

“Los médicos son personas que prescriben medicamentos que conocen poco, para curar enfermedades que conocen menos, a personas de las que no conocen nada”

Voltaire (París, 1694-1778)

Oxigenoterapia neonatal

- Descubierta por Priestley en 1773
- Usado en reanimación neonatal desde 1928
- Monitores de SpO₂ en uso desde 1980
- No ha sido posible estudiar su uso basado en evidencia incorporando mediciones de FiO₂, SpO₂ y PaO₂
- Si se hubiera descubierto en la última década, ¿habría sido aprobado por la FDA?



Riesgos y morbilidad asociada con el exceso de Oxígeno

Metabolismo aeróbico

1 molécula de Acetil CoA → 12 moléculas de ATP

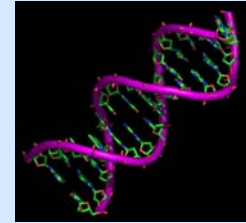


Radicales de O₂



Stress Oxidativo
Daño en DNA

Daño en el ADN



- En condiciones fisiológicas, el metabolismo aeróbico libera ROS. (Especies reactivas de Oxígeno)
- Respirando a FiO_2 ambiental, 2% del oxígeno que consumimos produce ROS
 - 1 en 100 moléculas daña proteínas
 - 1 en 200 daña DNA
- Daño en DNA causa envejecimiento, enfermedades hereditarias y cáncer.
- Mecanismo enzimático protege contra el daño oxidativo del ADN (catalasa, superóxido dismutasa, Vitaminas A y E) → Inmaduro en RN

Asociación entre uso de O₂ y cáncer

Acta Pædiatr 91: 1328–1333. 2002

Taylor & Francis
healthsciences

Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia

E Naumburg, R Bellocco¹, S Cnattingius¹, A Jonzon and A Ekblom¹

Department of Women's and Children's Health, Section for Pediatrics, Uppsala University, Uppsala; Department of Medical Epidemiology¹, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

- Estudio retrospectivo de 578 casos de leucemia infantil, muestra asociación con
 - Resucitación con O₂ 100% → O.R 2.6
 - O₂ 100% por 3 mins o más → O.R 3.5

Asociación entre uso de O₂ y cáncer

CHILDHOOD CANCER FOLLOWING NEONATAL OXYGEN SUPPLEMENTATION

LOGAN G. SECTOR, PHD, MARK A. KLEBANOFF, MD, MPH, JAMES H. FEUSNER, MD,
MICHAEL K. GEORGIEFF, MD, AND JULIE A. ROSS, PHD

(J Pediatr 2005;147:27-31)

- 54 795 niños se siguieron por 8 años.
- Riesgo para el desarrollo de leucemia con O₂ suplementario a cualquier FiO₂ fue de 1.77
- O₂ suplementario por mas de 3 minutos riesgo de 2.87

Asociación entre uso de O₂ y cáncer

1 de cada 7 cáncer infantil se podría prevenir sin el uso de O₂ neonatal.

Retinopatía del prematuro

- La patogenia de ROP es compleja. O_2 afecta factores estimulantes del desarrollo de la vasculatura retiniana (VEGF y IGF-1).
- En RN de entre 500 – 1500 grs, mantener la SpO_2 entre 85-93% y disminuir la fluctuación ha demostrado disminución significativa de la severidad de ROP.

Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arc Dis Childh F & N Ed* 2001; 84: F106–10.

