIONES



### 13. CONCLUSIONS

1. The onset of resuscitation in the premature infant with an initial oxygen concentration of 30% and further adjust based on oxygen saturation measured by pulse oximetry compared to an initial concentration of 60% does not offer benefits in terms of need for intubation during resuscitation.
2. The use of low oxygen concentrations is safe and effective in terms to achieve similar objectives of oxygen saturation and heart rate reached during the first 15 minutes after birth.
3. The onset of premature newborn resuscitation with an oxygen concentration of 60% does not seem to have negative effects at the level of elevated biomarkers of oxidative stress when compared with an initial  $\text{FiO}_2$  of 0.3.
4. Given the need to increase the initial concentration of oxygen in the vast majority of patients and the absence of impacts of the hyperoxemia in the high-oxygenation group, it seems appropriate to start resuscitation in this group of patients with a slightly higher amount than used in this study. Since the point of stabilization of both groups occurs around a  $\text{FiO}_2$  of 0.4, and given the statistical analyzes performed, a  $\text{FiO}_2$

between 0,4 and 0,5 could be the ideal point for starting maneuvers of ventilatory support.

5. Strict algorithms of resuscitation in the delivery room adherence itself appear to have a beneficial effect on the immediate results of the process, resulting in our case lower rates of intubation in the first minutes after birth.
6. Knowledge of normal fetal-neonatal transition and implementation of appropriate ranges of oxygen saturation for the gestational age of patient, and the use of monitoring of vital signs during the first moments after birth are vital for the adequacy of the resuscitation maneuvers and therefore the administration of supplemental oxygen in this group of patients.



## 14. CONCLUSIONES

- 1- El inicio de la reanimación en el recién nacido prematuro con una concentración de oxígeno inicial del 30% y ajuste posterior de la misma en función de la saturación preductal de oxígeno medida por pulsioximetría comparada con el inicio de concentraciones de 60% no ofrece beneficios en términos de necesidad de intubación durante la reanimación.
- 2- El uso de concentraciones bajas de oxígeno resulta seguro y eficaz en la medida en la que se alcanzan similares objetivos de saturación de oxígeno y frecuencia cardiaca durante los primeros 15 minutos tras el nacimiento.
- 3- El inicio de la reanimación del recién nacido prematuro con una concentración de oxígeno del 60% no parece tener efectos negativos a nivel de la elevación de biomarcadores de estrés oxidativo cuando se compara con una  $FiO_2$  inicial del 0,3.
- 4- Dada la necesidad de aumentar la concentración inicial de oxígeno en la gran mayoría de los pacientes y la ausencia de repercusiones derivadas de la hiperoxemia en el grupo de alta oxigenación, parece recomendable iniciar la reanimación en este grupo de pacientes con una cantidad algo mayor a la

usada en este estudio. Dado que el punto de estabilización de ambos grupos ocurre en torno a una  $FiO_2$  del 0,4, y los análisis estadísticos realizados al respecto, una  $FiO_2$  entre 0,4 y 0,5 podría ser la cifra idónea para el inicio de las maniobras de soporte ventilatorio.

- 5- La adherencia estricta a los algoritmos de reanimación en el paritorio parecen tener por sí misma un efecto beneficioso en los resultados inmediatos del proceso, traducándose en nuestro caso en menores tasas de intubación en los primeros minutos tras el nacimiento.
- 6- El conocimiento de la normal transición fetal-neonatal y la aplicación de rangos de oxigenación adecuados a la edad gestacional del paciente, así como el uso de la monitorización de las constantes vitales durante los primeros momentos tras el nacimiento son vitales para la adecuación de las maniobras de reanimación y con ellas de la administración de oxígeno suplementario en este grupo de pacientes.

