



ARTÍCULO ESPECIAL

Investigación en reanimación neonatal: últimos avances

M. Aguar^a, M. Thió^b, R. Escrig^a, M. Brugada^a y M. Vento^{c,*}

^aFundación Hospital La Fe, Valencia, España

^bServicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Deu, Espulgues de Llobregat, Barcelona, España

^cServicio de Neonatología, Hospital La Fe, Valencia, España

Recibido el 1 de julio de 2008; aceptado el 23 de octubre de 2008

PALABRAS CLAVE

Reanimación;
Recién nacido;
Investigación

Resumen

En mayo de 2008 y en coincidencia con la reunión anual de las Pediatric Academic Societies, se realizó en Honolulu (Hawaii, EE. UU.) un simposio sobre Investigación en reanimación neonatal, organizado por el profesor Colin Morley (Universidad de Melbourne, Australia). Durante 2 días, expertos en el área de la investigación en reanimación neonatal presentaron sus resultados y proyectos. Las áreas estudiadas fueron oxígeno, aire y oximetría; cuándo y dónde aplicar el agente tensioactivo; técnicas de investigación en reanimación neonatal; enseñanza de reanimación neonatal; fisiología y biología celulares; presión positiva continua en la vía respiratoria, presión positiva final espiratoria e inspiración prolongada, y grabación mediante vídeo de la reanimación. El simposio se caracterizó por una discusión activa. En este artículo se relatan aquellos aspectos más novedosos que pueden ser de interés para los neonatólogos que no tuvieron la oportunidad de asistir. Ya que mucha de la información que se presenta en este artículo procede del campo experimental, es recomendable que el lector no la traslade directamente a la práctica clínica hasta que haya sido avalada por pruebas suficientes.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: O₂, oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; RNEP, recién nacidos extremadamente prematuros; SatO₂, saturación de O₂; ROS, *reactive oxygen species* 'especies reactivas del oxígeno'; RNS, *reactive nitrogen species* 'especies reactivas del nitrógeno'; FiO₂, fracción inspiratoria de oxígeno; MPM, metaloproteinasas de la matriz; DBP, displasia broncopulmonar; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; ppm, pulsaciones por minuto; RR, riesgo relativo; IL, interleucina; TNF-1 α , factor de necrosis tumoral 1 alfa; SpO₂, saturación de oxígeno por pulsioximetría; VM, ventilación mecánica; CPAP, *continuous positive airway pressure* 'presión positiva continua en la vía respiratoria'; INSURE, *intubation-surfactant-extubation* 'intubación surfactante extubación'; VEGF, *vascular endothelial growth factor* 'factor de crecimiento del endotelio vascular'; PEEP, *positive end-expiratory pressure* 'presión positiva final espiratoria'; RVP, resistencias vasculares pulmonares; H₂O, agua; RCP, reanimación cardiopulmonar; LPS, lipopolisacáridos; TLR, *toll-like receptor* 'receptor de tipo Toll'; VC, volúmenes corrientes; SAA-3, *serum amyloid* 'amiloide sérico' A-3

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maximo.vento@uv.es, maximovento@telefonica.net (M. Vento).

KEYWORDS

Resuscitation;
Newborn;
Research

Recent advances in research on neonatal resuscitation: an update**Abstract**

Coinciding with the Annual Meeting of the Pediatric Academic Societies (PAS) last May 2008 in Honolulu (Hawaii, USA), Professor Colin Morley and his colleagues (University of Melbourne, Australia) held a Workshop on Research in Neonatal Resuscitation. Experts in the field presented their results and future projects over 2 days. The subjects presented during the workshop were: oxygen, air and oximetry; when and where to apply surfactant; neonatal resuscitation research techniques; teaching neonatal resuscitation; cellular physiology and biology; CPAP/PEEP/prolonged inspiration; video recording during resuscitation. Sessions were characterized by an interactive discussion. Our intention is to tell about some of the most innovative aspects that might interest our neonatal colleagues who did not have the opportunity to attend the meeting. As much of the information contained in this article is on experiments based, we recommend the reader not to consider it for immediate application in clinical practice until it has been validated by sufficient proof.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El estudio Resair 2, publicado en 1998¹, en el que se comparó la eficacia de la reanimación con oxígeno puro frente a la reanimación con aire, despertó un gran interés en el campo de la investigación en reanimación neonatal. Así, en los últimos años se han publicado numerosos ensayos clínicos en las revistas pediátricas de mayor impacto, en los que se analizan diversos aspectos de la reanimación, como la validez de la puntuación en el test de Apgar, la fiabilidad del color del recién nacido como estimación del estado de oxigenación, el grado de concordancia de la frecuencia cardíaca (FC) por auscultación y por pulsioximetría, y la comparación de elementos empleados para el soporte ventilatorio (mascarillas o aparatos para administrar presión positiva).

Además, en las últimas décadas se ha tenido que afrontar la reanimación de recién nacidos extremadamente prematuros (RNEP), de los que se desconocen aspectos básicos de la fisiología, como los valores normales de saturación de oxígeno (SatO₂). Es más, estudios experimentales han demostrado que los RNEP se encuentran en una situación proinflamatoria debida a la colonización bacteriana casi generalizada de las membranas fetales, lo que supondría un primer golpe fisiopatológico (*first hit*). Sobre este sustrato, la administración de un exceso de oxígeno (estrés oxidativo y nitrosativo), de presión en la vía respiratoria o colapso alveolar espiratorio (barotrauma, volutrauma y atelectotrauma), o las infecciones son el segundo golpe (*second hit*) que podría causar efectos nocivos a medio y largo plazo en la zona pulmonar pero también en otros órganos. Sobre la base de estos hallazgos se han realizado diferentes estudios con el ánimo de limitar la suplementación de oxígeno en la sala de partos y ajustarla a las necesidades específicas de cada sujeto para lo que se utiliza la medición de la SatO₂. Igualmente, se ha promocionado el uso de la ventilación no invasiva en la sala de partos y la utilización de nuevos modelos de mascarillas faciales y piezas nasales para optimizar la ventilación; se ha insistido en evitar la fuga

de calor mediante sistemas aislantes de polietileno o poliuretanos y, finalmente, se está generalizando el uso de sistemas de monitorización integral para fiscalizar las intervenciones.

En este artículo se trata de resumir las contribuciones más recientes en el área de la investigación en reanimación neonatal, tanto en el aspecto clínico como en el aspecto experimental, presentadas en el 2008 Workshop on Research in Neonatal Resuscitation con la intención de difundir estos conocimientos a todos los neonatólogos interesados en esta área de conocimiento.

