



## Variabilidad regional de la oxigenación cerebral antes, durante y después de las prácticas clínicas de rutina en recién nacidos prematuros en cuidados intensivos.

TRADUCCIÓN POR SIBEN DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO RECIENTEMENTE PUBLICADO EN EC Paediatrics

CITA: Rodríguez S, Cardetti M Celiz M, Menzio M, Muñoz C, Arguello J, Arguello AC, Vives I, García Palacin C, Riveros O, Palma A and Sola A. Regional Cerebral Oxygenation Variability Before, During and After Routine Clinical Practices in Preterm Newborns in Intensive Care. EC Paediatrics 2021; 10 (12): 71-82.

Rodríguez Susana<sup>1</sup>, Cardetti Marcelo<sup>2</sup>, Celiz Maiara<sup>2</sup>, Menzio Mónica<sup>3</sup>, Muñoz Cristian<sup>3</sup>, Arguello Jonathan<sup>4</sup>, Arguello Ana Clara<sup>4</sup>, Vives Ivana<sup>5</sup>, García Palacin Constanza<sup>5</sup>, Riveros Oscar<sup>5</sup>, Palma Agustín<sup>5</sup>, Sola Augusto<sup>6</sup>

1- Director Científico Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Director de Docencia e Investigación Hospital Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

2.-Neonatología. Clínica y Maternidad CERHU, San Luis, Argentina. Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN)

3-Neonatología, Hospital Teresita Baigorria San Luis Argentina. Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN).

4- Neonatología. Clínica y Maternidad CERHU, San Luis, Argentina

5.- Neonatología, Hospital Teresita Baigorria San Luis Argentina

6- Director General Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) USA.

### Abreviaciones

rScO<sub>2</sub>: saturación regional de oxígeno cerebral; NIRS: espectroscopia cercana al infrarrojo, O<sub>2</sub>Hb: hemoglobina oxigenada, HHb: hemoglobina reducida, SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno, UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal, ECN: enterocolitis necrotizante, DAP: ductus arterioso permeable

---

CITA: Rodríguez S, Cardetti M Celiz M, Menzio M, Muñoz C, Arguello J, Arguello AC, Vives I, García Palacin C, Riveros O, Palma A and Sola A. Regional Cerebral Oxygenation Variability Before, During and After Routine Clinical Practices in Preterm Newborns in Intensive Care. EC Paediatrics 2021; 10 (12): 71-82.

## Conflicto de intereses:

Augusto Sola MD trabaja a tiempo parcial como vicepresidente de asuntos médicos en Masimo (neonatología, educación).

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Masimo no proporcionó financiación ni apoyo con monitores y sensores.

## Agradecimiento

A la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN) que brindó un subsidio para solventar los costos de esta investigación.

## RESUMEN

**Introducción:** Los recién nacidos prematuros reciben una gran cantidad de intervenciones durante la estadía en la UCIN; algunos son potencialmente dañinos para el cerebro en desarrollo. Sus posibles efectos deletéreos sobre la saturación regional de oxígeno cerebral (rScO<sub>2</sub>) no han sido bien estudiados.

**Objetivo:** Describir la viabilidad durante la monitorización rutinaria no invasiva de rScO<sub>2</sub> y evaluar los efectos de diferentes prácticas clínicas sobre la rScO<sub>2</sub> en recién nacidos prematuros internados en la UCIN

**Método:** estudio piloto y descriptivo en recién nacidos de 25 a 36 semanas de gestación internados en UCIN. Durante los primeros 5 días, se evaluaron los valores de rScO<sub>2</sub> durante intervenciones seleccionadas: 5 minutos antes (PRE), durante (INTRA) y 5 minutos después (POST). No se realizaron modificaciones en las conductas clínicas. Se utilizó el monitor de oximetría regional O3<sup>®</sup> (Masimo Corp, Irvine, Ca). Estadística: ANOVA para medidas repetidas de rScO<sub>2</sub>; análisis post-hoc utilizando prueba de t pareada con ajuste de Bonferroni. La significancia se fijó en <0,05.

**Resultados:** Se analizaron 384 intervenciones en 37 recién nacidos prematuros con edad gestacional de 31 ± 3,3 semanas y peso al nacer de 1450 ± 667 gramos. El 70% (269) de las mediciones de rScO<sub>2</sub> se realizaron en niños con oxigenoterapia. Durante las intervenciones, la rScO<sub>2</sub> INTRA disminuyó en un 2,21% (IC 95% entre -1,67 a -2,75 (p <0,001). Los cambios en la rScO<sub>2</sub> fueron muy variables (valores extremos entre -22% y +14%). Las mayores disminuciones de la rScO<sub>2</sub> ocurrieron en los RN más inmaduros y con menor peso al nacer (p <0,001). Los valores de rScO<sub>2</sub> POST no fueron estadísticamente diferentes de los rScO<sub>2</sub> PRE, sin embargo, en el 46% no se observó una recuperación completa a los valores PRE.

**Conclusión:** La mayoría de las intervenciones en RN prematuros enfermos indujeron cambios en la rScO<sub>2</sub>, con una amplia variabilidad, por lo que la monitorización continua de la rScO<sub>2</sub> podría ser valiosa para evitar la hipoxia o hiperoxia cerebral regional en forma individualizada con el fin de mejorar la seguridad del paciente.

