

# OXIGENOTERAPIA EN EL PERIODO NEONATAL

Dra. Mónica Morgues N.

El oxígeno es tan fundamental para la vida de los organismos aeróbicos, que sin él la vida en el planeta sería imposible, pero no es todo lo beneficioso para nuestras células como podríamos suponer. A partir de la información científica de los últimos treinta o cuarenta años sabemos actualmente sobre la toxicidad celular del oxígeno y sus consecuencias para la supervivencia de los organismos. En otras palabras, el oxígeno paradójicamente permite la vida, pero también la destruye.

Puede existir daño por hiperoxia y por hipoxia.

Frente a la **hiperoxia** está claramente demostrada una alteración funcional secundaria a la exposición a una fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FIO<sub>2</sub>) elevada que llevaría a una disminución en el número de alvéolos y disminuiría el N° de de alvéolos reclutados en los pacientes con lesión pulmonar.

El oxígeno es utilizado por los organismos aeróbicos como un agente oxidante, ya que la energía necesaria para la supervivencia, crecimiento y multiplicación de éstos proviene de aquellos procesos donde se queman los combustibles metabólicos en presencia de O<sub>2</sub>, tales como los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, convirtiéndose luego principalmente en dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y agua (H<sub>2</sub>O). El oxígeno molecular para transformarse en agua necesita recibir cuatro electrones, pero no puede hacerlo en forma simultánea debido a barreras energéticas que debe vencer cada electrón para ser incorporado a la molécula. De este modo, se forman diferentes intermediarios de reducción transitorios, algunos de los cuales presentan características de radicales libres. Los radicales libres más característicos que se forman durante la reducción biológica del oxígeno son el radical súper-óxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el radical peróxido (O<sub>2</sub><sup>-2</sup>) y el radical hidroxilo (OH<sup>-</sup>). La hiperoxia alveolar que, en modelos experimentales, lleva a una producción de radicales libres de oxígeno (O<sub>2</sub>) que exceden las posibilidades de defensa celular, y dan lugar a inflamación, a sobre-expresión genética y a daño celular directo con fenómenos de necrosis y apoptosis.

## Por acción de los radicales libres:

- Se ven afectados los enlaces de las proteínas, éstas se desnaturalizan y se desactivan. De esta forma gran cantidad de radicales libres pueden causar efectos altamente perjudiciales para la salud.
- A nivel de los lípidos por reacción de per-oxidación se rompen los lípidos de membrana

sobre todo a nivel de los ácidos grasos insaturados ya que actúan principalmente sobre los dobles enlaces causando lipo-peroxidación y causando de esta forma la muerte celular por ruptura de la membrana.

- Producen metabolitos tóxicos en el llamado "estrés oxidativo" y condicionan fenómenos de envejecimiento fisiológico.
- Además se les atribuye el inicio de reacciones anómalas y modificaciones genéticas. A nivel del ADN producen mutación, los radicales libres pueden actuar a nivel del esqueleto de azúcar fosfato o a nivel de las bases de los nucleótidos, timina y citosina que son las más susceptibles al daño por  $-OH\cdot$ .

La Hemoglobina fetal ( Hb F) da al feto la habilidad de transportar más oxígeno desde la placenta. Tomará más oxígeno a menores concentraciones que la hemoglobina adulta. Esto le permite absorber oxígeno de la hemoglobina de la placenta, cuya presión de oxígeno es inferior a la pulmonar de la madre.

La terapia de oxígeno en bebés, sobre todo en prematuros debe equilibrar los beneficios de la oxigenación de los tejidos y el crecimiento con los riesgos de toxicidad del oxígeno. La oxigenación de los tejidos y la toxicidad del oxígeno dependen en última instancia de la cantidad extraída por los tejidos. El suministro de oxígeno a los tejidos depende del gasto cardíaco, el contenido de oxígeno de la sangre (que a su vez depende de la concentración de hemoglobina, la saturación de oxígeno y la presión parcial de oxígeno disuelto) , y de las condiciones metabólicas que determinan la posición de la curva de disociación de oxígeno. La extracción de oxígeno se mide como la diferencia entre el contenido de oxígeno arterial y venosa.

La **hipoxia** por otro lado puede ocasionar daño neurológico y/o muerte. Es importante conocer algunos aspectos de la hipoxia. El feto crece y se desarrolla en un ambiente relativamente hipóxico, pero con suficiente oxígeno (O<sub>2</sub>) para cubrir sus necesidades. Ante una disminución del oxígeno dispone de mecanismos de adaptación y compensación. La presión arterial de O<sub>2</sub> fetal es cercana a 20-25 mmHg. El ambiente fetal con poco oxígeno sería beneficioso para el desarrollo embrionario y para la organogénesis cardiovascular, ocular, intestinal y renal. La morfogénesis de la vía aérea en el útero estaría controlada por el desarrollo vascular pulmonar regulado por oxígeno, que se modularía a su vez por la producción de VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) dependiente del gen de la hipoxia. Al nacer el niño prematuramente este equilibrio se ve afectado aumentando dramáticamente la oxigenación y la consecuente e inevitable alteración en la morfogénesis. La expresión genética del VEGF esta regulada por muchos factores, incluida la hipoxia que sería un fuerte inductor del VEGF, incrementando la transcripción genética y la estabilidad del ARN, factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas extracelulares.