Oxígeno, aire y oximetría**Estudios experimentales**

En las últimas décadas se ha acumulado un importante bagaje de conocimientos sobre los efectos deletéreos del aporte excesivo de oxígeno al recién nacido prematuro durante los primeros minutos tras el nacimiento. Esta situación de hiperoxia tisular (sobre todo tras periodos de hipoxemia) favorece la producción de ROS (*reactive oxygen species* 'especies reactivas del oxígeno') y de RNS (*reactive nitrogen species* 'especies reactivas del nitrógeno'). En el recién nacido prematuro, que tiene una capacidad anti-oxidante limitada, se produce un estado prooxidativo que puede causar daño tisular en diferentes órganos y sistemas². Así, se sabe que las ROS y las RNS alteran el núcleo celular pues son capaces de alterar la estructura del ácido desoxirribonucleico, oxidan bases y rompen la doble hélice. Además, incluso breves exposiciones a altas concentraciones de O₂ son capaces de dañar, alterar o inactivar proteínas estructurales y enzimáticas. Las consecuencias de estas alteraciones son todavía desconocidas, pero podrían influir en el desarrollo posterior o incluso en la herencia genética. La peroxidación lipídica de las membranas celulares (también producida por las ROS y las RNS) es causa de alteración de sus propiedades funcionales (complejo

ligando-receptor, bomba de iones dependiente de la adenosintrifosfatasa, canales iónicos). Es más, los radicales libres son capaces, además, de alterar la consistencia de las membranas, lo que provoca destrucción y acortamiento de la vida celular³.

Numerosos estudios experimentales en animales reanimados con diferentes concentraciones de oxígeno han demostrado una fuerte correlación entre la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) utilizada y la expresión de marcadores de estrés oxidativo, así como de daño estructural, alteraciones funcionales en diferentes órganos (como pulmón, cerebro e hígado) y alteraciones hematológicas (como la inducción de la agregación plaquetaria). En este sentido, Lakshminrusimha et al han mostrado un aumento de la contractilidad de la arteria pulmonar con la exposición de oxígeno al 100% durante la fase de reoxigenación tisular y un descenso en la respuesta al óxido nítrico inhalado⁴. Además, la recuperación hemodinámica sistémica, pulmonar y regional no mostró diferencias en relación con la FiO_2 utilizada, pero el índice cardíaco se vio afectado negativamente con el uso de oxígeno puro en la fase de reoxigenación⁵. En coincidencia con estos hallazgos, se observó que la actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MPM) miocárdica en cerdos asfixiados y reanimados con oxígeno al 100% se encontraba incrementada, lo que indicaba una reestructuración tisular patológica⁶. En este contexto, Stevens et al observaron que en cuanto al restablecimiento de la perfusión y del metabolismo del oxígeno en el hígado no había diferencias entre la reanimación con aire ambiente frente a la reanimación con oxígeno al 100%⁷. Igualmente, los hallazgos de Bookatz et al son interesantes: demuestran que el uso de altas concentraciones de oxígeno retrasa el inicio de la actividad electromiográfica del diafragma y prolonga así el tiempo de reanimación⁸.

Hoy se cree que uno de los desencadenantes más importantes en el desarrollo de la displasia broncopulmonar (DBP) es la toxicidad pulmonar generada por la producción de las ROS y las RSN que sobrepasan la capacidad de las defensas antioxidantes naturales. De este modo, se ha visto que los macrófagos de animales recién nacidos prematuros incubados con altas concentraciones de oxígeno muestran un incremento significativo del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y de las proteínas de las citocinas proinflamatorias en comparación con los recién nacidos a término. Se postula así que este aumento en la respuesta de citocinas inflamatorias secundario al oxígeno puede estar involucrado en el desarrollo temprano de la enfermedad pulmonar crónica en sujetos prematuros⁹. Varsila et al pusieron de manifiesto que la inmadurez es el factor más importante relacionado con la oxidación de proteínas pulmonares mediada por radicales libres y que esta oxidación está íntimamente relacionada con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en los recién nacidos pretérmino¹⁰.

El sistema nervioso se ve afectado también negativamente por las altas concentraciones de oxígeno recibidas durante la reanimación. Mickel et al mostraron que, tras un período de isquemia cerebral, la reoxigenación con FiO_2 altas produce peroxidación lipídica y aumenta la mortalidad en monos¹¹. En diferentes estudios, el grupo del Dr. Saugstad ha demostrado necrosis cerebral en cerdos reanimados con oxígeno al 100% en comparación con los reanimados con aire

ambiente, a pesar del efecto neuroprotector de la nicotina¹². Además, la actividad de las MPM y la concentración de aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo han aumentado en animales reanimados con altas concentraciones de oxígeno en comparación con los reanimados con aire ambiente^{13,14}.

Ensayos clínicos

Aire ambiente frente a oxígeno

Ensayos en recién nacidos a término han demostrado también los efectos deletéreos de la reanimación con oxígeno al 100% en comparación con la reanimación con oxígeno al 21%. Estos neonatos tardan más en iniciar la primera respiración espontánea, tienen una puntuación más baja en el test de Apgar y necesitan más tiempo para alcanzar una FC superior a 100 pulsaciones por minuto (ppm)¹⁵. Saugstad presentó un metaanálisis que pronto será publicado y que incluye 10 estudios con 2.134 sujetos. Los resultados principales mostraron una disminución de la mortalidad (riesgo relativo [RR] 0,69) en el grupo reanimado con oxígeno al 21%. Incluso al excluir para el análisis los estudios no verdaderamente aleatorizados y aquellos realizados en países con falta de tecnología e infraestructura modernas en la sala de partos, los resultados de los 6 estudios restantes con 449 niños fueron similares (RR de 0,32). El desarrollo neurológico valorado a los 12 y 24 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estos nuevos trabajos, así como el metaanálisis, tendrán que tenerse en cuenta en las próximas recomendaciones internacionales en reanimación de los recién nacidos que publicarán el International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) y la American Heart Association (AHA) en 2010¹⁶.

Ensayos clínicos con bajas concentraciones de oxígeno

En un seminario se presentaron dos ensayos clínicos de viabilidad del uso de bajas concentraciones de oxígeno en la reanimación del RNEP. El grupo del Dr. Finer (San Diego Medical Center, California, EE. UU.) mostró los resultados de su ensayo clínico en el que comparó el uso de aire ambiente frente a la FiO_2 al 100% para la reanimación de prematuros con menos de 28 semanas de gestación¹⁷. El grupo del Hospital La Fe de Valencia y del Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España, presentó los resultados obtenidos de comparar dos grupos de sujetos homogéneos aleatorizados para iniciar la reanimación con FiO_2 al 30% frente a la reanimación con FiO_2 al 90%¹⁸. En los dos trabajos, tras el período de estabilización inicial del sujeto, se modificó el oxígeno suplementario en función del registro de la $SatO_2$ preductal. Finer et al¹⁷ tuvieron que aumentar la FiO_2 en todos los sujetos del grupo que empezó con aire ambiente porque no consiguieron alcanzar la $SatO_2$ objetivo prefijada o diana. Por el contrario, los resultados del grupo del Hospital La Fe y del Hospital Clínico mostraron que en muchos sujetos la reanimación fue factible con una FiO_2 inicial del 30% y, en muchos casos, se pudo disminuir el aporte de oxígeno suplementario hasta llegar al 21% antes de los 10 o 15 min de vida¹⁸. La principal diferencia entre ambos trabajos que puede haber influido en los resultados es la $SatO_2$ diana. Así, mientras que el grupo de Finer fijó una