**Palabras clave:** neonato, intervenciones, práctica clínica, saturación regional de oxígeno cerebral.

## Introducción

Los avances en la atención prenatal y neonatal han mejorado significativamente la supervivencia neonatal, especialmente en los recién nacidos (RN) con <32 semanas de gestación, pero también en los RN con más edad gestacional que están gravemente enfermos. Estas mejoras se deben, al menos en parte, a una mejor comprensión de las enfermedades y fisiología neonatales y a las mejoras en la atención a los recién nacidos. Sin embargo, la incidencia de morbilidad y trastornos del neurodesarrollo a largo plazo no ha disminuido (1-5). Por lo tanto, la lesión cerebral sigue siendo relativamente común en los bebés prematuros y se asocia con una amplia gama de complicaciones más adelante en la vida, como trastornos del comportamiento, la atención, cognitivos, sensoriomotores o del lenguaje y epilepsia (1-4).

El cerebro en desarrollo es extremadamente sensible tanto a la hipoxemia como a la hiperoxemia. Esto tiene un impacto importante en el aumento de la morbilidad a largo plazo, las anomalías del desarrollo neurológico y la parálisis cerebral. Aproximadamente el 10% de los RN prematuros con muy bajo peso al nacer nacidos en los EE. UU. sufren parálisis cerebral más adelante en la vida (1) y esta prevalencia no ha disminuido a pesar de los avances en la atención neonatal. Tanto el número creciente de bebés prematuros como las mejoras en las tasas de supervivencia contribuyen al número de bebés afectados con lesión cerebral (4). Mejorar las tasas de morbilidad a largo plazo y secuelas neurológicas permanentes es una deuda pendiente en la atención neonatal.

Los RN prematuros, así como los RN a término gravemente enfermos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), necesitan una gran cantidad de prácticas e intervenciones que, aunque pueden ser necesarias y beneficiosas, se sabe que algunas tienen un alto riesgo de ser perjudiciales para el cerebro en desarrollo. (1, 6-21).

Ha habido varias publicaciones sobre espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS del inglés) durante el período neonatal (22-38, 40-50). La oximetría cerebral NIRS proporciona una evaluación continua y no invasiva de los cambios en el tiempo de la saturación de la hemoglobina (Hb) en el tejido cerebral mediante la determinación de la concentración de Hb oxigenada ( $O_2Hb$ ) y Hb desoxigenada o reducida (HHb). Registra la saturación cerebral regional venosa mixta ( $rScO_2$ ), que representa el equilibrio entre los aportes y la demanda de oxígeno tisular. Se ha demostrado una buena correlación entre  $rScO_2$ , saturación venosa mixta y volumen sanguíneo cerebral (13-14).

La técnica NIRS se basa en la transparencia relativa del tejido biológico a la luz. El tejido cerebral neonatal puede ser fácilmente penetrado por la luz con una longitud de onda de 700 a 1000 nm debido a las delgadas capas superpuestas de piel y cráneo. Uno de los dos optodos envía luz en el espectro del infrarrojo cercano a través del tejido cerebral en forma semicurvada a un optodo detector o receptor (13, 14).  $O_2Hb$  y HHb absorben luz

infrarroja cercana a diferentes longitudes de onda y esto se utiliza para calcular las concentraciones tisulares de O<sub>2</sub>Hb y HHb de acuerdo con la ley de Lambertlaw de Beer modificada (39). La relación entre el O<sub>2</sub>Hb cerebral y HHb se expresa como rScO<sub>2</sub> y la adición de O<sub>2</sub>Hb + HHb representa la Hb total (THb), asociada con el volumen sanguíneo cerebral. NIRS no mide el flujo sanguíneo cerebral (40).

En varios de los estudios se han reportado valores de referencia de rScO<sub>2</sub> con valores de SpO<sub>2</sub> > 85%, con valores medios entre 61% y 75% ( $\pm 7$  a  $\pm 12\%$ ), pero existe una amplia variabilidad en diferentes publicaciones. Asimismo, se ha reportado que la asistencia respiratoria puede afectar la hemodinámica cerebral, la oxigenación (5, 6) y la circulación cerebral (7) y que la pérdida de variabilidad en la rScO<sub>2</sub> puede ser un signo que identifique a los RN con injuria cerebral severa luego de la asfixia perinatal (35). Sin embargo, la reproducibilidad de los resultados de NIRS no ha sido buena (41). En esta etapa está claro que la oxigenación cerebral controlada por NIRS por rScO<sub>2</sub> carece de la precisión requerida para ser utilizada como una variable cuantitativa robusta para monitorear la oxigenación cerebral. La variabilidad intra y especialmente entre pacientes son demasiado grandes para este objetivo. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de una mayor validación y una mayor precisión ya que existen diferencias en los aspectos técnicos entre los diferentes dispositivos (42-43), como los diferentes algoritmos, la fuente de emisión de luz infrarroja cercana, el número de longitudes de onda y / o la menor dispersión que pueden ser algunas de las causas de valores variables entre diferentes monitores y en diferentes rangos de edad.

Debido al uso creciente de NIRS para monitoreo de rScO<sub>2</sub> en recién nacidos enfermos, la mayoría de las empresas que fabrican dispositivos NIRS desarrollaron recientemente sensores pediátricos y neonatales. Últimamente, se dispone de sensores neonatales para ser utilizados en el primer dispositivo combinado (oximetría regional ROOT O3<sup>®</sup>, Masimo, EE.UU.) para la monitorización continua no invasiva de la oxigenación cerebral con cuatro longitudes de onda e índices especiales de variaciones de O<sub>2</sub>Hb y HHb a lo largo del tiempo. Estos son los índices delta para la Hb cerebral total ( $\Delta$ Chbi) y para los dos componentes de Hb de rScO<sub>2</sub>,  $\Delta$ CHHbi y  $\Delta$ cO<sub>2</sub>Hbi. Este dispositivo también permite a los usuarios medir simultáneamente la SpO<sub>2</sub>, el índice de perfusión y la frecuencia cardíaca. Las diferencias mencionadas y otras entre este y todos los demás monitores NIRS del mercado podrían ser útiles para brindar información clínica importante para la atención de recién nacidos enfermos en la UCIN en tiempo real (37, 44, 45).