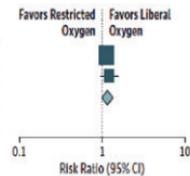
La oximetría de pulso es actualmente el método más comúnmente utilizado de monitorización de la oxigenación. Sin embargo, el rango de saturación óptima por oximetría de pulso ( SpO<sub>2</sub> ) en recién nacidos prematuros que reciben oxígeno suplementario se ha mantenido controvertido. Para identificar el mejor rango de O<sub>2</sub> se han llevado a cabo en los últimos años cinco grandes estudios multicéntricos o ensayos clínicos controlados aleatorios y doble ciego:

SUPPORT (USA); COT (Trial oxígeno Canadá) y Trial BOOST (Beneficios de la saturación de oxígeno y Target o blanco) que reunieron cerca de 5.000 recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional (PMA o EG) al nacer. Las conclusiones de estos estudios han sido expresados en términos simplistas y no recomendables basados en que mantener un objetivo de la saturación de oxígeno del 85 - 89% conduce a un menor riesgo de retinopatía pero a un mayor riesgo de mortalidad. Las conclusiones de estos estudios, nos deja actualmente con incertidumbre en relación al rango de saturación de oxígeno ideal y cuál sería la mejor manera de controlar la oxigenación en los recién nacidos prematuros. No está claro en estos estudios si los pacientes recibieron realmente los rangos de saturación recomendados. Es posible que los pacientes que sufrieron ROP grave o NEC / muerte en estos estudios, hayan pasado más tiempo con SpO2 por encima o por debajo del rango previsto o tenido múltiples episodios de hipoxia breve o hipoxemia. Por ahora la recomendación internacional se ha quedado en un objetivo de saturación entre **90 a 94%**, pero considerando que el oxímetro transcutáneo tiene un error de 2% y que el rango puede realmente fluctuar entre 88% a 96%, puede ser que 88 a 94 % sea más realista y menos peligroso. (1)

**A** Death to hospital discharge

Study or Subgroup	Restricted Oxygen, No.		Liberal Oxygen, No.		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
BOOST II trial, <sup>15</sup> 2013	235	1221	203	1220	65.0	1.16 (0.98-1.37)
SUPPORT II trial, <sup>13</sup> 2010	130	654	107	662	35.0	1.23 (0.98-1.55)
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1875</b>	<b>8875</b>	<b>1882</b>	<b>8875</b>	<b>100.0</b>	<b>1.18 (1.03-1.36)</b>
Total events	365		310			

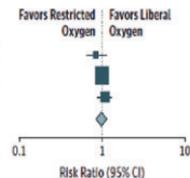
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 0.17$ ,  $df = 1$  ( $P = .68$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect:  $z = 2.39$  ( $P = .02$ )



**B** Death or severe disability before 18-24 mo

Study or Subgroup	Restricted Oxygen, No.		Liberal Oxygen, No.		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
BOOST II-New Zealand trial, <sup>29</sup> 2014	65	167	76	168	15.7	0.86 (0.67-1.11)
COT, <sup>12</sup> 2013	298	578	283	569	54.9	1.04 (0.92-1.16)
SUPPORT, <sup>38</sup> 2012	185	612	171	622	29.4	1.10 (0.92-1.31)
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1357</b>	<b>6357</b>	<b>1359</b>	<b>6359</b>	<b>100.0</b>	<b>1.02 (0.92-1.14)</b>
Total events	548		530			

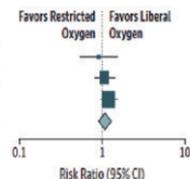
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 2.49$ ,  $df = 2$  ( $P = .29$ );  $I^2 = 20\%$   
 Test for overall effect:  $z = 0.44$  ( $P = .66$ )



**C** Death before 18-24 mo

Study or Subgroup	Restricted Oxygen, No.		Liberal Oxygen, No.		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
BOOST II-New Zealand trial, <sup>29</sup> 2014	25	170	27	170	10.2	0.93 (0.56-1.53)
COT, <sup>12</sup> 2013	97	585	88	577	36.5	1.09 (0.83-1.42)
SUPPORT, <sup>38</sup> 2012	140	633	118	648	53.3	1.21 (0.98-1.51)
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1388</b>	<b>6388</b>	<b>1395</b>	<b>6388</b>	<b>100.0</b>	<b>1.13 (0.97-1.33)</b>
Total events	262		233			