SatO₂ del 75% a los 3 min de vida, el grupo de Vento et al prefijaron el 85% a los 5 min de vida. En el estudio del grupo del Hospital La Fe y el Hospital Clínico, los sujetos que iniciaron la reanimación con oxígeno al 30% recibieron un 50% menos de carga de oxígeno (expresada en ml/kg de peso) que el grupo en el que se inició con O₂ al 90%. Además, el Dr. Vento presentó datos bioquímicos preliminares todavía no publicados en relación con marcadores de estrés oxidativo e inflamación en ambos grupos de sujetos. En los primeros días de vida se encontró un aumento de los marcadores de estrés oxidativo (cociente entre glutatión reducido y glutatión oxidado en sangre total) y un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 8 y factor de necrosis tumoral 1 alfa [TNF-1 α]) en el grupo reanimado con concentraciones mayores de O₂ suplementario¹⁹. De esta manera, se puede concluir que los RNEP necesitan pequeñas cantidades de oxígeno para alcanzar una saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂) en los primeros minutos de vida similar a la de los sujetos que no precisan reanimación y, en este sentido, el aire ambiente parece ser insuficiente a la luz de los datos recabados hasta el momento con la tecnología de soporte ventilatorio actual. Sin embargo, el uso de altas concentraciones de oxígeno puede conducir a situaciones de hiperoxemia, estrés oxidativo e inflamación¹⁹. En cualquier caso, el número limitado de sujetos incluidos en estos estudios de viabilidad es un factor limitante a la hora de extraer conclusiones, por lo que son necesarios más estudios para establecer el uso ideal del oxígeno durante la reanimación del RNEP.

En conclusión, se puede decir que es factible y seguro iniciar la reanimación de recién nacidos prematuros con una FiO₂ más baja que el estándar establecido y que la pulsioximetría es un método eficaz para guiar en estos casos los pasos en la reanimación. En este sentido, sería deseable que las recomendaciones internacionales llegaran a un consenso en cuanto a la SatO₂ objetivo en cada punto de la reanimación. De cara a futuros estudios, los datos apuntan a que se debería iniciar la reanimación con FiO₂ que se encontrara a más del 21% pero a menos del 100% para evitar, por una parte, los fallos en la intervención y, por otra, las consecuencias negativas de los estados de hiperoxemia.

Saturación de oxígeno normal tras el nacimiento y sistemas de monitorización

Por el momento, las recomendaciones internacionales (ILCOR 2005, Australian Council 2006) todavía basan la valoración del estado de oxigenación en los primeros minutos de vida extrauterina en la evaluación de la FC mediante auscultación y del color del recién nacido, derivados tradicionalmente de la puntuación en el test de Apgar. Estos parámetros evaluados en la transición fetal neonatal son subjetivos, vagos y, en ocasiones, pueden llevar a una interpretación errónea del estado del recién nacido. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la falta de validez de la valoración clínica de los diferentes ítems del test de Apgar²⁰, especialmente en sujetos prematuros. Por otra parte, la valoración de la SpO₂ es un método objetivo y no invasivo que permite una monitorización continua y el registro de datos para un análisis posterior

de la situación, por lo que ha sido estudiada recientemente como herramienta de evaluación del estado de oxigenación neonatal. El grupo de la Universidad de Melbourne presentó una serie de estudios prospectivos que incluyó a 190 recién nacidos a término y pretérmino (63 sujetos con menos de 37 semanas de gestación) que no precisaron ningún tipo de maniobra de reanimación al nacimiento^{21,22}. En este grupo de sujetos se colocó un pulsioxímetro preductal (Masimo[®]) inmediatamente después del nacimiento; se usó sensibilidad máxima y se programó con 2 s de media de medición. El tiempo medio que necesitaron para obtener un registro fiable fue de 60 s y la media de saturación obtenida al minuto de vida en todos los sujetos fue del 65%, y a los 5 min se alcanzó el 87%. Con frecuencia, al minuto de vida registraron una FC menor de 100 ppm, con media de 107 ppm y mediana de 88 ppm; algunos sujetos no alcanzaron esta cifra hasta los 3 min después del nacimiento. Este grupo construyó un nomograma con las saturaciones de los sujetos prematuros, con lo que pusieron de manifiesto que este grupo de sujetos tarda más tiempo en alcanzar las mismas cifras de SatO₂, con una media del 60% al minuto de vida y del 85% a los 5 min. Así, concluyeron que la pulsioximetría es un método objetivo y fiable para valorar la oxigenación en la sala de partos, y que puede ayudar a establecer los límites normales en la etapa de transición fetal neonatal y optimizar así la toma de decisiones durante el proceso de estabilización y reanimación del recién nacido. La mayor desventaja de este método es que el reanimador principal debe recordar en cada momento cuál es la SatO₂ diana deseada en cada sujeto, en cada punto de la reanimación y para cada grupo de edad gestacional. El próximo objetivo de un grupo multicéntrico es la confección de un nomograma de SatO₂ en prematuros no manipulados en la sala de partos y que pueda servir de referente para la utilización del oxígeno en la reanimación.

Agente tensioactivo precoz, presión positiva continua en la vía respiratoria y ventilación no invasiva

Los beneficios del tratamiento con un agente tensioactivo en el recién nacido prematuro se han demostrado ampliamente, en especial cuando se administra precozmente tras el nacimiento: reduce la mortalidad y mejora los resultados clínicos en sujetos ventilados²³. Sin embargo, la intubación y la conexión a ventilación mecánica (VM) utilizadas como medio para la administración del agente tensioactivo están íntimamente relacionadas con el desarrollo de DBP²⁴. Por tanto, los esfuerzos en los últimos años se han ido encaminando a administrar el agente tensioactivo lo antes posible después del nacimiento e intentar la extubación precoz mediante el uso de ventilación no invasiva de soporte para reducir al mínimo la duración de la VM. La Dra. Thomson expuso los datos de su hospital antes y después de un cambio de política que instaba a extubar a CPAP (*continuous positive airway pressure* 'presión positiva continua en la vía respiratoria') nasal a los prematuros en la primera oportunidad posible. La evaluación clínica para valorar extubación se basó en la respuesta del sujeto pero también en la historia materna durante el embarazo, y el destete se llevó a cabo en todos los casos previa administración de una dosis de carga de cafeína en la primera hora de vida. Este estudio observacional retrospectivo

incluyó a 104 recién nacidos prematuros con una media de edad gestacional de 25 semanas y 767 g. La extubación en el primer día de vida tuvo éxito en el 53% de los casos y en el segundo día de vida tuvo éxito en el 67% de los casos. La mediana de días de VM en los sujetos de 26 a 29 semanas fue menor a 5 días²⁵. Bohlin et al presentaron sus datos antes y después de la implementación de la política de INSURE (*intubation-surfactant-extubation* ‘intubación surfactante extubación’) en prematuros con edad gestacional comprendida entre 27 y 34 semanas de gestación que cumplían criterios de distrés respiratorio y estaban con CPAP nasal²⁶. Este estudio descriptivo retrospectivo mostró una reducción del 50% en el número de sujetos que requirieron VM en el segundo período ($p < 0,01$), una administración más precoz del agente tensoactivo y un aumento global de su uso. La política INSURE, además, redujo la administración de dosis repetidas del agente tensoactivo. Si se tiene en cuenta el diseño de ambos estudios, ninguno de los dos presentó diferencias en la incidencia de DBP, mortalidad u otros resultados clínicos. Por esto, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a clarificar el papel de la ventilación no invasiva en el tratamiento de la fase aguda del distrés respiratorio del recién nacido y en la prevención de la DBP.