La monitorización de la rScO<sub>2</sub> puede ser capaz de identificar precozmente aquellos RN con alteraciones en la oxigenación cerebral regional y detectar cambios potenciales que ocurrirían en la hemodinámica cerebral durante y / o después de un evento clínico, tratamiento o procedimiento común. Existen reportes de alteraciones en el metabolismo cerebral del oxígeno durante la intubación, variaciones en el CO<sub>2</sub> (8-12), hipoxemia e

hiperoxemia (36), alimentación por sonda nasogástrica (33). Además, se ha utilizado rScO<sub>2</sub> en reanimación en sala de partos (46, 47). y se han reportado alteraciones en la oxigenación regional en presencia de patologías como la enterocolitis necrotizante (ECN) y el ductus arterioso persistente (DAP) (22-24, 48, 49). Sin embargo, la magnitud y / o variaciones en la oxigenación cerebral durante o después de la implementación de prácticas, intervenciones y procedimientos clínicos frecuentes y rutinarios no ha sido bien descrita en niños prematuros en la UCIN.

El objetivo de este estudio piloto es explorar la factibilidad de la monitorización de rScO<sub>2</sub> en dos unidades de cuidados intensivos neonatales e identificar si las diferentes prácticas o procedimientos generales realizados durante la atención clínica de rutina inducen cambios en la oximetría cerebral regional en recién nacidos prematuros en la UCIN en los primeros 5 días de edad. Buscamos caracterizar los valores de rScO<sub>2</sub> y su variabilidad para poder realizar una estimación precisa del tamaño de muestra de un futuro estudio multicéntrico con el objetivo de determinar el impacto de las prácticas neonatales individuales en la oxigenación cerebral neonatal.

## Métodos

Estudio descriptivo y observacional piloto realizado en dos UCIN en San Luis, Argentina, entre enero y agosto de 2021.

Se incluyeron recién nacidos prematuros de 25 a 36 semanas de gestación que estaban relativamente estables antes de los 5 días de vida posnatal en la UCIN. Fueron excluidos RN con inestabilidad hemodinámica (por ej.: con infusiones de inotrópicos, DAP, sepsis, anemia grave y otros), lectura de rScO<sub>2</sub> inestable o amplia variabilidad > 2%, anomalías congénitas, etiologías identificables de disfunción neurológica como encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), sospecha de enfermedad genética o metabólica y aquellos que requirieron reanimación en la sala de partos, La inclusión de sujetos elegibles se relacionó con la disponibilidad del equipo de monitoreo en cada unidad y el consentimiento informado de los padres.

La oximetría cerebral se monitorizó utilizando el dispositivo de oximetría regional O3<sup>®</sup> (Masimo Corp, Irvine, Ca) con ROOT, utilizando solo sensores neonatales [Sensor adhesivo infantil y neonatal <10 kg]. El sensor se colocó en el cráneo del bebé siguiendo las pautas del fabricante. En todos los casos, el sensor se colocó en el lado izquierdo de la frente y luego se conectó al monitor.

Las intervenciones realizadas en la sala de partos no se incluyeron en este estudio. Se consideraron para su inclusión los siguientes procedimientos realizados en la UCIN:

a) Intervenciones mayores:

- Intubación endotraqueal
- Canalización de la vena umbilical

- Inserción periférica de un catéter venoso central (PICC)
- Administración de surfactante exógeno
- Aspiración del tubo endotraqueal
- Otros procedimientos invasivos y dolorosos: punción lumbar, punciones venosas, arteriales o del talón.

b) Intervenciones menores

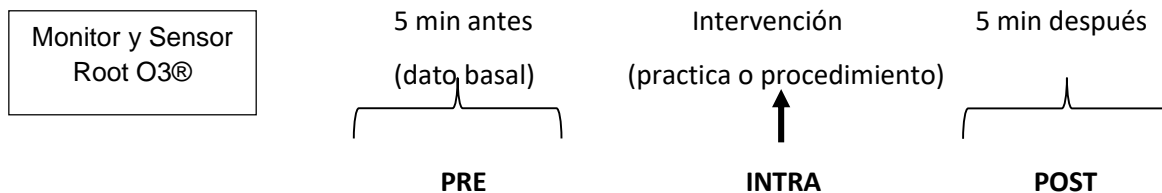
- Cambios de posición del bebé de supino a prono y viceversa
- Cambios de pañal
- Estudios diagnósticos: radiografías, ecografía craneal, ecocardiografía
- Transfusión de hemoderivados
- Alimentación por sonda orogástrica
- Administración intravenosa de diferentes fármacos

Todas las enfermeras fueron previamente capacitadas en el uso del monitor ROOT. Además, las prácticas o procedimientos de atención se estandarizaron uniformemente y no hubo modificaciones o interferencia con la atención de rutina de la UCIN para los bebés participantes.

La rScO<sub>2</sub> se midió en forma continua. Las mediciones para este estudio siempre se iniciaron después de un período de al menos 60-90 segundos de valor y ondas estables. Analizamos tres periodos diferentes, como se muestra en la Figura 1: a) 5 minutos antes del inicio de cada intervención (medición PRE), b) durante la intervención (medición INTRA) y c) 5 minutos después del final de la intervención (POST medición). Para las medidas INTRA, analizamos el valor más bajo detectado durante la intervención.

