

# Importancia clínica del estrés oxidativo perinatal

Mauricio Cortina Ramírez,\* José G Arizmendi-Dorantes\*\*

## RESUMEN

El oxígeno participa de manera importante en el ciclo energético de los seres vivos; es esencial en la respiración celular en los organismos aerobios. El estrés oxidativo es una consecuencia de la perturbación del equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes, con un desplazamiento a favor de los primeros. Durante la vida fetal, la presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) es de 25-30 mmHg, este estado de hipoxemia relativa permite el crecimiento y la diferenciación fetal normales. Un exceso de oxígeno puede alterar el balance entre los radicales libres y los sistemas antioxidantes, y puede generar daño en la síntesis de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, con graves consecuencias a corto y largo plazo. En este trabajo de revisión de la literatura mostramos las bases fisiopatológicas de la lesión por estrés oxidativo en el periodo perinatal y sus implicaciones clínicas, con la finalidad de llamar la atención de los pediatras para un uso más racional del oxígeno.

**Palabras clave:** Oxígeno, radicales libres, antioxidantes.

**Nivel de evidencia:** III.

## Oxidative stress in the perinatal period

### ABSTRACT

Oxygen participates importantly in the energy cycle of living beings is essential in cell respiration in aerobic organisms. Oxidative stress is a consequence of disruption of the balance between oxidants and antioxidants with a shift in favor of the former. During fetal life, the partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) is 25-30 mmHg, this state of relative hypoxemia allows fetal growth and normal differentiation. Excess oxygen can alter the balance between free radicals and antioxidant systems, which can cause damage in the synthesis of proteins, lipids and nucleic acids, with serious consequences in the short and long term. In this work of literature review we show the physiopathology of the injury by oxidative stress in the perinatal period and its clinical implications, with the purpose to draw the attention of the paediatricians for a more rational use of oxygen.

**Key words:** Oxygen, free radicals, antioxidants.

**Level of evidence:** III.

## ANTECEDENTES

### Descubrimiento del $\text{O}_2$

A pesar de que el oxígeno es el elemento más abundante en la atmósfera de nuestro planeta no fue reconocido como tal sino hasta el siglo XVIII por C.W. Scheele en Suecia (1771) y J. Priestley en Gran Bretaña (1774) en investigaciones independientes. A ambos se les atribuye su descubrimiento, aunque se sabe que el químico danés Borch lo había obtenido fortuitamente en 1678. Fue Lavoisier quien le acuñó el nombre de oxígeno (formador de ácidos), en 1777, por creer que todos los ácidos contenían este elemento.<sup>1</sup>

El oxígeno participa de manera importante en el ciclo energético de los seres vivos; es esencial en la respiración celular en los organismos aerobios

\* Pediatra, Centro Médico ABC. Miembro de la Asociación Médica del Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

\*\* Pediatra/Neonatólogo Centro Médico ABC. Coordinador Curso de Reanimación Neonatal y Pediátrico Centro Médico ABC. Ex jefe del Servicio de Neonatología y Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Central Militar. Ex jefe de Servicio de Pediatría y Neonatología del Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial. Ex jefe de Pediatría del Hospital Militar Regional de Mérida, Yucatán. Ex jefe de Pediatría/Neonatología en Corporativo Hospital Satélite.

Recibido para publicación: 16/08/11. Aceptado: 01/02/12.

Correspondencia: Dr. Mauricio Cortina Ramírez.  
Grupo Médico Pediátrico, Prado Sur Núm. 290, Col. Lomas de Chapultepec  
Tel. 1100 1200  
E-mail: mauriciocortina@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

### Radicales libres de O<sub>2</sub>

Un radical libre es capaz de tener una existencia independiente. Los radicales orgánicos se generan cuando el superóxido o el radical hidroxilo extrae de forma indiscriminada electrones de otras moléculas. Los radicales que se forman son: anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), radical hidroperóxido (HO<sub>2</sub>) y radical hidroxilo (OH).<sup>2</sup>

### Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una consecuencia de la perturbación del equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes, con un desplazamiento a favor de los primeros; de tal modo, esta alteración da lugar a cambios en las biomoléculas y, de hecho, a modificaciones funcionales en los lugares donde las mismas se encuentren en un momento dado. Puede decirse entonces que el estrés oxidativo es, en esencia, el efecto adverso que se produce en la sangre y los tejidos de los seres vivos cuando existe un incremento de la degradación de sus biomoléculas causado por radicales libres de oxígeno. Dicha lesión oxidativa, cuando se produce en moléculas de gran importancia biológica como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, puede conducir a la muerte celular.<sup>3</sup>

Para contrarrestar el estrés oxidativo se dispone de sistemas antioxidantes como el glutatión, la superóxido dismutasa, la catalasa, ácido ascórbico, tocoferol, vitamina A.<sup>3</sup>

El glutatión (GSH) es un tripéptido que contiene un enlace peptídico inusual entre el grupo amino de la cisteína y el grupo carboxilo de la cadena lateral de glutamato, no es un nutriente esencial, ya que puede ser sintetizado a partir de los aminoácidos L-cisteína, L-glutamato y glicina. Es el antioxidante más importante del organismo y de hecho, la proporción de glutatión reducido, respecto a la de glutatión oxidado dentro de las células, se utiliza a menudo como una medida de toxicidad celular.

La superóxido dismutasa actúa neutralizando los radicales superóxido convirtiéndolos en peróxido de hidrógeno en concentraciones inferiores a 10, siempre en presencia de zinc.

La catalasa es una enzima que se encuentra en organismos vivos y cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en oxígeno y agua. Esta enzima puede actuar como una peroxidasa para muchas sustancias orgánicas, especialmente, para el etanol que actúa como donante de hidrógeno.<sup>2</sup>

El ácido ascórbico (vitamina C) es un antioxidante soluble en agua (hidrosoluble), figura en primera línea en la defensa antioxidante del plasma; es un poderoso inhibidor de la oxidación de los lípidos.

El tocoferol (vitamina E) es un importante antioxidante, soluble en lípidos (liposoluble), previene la oxidación de las grasas, y aumenta su acción en presencia del zinc.

Otro importante antioxidante es la vitamina A.<sup>4</sup>

### Fisiopatología del daño tisular por radicales de O<sub>2</sub>

Al aumentar la concentración de oxígeno a niveles en los que se rompe el equilibrio entre radicales libres y los sistemas antioxidantes, los radicales libres pueden reaccionar con otras moléculas de las siguientes maneras donando su electrón no apareado a otra molécula o arrebatando un electrón de otra molécula. En estas reacciones, el radical libre convierte a su vez a la molécula con la que reacciona en un radical libre dando lugar a un proceso en cadena: un radical da lugar a la formación de otro radical. Sólo al encontrarse dos radicales libres cesa el proceso.<sup>1,2,5</sup>

### INVESTIGACIONES ACERCA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PERIODO PERINATAL

Durante la vida fetal, la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) es de 25-30 mmHg; este estado de hipoxemia relativa permite el crecimiento y la diferenciación fetal normales: En los primeros minutos posteriores al pinzamiento del cordón umbilical en el nacimiento, la presión parcial de oxígeno se elevará gradualmente hasta 80 a 90 mmHg, lo que genera un estado de estrés oxidativo fisiológico y limitado, que favorece el periodo de adaptación postnatal normal.<sup>6</sup> Un exceso de oxígeno puede alterar el balance entre los radicales libres y los sistemas antioxidantes, y puede generar daño en la síntesis de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos<sup>7</sup> en el neonato de término, pero más importantemente en el pretérmino.