Fisiología y biología celular

Expansión cíclica y efectos del oxígeno en el crecimiento y balance hídrico del pulmón en desarrollo

Bland presentó datos muy recientes sobre una serie de trabajos de investigación básica en los que se analizó la influencia de la VM y el oxígeno sobre el depósito de elastina en el alvéolo y la consecuente septación secundaria^{27,28}. Se sabe que uno de los factores más relevantes en la patogénesis de DBP es la reducción en la septación secundaria de los sáculos, lo que reduce la superficie de intercambio gaseoso y la capacidad de retracción elástica del pulmón. Como consecuencia, se altera el intercambio de gases y los alvéolos tienden al colapso durante la fase espiratoria. La síntesis de fibras elásticas y su aposición normal en el tejido implica una serie de episodios complejos. La tropoelastina se secreta en el pulmón a través de los miofibroblastos y forma un andamiaje de microfibrillas que se unen a la célula mediante la interacción de fibrilinas, glucoproteínas asociadas a las microfibrillas y receptores de la integrina en la membrana celular. A causa de la acción de enzimas específicas, la tropoelastina se estabiliza en forma de elastina y colágeno, y provee de resistencia y distensibilidad a las unidades alveolares pulmonares y a los vasos sanguíneos. La expansión cíclica del alvéolo debida a la VM aumenta la secreción de tropoelastina, pero no se corresponde con una producción adecuada de proteínas de la matriz que regulen la estructuración de la elastina. La consecuencia final es un esqueleto de elastina deficiente, con aumento de la producción de fibras elásticas mal organizadas y una estructura pulmonar anómala característica de la DBP. Además, la VM causa una disminución de la expresión del VEGF (*vascular endothelial growth factor* ‘factor de

crecimiento del endotelio vascular’) A y su receptor tipo 2 (VEGF R2), mientras que no tiene influencia sobre el receptor tipo 1 (VEGF R1). De esta forma, hay una disminución en la estimulación de la formación de capilares en el brote pulmonar primitivo, lo que contribuye a la alteración de la septación.

Marcadores de daño pulmonar inducido por la reanimación

Wallace centró su presentación en la desregulación de genes de respuesta precoz inducida por la VM. La expansión cíclica de las vías aéreas distales y de los sáculos primitivos produce regulación al alza (*upregulation*) del gen *Cysteine rich 61* así como del gen *Early Growth Response*. Además, se ha visto un aumento de la expresión de diferentes IL (IL1 β ; IL6; IL8) que aparece ya desde los 15 min del inicio de la VM, lo que indica que la producción de citocinas inflamatorias es una respuesta muy precoz a la agresión pulmonar y permanece hasta 2 h después del cese de esa agresión. La activación de los genes anteriormente nombrados causa efectos negativos sobre el pulmón en desarrollo, como hiper celularidad, displasia capilar, inflamación, depósitos anormales en la matriz extracelular y fibrosis^{29,30}.

Circulación pulmonar al nacimiento

Polglase presentó sus investigaciones en el ámbito de los cambios hemodinámicos que se producen durante la ventilación con presión positiva en corderos prematuros. En el pulmón maduro, la aplicación de PEEP (*positive end-expirative pressure* ‘presión positiva final espiratoria’) alta reduce el flujo pulmonar y aumenta las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Sin embargo, se desconoce el efecto de la PEEP en el flujo pulmonar de los niños prematuros con pulmones inmaduros y presencia del conducto arterioso. Para su trabajo utilizó ovejas prematuras en estado fetal, de 124 días de gestación (se consideran a término aproximadamente a los 147 días), a las que colocó un sensor de flujo en la arteria pulmonar izquierda mediante cateterismo. Posteriormente, a los 127 días de gestación, se indujo el parto y las ovejas fueron ventiladas desde el nacimiento con un volumen corriente de 5 ml/kg y PEEP de 4 cm de agua (H₂O). En este momento se aleatorizaron a recibir PEEP de 8 o 12 cm de H₂O y, tras cada cambio, volvieron nuevamente a 4 cm de H₂O. El aumento de 4 a 8 y de 4 a 12 cm de H₂O se asoció a un descenso del flujo pulmonar del 120,5 y del 141%, respectivamente, y causó los cambios correspondientes en las RVP, pero mejoró el estado de oxigenación de las ovejas. Sin embargo, la reducción de la PEEP de 4 a 0 cm de H₂O no afectó al flujo pulmonar. Los incrementos o descensos en la PEEP modificaron significativamente la curva de flujo pulmonar, de forma que con una PEEP de 12 cm de H₂O, el flujo telediastólico se redujo en un 82,8% y se estableció un patrón de flujo retrógrado. A pesar de que el aumento de la PEEP se asoció a una mejora en la oxigenación, sus efectos adversos sobre el flujo pulmonar y las RVP deben tenerse en cuenta sabiendo que se altera la curva de flujo pulmonar y se puede reestablecer el flujo retrógrado propio de la etapa fetal durante la diástole^{31,32}.

Uso de adrenalina durante la reanimación cardiopulmonar neonatal

La mayor parte de los estudios en adultos, niños mayores y modelos experimentales en animales han demostrado que la dosis tradicional de adrenalina intratraqueal de 0,01 a 0,03 mg/kg no es capaz de conseguir el retorno de la circulación espontánea. El grupo del Texas Southwestern Medical Center en Dallas publicó recientemente sus hallazgos sobre el uso y la eficacia de la adrenalina intratraqueal frente a la adrenalina intravenosa durante la reanimación cardiopulmonar (RCP) neonatal en la sala de partos³³. Su análisis retrospectivo mostró que sólo el 0,06% de los recién nacidos incluidos en el estudio (n = 52) precisó administración de adrenalina en la RCP, y el 94% de ellos recibió la primera dosis por vía intratraqueal. El 68% de estos sujetos no respondió y finalmente recibió adrenalina intravenosa en un tiempo medio de 9 min tras el nacimiento. El 77% de los sujetos respondió. Estos resultados demuestran que aunque la dosis intratraqueal hasta ahora recomendada se utiliza frecuentemente en la sala de partos cuando se requiere RCP, no es eficaz a la hora de restablecer la circulación sistémica y que, tal vez, dosis más altas podrían mejorar estos resultados, como se sugiere en las nuevas recomendaciones internacionales del ILCOR. Pero estas dosis todavía no han probado su eficacia en recién nacidos, y por tanto deben asumirse con toda cautela³³.