**Figura 1.** Representación esquemática del registro de rScO<sub>2</sub> en la UCIN.

PRE (antes de la intervención), INTRA (durante) and POST (posterior)



A los efectos del análisis, consideramos cada intervención como la unidad de estudio. Fue posible incluir más de una intervención y mediciones de rScO<sub>2</sub> en el mismo RN durante los 5 días del estudio. Sin embargo, para evitar un posible efecto residual de la intervención anterior, los datos se registraron y analizaron solo si estaban separados por más de 60 minutos del procedimiento anterior. Por tanto, ninguno de los datos recogidos

correspondió a intervenciones consecutivas. El número de RN incluidos y sus características demográficas, incluido el peso al nacer, la edad gestacional, el sexo, el modo de parto, si recibían o no oxigenoterapia y el tipo de soporte respiratorio, como cánula, CPAP o respirador, se describen en los resultados. También se describe el número total de intervenciones y el número evaluado en cada recién nacido individual.

### **Consideraciones éticas**

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de cada centro. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores antes de su inclusión en el estudio. Los datos obtenidos del estudio se manejaron con absoluta confidencialidad y sin identificación de los pacientes.

### **Análisis estadístico**

La información de cada RN y las mediciones se registraron en una base de datos ad hoc. Las características de la población se presentan utilizando estadísticos de resumen descriptivo y frecuencias. Las mediciones en cada etapa (PRE, INTRA y POST) se describen como medias y desvíos estándar, medianas y rangos para los diferentes puntos de tiempo. Dividimos las intervenciones en los dos grupos descritos anteriormente (mayor y menor) y las comparamos mediante la prueba t para muestras independientes.

Se utilizó la prueba ANOVA para mediciones repetidas para comparar los valores medios de rScO<sub>2</sub> en los tres períodos (PRE, INTRA y POST). Cada RN fue su propio control. Antes de las comparaciones, confirmamos una distribución normal y baja frecuencia de posibles valores atípicos. Las diferencias observadas se evaluaron mediante análisis post-hoc realizando pruebas de t pareadas y ajustando el valor p mediante el método de Bonferroni. Se compararon las diferencias de las medias y sus respectivos IC 95% entre los períodos. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. Para el procesamiento estadístico se utilizó el software R y STATA 12.0.

### **Resultados**

De los 37 RN elegibles para este estudio, todos fueron incluidos. Ningún RN tuvo que ser excluido debido a lecturas inestables de rScO<sub>2</sub> o problemas técnicos del sensor o dispositivo monitor. Se evaluaron 384 intervenciones para medición de rScO<sub>2</sub> en los 37 recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN durante los primeros 5 días de vida. Su edad gestacional fue 31. ± 3,3 semanas con un peso al nacer de 1450 ± 667 gramos. El 62% eran bebés de sexo masculino y el 97% nacieron por cesárea. El número de evaluaciones de rScO<sub>2</sub> varió entre dos y dieciocho en cada uno de los bebés prematuros.

La Tabla 1 describe las diversas intervenciones que se realizaron durante las mediciones de rScO<sub>2</sub>; El 78% correspondió a procedimientos o prácticas asistenciales clasificadas como menores y el 22% a intervenciones

mayores. En todos los casos, se pudieron registrar las 3 mediciones (PRE, INTRA y POST), lo que sugiere que no hubo dificultades para implementar el monitoreo continuo de rScO<sub>2</sub>.

**Tabla 1.** Intervenciones clínicas en las que se evaluaron cambios en rScO<sub>2</sub>

Tipo de procedimiento o intervención	N (% del total)
<b>1. Menores</b>	298 (78)
Alimentación	81 (21)
Cambio de pañales	80 (21)
Cambio de posición	86 (22)
Colocación de SOG	11 (3)
Control de signos vitales	7 (2)
Rayos X	5 (1)
Administración de medicación ev	28 (7)
<b>2. Mayores</b>	86 (22)
Colocación de catéter umbilical	8 (2)
Colocación de PICC	6 (2)
Aspiración de TET	27 (7)
Intubación	6 (2)
Surfactante	5 (1)
Otros procedimientos dolorosos	34 (9)
<b>TOTAL</b>	384 (100)

SOG: sonda orogástrica; PICC: catéter central percutáneo; TET tubo endotraqueal

Los RN estaban recibiendo oxigenoterapia en el 70% (n 269) de las mediciones de rScO<sub>2</sub>, 158 con ventilación mecánica (41%), 28 con CPAP (7%) y 83 con cánula nasal (22%).

La Tabla 2 y la Figura 2 describen los valores de rScO<sub>2</sub> registrados en cada uno de los períodos de medición, globalmente para los 384 procedimientos. La prueba ANOVA para mediciones repetidas mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.017$ ) entre las intervenciones de rScO<sub>2</sub> PRE, INTRA y POST (Tabla 2 y Figura 2). En el análisis post-hoc, realizando pruebas de t pareadas y ajustando el valor p por el método de Bonferroni, observamos que los valores de rScO<sub>2</sub> PRE y POST no eran significativamente diferentes, pero sí diferencias entre los valores PRE e INTRA de rScO<sub>2</sub>. Durante la realización de intervenciones, la rScO<sub>2</sub> INTRA disminuyó en promedio en - 2,21% ( $\pm 5,39\%$ ) con un IC95% entre 1,67 a - 2,75, ( $p < 0,001$ ) en comparación con PRE rScO<sub>2</sub>. (Tabla 2 y Figura 2).

