

¿Cuánto oxígeno es suficiente para reanimar a un recién nacido asfíctico?

M. Vento Torres

Profesor Titular de Pediatría. Hospital Virgen del Consuelo. Valencia.

(*An Esp Pediatr 2000; 53: 210-212*)

Si buscas la verdad debes estar preparado, pues es difícil de encontrar y te sorprenderá cuando lo bagas.

(*Heráclito*)

La publicación de un artículo por el Grupo Español de RCP Pediátrica y Neonatal en esta Revista¹, en el que los autores se muestran cautos a la hora de utilizar oxígeno puro en la reanimación del recién nacido asfíctico, ha suscitado una carta al director contraria a tal postura². Modesto y Pantoja², tras analizar diversos artículos publicados al respecto, son manifiestamente contrarios al uso del aire ambiental en la ventilación del neonato asfíctico y basan su argumentación en varias afirmaciones. En primer lugar, que los hallazgos del Grupo Resair 2³ que realizó un estudio prospectivo multicéntrico en neonatos de más de 1.000 g con asfixia grave no son contundentes a favor del aire ambiental, sino que lo equiparan en efectividad al oxígeno puro. Asimismo, afirman razonablemente que el estudio referido presenta una serie de limitaciones metodológicas que podrían invalidar en parte sus resultados (falta de una adecuada aleatorización, ausencia de enmascaramiento del gas utilizado, etc.).

El objetivo de este comentario editorial no es otro que hacer un análisis crítico de la situación en la que nos encontramos actualmente en relación con este tema específico y que, presumiblemente, seguirá siendo motivo de controversia en los próximos años. Desde mi punto de vista, pienso que, finalmente, habrá modificaciones sustanciales en lo que consideramos prácticas rutinarias en la reanimación del recién nacido.

Para situarnos en una óptica adecuada, comentaremos, en primer lugar, los mecanismos íntimos del proceso de isquemia-reperusión, que es el marco donde se va a desarrollar la acción. En segundo lugar, veremos cómo la reanimación con oxígeno conduce a una situación de hiperoxia y cuáles son sus consecuencias. Y, finalmente, haremos un breve análisis de los trabajos pu-

blicados en los que se ha utilizado la reanimación con aire ambiental y su posible repercusión, así como las perspectivas de futuro.

Durante la vida intrauterina, el feto se desarrolla en una atmósfera de relativa hipoxemia. Las presiones parciales de oxígeno en sangre arterial están en torno a los 25 mmHg. No obstante, y no deja de ser un hecho sorprendente, el feto no sufre alteraciones metabólicas ni hemodinámicas e, incluso, es capaz de mantener un crecimiento y desarrollo extraordinarios a lo largo de toda la gestación⁴. Sin embargo, en el momento del nacimiento, con la transición fetal neonatal, en un minuto aproximadamente, se produce una elevación de la presión parcial de oxígeno hasta valores en torno a 90-100 mmHg, que van a persistir a lo largo de toda su vida. Tanto en animales de experimentación como en recién nacidos humanos, hemos podido demostrar cómo esta situación fisiológica provoca un estrés oxidativo, es decir, un desequilibrio entre la generación de radicales libres de oxígeno y las defensas antioxidantes del organismo^{5,6}. La administración de fármacos que favorecen la síntesis de glutatión, el antioxidante intracelular más importante, es capaz de prevenir en parte el estrés oxidativo^{7,8}. En condiciones fisiológicas esta situación prooxidante de breve duración es un extraordinario impulsor de numerosas actividades enzimáticas y, por tanto, beneficiosa para el recién nacido.