Wyckoff presentó, además, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que se realizó con el modelo experimental de cerdo asfixiado de Saugstad realizado en las instalaciones del Pediatric Research Institute (Rikshospitalet, Oslo). Se indujo a los cerdos de 2 o 3 días de vida un período de asistolia para valorar la eficacia de una dosis de adrenalina intratraqueal de 0,07 mg/kg. Una vez en asistolia y tras no responder a las maniobras iniciales de RCP (ventilación y masaje cardíaco) los cerdos se aleatorizaron para recibir adrenalina en 3 grupos: a) 0,03 mg/kg de adrenalina intravenosa; b) 0,03 mg/kg de adrenalina intratraqueal, y c) 0,07 mg/kg de adrenalina intratraqueal. El restablecimiento de la circulación se consiguió en el 90% de los casos en el primer grupo; en el 76% de los casos en el segundo grupo, y en el 88% de los casos en el tercer grupo, con tasas de supervivencia tras 30 min del 70, el 60 y el 90%, respectivamente. En el grupo de dosis alta de adrenalina intratraqueal no se encontró hipertensión arterial o taquicardia de rebote. Estos hallazgos confirman (en cuanto a lo experimental) la eficacia de ajustar las dosis al alta cuando se usa la vía traqueal³⁴.

Inflamación e inmunidad durante la reanimación

El Dr. Kallapur, del grupo de Jobe (Cincinnati, EE. UU.), presentó los resultados de sus experimentos relacionados con las alteraciones de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en corderos prematuros a los que se les realizó maniobras de reanimación³⁵⁻³⁷. La exposición antenatal a endotoxinas o a procesos inflamatorios modula activamente la respuesta a la reanimación. Hay una respuesta potencial diferente del huésped si el feto se encuentra en situación inmunitaria «naïve» (sin haber recibido estímulo previo) o si previamente se lo ha estimulado inmunológicamente

(*primed or tolerized*). Así, la inyección in vitro de lipopolisacáridos (LPS) produce un aumento en la IL6 (marcador de inflamación) y de producción de peróxido de hidrógeno (marcador de estrés oxidativo) como respuesta a un estímulo primario; sin embargo, exposiciones repetidas causan tolerancia progresiva a la endotoxina y no aumentan la expresión de la IL, ni hay un incremento del peróxido de hidrógeno. La respuesta a la endotoxina se observó in vivo en el pulmón y en el hígado, y se observó in vitro en monocitos extraídos de sangre y tejido pulmonar. En comparación con los controles, la expresión del TLR (*toll-like receptor* 'receptor de tipo Toll') 4 —que es un receptor activado por agentes infecciosos— no cambió, pero la expresión de la cinasa M asociada a la IL-1R aumentó en los monocitos de los sujetos que recibieron dosis repetidas de LPS en corderos. Estos resultados son consistentes con los nuevos hallazgos de tolerancia a la endotoxina en pulmones fetales prematuros que reciben LPS intraamniótico y tienen implicaciones importantes para prematuros expuestos a corioamnionitis, tanto en relación al daño pulmonar como a la respuesta frente a una infección nosocomial posnatal (segunda infección). Un hallazgo importante sería la transformación de los monocitos inmaduros que selecciona el pulmón en presencia de corioamnionitis y que provocan una respuesta similar a la de la DBP en humanos, en macrófagos activos. El Dr. Kallapur mostró que la producción de IL-6 por parte de los monocitos y macrófagos en respuesta a la acción de la endotoxina in vitro aumentó 7 y 14 días después de la exposición intraamniótica a la endotoxina. El TNF-1 α indujo la producción de IL-6 en las células monocíticas expuestas a endotoxina intraamniótica pero no en controles. Por último, la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por monocitos también se incrementó a los 7 y a los 14 días de la exposición; todo esto mostró que la exposición intraamniótica a la endotoxina indujo la transformación de los monocitos pulmonares en macrófagos. Estos resultados tienen implicaciones importantes en la alteración de la respuesta inmunitaria natural del pulmón expuesto a corioamnionitis³⁶.

En contraste con la impronta generada tras la exposición a LPS, la VM induce siempre cambios estructurales y funcionales en la vía aérea. Así, los recién nacidos prematuros están expuestos al daño potencial de la ventilación ya desde la sala de partos. La valoración del daño pulmonar se verá confundida desde este momento por los efectos del soporte ventilatorio posterior. Para aclarar esta situación, los investigadores de este grupo evaluaron la respuesta a breves períodos de soporte ventilatorio realizado con volúmenes corrientes (VC) altos, y simularon la situación que se produce durante la reanimación de recién nacidos prematuros^{35,36}. Para conseguir este objetivo, ventilaron a corderos prematuros con VC = 15 ml/kg sin PEEP durante 15 min, en situación de mantenimiento de la circulación placentaria (reanimación fetal) o tras el parto. Tras los primeros 15 min, los corderos recibieron un agente tensioactivo y se los mantuvo bien bajo soporte ventilatorio con conservación de la circulación placentaria o no, y otro grupo de sujetos recibió exclusivamente soporte placentario durante 2 h y 45 min. Un grupo control no recibió maniobras de reanimación y se lo mantuvo con soporte placentario exclusivo. Se tomaron muestras de lavado broncoalveolar, tejido pulmonar y tejido hepático para su posterior análisis.

Se observó un aumento de las células inflamatorias y del contenido proteico en el fluido broncoalveolar (proteínas de choque térmico⁷⁰ *immunostaining*, IL-1 β , IL-6, IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos 1, SAA-3 (*serum amyloid 'amiloidé sérico' A-3*), y ARNm del TLR2 y TLR4) en el grupo de reanimación fetal con soporte placentario en comparación con los controles. Se encontró, además, incremento de neutrófilos, IL-6 e IL-8 en este grupo y en el de reanimación posparto en comparación con el grupo de reanimación fetal mantenida exclusivamente con soporte placentario. Se observó un aumento en los ARNm de SAA3, TLR2 y TLR4 en la zona hepática en todos los grupos de reanimación en comparación con los controles³⁷. Los autores concluyen que el soporte ventilatorio con VC de 15 ml/kg durante 15 min inicia un proceso de daño pulmonar en el pulmón prematuro y una respuesta de fase aguda hepática. El soporte ventilatorio posterior causa mayor aumento en algunos de los marcadores de daño tisular.

Se puede concluir que la exposición prenatal a situaciones proinflamatorias puede inducir tolerancia inmunitaria, y esta respuesta puede estar modulada por la administración de corticoides prenatales. De cualquier forma, la VM induce inevitablemente cambios inflamatorios que conducen a alteraciones estructurales en el pulmón en desarrollo.