El glutatión es el antioxidante más cuantioso en el ser humano. Durante el desarrollo fetal alcanza la mayor concentración sanguínea a partir de las 33 semanas de gestación, motivo por el cual los neonatos pretérmino nacen con su sistema antioxidante no completamente desarrollado; precisamente son ellos frecuentemente sometidos a altas concentraciones de oxígeno durante la reanimación, con pérdida del equilibrio entre radicales libres y los sistemas antioxidantes, es decir, sufren de estrés oxidativo.<sup>8</sup>

Vento y cols.<sup>9</sup> estudiaron 106 neonatos de término con asfixia perinatal; 51 de ellos fueron reanimados con aire ambiente ( $\text{FiO}_2$  21%) y 55 con oxígeno al 100%. Les midieron gases sanguíneos, concentración de glutatión y actividad de superóxido dismutasa en eritrocitos. Encontraron que los neonatos reanimados con aire ambiente necesitaron menos tiempo de ventilación durante la reanimación (promedio de 5.3 minutos) contra 6.8 minutos para los reanimados con oxígeno al 100%; además, el oxígeno puro causó hiperoxemia con una  $\text{PaO}_2$  promedio de 126, comparado con la  $\text{PaO}_2$  de 72.2 en los reanimados con aire ambiente. También se encontró disminuida la concentración de glutatión y aumento en la actividad de la superóxido dismutasa en la sangre. Estas alteraciones que comprueban la presencia de estrés oxidativo, persistieron incluso durante semanas después del nacimiento. Este trabajo de investigación demostró que aun en el neonato de término expuesto a altas concentraciones de  $\text{O}_2$  durante la reanimación, provocó estrés oxidativo.

Schafer F Buettner G y cols.<sup>3</sup> dieron seguimiento a 136 niños nacidos pretérmino con alto riesgo de presentar retinopatía del prematuro, los cuales lograron mantener una saturación de oxígeno arriba de 94% con aire ambiente; fueron comparados con otros 229 también prematuros con alto riesgo para retinopatía, pero que sí requirieron oxígeno suplementario para mantener una saturación superior a 94%. Encontraron que los pacientes que lograron ser destetados de oxígeno, presentaron progresión a retinopatía del prematuro en el 25% de los casos contra el 46% de los que continuaron con oxígeno suplementario.

La revisión sistemática Cochrane del año 2005<sup>10</sup> incluyó cinco series distintas con un total de 1,302 neonatos; unos fueron reanimados con oxígeno al 100% y otros con aire ambiente que concluyeron con un nivel dos de evidencia. No se encontraron diferencias en el Apgar a los 5 minutos ni diferencias en los grados de encefalopatía. Esto demostró que la reanimación con aire ambiente es tan exitosa como con  $\text{O}_2$  al 100%, pero no fue concluyente en contra del uso del  $\text{O}_2$  al 100%.

Un metaanálisis publicado en la revista *Biology of Neonate* en 2005 hecho por Ola Didrik Saugstad<sup>11</sup> abarcó un total de 1,737 neonatos reanimados con aire ambiente unos y otros con oxígeno al 100%. Concluyó que la mortalidad neonatal fue menor en los reanimados con aire ambiente (8%) que en aquellos reanimados con oxígeno al 100% (13%).

Y, por último, en el ensayo aleatorizado de Saugstad OD y cols, publicado en *Pediatrics*,<sup>12</sup> se incluyó a 609 neonatos que requirieron reanimación, con edad

gestacional media de 38 semanas y más de 999 g de peso, procedentes de seis centros hospitalarios y 11 ciudades distintas. Se encontró que con el uso de aire ambiente ( $\text{FiO}_2$  21%) hubo un 12.2% de muertes en los primeros siete días de edad, un 13.9 % de mortalidad neonatal (en los primeros 28 días de edad) y 21.2% de encefalopatía, contra un 15% de muerte a los 7 días, 19% de muerte neonatal y 23.7% de encefalopatía en los reanimados con oxígeno al 100%; por lo cual, se concluyó que se puede utilizar aire ambiente ( $\text{FiO}_2$  21%) en la reanimación neonatal.

Se ha sugerido que también se dosifique el uso del oxígeno que se aplica a la madre durante el proceso de nacimiento, ya que esto puede elevar la saturación de hemoglobina al 100% y la  $\text{PaO}_2$  muy por arriba de 100 mmHg, con la consecuente elevación de la  $\text{PaO}_2$  del feto con la posible producción de radicales libres y estrés oxidativo *in utero*.<sup>11</sup>

#### CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL USO EXCESIVO DEL OXÍGENO EN EL NEONATO

Las enfermedades que ocurren como consecuencia del uso excesivo del oxígeno en el neonato son graves, como la retinopatía del prematuro, la displasia broncopulmonar y la enterocolitis necrosante. Si bien el oxígeno no es la causa única de estas enfermedades, su participación en la génesis de ellas es muy importante.