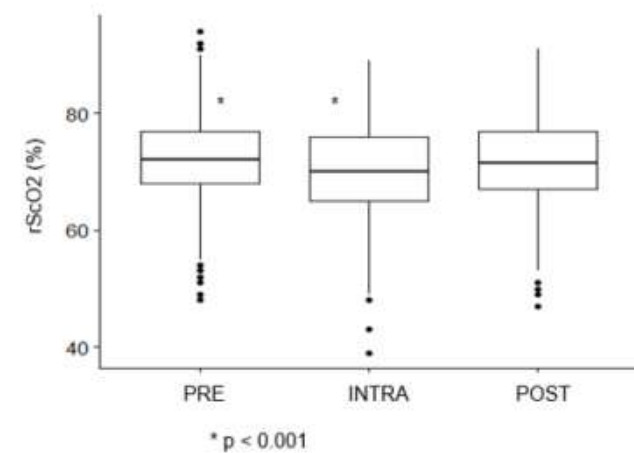


**Tabla 2.** Comparación de rScO<sub>2</sub> PRE, INTRA and POST en 384 intervenciones

rScO <sub>2</sub> (%)	Media (DS)	Mediana (valor extremo)	Valor p (ANOVA)
<b>PRE *</b>	72.08 (7.53)	72 (48-94)	0.017
<b>INTRA*</b>	69.78 (8.18)	70 (39-89)	
<b>POST</b>	71.75 (7.35)	72 (47-91)	

\*INTRA vs PRE: IC95% -1.67 to - 2.75, (p <0.001)

**FIGURA 2.** Box plot (gráfico de cajas): Distribución de los valores de rScO<sub>2</sub> antes (PRE) durante (INTRA) y luego (POST) en 384 intervenciones.



Los cambios en la rScO<sub>2</sub> al realizar el procedimiento (INTRA rScO<sub>2</sub>) fueron muy variables en todo el grupo, con valores extremos de cambio que oscilaron entre -22% y + 14%. En 252 (65%) intervenciones, la rScO<sub>2</sub> disminuyó (-1% a -22%). Los recién nacidos prematuros en los que la rScO<sub>2</sub> disminuyó tenían una edad gestacional y un peso al nacer significativamente menor (30,5 ± 3,2 vs 32,1 ± 3,4 semanas y 1371 ± 612 vs 1698 ± 739 gramos) (p <0,001). En 19 (6%) de las intervenciones no hubo el cambio en rScO<sub>2</sub> y en 113 (29%) aumentó el rScO<sub>2</sub> (1% a 14%).

Aunque no hubo diferencia estadística entre los valores de rScO<sub>2</sub> POST y PRE, en 177 (46%) intervenciones la rScO<sub>2</sub> disminuyó entre un 1% a 23% y no hubo retorno completo a los valores de PRE en los 5 minutos analizados después de la intervención.

Finalmente analizamos por separado las 298 intervenciones menores y las comparamos con las 86 mayores. No observamos diferencias en las mediciones de rScO<sub>2</sub> PRE, INTRA y POST entre los dos grupos, como se muestra en la Tabla 3. Tanto en las intervenciones menores como en las mayores, también hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre PRE e INTRA rScO<sub>2</sub> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Sin diferencias en rScO<sub>2</sub> entre intervenciones menores y mayores (n 384)

rScO <sub>2</sub> (%)	INTERVENCIONES MENORES (n 298)	INTERVENCIONES MAYORES (n 86)	Valor p
<b>PRE *</b>			
<b>Media (DS)</b>	71,85 (6,92)	72,90 (9,36)	NS
<b>Mediana (Rango)</b>	72 (51-89)	73 (48-94)	
<b>INTRA *</b>			
<b>Media (DS)</b>	69,76 (7,72)	69,85 (9,67)	NS
<b>Mediana (Rango)</b>	70 (48 -87)	69 (39-89)	
<b>POST</b>			
<b>Media (DS)</b>	71,47 (7,14)	72,75 (8,01)	NS
<b>Median (Rango)</b>	72 (47 -88)	71 (55-91)	

DS desvío estándar

NS no significativo.

\* INTRA vs PRE:  $p < 0.05$

## Discusión

En este estudio prospectivo piloto realizado en dos centros, los resultados muestran que es simple y factible medir continuamente la rScO<sub>2</sub> de forma no invasiva en recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN, usando sensores neonatales, a través de un procedimiento estandarizado y registrando los valores en forma prospectiva. Estas mediciones podrían incorporarse fácilmente en registros médicos electrónicos y de enfermería e identificar rápidamente si hay cambios en la oxigenación cerebral, incluso durante intervenciones simples como cambiar un pañal.

En 384 determinaciones de rScO<sub>2</sub> en recién nacidos prematuros relativamente estables <5 días de edad, el valor medio de rScO<sub>2</sub> fue del 72%, lo que demuestra que la mayoría tenía una oxigenación cerebral regional aceptable. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre estos valores y los registrados durante

las 384 intervenciones analizadas (rScO<sub>2</sub> INTRA). Las diferencias entre los valores INTRA y PRE ocurrieron tanto en intervenciones mayores como menores e incluso con un cambio de posición o de pañales se observó variaciones en la rScO<sub>2</sub>. Por último, se encontró que la oxigenación cerebral es más lábil en los RN de menor edad gestacional y peso al nacer.