Técnicas de enseñanza en reanimación neonatal

La reanimación neonatal se lleva a cabo habitualmente en un ambiente extremadamente dinámico y complejo. Todos los profesionales que asisten partos deben poseer las capacidades suficientes para detectar e interpretar las señales visuales, auditivas y táctiles que se presentan en este entorno, ya que la naturaleza del trabajo realizado requiere la toma de decisiones correctas que lleven a intervenciones adecuadas en situaciones de máxima presión. Serán cruciales no sólo las capacidades técnicas del reanimador, sino también su capacidad de relación con el resto de los miembros del equipo de reanimación y con el equipo obstétrico para conseguir una respuesta óptima del recién nacido ante cualquier intervención que se haga, así como una adecuada anticipación en los siguientes pasos. Así, la enseñanza en reanimación neonatal incluye todos los aspectos (técnico, cognitivo y conductual) que, de forma conjunta, llevan al éxito de la reanimación con resultado de mejora en la seguridad del sujeto y de la productividad del personal.

La clave de las capacidades conductuales se encuentra en el conocimiento perfecto del entorno de trabajo, la existencia de un plan de anticipación, la asunción del papel de líder, la comunicación efectiva y la capacidad de delegación, el uso de toda la información y recursos disponibles, y la capacidad de mantener un comportamiento profesional en todo momento.

Halamek presentó las implicaciones del uso de un modelo de alta fidelidad de la fisiología neonatal para alcanzar un grado óptimo de rendimiento humano basado en el entrenamiento por simulación³⁸⁻⁴¹. Mientras que una de las grandes limitaciones del aprendizaje en reanimación en un ambiente real es la dependencia de las condiciones aleatorizadas que se presentan en cada momento, los entornos simulados evitan el riesgo para el sujeto, permiten

un esquema de actuación diseñado sin interrupciones o interferencias de situaciones inesperadas y pueden ajustarse perfectamente a las necesidades individuales de cada alumno, los diferentes grados de experiencia y los diferentes equipos multidisciplinarios. El entrenamiento basado en la simulación ofrece muchas ventajas con respecto a los métodos tradicionales a través del aprendizaje visual, auditivo y táctil. Crea un entorno real que reproduce fidedignamente la situación fisiológica, biológica y psicológica de un proceso de reanimación y consigue así respuestas muy realistas del alumno. Los escenarios de entrenamiento junto con las discusiones (donde se comenta que ha ido bien y que podría mejorarse según las observaciones de los instructores y el resto de los alumnos) proporcionan experiencias de aprendizaje muy ricas que son comparables a aquéllas adquiridas en un ambiente clínico real. La simulación sirve para el fallo y el entrenamiento de los puntos débiles⁴⁰.

Un ejemplo del entrenamiento basado en la simulación en asistencia sanitaria es el programa NeoSim desarrollado en el Centro de Educación Avanzada Pediátrica y Perinatal, situado en el Packard Children's Hospital de la Universidad de Stanford. Este programa se creó en 1997 como el primer programa de entrenamiento basado en simulación de medicina neonatal y ha supuesto una innovación importante en el campo de la enseñanza de las capacidades necesarias para la reanimación del recién nacido^{24,25}. El éxito del NeoSim ha servido de base para numerosos cambios que se están llevando a cabo en este momento en el estándar nacional del Programa de Reanimación Neonatal⁴⁰.

Estos programas incluyen simuladores de nueva generación, como el SimNew B, diseñado por Laerdal[®] con la Academia Americana de Pediatría. Combinan maniqués de alta tecnología (capaces de producir sonidos vocales, pulmonares y cardíacos, respiración espontánea y pulso braquial y umbilical) con monitores de simulación (en los que se pueden programar diferentes escenarios y modificar la FC, el electrocardiograma, la SpO₂, la presión arterial no invasiva, la concentración final del dióxido de carbono espiratorio y la frecuencia respiratoria) y un visor de resultados (que incluye una cámara web que registra cualquier episodio junto con un registro sincronizado del monitor del sujeto y una cámara en la sala de entrenamiento). Pero más allá del efecto de realidad simulada, es la metodología (y no la tecnología empleada) la que subyace en el entrenamiento basado en la simulación. De esta forma, el método no depende de la adquisición y del uso de simuladores altamente complejos y caros; es mucho más importante el desarrollo cuidadoso de escenarios que encajen perfectamente con las necesidades de los alumnos, la provisión de herramientas importantes y, sobre todo, la dirección adecuada de discusiones sobre las maniobras llevadas a cabo, que es la parte más importante en el aprendizaje global^{39,40}.

La mayoría de los aspectos técnicos se aprenden en las estaciones de capacidades, como el soporte ventilatorio con presión positiva a través de mascarilla facial y el uso de maniqués. Ésta es una de las capacidades técnicas más importantes, ya que una gran parte de los recién nacidos que precisen reanimación responderán a esta simple maniobra sin necesitar otros pasos del algoritmo.

Wood centró su presentación en un método para valorar la fuga en la mascarilla facial. Mostró cómo la fuga media con

mascarilla durante la reanimación neonatal simulada, calculada mediante la diferencia entre el VC inspirado y el VC espirado (Monitor Respiratorio Florian), con un pico inspiratorio prefijado de 30 cm de H₂O usando un sistema con pieza en forma de «T», era superior al 50% independientemente de la experiencia del reanimador o de la técnica empleada: son diferencias significativas entre distintos sistemas (el 55% en la mascarilla redonda de Laerdal® y el 57% en las de Fisher & Paykel®)⁴². En el conjunto de todos los participantes, ninguno fue capaz de autoevaluar fiablemente la fuga que se estaba produciendo; en el grupo que usó mascarilla redonda, ninguno pensó que estaba teniendo una fuga importante, a pesar de fugas medidas de hasta el 80 o el 100%. En ambos grupos, ninguno de los participantes que aseguraron no tener prácticamente fuga consiguió cifras inferiores al 20%.

En un estudio posterior⁴³, este grupo investigó si el uso de un monitor de función respiratoria podía reducir la fuga a través de la mascarilla durante la reanimación neonatal simulada. Para llevarlo a cabo utilizaron un monitor de función respiratoria Florian® (Acutronic medical systems, Ag, Suiza), un maniquí de reanimación neonatal Laerdal® (Laerdal, Stavanger, Noruega), un reanimador neonatal Fisher® (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nueva Zelanda) y un transductor de presión. Los resultados principales mostraron que el monitor redujo significativamente la fuga de un 27 a un 11% en 25 sujetos que fueron capaces de identificarla debido a él. Cuando se cubrió la pantalla del monitor, la fuga aumentó. Esto demuestra que los participantes fueron capaces de mejorar su técnica ventilatoria a través de la mascarilla facial al observar en el monitor el VC administrado y el porcentaje de fuga obtenido. El porcentaje medio de reducción de fuga fue significativamente más alto cuando, además de la demostración, se añadieron instrucciones escritas de cómo realizar la técnica.

En conclusión, puede presumirse que el entrenamiento basado en la simulación se transformará en el estándar de enseñanza y, probablemente, también en una prueba de valoración de la aptitud y del grado de certificación. Dadas estas ventajas, sería deseable conseguir más datos en cuanto a su utilidad en la sala de partos.