# BIBLIOGRAFÍA



## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Organisation. Guidelines on basic newborn resuscitation. 2012;1–61.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
3. O'Donnell CPF. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief history of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(5):F369–73.
4. Kreiselman J, Kane HF, Swope RB. A new apparatus for resuscitation of asphyxiated newborn babies. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 1928 Oct 6;15(4):552–5.
5. Henderson Y. The prevention and treatment of asphyxia in the newborn. *J Am Med Assoc*. 1928 Feb 25;90(8):583–6.
6. Eastman N, Dunn R, Kreiselman J. The relative value of pure oxygen and of carbon dioxide mixtures in experimental resuscitation. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 1938 Nov 11;36(4):571–9.
7. Eastman N. Foetal Blood Studies: III. The Chemical Nature of Asphyxia Neonatorum and Its Bearing on Certain Practical Problems. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1932;50:39.
8. Ylppö A. Über die Behandlung der Atemstörungen bei Frühgeburten durch direkte Zufuhr von Sauerstoff in den Magen. *Acta Pædiatrica*. Blackwell Publishing Ltd; 1935;17:122–30.
9. Greenhill J. Principles and practice of obstetrics. 12th Ed. Saunders P, editor. 1955.

10. Barcroft J. The onset of respiration at birth. *Lancet*. Elsevier; 1942 Oct 6;240(6205):117–21.
11. Wilson RA, Torrey MA, Johnson KS. The Initiation of Respiration in Asphyxia Neonatorum. A Clinical and Experimental Study Incorporating Foetal Blood Analyses and a Consideration of Important Methods of Resuscitation: (Section of Obstetrics and Gynæcology). *Proc R Soc Med*. 1937 Oct;30(12):1461–82.
12. Russ J, Strong R. Resuscitation of the asphyxiated newborn infant. *Am J Dis Child*. 1941 Jan 1;61(1):1–12.
13. Hutchison JH, Kerr MM, Williams KG, Hopkinson WI. Hyperbaric oxygen in resuscitation of the newborn. *Lancet*. Elsevier; 1964 Oct 6;282(7321):1334–5.
14. Gerschman R, Gilbert L, et al. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* (80). 1954;119(3097):623–6.
15. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens. *Am J Ophthalmol*. Elsevier; 1942 Nov 11;25(2):203–4.
16. Bolton D, Cross K. Further observation on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*. 1974 Mar 16;303(7855):445–8.
17. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):F106–10.
18. Emergency cardiac care committee and subcommittees, American Heart Association. *JAMA*. 1992 Oct 28;268(16):2171.
19. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia—oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):39–49.

20. Solberg R, Andresen J, Escrig R, Vento M, Saugstad OD. Resuscitation of hypoxic newborn piglets with oxygen induces a dose-dependent increase in markers of oxidation. *Pediatr Res*. 2007 Nov;62(5):559–63.
21. Zhang Y, Chen F. Reactive Oxygen Species (ROS), Troublemakers between Nuclear Factor- kappaB (NF- κB) and c-Jun NH 2 -terminal Kinase (JNK). *Cancer Res*. 2004;(64):1902–5.
22. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2007 Nov 8;357(19):1946–55.
23. Asikainen TM, White CW. Antioxidant defenses in the preterm lung: role for hypoxia-inducible factors in BPD? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Mar 1;203(2):177–88.
24. Smith CA, Cook CD. American Academy of Pediatrics, Inc. Proceedings and Reports: Special problems of the newborn. *Pediatrics*. 1955 Mar 1;15(3):348–52.
25. Butler NR. Perinatal mortality: the first report of the 1958 British perinatal mortality survey, under the auspices of the National Birthday Trust Fund. Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1963.
26. Merril J, Ballard R. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. New York, Elsevier; 2005. Chapter 2: 87-112.
27. Stiller R, Mering R, König V, Huch A, Huch R. How well does reflectance pulse oximetry reflect intrapartum fetal acidosis? *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2015 Oct 6;186(6):1351–7.
28. Kamlin C, O'Donnell C. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2006;148:585–9.
29. Gerdin E, Tydén O, Eriksson UJ. The development of antioxidant enzymatic defense in the perinatal rat lung: activities of

superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase. *Pediatr Res*. 1985 Jul;19(7):687–91.

30. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res*. 1991 Mar;29(3):292–6.
31. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Sáenz P, Gimeno A, et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):875–81.
32. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S516–38.
33. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2015;95:e169–201.
34. Shigenaga MK, Ames BN. Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: A biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med*. 1991;10(3):211–6.
35. Deng H, Mason SN, Auten RL. Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2316–23.
36. Rozycki HJ, Eischeid AC, Huff TF. Effect of hyperoxia on Interleukin-8 expression in premature versus term rabbit lung explants. *Exp Lung Res*. Taylor & Francis; 2004 Jan 1;30(4):285–96.



37. Escobar J, Cubells E, Enomoto M, Quintás G, Kuligowski J, Fernández C, et al. Prolonging in utero-like oxygenation after birth diminishes oxidative stress in the lung and brain of mice pups. *Redox Biol. Elsevier*; 2013;1(1):297–303.
38. Vento M, Asensi M, Sastre J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2001 (107);642-7.
39. Yiş U, Kurul SH, Kumral A, Cilaker S, Tuğyan K, Genç S, et al. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain. *Brain Dev*. 2008 Oct;30(9):556–62.
40. Solas A, Kutzsche S, Vinje M, Saugstad O. Cerebral hypoxemia-ischemia and reoxygenation with 21% or 100% oxygen in newborn piglets: effects on extracellular levels of excitatory amino acids and microcirculation. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(4):340–5.
41. Vento M, Sastre J, Asensi M a, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1393–8.
42. Bookatz GB, Mayer C a, Wilson CG, Vento M, Gelfand SL, Haxhiu M a, et al. Effect of supplemental oxygen on reinitiation of breathing after neonatal resuscitation in rat pups. *Pediatr Res*. 2007 Jun;61(6):698–702.
43. Hellström-Westas L, Forsblad K, Sjörs G, Saugstad O, Björklund L, Marsál K, et al. Earlier Apgar score increase in severely depressed term infants cared for in Swedish level III units with 40% oxygen versus 100% oxygen resuscitation strategies: a population-based register study. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1798–804.
44. Davis P, Tan A, O'Donnell C, Schulze P. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9442):1329–33.

45. European Resuscitation Council. Part 7: Neonatal resuscitation. Resuscitation. 2005;67(2-3):293–303.
46. Hillman NH, Moss TJM, Kallapur SG, Bachurski C, Pillow JJ, Polglase GR, et al. Brief, Large Tidal Volume Ventilation Initiates Lung Injury and a Systemic Response in Fetal Sheep. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(6):575–81.
47. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. Pediatrics. 1994;93(5):712–8.
48. Bourbia A, Cruz M, Rozycki H. NF-kappaB in tracheal lavage fluid from intubated premature infants: association with inflammation, oxygen, and outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Jan;91(1):F36–9.
49. Harling A, Beresford M, Vince G, Bates M, Yoxall C. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Sep;90(5):F401–5.
50. 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(6):809–12.
51. Wang CL, Anderson C, Leone T, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. Pediatrics. 2008 Jun;121(6):1083–9.
52. Dawson J, Kamlin C, Wong C, Te Pas A, O'Donnell C, Donath S, et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2009;94(2):F87–91.

53. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e374–81.
54. Armanian AM, Badiie Z. Resuscitation of preterm newborns with low concentration oxygen versus high concentration oxygen. *J Res Pharm Pract*. 2012;1(1):25–9.
55. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH. Resuscitation of Preterm Neonates With Limited Versus High Oxygen Strategy. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1488–96.
56. Rook D, Schierbeek H, Vento M, Vlaardingerbroek H, Van Der Eijk A, Longini M, et al. Resuscitation of Preterm Infants with Different Inspired Oxygen Fractions. *J Pediatr*. Elsevier Ltd; 2014;164(6):1322–6.e3.
57. Oei J, Lui K, Wright I, Craven P, Saugstad O. Targeted Oxygen in the Resuscitation of Preterm Infants and Their Developmental Outcomes (To2rpido): A Randomised Controlled Study. *PAS*. 2015. p. 3130.2.
58. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Oct;81(10):1389–99.
59. Dawson J, Kamlin O, Vento M, Wong C, Cole T, Donath S, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1340–7.
60. Toth B, Becker a., Seelbach-Göbel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(2):105–7.
61. O'Donnell CPF. 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.