Hubo una amplia variabilidad en los cambios que ocurrieron en la rScO<sub>2</sub> INTRA en comparación con el valor PRE. En un extremo, la intervención provocó un descenso de la rScO<sub>2</sub> en un 22% en un caso y, en el otro la rScO<sub>2</sub> aumentó en un 14%; sin embargo, la mayoría de las intervenciones condujeron a una disminución de la rScO<sub>2</sub>.

Por otro lado, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de rScO<sub>2</sub> PRE y POST intervención, el rScO<sub>2</sub> permaneció por debajo del valor PRE durante al menos 5 minutos en casi la mitad de las intervenciones de este estudio.

Para evaluar las prácticas descritas en los métodos, en este estudio piloto optamos por excluir a los lactantes que recibían dopamina y transfusiones, y a los que tenían EHI y DAP, ya que se ha demostrado que en estos casos la rScO<sub>2</sub> puede estar afectada (19-24, 26; 28-30; 35, 38, 48-50). También optamos por no evaluar los cambios con la transfusión de glóbulos rojos, ya que se ha descrito que una rScO<sub>2</sub> baja podría mejorar con transfusiones y también con cFTOE (25-30, 50).

Como se mencionó previamente, existe evidencia de que el cerebro en desarrollo es muy vulnerable y que muchas prácticas pueden estar asociadas con alteraciones en su desarrollo y maduración (1). Por ejemplo, el dolor y su tratamiento (31, 32), la alimentación con sonda orogástrica (33), el uso de dexametasona posnatal (15-18) y muchos otros factores pueden afectar negativamente al cerebro en desarrollo por diversos mecanismos que pueden ser de importancia a largo plazo.

La hipoxia cerebral no es deseable y, de manera similar, evitar la hiperoxia puede influir positivamente en el resultado cognitivo y motor a largo plazo de los bebés extremadamente prematuros (36, 37). El tratamiento guiado por oximetría cerebral mediante NIRS tiene el potencial de disminuir el riesgo de muerte o de supervivencia con secuelas neurológicas en RN prematuros (51-53). El ensayo Safe-BoosC III evalúa los efectos del tratamiento guiado por la monitorización de la oxigenación cerebral frente al tratamiento habitual. Una de las publicaciones (52) describe el plan estadístico en forma detallada para la publicación principal, con el objetivo de controlar los diferentes sesgos. Otra publicación reciente (53) refiere a los beneficios y daños de la asistencia clínica con acceso a la monitorización de NIRS cerebral frente a la atención convencional, en niños y adultos en diferentes entornos clínicos, así como a la dificultad de alcanzar una cantidad suficiente de eventos que permitan evaluar el efecto clínico de esta monitorización en los ensayos (53). Cuando la rScO<sub>2</sub> cae por debajo de un umbral

hipóxico predefinido, se debería considerar una intervención. El problema, como se mencionó anteriormente, es que este valor umbral difiere entre diferentes marcas de monitores. Además, como otro factor de confusión potencial, se ha descubierto recientemente que mantener la cubierta adhesiva en un sensor neonatal INVOS da como resultado valores de rScO<sub>2</sub> más bajos (54). En el umbral hipóxico, esto es más del 3% (del 60,3% al 63,8%) y, por lo tanto, si los médicos mantienen la cubierta del sensor INVOS, deben ser conscientes de esta diferencia (54).

En resumen, este estudio piloto es diferente de otros anteriores, ya que comparó el impacto de 384 intervenciones sobre los valores de rScO<sub>2</sub> en RN prematuros, usando el monitor de oximetría regional O3® (Masimo Corp, Irvine, Ca) con ROOT y solo sensores neonatales. Observamos una variabilidad significativa en la oxigenación cerebral en recién nacidos prematuros relativamente estables en la UCIN, secundaria a la realización de diversas prácticas clínicas rutinarias o intervenciones. Esto apoya la necesidad de una monitorización continua e individualizada de la oxigenación cerebral regional en RN de alto riesgo en la UCIN, con el objetivo de alertar a los profesionales y prevenir episodios deletéreos de hipoxia o hiperoxia cerebral regional.

Las limitaciones del estudio son el pequeño número de RN incluidos y la incapacidad de evaluar en detalle factores de riesgo. Sin embargo, estos hallazgos brindan información preliminar y abren una oportunidad para estudios prospectivos más amplios con cálculo de tamaño muestral adecuado para evaluar el impacto negativo de procedimientos o prácticas específicas sobre la rScO<sub>2</sub> e identificar aquellos factores que tienen mayor influencia en alterar la oxigenación cerebral regional. Esto sería valioso en la detección individual temprana y la prevención o corrección de episodios repetidos de hipoxia e hiperoxia cerebral asociados con intervenciones clínicas. La modificación de las prácticas clínicas en forma individualizada y en tiempo real, que puedan afectar la oxigenación cerebral neonatal, podría ser importante para aumentar la seguridad del paciente. Además, esta herramienta podría resultar valiosa para ayudar en el pronóstico y el seguimiento a largo plazo de algunas morbilidades y retraso del neurodesarrollo. Ahora estamos iniciando un estudio multinacional multicéntrico con el objetivo de aumentar la comprensión de estos temas.

## Referencias

- 1- Gressens P, Rogido M, Paindaveine B, Sola A. The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain. *J.Pediatrics*. 2002;140(6):646-653
- 2- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966-72.
- 3- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* (2009) 8(1):110–24. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1.