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 1.10$ ,  $df = 2$  ( $P = .58$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect:  $z = 1.55$  ( $P = .12$ )



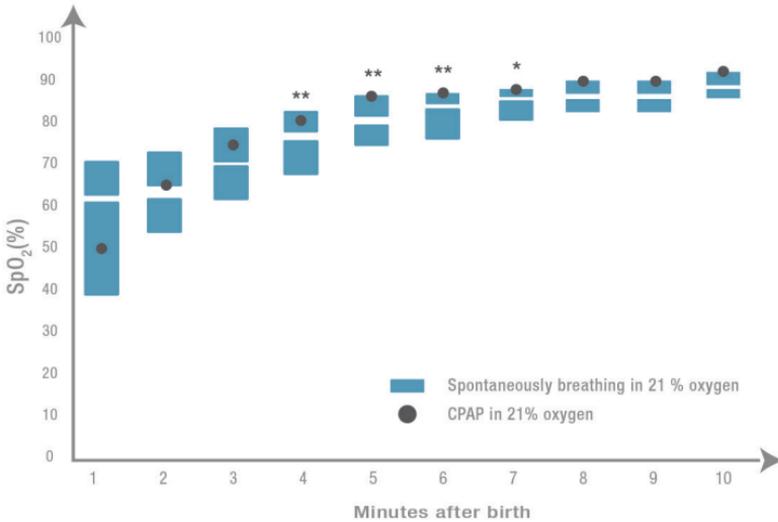
Veena Manja, MD; Satyan Lakshminrusimha, MD; Deborah J. Cook, MSc, MD  
 JAMA Pediatrics Apr. 2015 Volume 169, Number 4: 332-340.

Registros fugaces de saturación baja no deben preocupar a los equipos de salud, sólo si los registros son persistentes o recurrentemente bajos deben motivar ajustes del aporte de oxígeno.

La oxigenación postnatal es un proceso gradual.

### Practicas de oxigenoterapia basadas en la evidencia:

Mientras algunos bebés necesitan 2 a 3 minutos después de ligado el cordón para llegar a saturaciones > 90%, otros pueden requerir más de 10 segundos, mostrando la gran variabilidad del ser humano. Basado en esto el 2010 la AAP (Academia Americana de Pediatría) recomendaron: SPO<sub>2</sub> 60 a 65% al minuto; 80 a 85 % a los 5 min.; 85 a 95% a los 10 min. La ligadura de cordón más tardía entre 45 a 90 segundos, se correlaciona con una mejor capacidad de saturar sobre 90% a los 10 minutos, respirando aire ambiental.



Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello J: A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* 2008; 93: 138-144.

Una serie de estudios han corroborado la efectividad de la resucitación con O<sub>2</sub> al 21%, disminuyendo la mortalidad. Usar 100% de O<sub>2</sub> en el niño asfijado no mejora los resultados de la reanimación.

En el prematuro el aporte de O<sub>2</sub> debe ser monitorizado en la zona preductal y se deben respetar los rangos de objetivo de saturación establecidos, como lo hemos comentado previamente en este capítulo. Con cuanta FIO<sub>2</sub> se inicia el aporte, es aún materia de controversia, pero se tiende a recomendar iniciar la resucitación con O<sub>2</sub> entre 30 a 40% y ajustar según oximetría transcutánica preductal. Esta postura llevaría a menor stress oxidativo y no habría mayor riesgo de mortalidad y/o morbilidad.

Los niños menores de 28 semanas expuestos a < 90% de O<sub>2</sub> en las primeras semanas de vida tienen más riesgo de Muerte y/o Parálisis cerebral, Ductus; HTPP o Apneas. Actualmente no está claro porque se aumentaría la mortalidad en los niños expuestos a objetivos bajos de saturación, pero no se ha comprobado que afecte a largo plazo la supervivencia o produzca daño neurológico importante. Se observa que aumentan los episodios de hipoxia. Queda en duda aún si existe aumento en las pequeñas alteraciones neurológicas como déficit atencional y otros. Probablemente lo que más afecta la integridad tisular y por ende el daño neuronal son los períodos intermitentes de hipoxia e hiperoxia.

Probablemente los períodos de hipoxemia prolongados son subestimados por los oxímetros de pulso y estos episodios se correlacionan con caídas del flujo cerebral medidos por NIRS, cuando sobrepasan en tiempo de duración los 30 a 40 segundos cayendo bajo 84% la saturación.

### **Bibliografía:**

1. Sola A, Golombok S, Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Dominguez F, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants. Can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta paediatrica*. 2014.
2. Vento M, O<sub>2</sub> Supplementation in the Neonatal Period: Changing the Paradigm *Neonatology* 2014;105:323–331
3. Veena Manja, MD; Satyan Lakshminrusimha, MD; Deborah J. Cook, MSc,MD. Oxygen Saturation Target Range for Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(4):332-340.