

## Respuesta de los autores

*Sr. Editor:*

Agradecemos la carta del Dr. Modesto ya que plantea cuestiones metodológicas muy interesantes a nuestro comentario editorial<sup>1</sup> en un tema de tanta trascendencia como es la reanimación en la sala de partos. Ciertamente, las recientes recomendaciones de la AHA y del ILCOR<sup>2,3</sup> nos han dejado a todos un poco fuera de juego y llenos de la incertidumbre. Muchas de las cuestiones planteadas en esta carta han sido recientemente respondidas en un Comentario Editorial aparecido en *Pediatrics*<sup>4</sup>. Sin embargo, nos gustaría contestar en la medida de lo posible, las cuestiones planteadas por el Dr. Modesto:

1. En las investigaciones realizadas conjuntamente o por separado, ninguno de los autores del editorial rechazan el uso del oxígeno al 100%, es más, se insiste siempre en que hay que dar tanto oxígeno como sea necesario, y en ocasiones es necesario darlo al 100%. Por lo tanto, el temor a un abandono del uso del oxígeno en la sala de partos y la aparición de una epidemia de parálisis cerebral no está justificado.

2. Recientes trabajos realizados por grupos independientes han confirmado la utilidad del aire ambiente en la sala de partos<sup>5,6</sup>. Más aún, en un estudio realizado en Suecia y publicado muy recientemente, se describen los resultados obtenidos en los últimos 10 años durante los cuales se ha iniciado la reanimación con oxígeno al 40% sistemática, y no sólo no se han en-

contrado desventajas, sino que los autores hablan de una mejor adaptación posnatal<sup>7</sup>. Muchos hospitales europeos, australianos y canadienses están adoptando una política similar y con buenos resultados, incluso en recién nacidos pretérmino. A la vista de todos estos nuevos datos, un nuevo metaanálisis incluyendo los nuevos estudios ha sido remitido para su valoración a una revista de impacto.

3. El problema radica en saber cuánto oxígeno es necesario en cada caso, ya que existe evidencia científica insoslayable a nivel experimental y clínico de que un exceso de oxígeno puede ocasionar alteraciones importantes a corto y largo plazo tales como, lesión miocárdica, renal, retraso en la recuperación post-asfíctica, leucemia y cáncer y que, por ser más recientes, tal vez no han sido incluidas en las referencias del Dr. Modesto<sup>8-12</sup>.

4. La aportación de la investigación básica en este terreno en los últimos años ha sido abrumadora, hecho que sin embargo, no es suficientemente destacado por la carta al director a la que nos estamos haciendo referencia. Estos estudios demuestran la presencia de alteraciones circulatorias, de lesión cerebral, pulmonar e intestinal, de remodelación pulmonar y miocárdica, factores de crecimiento, alteraciones genéticas, etc.<sup>13-27</sup>. En nuestro propio laboratorio y utilizando un modelo de cerdo asfíxiado recién nacido hemos podido constatar que la eliminación de orto-tirosina (derivado de la oxidación de la fenilalanina por el radical hidroxilo) y la 8-oxo-7 deshidro-guanosina (derivado de la oxidación del ADN por el radical hidroxilo) están en relación directa con la fracción inspiratoria de oxígeno utilizada durante la reanimación<sup>28</sup>.

5. En relación con la mortalidad, eje importante de los estudios de metaanálisis, y quizás el aspecto más crítico de los planteados por el Dr. Modesto, sólo afirmar que los autores del Cochrane Review<sup>29</sup> se pusieron en contacto con nosotros durante la elaboración del mismo y recabaron datos de una forma minuciosa como es habitual en ellos. Los trabajos publicados fueron clasificados de acuerdo con su nivel de evidencia, como señala el Dr. Modesto, y sus conclusiones fueron escritas y están a disposición de todos los neonatólogos interesados. Es más, alguno de los trabajos como el mencionado por el Dr. Modesto y publicado en *Biology of the Neonate*, fue conjuntamente rechazado para su incorporación, porque se trataba de una revisión de la actuación clínica realizada en una maternidad en un período de tiempo concreto, y muchos de los pacientes no se habían incluido en estudios publicados. También es necesario recordar que las críticas vertidas a la metodología por el Dr. Modesto, fueron expuestas con todo rigor por los revisores en las revistas internacionales de impacto donde se han publicado los trabajos. Por lo tanto no son nuevas y ya han sido contestadas abiertamente en numerosas ocasiones. Es más, en editoriales y cartas al editor se ha hecho igualmente referencia a las “debilidades” por utilizar el término anglosajón (*weaknesses*) de algunos de los mencionados estudios, y se ha destacado la necesidad de plantearse nuevos estudios metodológicamente impecables para dilucidar de una vez por todas este dilema<sup>11,30-36</sup>. Sin embargo, los editores y revisores siempre han admitido la trascendencia y dificultades de este tipo de estudios y el valor de la información aportada. Ese es nuestro objetivo y así lo manifestamos al final de nuestro comentario editorial. Por lo tanto, no hay ningún intento de ocultar información, ni una posición apriorística en este delicado tema. Es un asunto totalmente abierto, en el cual nosotros hemos expresado nuestra po-

sición crítica respecto al uso sistemático del oxígeno como mezcla gaseosa ideal para el inicio de la reanimación. Nuestros planteamientos se basan en estudios clínicos y experimentales que, con todas sus deficiencias, arrojan una duda razonable.