La retinopatía del prematuro es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos recién formados, las células fusiformes mesenquimatosas (*spindle cells*) son las precursoras vasculares que proceden de la vaina de la arteria hialoidea y surgen del disco óptico a las 16 semanas de embarazo. Desde aquí recorren la superficie retiniana en forma de onda, llegando al extremo de la retina, la ora serrata, del lado nasal, hacia las 36 semanas de embarazo. Durante el tiempo en que están creciendo, los vasos son especialmente vulnerables a las lesiones y se pueden obliterar por varios agresores (radicales libres de oxígeno, disminución del pH o de la temperatura). Una lesión producida por agentes dañinos destruye el endotelio vascular en su parte más vulnerable, es decir, en donde acaba de diferenciarse del mesénquima para formar una red capilar primitiva, lo que eventualmente puede llevar al desprendimiento de retina.<sup>13</sup>

En la displasia broncopulmonar la alteración es generada por radicales de oxígeno que causan daño celular directo al epitelio respiratorio y al endotelio vascular; además, de la reacción inflamatoria mediada por infiltración de neutrófilos. Por otra parte, las fibras de elastina que proveen la estructura de soporte para el desarrollo septal alveolar, van a ser

destruidas por activación de neutrófilos y por la actividad de la elastasa, estos últimos activados por los radicales libres.<sup>14</sup>

La enterocolitis necrosante surge de la hipoperfusión intestinal que genera daño celular por sí misma y más durante la reperfusión intestinal con elevadas concentraciones de oxígeno en la sangre, que origina eventos bioquímicos que producen necrosis, dando lugar a que el oxígeno molecular reaccione con leucocitos polimorfonucleares y con la enzima oxidasa xantínica para producir radicales libres citotóxicos: superóxido ( $O_2^-$ ), hidroxilo ( $OH^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). La lesión celular se produce por peroxidación de la molécula lipídica de la membrana celular intestinal.<sup>15</sup>

En los RN prematuros es posible que el cierre del CA no se presente de la misma forma que en los RN a término, debido a que no desarrolla el nivel de hipoxia-isquemia necesario para que se dé la constricción y la posterior remodelación. De ahí que un buen número de prematuros presenten reapertura del conducto y desarrollen síntomas clínicos relacionados con la persistencia del mismo.<sup>16</sup>

Otra complicación más es la leucomalacia periventricular; es una lesión anatomopatológica secundaria a un episodio hipóxico-isquémico. Suele aparecer más frecuente en el prematuro, es una entidad muy conocida en la actualidad, especialmente desde los últimos avances en neuroimagen (ECO/RM).

Los estudios realizados en los últimos años destacan la importancia de la ecografía transfontanelar y de la resonancia magnética en el diagnóstico temprano de la LPV, así como la correlación entre el grado de LPV diagnosticado por ecografía, los hallazgos más tardíos en la TC/RM y la afectación neurológica en niños con parálisis cerebral.<sup>17,18</sup>

## APLICACIONES CLÍNICAS

Hasta antes de que aparecieran las nuevas guías internacionales de reanimación neonatal a finales de 2010, se recomendaba el uso de oxígeno al 100% en la reanimación neonatal en cualquier neonato que lo requiriera, a pesar de las publicaciones mencionadas anteriormente que ponían en duda la conveniencia de seguir usando altas concentraciones de oxígeno en la sala de nacimiento, tanto en neonatos de término como en prematuros. En tanto esas recomendaciones no se generalicen y se apliquen –lo que requiere en primer lugar que los reanimadores las conozcan, que se acepten individual e institucionalmente y se cuente con los

medios para implementarlas– se seguirá usando el oxígeno deliberadamente.