Displasia Broncopulmonar

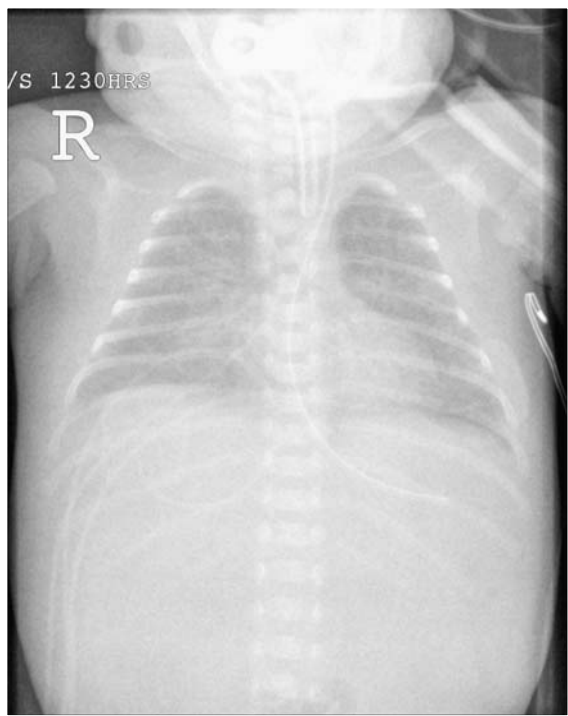




Displasia Broncopulmonar

- Enfermedad pulmonar crónica
- Afecta a prematuros tratados con suplemento de O_2 y soporte ventilatorio por una enfermedad respiratoria primaria
- Caracterizada por anomalía en el desarrollo pulmonar (angiogénesis y alveolarización)
- Origen multifactorial
 - Especies reactivas de Oxígeno (ROS)
 - Hiperoxia / Inflamación
 - Volutrauma / barotrauma
 - Predisposición genética

Displasia Broncopulmonar



- Hiperoxia → citokinas proinflamatorias (*interleukinas IL-1beta, IL-657 e ICAM-1*) → cascada inflamatoria → pérdida de endotelio → producción de TNF e IL-6 → producción de fibroblastos y colágeno → DBP

Displasia Broncopulmonar

Journal of Perinatology (2006) **26**, 700–705. doi:10.1038/sj.jp.7211608; published online 12 October 2006

Avoiding hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes

R Deulofeut¹, A Critz¹, I Adams-Chapman¹ and A Sola^{1,2}

¹Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

²Mid Atlantic Neonatology, Morristown Memorial Hospital, Morristown, NJ, USA

- Estudio prospectivo de RNPT de <1250grs.
- Cambio en el manejo, evitando hiperoxia manteniendo SpO₂ entre 85 a 93%
- Antes, el objetivo era saturación entre 93 – 100%

Displasia Broncopulmonar

Resultados:

- 502 pctes en el período I, 202 en período II
- Grupo II mostró disminución significativa en la incidencia de
 - Retinopatía del prematuro
 - Requerimientos de O₂ a las 36 semanas de edad post-concepcional.
- No hubo diferencia en NEC, HIV ni Leucomalacia periventricular
- En el seguimiento a los 18 meses de edad corregida, el grupo II muestra:
 - Mejor índice de desarrollo neurológico
 - Índice de desarrollo psicomotor similar

Otras asociaciones ...

- **Disminución en la días de hospitalización**
 - Avoiding Hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatology* 2006; 26: 700–5.
- **Menor incidencia de sepsis bacteriana en el menor de 1000grs**
 - Risk for Late Bacterial Sepsis in Infants $\leq 1,000$ Grams: another beneficial effect of avoiding hyperoxia? *E-PAS* 2006; 59: 148.
- **Efectos deletéreos en el cerebro neonatal y el desarrollo neurológico.**
 - Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001; 50: 712–9.
 - Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F49–52.



Resucitación neonatal



Historia de las recomendaciones de la AHA e ILCOR

- **1992.-** *“Se recomienda el uso de O2 100% **siempre** ante la presencia de cianosis, bradicardia o cualquier signo de distress. Los riesgos del uso de O2 no merecen mayor consideración”*
- **2000.-** Debe evaluarse el color del RN y si éste NO es rosado, considerar resucitación. *“ Se recomienda el uso de O2 100%. Si no hay posibilidad de O2 rápido, debe iniciar resucitación con aire ambiental”*
- **2005.-** Se quitó la evaluación del color rosado. Se recomienda suplemento de O2 cada vez que se necesite VPP. Se recomienda el uso de O2 flujo libre ante la presencia de cianosis central. *“Si bien el standard es la resucitación con O2 100%, ésta puede iniciarse sin O2 suplementario. Existe evidencia de que cualquiera de estas 2 técnicas es razonable en neonatos”*.

¿No existe evidencia suficiente?

- [Cochrane Database Syst Rev. 2005;\(2\):CD002273.](#)

Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth.

[Tan A](#), [Schulze A](#), [O'Donnell CP](#), [Davis PG](#).

Conclusión: No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de O₂ 100% por sobre el uso de otra FiO₂ y viceversa. Se ha demostrado reducción de mortalidad y ausencia de efectos deletéreos con el uso de aire ambiental.

¿No existe evidencia suficiente?