Sin embargo, en situaciones de asfixia el panorama cambia radicalmente. Las lesiones tisulares secundarias a la asfixia se van a producir en dos fases muy bien definidas: isquemia y reperusión. La primera fase de isquemia se caracteriza por una falta de aflujo de sangre a los tejidos asfixiados. En el recién nacido esta agresión se puede producir cuando el feto está todavía intraútero y por períodos más o menos prolongados de tiempo. La isquemia ocasiona una carencia de oxígeno, elemento indispensable para la combustión de los principios inmediatos en el ciclo del ácido tricarbónico, que pro-

Correspondencia: Dr. M. Vento Torres. Jefe de Servicio. Hospital Virgen del Consuelo. Callosa de Ensarriá, 12. 46007 Valencia.
Correo electrónico: maximo.vento@uv.es

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en junio de 2000.

porcionan la energía necesaria para el funcionamiento celular. Esta etapa se caracteriza por la combustión anaerobia y escasamente eficaz de las reservas de ATP, que conduce a la acumulación tisular de hipoxantina, una purina derivada de la adenosina. La concentración de hipoxantina es uno de los parámetros más fidedignos de la situación de asfixia. Asimismo, se correlaciona con la aparición de complicaciones tardías en el prematuro asociadas a lo que se ha denominado la "enfermedad por radicales libres" del prematuro^{9,10}. Durante el período de reperfusión, con la llegada de grandes cantidades de oxígeno a los tejidos se producirá el segundo fenómeno bioquímico trascendente, la transformación de la enzima xantina oxidoreductasa, que habitualmente está en forma de xantina hidrogenasa, en xantina oxidasa. Esta enzima es capaz de metabolizar, con el oxígeno como sustrato, la hipoxantina en ácido úrico⁹. Sin embargo, como derivado de esta reacción se genera el ion superóxido, un radical libre de oxígeno de alta reactividad. En condiciones normales, las defensas antioxidantes del organismo, y concretamente la secuencia superóxido dismutasa y catalasa/glutatión peroxidasa, serán capaces de neutralizar el exceso de radical superóxido. No obstante, si la formación de esta especie reactiva de oxígeno es superior a la capacidad antioxidante del organismo, se producirá la transformación del radical superóxido en radical hidroxilo. Para este último no existe capacidad de neutralización, sólo de reparación del daño que es capaz de causar; como consecuencia, aparecen lesiones tisulares variadas que afectarán a los distintos componentes celulares (peroxidación de las membranas lipídicas, alteración de las proteínas estructurales, inactivación enzimática, oxidación de las bases del ADN y su rotura posterior, etc.)¹¹.

Experimentalmente, se ha podido constatar cómo la reanimación con oxígeno al 100% durante tan sólo 5 min provoca hiperoxia en la que se alcanzan fácilmente presiones parciales de oxígeno muy superiores a 300 mmHg¹². Esta hiperoxia se mantiene al menos durante todo el tiempo que dura la ventilación con elevadas concentraciones de oxígeno. En un artículo muy reciente¹³, se ha demostrado por quimioluminiscencia cómo la ventilación con oxígeno puro, en cerditos recién nacidos, provoca la aparición de una cantidad ingente de radicales libres de oxígeno en el pulmón, muy significativamente superior a la que produce la ventilación con aire ambiental. Sin embargo, la producción de radicales libres de oxígeno tras la ventilación con oxígeno puro, cuando previamente no ha habido una situación de asfixia, es significativamente inferior. Por tanto, la acumulación de derivados purínicos en la fase de isquemia es esencial para entender la base de la utilización moderada de oxígeno en la reanimación¹⁴.

En neonatos humanos, el hecho no es diferente. En una reciente comunicación se han constatado unas cifras

suprafisiológicas de pO₂ arterial obtenidas durante la reanimación del neonato asfíctico cuando se utiliza oxígeno al 100%; en cambio, las cifras de pO₂ arterial en neonatos reanimados con aire ambiental se mantenían dentro de rangos más fisiológicos¹⁵.