62. Carbine DN, Finer NN, Knodel E, Rich W. Video recording as a means of evaluating neonatal resuscitation performance. *Pediatrics*. 2000;106(4):654–8.
63. Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room: A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004;145(6):750–3.
64. Martínez EB, Maldonado JA, Grupo de reanimación Neonatal de la SEN. *An Pediatr*. 2006;65(5):470–7.
65. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F465–7.
66. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893–902.
67. Sánchez Luna M. «Límite de la viabilidad» en la actualidad. *An Pediatría*. 2014;80(6):346–7.
68. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):164–70.
69. Proschan M, Lan G, Wittes J. *Statistical Monitoring of Clinical Trials*. 1st ed. Springer-Verlag New York; 2006. p. 43–66.
70. Maldonado G, Greenland S. Simulation Study of Confounder-Selection Strategies. *Am J Epidemiol* . 1993 Dec 1;138 (11):923–36.
71. Rich W, Auten K, Gantz M, Hale E, Hensman A, Newman N, et al. Antenatal Consent in the SUPPORT Trial: Challenges, Costs, and Representative Enrollment. *Pediatrics*. 2010;126(1):e215–21.

72. Vento M, Aguar M, Escobar J, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(12):2945–55.
73. Schreiner M, Feltman D, Wiswell T, Wootton S, Arnold C, Tyson J, et al. When Is Waiver of Consent Appropriate in a Neonatal Clinical Trial? *Pediatrics*. 2014;134(5):1006–12.
74. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439–49.
75. Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Weilin W, Hoshi R, et al. Resuscitation of preterm infants with reduced oxygen results in less oxidative stress than resuscitation with 100% oxygen. *J Clin Biochem Nutr*. 2009 (44);111–8.
76. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015 Sep 4;351.
77. Saugstad O, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of Asphyxiated Newborn Infants With Room Air or Oxygen : An International Controlled Trial : The Resair 2 Study. *Pediatrics*. 1998;102:e1–7.
78. Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Resarch* 1993;34(6):809–12.
79. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260–7.
80. O'Donnell C, Kamlin C, Davis P, Carlin J, Morley C. Interobserver variability of the 5-minute Apgar score. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):486–9.
81. Rüdiger M, Braun N, Aranda J, Aguar M, Bergert R, Bystricka A, et al. Neonatal assessment in the delivery room - Trial to

Evaluate a Specified Type of Apgar (TEST-Apgar). *BMC Pediatr.* 2015;15:18.

82. Schilleman K, Witlox RS, van Vonderen JJ, Roegholt E, Walther FJ, Te Pas A. Auditing documentation on delivery room management using video and physiological recordings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;1–7.
83. Guerrot A, Chadie A, Torre S, Rondeau S, Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, et al. Compared outcomes of very preterm infants born in 2000 and 2005. *Acta Paediatr.* Blackwell Publishing Ltd; 2012 Jul 1;101(7):731–5.
84. Horbar J, Carpenter J, Badger G, Kenny M, Soll R, Morrow K, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012;129(6):1019–26.

# ANEXOS





## HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES

**Estudio:** Reanimación de recién nacidos de extremado bajo peso mediante un sistema de monitorización integral: estudio de la influencia de la fracción inspiratoria de oxígeno

Investigador principal: Marta Aguar Carrascosa

Servicio Neonatología. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

### 1. Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a cada centro y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### 2. ¿Por qué se realiza este estudio?