Con las nuevas guías se da un cambio radical en el uso del oxígeno durante la reanimación, esto como consecuencia del estudio de la curva normal de saturación de la hemoglobina posteriores al pinzamiento del cordón umbilical en neonatos de término y pretérmino sanos que no requirieron reanimación, es decir, que respiraron siempre aire ambiente. Con estos resultados se ha elaborado un gráfico con los valores promedio minuto a minuto de la saturación de Hb en los primeros 10 minutos de vida que servirán de guía para el uso complementario del oxígeno y para que no sigamos guiándonos solamente por el color. Se demostró en esos estudios que los neonatos de término pueden requerir hasta 10 minutos para alcanzar saturaciones de Hb mayores a 90% en condiciones normales y los prematuros hasta un poco más, recordando que el oxímetro debe colocarse en muñeca derecha (preductal).<sup>19</sup>

Para implementar esta práctica será necesario, por tanto, contar con oxímetro de pulso (con los sensores más sensibles y apropiados para los recién nacidos) en las salas de reanimación y tener instalado un mezclador de gases (*blender*), iniciar la reanimación siempre con aire ambiente o con las más bajas concentraciones de oxígeno e ir incrementando o disminuyendo la  $FiO_2$ , según se requiera, guiados por la curva normal de la saturación de hemoglobina. Esto obligará al uso más racional del oxígeno en la sala de reanimación y así a prevenir el estrés oxidativo y las consecuencias descritas.

Pero los cuidados en el uso racional del oxígeno no debe implementarse solamente durante la reanimación, sino que debe continuarse en las unidades de cuidados intensivos e intermedios neonatales, por lo que todos los neonatos en estas condiciones deben tener continuamente instalado el oxímetro de pulso para controlar la oxigenoterapia. La recomendación actual es mantener la saturación de hemoglobina no más de 95% en los de término y no mayor de 93% en los prematuros.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Si bien todavía no hay consenso mundial de la fracción inspirada de oxígeno óptima para los neonatos y, en especial, para los prematuros, los trabajos científicos apuntan al uso más racional del mismo. Está bien demostrado el estrés oxidativo en los neonatos sometidos a fracciones inspiradas de oxígeno de 100% durante la reanimación y los beneficios en la morbilidad y mortalidad con la reanimación con aire y/o con concentraciones de oxígeno menores al 100%. Lo

que sí está bien establecido en la literatura médica es que el uso excesivo del oxígeno o utilizarlo en concentraciones altas es evidente que genera múltiples alteraciones en el paciente, que alargan su estancia intrahospitalaria o generaran secuelas que pueden ser evitadas mediante el uso razonable del oxígeno.

Hay ya muchos informes en la literatura respecto del uso de aire *versus* O<sub>2</sub> al 100% en la reanimación que apoyan el uso de aire ambiente o concentraciones bajas de oxígeno, tanto en neonatos de término como en los prematuros<sup>21-23</sup> con buenos resultados. También hay muchos informes respecto al uso más racional del oxígeno en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para prevenir las retinopatía del prematuro,<sup>24,25</sup> la displasia broncopulmonar,<sup>14,26</sup> la enterocolitis necrosante,<sup>23</sup> la hemorragia intraventricular<sup>23,26</sup> y leucomalacia periventricular.<sup>17,18</sup>

En suma, recomendamos para la práctica, con base en la evidencia científica revisada, lo siguiente:

1. Contar en la sala de reanimación con oxímetro de pulso, con los sensores neonatales más sensibles y con mezclador de gases (*blender*).
2. En el recién nacido de término sano NO usar oxígeno durante la reanimación.
3. Si se requiere aplicar ventilación con bolsa-mascarilla (o algún otro medio de ventilación), iniciar la reanimación con aire ambiente o con fracciones inspiradas de oxígeno de 40 ó 60%.
4. Guiar el uso del oxígeno mediante el gráfico de saturación de hemoglobina minuto a minuto en los primeros 10 minutos de vida.
5. Continuar el uso racional del oxígeno en las salas de Cuidados Intensivos Neonatales o Intermedios mientras el neonato requiera oxígeno adicional.