CPAP, PEEP e insuflación prolongada

La maduración funcional del pulmón fetal que le permite al recién nacido una respiración independiente fuera del útero (adecuada producción y funcionalidad del agente tensioactivo, intercambio gaseoso y hematosi) se completa a partir de la 35ª semana de gestación, aunque el agente tensioactivo aparece ya después de la 30ª semana (basado en el cociente entre lecitina y esfingomielina). Sin embargo, se sabe que el pulmón humano comienza a poseer neumocitos tipo II desde la 22ª semana de gestación, éstos tienen un grado importante de maduración temprana en el sentido de que pueden ejercer el intercambio gaseoso a pesar de que la estructura y la función pulmonar están muy lejos de parecerse a la del pulmón maduro. Algunos factores antenatales, como la administración maternal de corticoides o la exposición fetal a corioamnionitis, contribuyen a esta maduración temprana del pulmón fetal. Tras el nacimiento,

el tratamiento respiratorio de estos sujetos desempeña un papel importante en el desarrollo posterior de la estructura y la función, de forma que la intubación innecesaria con VM precoz tras el nacimiento puede causar síndrome de dificultad respiratoria por sí misma. Factores como la falta de utilización de la PEEP, la falta de control de los VC administrados y el uso de altas concentraciones de oxígeno o su administración fría y caliente pueden significar graves agresiones a este pulmón en desarrollo³⁵⁻³⁷.

Por este motivo, se han realizado diversos estudios que han tratado de analizar cuál es el tratamiento respiratorio óptimo en la sala de partos, usando diferentes grados de presión de CPAP, picos de presión inspiratoria máxima o tiempos inspiratorios. Pero, por el momento, la mejor opción es todavía una incógnita y no hay consenso respecto a cuál es la aproximación óptima a esta situación.

Algunos grupos presentaron sus datos experimentales en modelos de análisis de maniobras de soporte ventilatorio. El Dr. Jobe presentó los resultados de un modelo experimental en fetos de oveja que se extraían parcialmente de la oveja gestante, se les insertaban catéteres, se intubaban y, de este modo, estudiaban el funcionamiento del pulmón intraútero^{44,45}. La vía aérea del sujeto prematuro se distiende con la ventilación y el movimiento del fluido en ésta puede causar daño. En el modelo experimental de oveja prematura se analizó la tensión en la vía aérea tras la aplicación de una PEEP de 5 cm de H₂O con un VC de 5 ml/kg. Demostraron que tras 2 min de VM en estas condiciones, la vía aérea se encuentra abierta y, en menos de 5 min, el flujo aéreo distiende los alvéolos. Por tanto, el daño inicial de la VM se produce en la vía aérea, en la que se puede observar distensión de la arquitectura, daño epitelial y tapones de moco. Estos hallazgos demuestran que el soporte ventilatorio inicial con 5 ml/kg podría estar lejos de las necesidades reales de una vía aérea minúscula, que puede contener de 1 a 2 ml/kg de capacidad total. Por tanto, cabría pensar que el soporte exclusivo con PEEP podría ser una alternativa menos dañina^{44,45}.

Sin embargo, los niños prematuros que no necesitan reanimación tras el nacimiento muestran un patrón respiratorio con el primer llanto, en el que aparece un aumento importante de la presión intratorácica que se repite hasta adquirir la capacidad funcional residual y un pulmón completamente reclutado. Te Pas et al⁴⁶ llevaron a cabo un ensayo clínico sobre la hipótesis de que una insuflación mantenida seguida de CPAP, con el uso de un sistema de control de presiones, sería un tratamiento más efectivo y menos dañino en recién nacidos prematuros que las intervenciones convencionales. En esta reunión, presentaron los resultados de 4 tratamientos diferentes en su modelo experimental: a) insuflación mantenida (20s) seguida de administración de PEEP (5 cm de H₂O); b) exclusivamente PEEP; c) insuflación mantenida sin PEEP, y d) ni insuflaciones ni PEEP. La capacidad funcional residual se midió como el área bajo la curva de presión volumen reflejada en el neumotacógrafo durante el primer minuto de vida y fue mejor en el grupo a, lo que demostró un efecto aditivo. Pero todavía faltan datos sobre si esta diferencia es clínicamente relevante.

La dinámica de la aireación pulmonar tras el nacimiento es un proceso complejo y los factores influyentes son desconocidos, ya que por el momento no es posible observar

o medir la aireación pulmonar respiración a respiración. Hooper utilizó una imagen de rayos X de alto contraste y resolución espacial para estudiar este proceso durante la respiración espontánea de conejos recién nacidos⁴⁷. Debido a que los alvéolos llenos de líquido producen muy poca absorción o fase de contraste, son sólo visibles cuando están llenos de aire, lo que permite el análisis de este proceso. Con esta técnica se analizaron el tiempo y el patrón espacial de la aireación pulmonar y los diferentes grados de ésta medidos con análisis espectral de la imagen; esto demostró su dependencia de la actividad inspiratoria y la posición corporal. De esta forma, algunas áreas se airean mucho más lentamente que otras. La interfase entre aire y líquido se mueve hacia las vías aéreas distales sólo durante la fase inspiratoria con un pequeño movimiento proximal durante la espiración. Esto indica que la entrada de aire hacia el alvéolo es dependiente del gradiente de la presión transpulmonar que genera el esfuerzo inspiratorio principalmente producido por la contracción diafragmática⁴⁷.

Conclusiones

La investigación en el área de la reanimación neonatal está experimentando un gran auge en los últimos años. El aumento del conocimiento de la fisiología y la fisiopatología de la transición fetal neonatal en el nacido a término y el prematuro obliga a incorporar tecnología nueva en la sala de partos. De este modo, la utilización de mezcladores de aire y O₂, oxímetros, sensores de presión en la vía respiratoria, ventiladores capaces de administrar CPAP, PEEP y regular los tiempos inspiratorios, etcétera son ya imprescindibles en las salas de parto de los hospitales donde nazcan niños de alto riesgo. La inflamación tanto prenatal como posnatal es un factor esencial que afecta al desarrollo pulmonar pero también a otros órganos, y el establecimiento de tratamientos eficaces prenatales y los cambios en el tratamiento posnatal capaces de modular la respuesta inflamatoria son esenciales para lograr una supervivencia con menor morbilidad. Finalmente, todos estos conocimientos no serían útiles sin una formación adecuada del personal de la sala de partos. El desarrollo de métodos de aprendizaje nuevos más ajustados a la realidad, y por tanto más eficaces, es un reto que todos los interesados en la reanimación deben asumir.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una beca Post-Mir Fundación Investigación La Fe a M. Aguar, R. Escrig y M. Brugada, y una ayuda de investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III (FIS PI05/1505) a M. Vento.