Durante el embarazo el feto recibe el oxígeno que necesita para el correcto funcionamiento de todos sus órganos y sistemas a través de la placenta. Durante este periodo recibe cantidades relativamente bajas de oxígeno que ascienden bruscamente tras el nacimiento cuando comienza a respirar por sí mismo y se acaban de equilibrar durante los 10-15 primeros minutos de vida extrauterina.

Cuando un recién nacido precisa algún tipo de maniobra de reanimación tras el parto, habitualmente se le administra oxígeno

suplementario, lo que hace que en la mayor parte de los casos la cantidad de oxígeno recibida sea mucho mayor que la que recibe un recién nacido sano. Se sabe que el exceso de oxígeno recibido puede causar alteraciones en diferentes órganos como el pulmón, la retina y el sistema nervioso central. Los recién nacidos tienen un sistema de defensa antioxidante que les permite compensar parcialmente este exceso de oxígeno recibido, pero este sistema se desarrolla a partir del tercer trimestre de la gestación, por lo que los recién nacidos prematuros son más vulnerables a estos efectos dañinos del exceso de oxígeno.

Aproximadamente el 85% de los recién nacidos prematuros <30 semanas de edad gestacional precisan maniobras de reanimación tras el nacimiento. Durante mucho tiempo, a todos los recién nacidos que necesitaban reanimación, se les ha administrado oxígeno al 100% durante la misma. En los últimos 10 años se ha demostrado que la reanimación con cantidades más bajas de oxígeno en recién nacidos a término es igual de efectiva que con 100% y produce menos alteraciones derivadas del exceso de aporte. Estudios experimentales y clínicos realizados en prematuros sugieren que este efecto puede ser mayor en este grupo de pacientes, pero todavía no hay acuerdo en cuánta concentración de oxígeno suplementario hay que administrar.

Por todo esto, hemos decidido llevar a cabo este estudio que pretende aclarar de forma científica cuál es la cantidad de oxígeno óptima para llevar a cabo la reanimación de recién nacidos prematuros.

### **3. ¿Cuál es el objetivo del estudio?**

La finalidad de este estudio es definir la concentración de oxígeno óptima con la que se debe iniciar la reanimación de los recién nacidos prematuros. Se comparará los resultados de reanimación y seguimiento de pacientes reanimados con diferentes concentraciones de oxígeno.

#### **4. ¿Cómo se va a realizar el estudio?**

Podrán participar en este estudio todos los recién nacidos prematuros <30 semanas de edad gestacional nacidos en nuestro hospital que precisen algún tipo de maniobra de reanimación tras el nacimiento. Este estudio se realizará en paralelo con el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona con el mismo protocolo.

Si su hijo es un paciente elegible, se le ofrecerá participar en el estudio previo al parto. Si acepta participar en el estudio deberá firmar primero la hoja del consentimiento informado que se le facilitará. En este caso, se asignará al azar en uno de los siguientes grupos: inicio de la reanimación con una concentración de oxígeno del 30% o del 60%. El estudio será ciego, es decir, el médico responsable de la reanimación no conocerá a qué grupo ha sido asignado el paciente.

Una vez el paciente haya nacido, se le colocará inmediatamente un pulsioxímetro de extremada fiabilidad que nos permitirá monitorizar el estado de oxigenación que presenta y los cambios en ese estado como consecuencia de las maniobras de reanimación que pueda necesitar. De esta manera, aunque inicialmente se comience la reanimación con la cantidad de oxígeno asignada, se irá modificando minuto a minuto la cantidad de oxígeno suplementario en función del control de la oxigenación. La cantidad de oxígeno administrado y el estado de oxigenación del paciente serán registrados en un ordenador de forma continua para ser analizados posteriormente.