O₂ 100% V/S Aire Ambiental

- Aumenta la mortalidad neonatal aproximadamente en un 40%
- Demora la recuperación
 - Saugstad OD. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a metaanalysis. *Biol Neonate*. 2005;87:27–34
- Aumenta el stress oxidativo hasta 4 semanas de edad post natal
- Aumenta el tiempo de necesidad de resucitación y uso de oxígeno
 - Vento M. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr*. 2003; 142:616
- Aumenta daño miocárdico y renal
 - Vento M. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1393–1398

Resuscitation of Depressed Newborn Infants with Ambient Air or Pure Oxygen: A Meta-Analysis

Ola Didrik Saugstad^a, Siddarth Ramji^b, Máximo Vento^c

Biology of the Neonate 2005;87:27-34

Método: Metanálisis de estudios randomizados que comparen resucitación con O₂ 100% V/S 21% por búsqueda en Medline/Pubmed/EMBASE y The Cochrane library databases

Resultados:

- 881 RN resucitados con 100% V/S 856 resucitados con FiO₂ 21%
- Mortalidad general fue de 8.0 V/S 13% (21/100)
- Mortalidad en RNT fue de 5.9 V/S 9.8 (21/100)
- Apgar a los 5 min., frecuencia cardíaca a los 90 segundos fue significativamente mayor en el grupo de 21%
- La demora en la 1ra respiración fue significativamente más temprana en el grupo de 21%
- Para RN con Apgar 1 menor a 4, no se encontró diferencia significativa en mortalidad

¿No existe evidencia suficiente? O₂ 100% V/S Aire Ambiental

Estudios en animales han demostrado

- Mayor daño neurológico
 - *Pediatr Res.* 2001;49:812–819
 - *Pediatr Res.* 2006;59:423–427
- Inducción de inflamación en pulmón, corazón y cerebro
 - *Pediatr Res.* 2004;56:783–790
 - *Shock.* 2005;23: 383–389
- Aumenta resistencia y reactividad pulmonar
 - *Res.* 2006;59:137–141
- Aumenta stress oxidativo
 - *Pediatr Res.* 2000;47:524–527
 - *Ann Surg.* 2004;240:364–373
- Activa factores de transcripción
 - *Pediatr Res.* 2005;58:941–945



Resucitación neonatal



Se le da libertad al clínico para decidir caso a caso la concentración de O₂ a usar



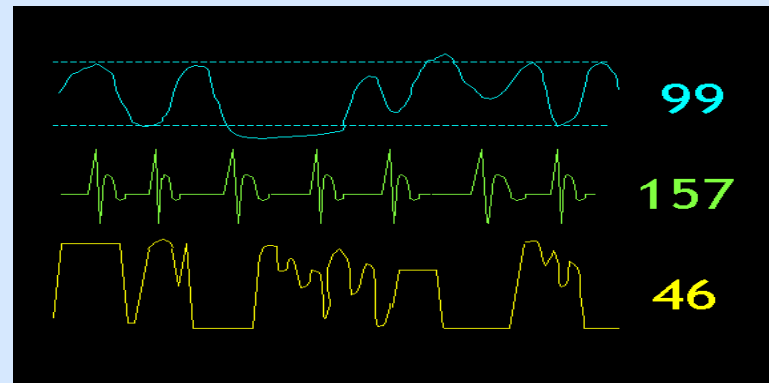
Resucitación neonatal



- 10 años de práctica en Suecia con O₂ 40% para inicio de resucitación
- En Europa, la tendencia es a manejar O₂ entre 21 y 40%
- Se recomienda tener O₂ siempre disponible e iniciarlo si la respuesta es pobre luego de 90 segundos de resucitación
- Los pacientes no respondedores tienen mal pronóstico con O₂ a 21 o a 100%