La hiperoxia, tanto en animales de experimentación como en recién nacidos humanos, tiene una serie de consecuencias que pueden resultar perjudiciales ya que afectan al flujo sanguíneo cerebral, al metabolismo cerebral en relación a la producción de óxido nítrico, al consumo de oxígeno, produce alteraciones ventilatorias, inflamación, etc.¹⁶. En una serie de trabajos, se ha podido constatar cómo la utilización de elevadas concentraciones de oxígeno no sólo es innecesaria, generalmente, sino que produce un importante estrés oxidativo, con una disminución sustancial de las concentraciones de glutatión reducido y una elevación del glutatión oxidado, todo ello indicativo de una alteración del estado redox intracelular, cuya estabilidad es imprescindible para el correcto funcionamiento de las enzimas intracelulares¹⁷⁻¹⁹. Es más, se ha comprobado que estas alteraciones descritas perduran hasta 4 semanas después del nacimiento¹⁹. Dado que en la actualidad sabemos que existe una conexión entre los procesos oxidativos y los procesos inflamatorios, todo hace pensar que el estrés oxidativo perinatal podría desencadenar un proceso inflamatorio crónico que, a su vez, alimentase la formación de nuevos radicales libres, con amplificación de la lesión tisular inicial y de consecuencias imprevisibles⁹.

La utilización de oxígeno al 100% no tiene una base científica demostrada en la literatura médica¹⁶. Al igual que sucede, por ejemplo, con las dosificaciones de la adrenalina, son verdades transmitidas de generación en generación e impresas en los protocolos de intervención de la mayoría de los hospitales y comités científicos de las sociedades médicas más prestigiosas²⁰. Sin embargo, nadie ha podido demostrar que su utilización sea el mejor recurso posible. Desde hace unos 20 años, primero con trabajos experimentales y después clínicos, se ha ido acumulando un sustrato de conocimiento que ha comenzado a cuestionar el uso del oxígeno puro como mejor tratamiento de la asfixia neonatal. En el reciente estudio Resair 2 no se pudo demostrar que el aire ambiental fuera mejor que el oxígeno, pero tampoco que fuera peor. Sin embargo, se constató un menor tiempo para la normalización del Apgar a los 5 min y para la instauración del primer llanto³. Es más, en un trabajo prospectivo, aleatorizado y ciego hemos objetivado cómo la utilización de aire ambiental no sólo es perfectamente válida en la asfixia del neonato a término, sino que además acorta el período necesario para la instauración de un patrón mantenido de respiración espontánea, y reduce el estrés oxidativo a largo plazo¹⁹. Además, en recientes revisiones de la reanimación neonatal publicadas se comenta, por primera vez, la necesidad de

ser juicioso con el uso del oxígeno²¹. Es muy posible que, en fechas próximas, la Academia Americana de Pediatría proponga a su red de hospitales asociados la realización de un estudio prospectivo, multicéntrico, ciego y aleatorizado sobre la eficacia del uso de aire ambiental frente al oxígeno puro en la reanimación del neonato asfíctico²².

Mientras los eruditos discuten, la causa sigue en los tribunales.

(Cicerón)

El ejercicio de la práctica médica puede oscilar entre la desconfianza que produce la lectura de las novedades que aparecen publicadas en bibliografía y la ciega aceptación de esos hallazgos como verdades absolutas. La lectura crítica de la literatura médica, a la luz de nuestra razón y experiencia, es lo que nos convierte en científicos. Un médico neonatólogo, que trabaja en el dintel que separa la vida y la muerte de su paciente, no puede plantearse problemas de índole práctica y debe decidir en un instante si utiliza éste o aquel tratamiento. Debe, por tanto, tener claros los conceptos y los protocolos terapéuticos a utilizar. Pero también es cierto que no debe cerrar su mente a los cambios que los investigadores van introduciendo tras largos años de experimentación en ciencia básica y aplicada. En el momento actual, la utilización del oxígeno puro para reanimar a los recién nacidos asfícticos es un tema controvertido, y ante la cantidad de información que se va produciendo hay que empezar a ser cautos en su utilización, al tiempo que se debe hacer un seguimiento de cerca de la publicaciones que irán apareciendo en relación con este apasionante tema.