6. Sin embargo, curiosamente, nadie de los que defienden el uso sistemático del oxígeno en la sala de partos ha realizado estudio clínico o experimental alguno que apoye su postura. Sorprende, cuanto menos, que el gran rigor metodológico utilizado en el análisis y los extraordinarios requisitos de diseño exigidos a nuestros trabajos, contrasten con la laxitud que se adopta a la hora de evaluar la postura “tradicional”. ¿Son acaso tan exigentes cuando establecen la dosificación de fármacos en situaciones de alto riesgo como la adrenalina, o prescriben combinaciones antibióticas empíricas, o modifican los parámetros de los respiradores, etc.? ¿Se basan siempre en la más estricta evidencia científica para tomar cada una de sus decisiones? En el fondo, ello refleja la postura *a priori* de muchos médicos de que el oxígeno no es un medicamento y que sólo hace daño cuando se usa de forma crónica. Nos gustaría que los defensores del uso sistemático del oxígeno en la sala de partos tuvieran a bien plantear estudios experimentales y clínicos prospectivos, aleatorizados con una potencia estadística de la muestra perfectamente aquilatada, y que demostrasen de una vez por todas que realmente es mucho mejor que cualquier otra mezcla de gases. Sin embargo, nadie ha asumido esta tarea, sólo se han ocupado de la crítica de la innovación frente a los usos consolidados por una práctica nunca demostrada.

7. *“La auténtica pregunta es: ¿en la época de la medicina basada en la evidencia, deberíamos continuar utilizando una terapia histórica aunque no científicamente demostrada, hasta que se demuestre si es perjudicial? O tal vez deberíamos dar un paso atrás y reconocer que el oxígeno suplementario es un medicamento potencialmente tóxico que debería ser utilizado solamente cuando hay una indicación? Hasta que no aceptemos que la única razón que nos mantiene asidos al uso indiscriminado del oxígeno como terapia en la reanimación es porque se nos enseñó simplemente que “el oxígeno es bueno” con la implicación subsiguiente de que “más es mejor” estamos condenados a perpetuar el mito<sup>37</sup>.”*

Queremos agradecer, finalmente, al Dr. Modesto su inteligente y bien estructurada carta que nos ha hecho reflexionar mucho, y plantearnos nuestros futuros estudios con mucho más rigor, en la medida en que ello sea posible en este tipo de estudios.

#### M. Vento Torres

Profesor Titular de Pediatría. Servicio de Neonatología.  
Hospital Universitario Materno-Infantil La Fe.  
Valencia. España.

**Correspondencia:** Dr. M. Vento Torres.  
Profesor Titular de Pediatría. Hospital Universitario  
Materno-Infantil La Fe.  
Correo electrónico: maximovento@telefonica.net

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vento Torres M, Saugstad Ola D, Ramji Siddarth. Normoxic resuscitation in the delivery room. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:419-21.