#### NIVELES DE EVIDENCIA:

- Neil Finer, MD y cols. reportan disminución en la mortalidad en seis series controladas del 13 al 8% con el uso exclusivo de aire ambiente ( $p = 0.0021$ ).<sup>27</sup>
- Neil Finer, MD y cols, en el mismo trabajo, en pacientes pretérmino mayores de 1,000 g disminución en la mortalidad del 35 a 21% con el uso exclusivo de aire ambiente ( $p = 0.021$ ).<sup>27</sup>
- Saugstad OD y cols. midieron el riesgo relativo a favor de el uso de concentraciones bajas de oxígeno en la reanimación neonatal concluyendo 0.42 (95% IC 0.34-0.51) para retinopatía severa, 0.73 (95% IC 0.63-0.86) para displasia broncopulmonar, 1.12 (95% IC 0.86-1.45) para la muerte.<sup>28</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mckee T, Mackee JR. La base molecular de la vida. Bioquímica. 3a edición, Madrid: Mc Graw-Hill/Interamericana; 2005: 236-240.
2. Sies H, Jones DP. Oxidative stress. In: Fink G. Encyclopedia of stress, San Diego, CA: Ed. Elsevier; 2007; 3: 45-48.
3. Schafer F, Buettner G. Redox environment of the cell as viewed through the redox stage of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Rad Biol Med* 2001; 30: 1191-1212.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 12a Edición; España: Editorial Elsevier; 2011: 561-565.
5. Stephens NG et al. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
6. Northway WH, Rezeau L Jr, Petriceks, Bensch KG. Oxygen Toxicity in the Newborn Lung: Reversal of Inhibition of DNA Synthesis in the Mouse *Pediatrics* 1976; 57: 141-146.
7. Vento M. Tritrating oxygen needs in the very preterm newborn in the delivery room. *J Neonat Perinat Med* 2010; 3: 161-169.
8. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull* 1993; 49 (3): 668-678.
9. Vento M. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr* 2003; 142: 240-246.
10. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air *versus* oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002273.
11. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005; 87 (1): 27-34.
12. Saugstad OD, Ramji S, Irani SF, El-Meneza S, Hernández EA, Vento M, Talvik T, Solberg R, Rootwelt T, Aalen OO. Resuscitation of newborn infants with 21 or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics* 2003; 112 (2): 296-300.
13. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted *versus* liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001077.
14. Eber E, Zach MS: Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56: 317-323.
15. Uauy R, Fanaroff A, Konmes Sh, Philips J, Wright L. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991; 119: 630-638.
16. Hammerman C, Kaplan M. Patent ductus arteriosus in the premature neonate. Current concepts in pharmacological management. *P Drugs* 1999; 1: 81-92.
17. Schouman-Claeys E, Frijia G, Delaveaucoupet J et al. Evaluation parIRM des leucomalacies périventriculaires au période post-natale précoce. *Rev Int Pediatr* 1989; 190: 32-33.
18. Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging. New York: Raven Press, 1990: 49-52.
19. Kattwinkel J editor. American Heart Association. Manual de reanimación neonatal. Academia Americana de Pediatría. 5ª Edición, Editorial American Heart Association 2006: 3-17.
20. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD/NHLBI/ORD workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
21. Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83 (4): 293-296.

22. Sola A, Rogido M. Iron, oxidant injury, and practice choices in preterm infants. *J Pediatr* 2008; 152 (2): 295-296.
23. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: early prognostic variables. *Acta Paediatr* 2005; 94: 890-895.
24. Bouzas L, Bauer G, Novali L, Dilger A, Galina L, Falbo J, Díaz GL, Manzitti J, Sola A. Retinopathy of prematurity in the XXI century in a developing country: an emergency that should be resolved. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (6): 551-558.
25. Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro. Recomendación para la pesquisa de retinopatía del prematuro en poblaciones de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (1): 71-76.
26. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 1329-1333.
27. Neil Finer. Use of oxygen for resuscitation of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 2010; 125 (2): 389-391.
28. Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; 100 (1): 1-8.z