Monitorización de O₂ en la UCIN

- Oximetría de pulso continua
- Medición intermitente de PaO₂



Oximetría de pulso

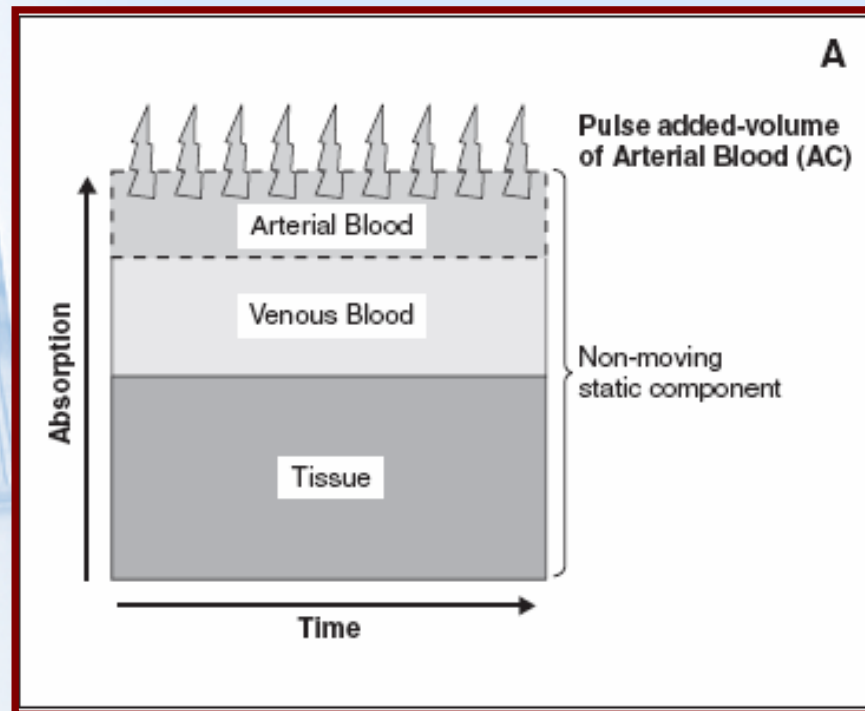


- Detecta OxiHb y Hb a través de la absorción de luz roja e infrarroja
- Pulsátil, detecta la sangre en movimiento, que se agrega con cada pulso.
- Alta correlación entre SpO_2 y PaO_2 en los rangos **normales** de oxigenación sanguínea y en individuos **sanos**.