2. American Heart Association. Neonatal resuscitation guidelines. *Circulation*. 2005;112 Suppl 4:188-95.
3. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 7: neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2005;67:293-303.
4. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for resuscitation: How much is enough? *Pediatrics*. 2006;118:789-92.
5. Bajaj N, Udani RH, Nanavati RN. Room air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation: A controlled clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2005;51:206-11.
6. Toma AI, Sarbu A, Popescu O, Mitu A, Dobrescu M – Room air versus oxygen in the resuscitation of term infants. *E-PAS*. 2006;59:2860.201.
7. Hellström Westas L, Forsblad K, Sjörs G, Saugstad OD, Björklund LJ, 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;118: e1798-e804.
8. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100 % oxygen [published correction appears in *J Pediatr*. 2003;142:616]. *J Pediatr*. 2003;142:240-6.
9. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Vina J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100 % oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1393-8.
10. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr*. 2002;91:1328-33.
11. Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK, Ross JA. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr*. 2005;147:27-31.
12. Paneth N. The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. *J Pediatr*. 2005;147:4-6.
13. Temesvari P, Karg E, Bodi I, Nemeth I, Pinter S, Lazicks K, et al. Impaired early neurologic outcome in newborn piglets reoxygenated with 100% oxygen compared with room air after pneumothorax-induced asphyxia. *Pediatr Res*. 2001;49:812-9.
14. Tyree MM, Dalgard C, O'Neill JT. Impact of room air resuscitation on early growth response gene-1 in a neonatal piglet model of cerebral hypoxic ischemia. *Pediatr Res*. 2006;59: 423-7.
15. Munkeby BH, Borke WB, Bjornland K, Sikkeland LIV, Borge GI, Lomo J, et al. Resuscitation with 100% O<sub>2</sub> increases cerebral injury in hypoxemic piglets. *Pediatr Res*. 2004;56:783-90.
16. Munkeby BH, Borke WB, Bjornland K, et al. Resuscitation of hypoxic piglets with 100% O<sub>2</sub> increases pulmonary metalloproteinases and IL-8. *Pediatr Res*. 2005;58:542-8.
17. Borke WB, Munkeby BH, Halvorsen B, Bjhornland K, Tunheim SH, Borge GI, et al. Increased myocardial matrix metalloproteinases in hypoxic newborn pigs during resuscitation: effects of oxygen and carbon dioxide. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:459-66.
18. Haase E, Bigam DL, Nakonechny QB, Rayner D, Korbutt G, Cheung PY. Cardiac function, myocardial glutathione, and matrix metalloproteinase-2 levels in hypoxic newborn pigs reoxygenated by 21 %, 50 %, or 100 % oxygen. *Shock*. 2005;23: 383-9.
19. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Ryan RM, Gugino SF, Morin FC 3rd, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006;59:137-41.
20. Kondo M, Itoh S, Isoke K, Kondo M, Kunikata T, Imai T, et al. Chemiluminescence because of the production of reactive oxygen species in the lungs of newborn piglets during resuscitation periods after asphyxiation load. *Pediatr Res*. 2000;47: 524-7.
21. Kutzsche S, Ilves P, Kirkeby OJ, Saugstad OD. Hydrogen peroxide production in leukocytes during cerebral hypoxia and reoxygenation with 100 % or 21 % oxygen in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2001;49:834-42.
22. Haase E, Bigam DL, Nakonechny QB, Jewell LD, Korbutt G, Cheung PY. Resuscitation with 100 % oxygen causes intestinal glutathione oxidation and reoxygenation injury in asphyxiated newborn piglets. *Ann Surg*. 2004;240:364-73.
23. Dohlen G, Carlsen H, Blomhoff R, Thaulow E, Saugstad OD. Reoxygenation of hypoxic mice with 100 % oxygen induces brain nuclear factor-kappa B. *Pediatr Res*. 2005;58:941-5.
24. Solas AB, Kutzsche S, Vinje M, Saugstad OD. 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;2:340-5.
25. Kutzsche S, Kirkeby OJ, Rise IR, Saugstad OD. Effects of hypoxia and reoxygenation with 21 % and 100%-oxygen on cerebral nitric oxide concentration and microcirculation in newborn piglets. *Biol Neonate*. 1999;76:153-67.
26. Feet BA, Yu XQ, Rootwelt T, Oyasaeter S, Saugstad OD. Effects of hypoxemia and reoxygenation with 21 % or 100 % oxygen in newborn piglets: Extracellular hypoxanthine in cerebral cortex and femoral muscle. *Crit Care Med*. 1997;25:1384-91.
27. Richards JG, Todd KG, Emara M, Haase E, Cooper SL, Bigam DL, et al. A dose-response study of graded reoxygenation on the carotid haemodynamics, matrix metalloproteinase-2 activities and amino acid concentrations in the brain of asphyxiated newborn piglets. *Resuscitation*. 2006;69:319-27.
28. Solberg R, Andresen Y, Arruzza L, Moro M, Escrig R, Izquierdo I, et al. Effect of acute hypoxia and reoxygenation with room air or different oxygen concentrations on urinary markers of oxidative stress. *Eur J Pediatr*. 2006.
29. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD002273. Review.
30. Tarnow-Mordi WO. Room air or oxygen for asphyxiated babies? *Lancet*. 1998;352:341-2.
31. Robbins Levine C, Davis JM. Resuscitation with 100 % oxygen: Should we change our ways? *Pediatr Res*. 2001;50:432.
32. Perlman JM, Vento M. Resuscitation – Air versus 100 % Oxygen. *Pediatrics*. 2002;109:347-9.
33. Kattwinkel J. Evaluating resuscitation practices on the basis of evidence: The findings at first glance may seem illogical. *J Pediatr*. 2003;142:221-2.
34. Saugstad OD. Oxygen toxicity at birth: The pieces are put together. *Pediatr Res*. 2003;54:789.
35. Martin RJ, Walsh MC, Carlo WA. Reevaluating neonatal resuscitation with 100 % oxygen. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005;172: 1360-1.
36. Rozycki HJ. The need to assess benefits and not just risks of 100 % oxygen for newborn resuscitation. *Pediatrics*. 2007;119: 217.
37. Lefkowitz W. Oxygen and resuscitation: Beyond the myth. *Pediatrics*. 2002;109:517-9.