Bibliografía

- Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*. 1998;102:1e Available at www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/e1.
- Vento M, Asensi MA, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Miñana JB, et al. Hyperoxemia caused by resuscitation with pure oxygen may alter intracellular redox status by increasing oxidized glutathione in asphyxiated newly born infants. *Semin Perinatol*. 2002;26:406–10.
- Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L1005–28.
- Lakshminrusimha S RJ, Steinhorn RH, Ryan RM, Guqino SF, Morin FC, Swartz DD, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006;59:137–41.
- Cheung PY JS, Obaid L, Chan GS, Bigam DL. The systemic, pulmonary and regional hemodynamic recovery of asphyxiated newborn piglets resuscitated with 18%, 21% and 100% oxygen. *Resuscitation*. 2008;76:457–64.
- Borke WBMB, Halvorsen B, Bjornland K, Tunheim SH, Borke GI, Thaulow E, 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.
- Stevens JPHE, Churchill T, Bigam DL, Cheung PY. Resuscitation with 21% or 100% oxygen is equally effective in restoring perfusion and oxygen metabolism in the liver of hypoxic newborn piglets. *Shock*. 2007;27:657–62.
- Bookatz GBMC, Wilson CG, Vento M, Gelfand SL, Haxhiu MA, Martin RJ. Effect of supplemental oxygen on reinitiation of breathing after neonatal resuscitation in rat pups. *Pediatr Res*. 2007;61:698–702.
- Rozycki HJ, Comber PG, Huff TF. Cytokines and oxygen radicals after hyperoxia in preterm and term alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:L1222–8.
- Varsila E, Pesonen PE, Andersson S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 1995;84:1296–9.
- Mickel HS, Vaishnav YN, Kempski O, von Lubitz D, Weiss JF, Feuerstein G. Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian Gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke*. 1987;30(18):426–30.
- Andresen JHSR, Loberg EM, Munkeby BH, Stray-Pedersen B, Saugstad OD. Resuscitation with 21 or 100% oxygen in hypoxic nicotine-pretreated newborn piglets: possible neuroprotective effects of nicotine. *Neonatology*. 2008;93:36–44.
- Munkeby BHBW, Bjornland K, Sikkeland LI, Borge GI, Lomo J, Rivera S, et al. Resuscitation of hypoxic piglets with 100% O₂ increases pulmonary metalloproteinases and IL-8. *Pediatr Res*. 2005;58:542–8.
- Richards JGTK, Emara M, Haase E, Cooper SL, Bigam DL, Cheung PY. A dose-response study of graded reoxygenation on the carotid haemodynamics, matrix metalloproteinase-2 activities and aminoacid concentrations in the brain of asphyxiated newborn piglets. *Resuscitation*. 2006;69:319–27.
- Vento M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó F, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2001;107:642–7.
- Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008;94:176–82.
- Wang CL AD, Leone TA, Rich W, Govindaswani B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100%. *Pediatrics*. 2008;122:1083–9.
- Escrig RAL, Izquierdo I, Villar G, Saenz P, Gimeno A, Moro M, et al. Achievement of a targeted saturation in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentration: a prospective randomized trial. *Pediatrics*. 2008;121:875–81.
- Vento M, Roberts LJ, Izquierdo I, Arruza L, Escrig R, Villar G, Saenz P, Aguar M, Moro M. Monitorization of Hypo-or-Hyperoxia derived oxidative stress in extremely low birth weight (ELBW) using urinary F₂-isoprostanes and isofurans. *EPAS* 2008; 5851.9

20. O'Donnell C KC, Davis P, Carlin J, Morley C. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:F465-7.
21. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, Te Pas A, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. 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 2008 Aug 18 [Epub ahead of print] PMID 18703572.
22. Kamlin CO, Dawson JA, O'Donnell CP, Morley CJ, Donath SM, Sekhon J, et al. Accuracy of pulse oximetry measurement of heart rate of newborn infants in the delivery room. *J Pediatr*. 2008;152:756-60.
23. Soll R. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
24. Bancalari ECN, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
25. Sandri F, Plavka R, Simeoni U, CURPAP Advisory Board. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant, early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants. *Neonatology*. 2008;94:60-2.
26. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology*. 2008;93:309-15.
27. Rey-Parra GJ, Archer SL, Bland RD, Albertine KH, Carlton DP, Cho SC, et al. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in experimental neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:399-406.
28. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294:L3-L14.
29. Sozo F, Wallace MJ, Zahra VA, Filby CE, Hooper SB. Gene expression profiling during increased fetal lung expansion identifies genes likely to regulate development of the distal airways. *Physiol Genom*. 2006;24:105-13.
30. Sozo F, Hooper SB, Wallace MJ. Thrombospondin 1 expression and localization in the developing ovine lung. *J Physiol*. 2007;584(Pt 2):625-35.
31. Crossley KJ, Morley CJ, Allison BJ, Polglase GR, Dargaville PA, Harding R, et al. Blood gases and pulmonary blood flow during resuscitation of very preterm lambs treated with antenatal betamethasone and/or Curosurf: effect of positive-end expiratory pressure. *Pediatr Res*. 2007;62:37-42.
32. Polglase GR, Moss TJ, Nitsos I, Allison BJ, Pillow JJ, Hooper SB. Differential effect of recruitment maneuvers on pulmonary blood flow and oxygenation during HFOV in preterm lambs. *J Appl Physiol*. 2008;105:603-10.
33. Barber CA, Wyckoff MH. Use and efficacy of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. *Pediatrics*. 2006;118:1028-33.
34. Barber CA, Wyckoff MH. Randomized controlled trial on endotracheal versus intravenous administration of epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in asphyxiated piglets. *EPAS*. 2008;4453:12.
35. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, Bachurski C, Pillow JJ, Polglase GR, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:575-81.
36. Kallapur SG, Jobe AH, Ball MK, Nitsos I, Hillman NH, Newnham JP, et al. Pulmonary and systemic endotoxin tolerance in preterm fetal sheep exposed to chorioamnionitis. *J Immunol*. 2007;179:8491-9.
37. Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, Bachurski CJ, Ikegami M, et al. Toll-like receptors and agonist responses in the developing fetal sheep lung. *Pediatr Res*. 2008;63:388-93.
38. Halamek LP. The simulated delivery-room environment as the future modality for acquiring and maintaining skills in fetal and neonatal resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 [epub ahead of print].
39. Halamek LP, Kaegi DM, Gaba DM, Sowb YA, Smith BC, Smith BE, et al. Time for a new paradigm in pediatric medical education: teaching neonatal resuscitation in a simulated delivery room environment. *Pediatrics*. 2000;106:E45.
40. Halamek L. The simulated delivery-room environment as the future modality for acquiring and maintaining skills in fetal and neonatal resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Jun 2 [Epub ahead of print] PMID: 185224705.
41. Weinstock P, Halamek L. Teamwork during resuscitation. *Pediatr Clin N Amer*. 2008;55:1011-24.
42. Wood FEMCDJ, Kamlin CO, Owen LS, Donath S, Davis PG. Assessing the effectiveness of two round neonatal resuscitation masks: study 1. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93:F235-7.
43. Wood FE MCDJ, Kamlin CO, Owen LS, Donath S, Davis PG. Improved techniques reduce face mask leak during simulated neonatal resuscitation: study 2. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93:F230-4.
44. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94:190-6.
45. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Oct 7 [Epub ahead of print] PMID 18845493.
46. Te Pas ABWF. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120:322-9.
47. Hooper S, Kitchen MJ, Wallace MJ, Yagi N, Uesugi F, Morgan MJ, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth. *FASEB Journal*. 2007;21:3329-37.