Oximetría de pulso



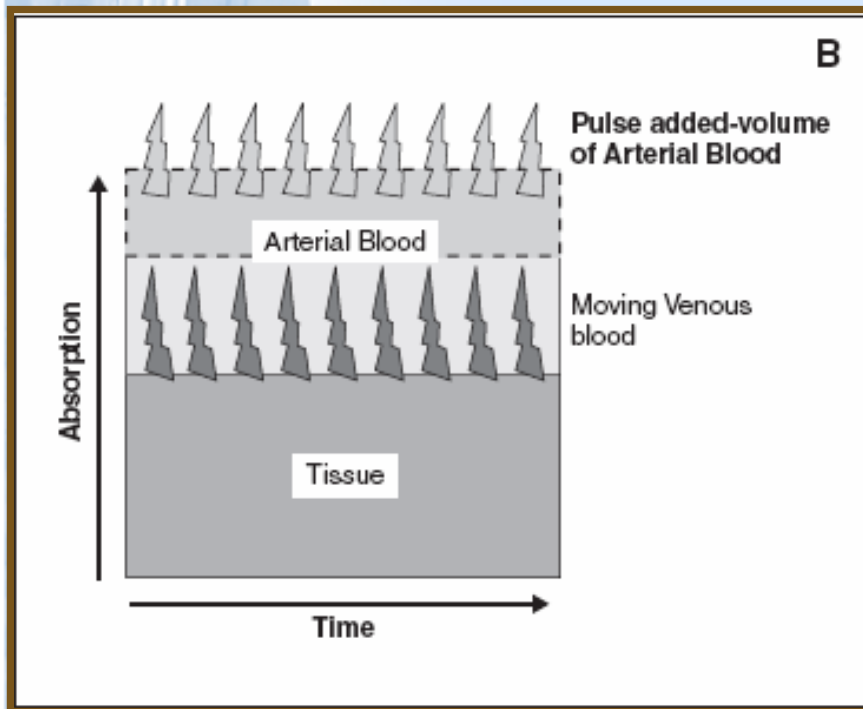
- Desventajas / Movimiento



Oximetría de pulso



Desventajas / Movimiento

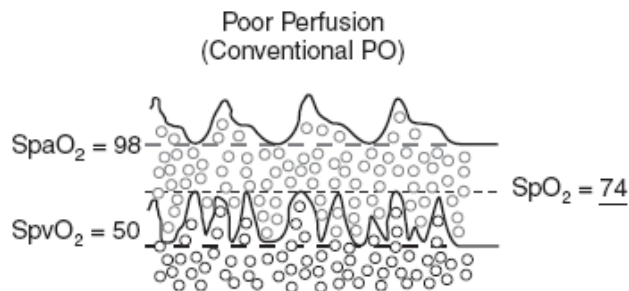
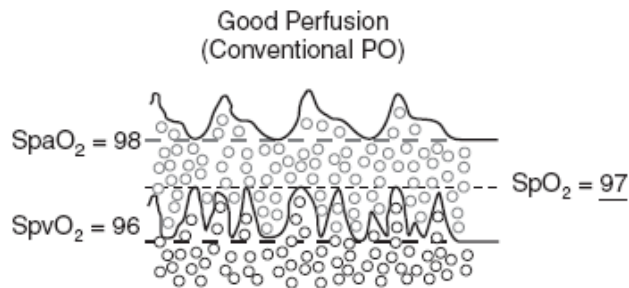


Ante el movimiento, la señal capta la SpO_2 tanto de la sangre arterial como la venosa, entregando valores en general mas bajos.

Oximetría de pulso



Desventajas / Mala perfusión



El enlentecimiento de la circulación distal aumenta la diferencia de SpO₂ arterio venosa y la lectura de la señal.

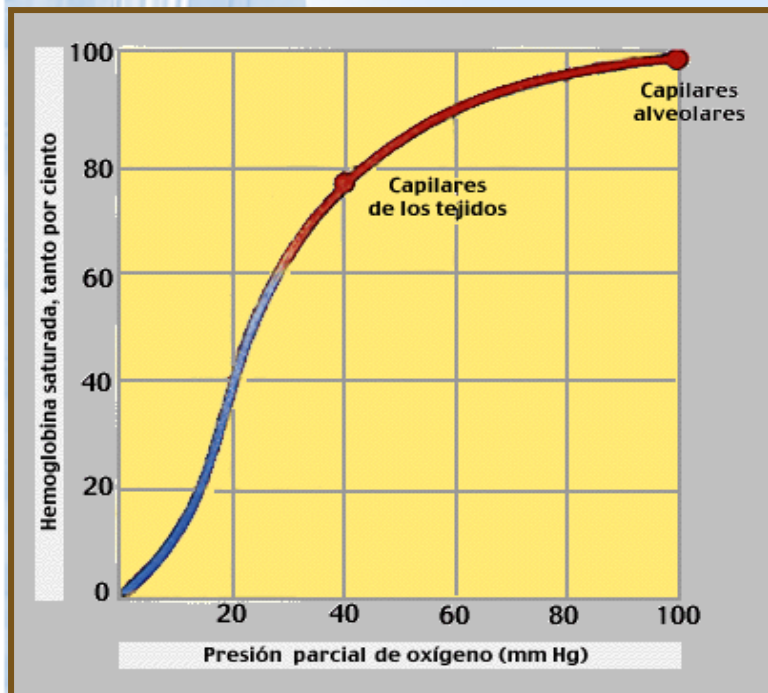
- *Sepsis / Hipovolemia*
- *Hipotermia*
- *Acrocianosis*
- *Shock*
- *Sedoanalgesia*
- *Dopamina*

Entrega tisular de O₂

Depende de:

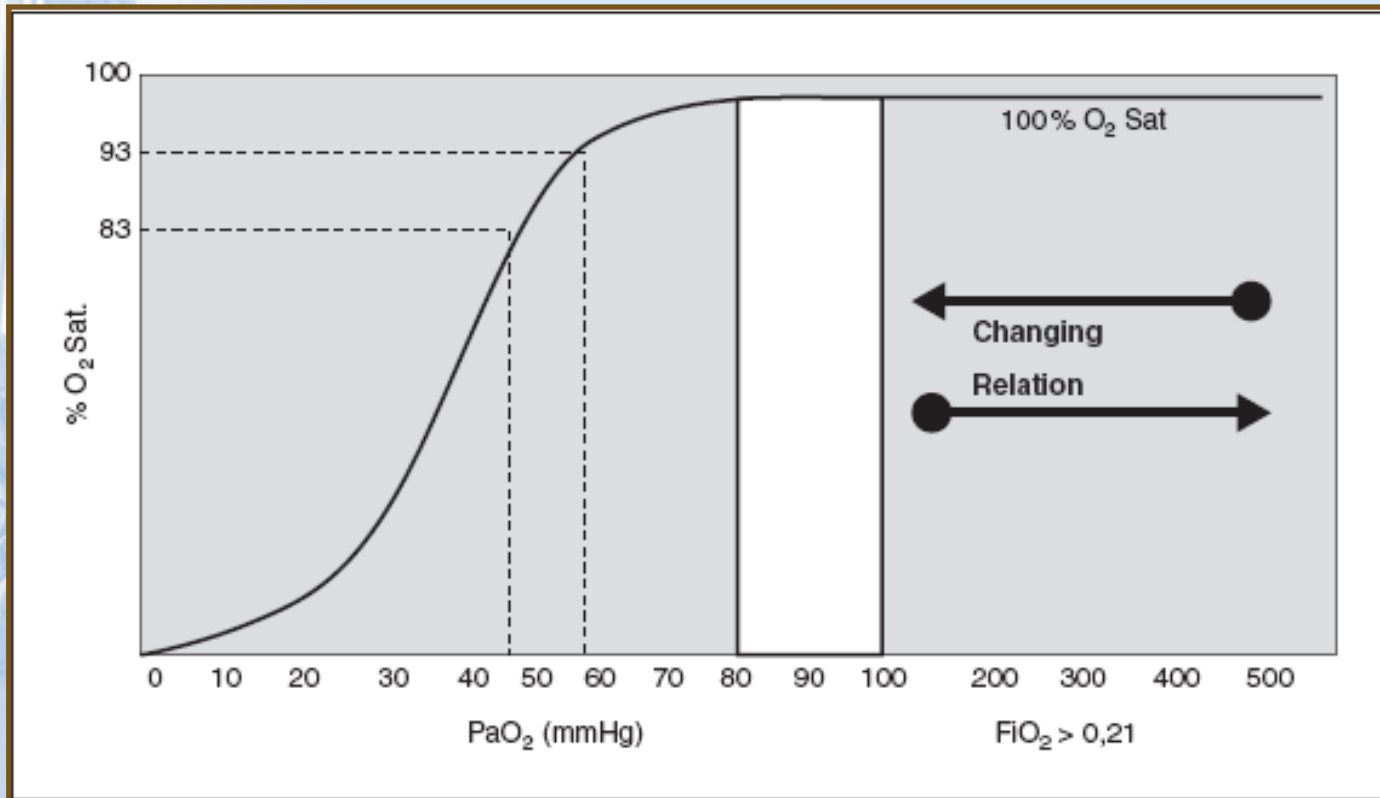
- Concentración de Hb
- Calidad de la Hb
- Gasto cardíaco
- Perfusión tisular
- PaO₂

Curva de disociación de la Hb



- PaO₂ entre 55 y 400mmHg pueden tener diferencias mínimas en la SpO₂ y el contenido de O₂.
- Los cambios de izquierda a derecha de la curva ocurren muy rápidamente en neonatos

Curva de disociación de la Hb



Es imposible predecir la PaO₂ desde la SpO₂

Oximetría de pulso



No detecta hiperoxemia
No fue diseñado para eso
SpO₂ >95% no permiten predecir PaO₂
y la hiperoxemia es muy probable

PaO₂ normal para un RNPT

- Estos valores no han sido determinados con rigurosidad científica
- En general se aceptan valores entre 45 y 75 mmHg
- PaO₂ <45 se asocia a vasoconstricción pulmonar y a vasodilatación del ductus arterioso → HTPP → shunt derecha izqda.
- PaO₂ >85-90 se asocia a liberación de especies radicales de oxígeno, se asocia a retinopatía, etc...



Estudio de 1000 RNPT recibiendo suplemento de O₂ con medición de PaO₂ muestra que cuando la SpO₂ está entre 85 y 93% la normoxemia es mucho mas frecuente que con SpO₂ por sobre 93%. Además en el rango 85-93% evita la hiperoxemia y muy raramente se asoció a hipoxemia.

Castillo A, Baquero H, Neira F, Deulofeut R, Sola A. *Levels of (SpO₂) between 85% and 93% are associated with normoxemia in newborns (NB) receiving oxygen therapy (FiO₂ > 0.21) in the neonatal intensive care unit (NICU) ESPR 2006: 65*

Nuevas tecnologías



Signal Extraction Technology (SET)

- Extracción de la señal arterial, eliminando el “ruido”
- No es afectada por movimiento ni mala perfusión
- La demora en captar SpO₂ en resucitación es de 21’’ aprox (V/S 67’’ de un monitor tradicional)
- 86% menos falsas alarmas que monitores tradicionales.





Fin