**La reanimación será grabada en video al mismo tiempo que se recogen los datos, de forma que se pueda correlacionar las maniobras de reanimación con el estado del paciente y los datos obtenidos. Una vez revisada la grabación y exportados los datos a la base, la imagen será eliminada y no se utilizará para ningún otro propósito dentro de este estudio.**

Se recogerán datos de todos los pacientes que participen en el estudio durante toda su estancia en el hospital. El responsable del registro de datos será el Investigador Principal, el Dr. Máximo Vento. Por lo que se refiere al estudio, se extraerá una muestra de sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento, de la porción que sería desechada junto con la placenta (sin tener que pinchar al paciente) y una segunda muestra a las 48-72h de vida extraída del paciente haciéndola coincidir con alguna otra analítica de control habitual de estos pacientes. No se guardará muestra de sangre de cordón para análisis posteriores.

#### **5. ¿Cuáles son los beneficios para el paciente?**

El paciente no recibe ningún beneficio de forma inmediata, pero contribuye mediante su participación en el estudio al mejor conocimiento de las medidas óptimas de reanimación de los recién nacidos prematuros y puede en un futuro haber contribuido a la creación de normas nacionales e internacionales de reanimación, mejorando la atención de estos pacientes.

No se realiza ningún tipo de retribución o gratificación por la participación en este estudio.

#### **6. ¿Cuáles son los posibles riesgos para el paciente?**

Este estudio ha sido revisado aprobado por el Comité Científico de la Comisión de Investigación y por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Consideramos que no existe ningún riesgo asociado a la participación del paciente en el estudio. Durante la reanimación se seguirán las normas recomendadas por la Sociedad Española de Neonatología como en todos los partos de recién nacidos prematuros que son atendidos en nuestro servicio, y se mantendrá un control del estado de oxigenación de forma continua, manteniéndose en todo momento, independientemente del grupo al que pertenezca, en el mismo rango de seguridad que el resto de pacientes que atendemos. La única diferencia es que se

modificarán las cantidades de oxígeno administrado durante la reanimación a tiempo real para conseguir administrar una cantidad óptima.

En cuanto al seguimiento, la única diferencia consistirá en la extracción adicional de una única muestra de sangre que se realizará aprovechando un análisis rutinario y con una mínima cantidad de sangre, que no va a suponer en ningún caso un problema adicional

### **7. ¿Puede el paciente retirarse del estudio?**

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Su hijo/a va a recibir la mejor asistencia independientemente de su participación o no en este estudio.

Si decide participar debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, sin tener que manifestar ninguna razón para ello y podrá hacerlo sin perjuicio en la atención médica que va a seguir recibiendo hasta el momento del alta. Sólo debe comunicarlo a su médico.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

## **8. ¿Cuánto dura el estudio?**

La intervención propia del estudio se limita a la duración de la reanimación tras el parto. Una vez concluida, el paciente seguirá el mismo protocolo de atención que cualquier otro paciente durante su estancia hospitalaria.

Se realizará una visita de control a todos los pacientes que participen a la 40 semana de edad corregida y a los 12 y 24 meses de vida.

## **9. Confidencialidad y protección de datos de carácter personal**

Este estudio se basa en la recopilación y análisis de la información médica de los pacientes que participen en él, pero únicamente su médico conocerá cualquier dato personal que pueda ser usado para identificarle. A cada paciente se le asignará un número de identificación de forma que ni su nombre ni el de su hijo/a aparecerán en ningún documento del estudio.

Si autoriza la participación en este estudio, autoriza la revisión, el procesamiento y la notificación de la información recopilada. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal, los datos que se requieren (edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, etc.) son exclusivamente los necesarios para cubrir los objetivos del estudio y se almacenarán eliminando la información que permitiera identificar a los participantes en el estudio. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones con fines legítimos, incluido el uso en investigación médica o farmacéutica futura directamente relacionada con la materia del ensayo, manteniendo en todo momento la identidad de los pacientes incluidos confidencial.

De acuerdo con la ley vigente, usted podrá acceder a la información médica de su hijo/a; asimismo tiene derecho a su rectificación si está justificado y a su cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico responsable del estudio. Si se revoca

la participación al estudio, se podrá utilizar la información recopilada antes de su abandono.

#### **10. Protección de menores**

Dado que este estudio incluye a menores, se informará a la Fiscalía de Menores de la Audiencia Provincial de Valencia de la realización del estudio.