- 4- Walsh-Sukys M, Morris B, Wrage L, Ehrenkranz R, Vohr B, Poole K, et al. Mortality and 18-month outcomes in ELBW neonates with ventilator dependency. *Ped Research* 2001;49(4 Pt 2):311A.
- 5- Cambonie G, Guillaumont S, Luc F, Vergnes C, Milesi C, Voisin M. Haemodynamic features during high-frequency oscillatory ventilation in preterms. *Acta Paediatr* (2003) 92(9):1068–73.10.1111/j.1651-2227.2003.tb02579.x
- 6- Noone MA, Sellwood M, Meek JH, Wyatt JS. Postnatal adaptation of cerebral blood flow using near infrared spectroscopy in extremely preterm infants undergoing high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* (2003) 92(9):1079–84.10.1111/j.1651-2227.2003.tb02581.
- 7- Milan A, Freato F, Vanzo V, Chiandetti L, Zaramella P. Influence of ventilation mode on neonatal cerebral blood flow and volume. *Early Hum Dev* (2009) 85(7):415–9.10.1016/j.earlhumdev.2009.01.008.
- 8- Hansen NB, Brubakk AM, Bratlid D, Oh W, Stonestreet BS. The effects of variations in PaCO<sub>2</sub> on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet. *Pediatr Res* (1984) 18(11):1132–6.10.1203/00006450-198411000-00015.
- 9- Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* (2007) 119(2):299–305.10.1542/peds.2006-2434
- 10- McKee LA, Fabres J, Howard G, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N. PaCO<sub>2</sub> and neurodevelopment in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* (2009) 155(2):217–21e1.10.1016/j.jpeds.2009.02.024
- 11- Vanderhaegen J, Naulaers G, Vanhole C, De Smet D, Van Huffel S, Vanhaesebrouck S, et al. The effect of changes in tPCO<sub>2</sub> on the fractional tissue oxygen extraction – as measured by near-infrared spectroscopy – in neonates during the first days of life. *Eur J Paediatr Neurol* (2009) 13(2):128–34.10.1016/j.ejpn.2008.02.012
- 12- Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. *Pediatr Res* (2005) 58(3):579–85.10.1203/01.pdr.0000169402.13435.09
- 13- Laura Marie Louse Dix, Frank Van Bel, Petra María Anna Lemmers. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. Published online 2017, *Frontiers in Pediatrics*, Mar 14. Doi: 10.3389/fped.2017.00046.
- 14- Frank van Bel, Petra Lemmers, Gunnar Naulaers' Monitoring Neonatal Regional Cerebral Oxygen Saturation in Clinical Practice: Value and Pitfalls *Neonatology* 2008;94:237–244 DOI: 10.1159/000151642
- 15- Finer N, Craft A, Vaucher Y, Clark R, Sola A. Postnatal Steroids: Short Term Gain, Long Term Pain? *J Pediatr*, 2000 July; 137 (1): 9-13.

---

*CITA: Rodríguez S, Cardetti M Celiz M, Menzio M, Muñoz C, Arguello J, Arguello AC, Vives I, García Palacin C, Riveros O, Palma A and Sola A. Regional Cerebral Oxygenation Variability Before, During and After Routine Clinical Practices in Preterm Newborns in Intensive Care. EC Paediatrics 2021; 10 (12): 71-82.*

- 16- Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: how to improve outcomes without affecting the developing brain? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Aug;12(4):273-9.
- 17- Merz U, Peschgens T, Kusenbach G, Hornchen H. Early versus late dexamethasone treatment in preterm infants at risk for chronic lung disease: a randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 1999; 158:318-22.
- 18- Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 107:217-21.
- 19- Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000;57:157-63.
- 20- Baserga M, Bertolotto C, Sola A. Different Doses of Dopamine have heterogeneous effects on Cerebral Hemodynamics and Dopamine Receptors in Young Rabbits as measured with Near-Infrared Spectroscopy. *Biol Neonate.* 2005;87(4):229-235
- 21- Sola A, Lemus Varela L, Mir R, Fariña D, Golombek S y miembros del Grupo de Consenso Clínico de SIBEN. Consenso clínico de SIBEN actualización del primer consenso clínico de siben sobre ductus arterioso permeable (dap) en recién nacidos prematuros (rnpt). Febrero 2020. EdiSIBEN
- 22- Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* (2008) 121(1):142–7.10.1542/peds.2007-0925
- 23- Dix L, Molenschot M, Breur J, de Vries W, Vijlbrief D, Groenendaal F, et al. Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2016).10.1136/archdischild-2015-309192
- 24- Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54
- 25- Koyano K, Kusaka T, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Miki T, et al. The effect of blood transfusion on cerebral hemodynamics in preterm infants. *Transfusion* (2013) 53(7):1459–67.10.1111/j.1537-2995.2012.03953.
- 26- Sandal G, Oguz SS, Erdeve O, Akar M, Uras N, Dilmen U. Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. *Transfusion* (2014) 54(4):1100–5.10.1111/trf.12359