BIBLIOGRAFÍA

- Burón E, Paísán Grisolíá L, Grupo Español de RCP Pediátrica y Neonatal. Recomendaciones de reanimación cardiopulmonar básica avanzada y neonatal. IV. Reanimación del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 717-722.
- Modesto V, Pantoja J. Reanimación neonatal con oxígeno al 100%. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 279.
- Saugstad O, Rootweelt T, Aalen O, y el Resair 2 Group. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial. *Pediatrics* 1998; 102: 1-7e. (URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/102/1/el>).
- Lee F. Effects of oxygen on the newborn. *Federation Proc* 1985; 44: 2328-2334.
- Viña J, Asensi M, Pallardó FV, Sastre J, Catalá J, Vento M. Oxidative stress in foetal-neonatal transition: studies in humans and rats. *Enzyme Prot* 1995; 48: 120-134.
- Vento M, Asensi M, García-Sala F, Catalá J, Viña J. Oxidative stress caused by foetal-neonatal transition in humans. *Ped Res* 1995; 38: 460.
- Sastre J, Asensi M, Rodrigo F, Pallardó FV, Vento M, Viña J. Antioxidant administration to the mother prevents oxidative stress associated with birth. *Life Sci* 1994; 54: 2055-2059.
- Vento M, García-Sala F, Catalá J, Viña J, Sastre J, Asensi M. Antioxidant administration to the mother prevents oxidative stress associated with birth in the neonatal rat. *Ped Res* 1994; 36: 42.
- Hammerman C, Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury. The ultimate paradox. *Clin Perinatol* 1998; 25: 757-777.
- Saugstad OD. Oxygen toxicity in the newborn period. *Acta Paediatr* 1990; 79: 881-892.
- Viña J, Vento M. Fisiología básica de los radicales libres de oxígeno. *RELAN* 1999; (Supl 1): 148-149.
- Poulsen JP, Oyasaeter S, Saugstad OD. Hypoxanthine, xanthine, and uric acid in newborn pigs during hypoxemia followed by resuscitation with room air or 100% oxygen. *Crit Care Med* 1993; 21: 1058-1062.
- Kondo M, Itoh S, Isobe K, Kondo M, Kunikata T, Imai T et al. Chemiluminescence because of the production of reactive oxygen species in the lungs of born piglets during resuscitation periods after asphyxiation load. *Ped Res* 2000; 47: 524-527.
- Saugstad OD, Aasen AO. Plasma hypoxanthine concentrations in pigs. A prognostic aid in hypoxia. *Eur Surg Res* 1993; 81: 22-27.
- Vento M, García-Sala F, Viña J, Asensi MA, Sastre J. The use of room air ventilation enhances the establishment of a sustained spontaneous respiratory pattern after perinatal asphyxia. *Ped Res* 2000; 47: A438.
- Saugstad OD. Resuscitation with room air or oxygen supplementation. *Clin Perinatol* 1998; 25: 741-756.
- Vento M, García-Sala F, Viña J, Asensi M. Asphyxiated neonates' resuscitation with room air (RAR) vs oxygen. *Ped Res* 1999; 45: 890.
- Vento M, García-Sala F, Viña J, Asensi M, Sastre J. Resuscitation of term neonates with moderate asphyxia with room air or oxygen: consequences on the glutathione metabolism. *Ped Res* 1999; 45: 1356.
- Vento M, Sastre J, Asensi M, Pallardó F, García-Sala F, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* (aceptado para su publicación).
- Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, Tibballs J, Phillips B, Zideman D. ILCOR Advisory Committee: resuscitation of the newly born infant. An advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 1999; 50: 1927-1938.
- Wolkoff LI, Davis JM. Delivery room resuscitation of the newborn. *Clin Perinatol* 1999; 26: 641-658.
- Niermeyer S. Comunicación personal. Annual Meeting AAP-SPR. Boston: mayo, 2000.