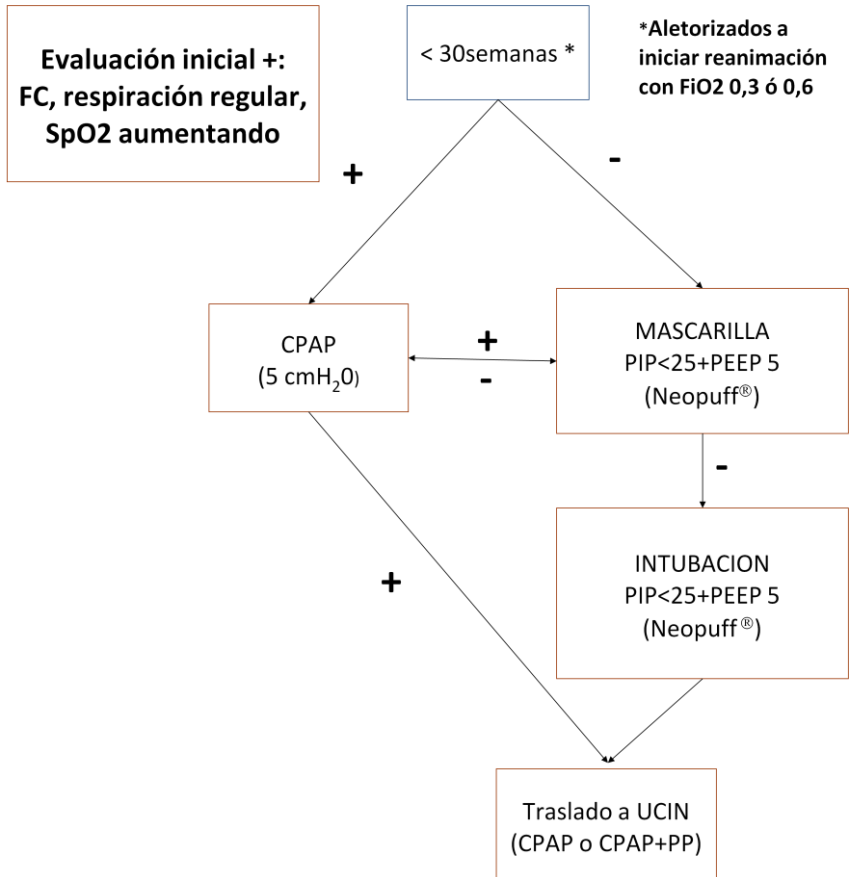
#### **11. Seguro**

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio. Esta póliza está contratada con la compañía HDI Seguros, con nº de póliza 130/001/006428.

En caso que se necesiten cuidados médicos, los gastos ocasionados por ello es responsabilidad del Promotor.

En caso de tener cualquier pregunta acerca de los derechos de su hijo como sujeto de una investigación, o comentarios relacionados con la investigación, deberá ponerse en contacto con el Comité Ético del Hospital Universitario La Fe, en el Pabellón de Maternidad (Telf.: 963862758).

## ANEXO II: Algoritmo de reanimación neonatal





### ANEXO III: Escala de Bayley III

Escala mental	Escala cognitiva
	Escala lenguaje
	Comunicación receptiva
	Comunicación expresiva
Escala psicomotora	Escala motora
	Motricidad gruesa
	Motricidad fina
Registro del comportamiento	Escala socio-emocional
	Escala de la conducta adaptativa
	Inventario de observación del comportamiento

#### Tipos de puntuación

- ✓ Puntuaciones de escala (se derivan de las puntuaciones brutas totales de la subescala)
- ✓ Puntuaciones globales ( se derivan de diversas sumas de las puntuaciones de escala de las subescalas)
- ✓ Puntuaciones percentiles (indica la posición de un niño con respecto a la de niños en la muestra de estandarización. Oscilan entre 1 y 99 siendo 50 la media y la mediana)