- 27- Seidel D, Blaser A, Gebauer C, Pulzer F, Thome U, Knupfer M. Changes in regional tissue oxygenation saturation and desaturations after red blood cell transfusion in preterm infants. *J Perinatol* (2013) 33(4):282–7.10.1038/jp.2012.108
- 28- Andersen CC, Karayil SM, Hodyl NA, Stark MJ. Early red cell transfusion favourably alters cerebral oxygen extraction in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2015) 100(5):F433–5.10.1136/archdischild-2014-307565.
- 29- Banerjee J, Aladangady N. Biomarkers to decide red blood cell transfusion in newborn infants. *Transfusion* (2014) 54(10):2574–82.10.1111/trf.12670
- 30- Mintzer JP, Parvez B, Chelala M, Alpan G, LaGamma EF. Monitoring regional tissue oxygen extraction in neonates <1250 g helps identify transfusion thresholds independent of hematocrit. *J Neonatal Perinatal Med* (2014) 7(2):89–100.10.3233/NPM-1477213
- 31- Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.
- 32- Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:331-8.
- 33- Baserga MC, Gregory GA, Sola A: Cerebrovascular Response in Small Preterm Infants during Routine Nursery Gavage Feedings. *Biol Neonate*, 83:12-18, 2003.
- 34- Brown DW, Picot PA, Naeini JG, Springett R, Delpy DT, Lee TY. Quantitative near infrared spectroscopy measurement of cerebral hemodynamics in newborn piglets. *Pediatr Res* (2002) 51(5):564–70.10.1203/00006450-200205000-00004
- 35- Arriaga- Redondo M, Arnaez J, Benavente-Fernández I, Lubián-López S, Hortigüela M, Vega-Del-Val C, García-Alix A Lack of Variability in Cerebral Oximetry Tendency in Infants With Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Under Hypothermia. 2019 Dec;9(4):243-250. doi: 10.1089/ther.2018.0041. Epub 2019 Jan 22.
- 36- Sola A, Golombek SG, Montes 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 Paediatr* (2014) 103(10):1009–18.10.1111/apa.12692
- 37- Mintzer J, Moore M. Regional Tissue Oxygenation Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence for Clinical Strategies and Future Directions. *Pediatrics Res* 2019 Sep;86(3):296-304. doi: 10.1038/s41390-019-0466-9. Epub 2019 Jun 27

- 38- Dani C, Poggi C, Cianchi I, Corsini I, Vangi V, Pratesi, S. Effect on cerebral oxygenation of paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* (2018) 177:533–539 <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3086-1>
- 39- Beer “Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten” (Determination of the absorption of red light in colored liquids), *Annalen der Physik und Chemie*, (1852) vol. 86, pp. 78–88
- 40- Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al.. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ*. 2015 Jan 5;350:g7635. doi: 10.1136/bmj.g7635
- 41- Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 4;9(9):CD011506. doi: 10.1002/14651858.CD011506.pub2
- 42- la Cour A, Greisen G, Hyttel-Sorensen S. In vivo validation of cerebral near-infrared spectroscopy: a review. *Neurophotonics*. 2018;5(4):040901. doi: 10.1117/1.NPh.5.4.040901.
- 43- Ferraris A, Jacquet-Lagrèze M, Fellahi JL. Four-wavelength near-infrared peripheral oximetry in cardiac surgery patients: a comparison between EQUANOX and O3. *J Clin Monit Comput*. 2018 Apr;32(2):253-259. doi: 10.1007/s10877-017-0025-z
- 44- Evans KM, Rubarth LB. Investigating the Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Medicine. *Neonatal Netw*. 2017 Jul 1;36(4):189-195. doi: 10.1891/0730-0832.36.4.189
- 45- Garvey AA, Dempsey EM. Applications of near infrared spectroscopy in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):209-215. doi: 10.1097/MOP.0000000000000599
- 46- Binder-Heschl C, Pichler G, Avian A, Schwabegger B, Baik-Schneditz N, Mileder L, Heschl S, Urlesberger B. Oxygen Saturation Targeting During Delivery Room Stabilization: What Does This Mean for Regional Cerebral Oxygenation? *Front Pediatr*. 2019 Jul 2;7:274. doi: 10.3389/fped.2019.00274
- 47- Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M, Dempsey E, Fuchs H, Goos TG, et al. Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): an investigator-initiated, randomized, multi-center, multi-national, clinical trial on additional cerebral tissue oxygen saturation monitoring combined with defined treatment guidelines versus standard monitoring and treatment as usual in premature infants during immediate transition: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Mar 20;20(1):178. doi: 10.1186/s13063-019-3258-y



- 48- Arman D, Sancak S, Gürsoy T, Topcuoğlu S, Karatekin G, Ovalı F. The association between NIRS and Doppler ultrasonography in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr;33(7):1245-1252. doi: 10.1080/14767058.2019.1639661.
- 49- Urlesberger B, Brandner A, Pocivalnik M, et al. A left-to-right shunt via the ductus arteriosus is associated with increased regional cerebral oxygen saturation during neonatal transition, *Neonatology* 2013;103:259-63.
- 50- Van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Sep;95(5):F352-8. doi: 10.1136/adc.2009.163592. Epub 2010 May 13. PMID: 20466739.
- 51- Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: a protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials.* 2019 Dec 30;20(1):811. doi: 10.1186/s13063-019-3955-6.
- 52- Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, et al. Detailed statistical analysis plan for the SafeBoosC III trial: a multinational randomised clinical trial assessing treatment guided by cerebral oxygenation monitoring versus treatment as usual in extremely preterm infants. *Trials.* 2019 Dec 19;20(1):746. doi: 10.1186/s13063-019-3756-y
- 53- Hansen ML, Hyttel-Sørensen S, Jakobsen JC, Gluud C, Kooi EMW, Mintzer J, et al.. The clinical effects of cerebral near-infrared spectroscopy monitoring (NIRS) versus no monitoring: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev.* 2021 Apr 16;10(1):111. doi: 10.1186/s13643-021-01660-2
- 54- Hansen ML, Ostojic D, Kleiser S, Greisen G, Wolf M. Not Removing the Glossy White Cover from Adhesive INVOS Neonatal Sensors Affects the Oxygenation Measurement. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1269:353-357. doi: 10.1007/978-3-030-48238-1\_56