

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LA RESPUESTA
NEONATAL ANTE EL ESTRÉS
OXIDATIVO. ANÁLISIS COMPARATIVO
ENTRE RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y
PRETÉRMINOS**



Francisco Contreras Chova

Granada, Mayo de 2005

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

TÍTULO:

**“VALORACIÓN DE LA RESPUESTA NEONATAL ANTE EL ESTRÉS
OXIDATIVO. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE RECIÉN NACIDOS A
TÉRMINO Y PRETÉRMINOS.”**

AUTOR:

FRANCISCO CONTRERAS CHOVA

Granada, mayo de 2005

CERTIFICACIONES

CERTIFICACIÓN:

D. ANTONIO MUÑOZ HOYOS, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, Y RESPONSABLE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN CTS-190.

Certifica: Que **D. Francisco Contreras Chova** ha realizado su trabajo para la obtención del grado de doctor bajo mi dirección sobre el tema “**Valoración de la respuesta neonatal ante el estrés oxidativo. Análisis comparativo entre recién nacidos a término y pretérminos**”, el cual ha finalizado con todo aprovechamiento, estando conforme para su presentación lectura y defensa ante la comisión que corresponda.

Granada, Mayo de 2005

D. Antonio Muñoz Hoyos

CERTIFICACIÓN:

D. EDUARDO NARBONA LÓPEZ, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Certifica: Que **D. Francisco Contreras Chova** ha realizado su trabajo para la obtención del grado de doctor bajo mi dirección sobre el tema **“Valoración de la respuesta neonatal ante el estrés oxidativo. Análisis comparativo entre recién nacidos a término y pretérminos”**, el cual ha finalizado con todo aprovechamiento, estando conforme para su presentación lectura y defensa ante la comisión que corresponda.

Granada, Mayo de 2005

D. Eduardo Narbona López

CERTIFICACIÓN:

D. JULIO JOSE OCHOA HERRERA, DOCTOR EN BIOLÓGICAS, INVESTIGADOR DEL INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS, DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA, UNIVERSIDAD DE GRANADA

Certifica: Que **D. Francisco Contreras Chova** ha realizado su trabajo para la obtención del grado de doctor bajo mi dirección sobre el tema “**Valoración de la respuesta neonatal ante el estrés oxidativo. Análisis comparativo entre recién nacidos a término y pretérminos**”, el cual ha finalizado con todo aprovechamiento, estando conforme para su presentación lectura y defensa ante la comisión que corresponda.

Granada, Mayo de 2005

D. Julio José Ochoa Herrera

AGRADECIMIENTOS

Llegado el final de un esfuerzo de años, se hace difícil expresar, en unos cuantos párrafos, el reconocimiento a cuantos de una u otra manera me han ayudado a recorrer este camino, por cuanto que a menudo las palabras no reflejan con suficiente claridad los sentimientos de agradecimiento, respeto y afecto que quisiera transmitir. No obstante, quisiera poner en ello todo mi empeño para conseguirlo, siquiera parcialmente. Empezaré por recordar y agradecer la labor de mis directores de proyecto, que sin duda han demostrado ser, por encima incluso de sus grandes cualidades profesionales, tres grandes personas y tres queridos amigos.

En primer lugar, quisiera transmitir mi agradecimiento al Dr. Antonio Muñoz Hoyos, profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de Granada, por su ayuda y dirección en esta tesis, así como su constante apoyo tanto en lo profesional como en lo personal. Generaciones de pediatras hemos aprendido con él y de él el significado del amor y el entusiasmo por el ejercicio de la Pediatría, y por tanto, del amor por nuestros niños.

Mi agradecimiento también al Dr. Eduardo Narbona López, profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de Granada y Jefe de Sección de Neonatología del Hospital Universitario San Cecilio. También a él debo expresar mi profundo afecto y agradecimiento por su ayuda y dirección de este proyecto, por sus enseñanzas médicas y sin duda por enseñarme, también él, a querer y respetar a mis pacientes y a querer y respetar a mis compañeros.

Mi agradecimiento y profundo reconocimiento a Don Julio Ochoa Herrera, Doctor e Investigador del Instituto de Nutrición de la Universidad de Granada. Sin él, sin su dirección y trabajo constante en el laboratorio, este proyecto no hubiera podido salir adelante. Sin duda, su capacidad de sacrificio, su constancia y meticulosidad son

cualidades que traspasan el mero ámbito de este trabajo y que deben subrayarse con admiración desde el aprecio personal.

Llegados a este punto, quisiera también agradecer y dedicar esta tesis al Dr. Antonio Molina Carballo. Si en los agradecimientos anteriores he querido resaltar los valores profesionales y morales que me llevan a considerar desde la amistad y el afecto a los Doctores Muñoz, Narbona y Ochoa, no por menos debo agradecer el apoyo, las enseñanzas y el cariño recibidos por el Dr. Molina. Su trayectoria profesional, su dedicación y sus cualidades personales hacen de él un hombre admirable. Por tanto, esta tesis también está dedicada Antonio Molina.

A mi familia: a mi padre y a mi madre, a los que todo debo y a los que nunca podré agradecer suficientemente su sacrificio y su amor inmenso y sin condiciones. A ambos por ser ejemplo y guía para sus hijos, gracias. A Marifé y Manoli, mis hermanas, por tantos años de cariño sin fisuras, y en las que tantas veces me he apoyado (y espero seguir haciéndolo). A mi mujer, Alicia, por su manera de ser, su amor, su respeto y su apoyo en todas las facetas de mi vida. A mi hija Ali, por lo maravillosa que es y lo feliz que me hace.

Abreviaturas

ABREVIATURAS

Abreviaturas

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados.

aMT: Melatonina.

ATP: Adenosina trifosfato.

Cat: Catalasa.

CoQ₁₀: Coenzima Q₁₀ o ubiquinona.

DBP: Displasia broncopulmonar.

DS: Desviación típica.

EGB: Estreptococo B-Agalactie.

ECN: Enterocolitis necrotizante.

FR: Fipropiasia retrolental.

FRI: Factores de riesgo infeccioso.

GA: Grupo A.

GB: Grupo B.

GC: Grupo control.

GPX: Glutation peroxidasa.

GR: Glutation reductasa.

GSH: Glutation reducido.

GSSG: Glutation disulfato oxidado.

G6PDH: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa).

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

Hidme: Hidroperóxidos de membrana.

HIV: Hemorragia intraventricular.

Abreviaturas

HPPN: Hipertensión pulmonar persistente neonatal.

IL: Interleukina.

mmHg: Milímetros de mercurio.

O₂^{·-}: Radical Superóxido.

OH[·]: Radical hidroxilo.

PCR: Proteína C Reactiva.

PMN: Polimorfonucleares neutrófilos.

RN: Recién nacido/s.

RNPT: Recién nacido/s pretérmino/s.

RNT: Recién nacido/s a término/s.

RPM: Rotura prematura de membranas

SOD: Superóxido dismutasa.

SDR: Síndrome de distrés respiratorio.

\bar{X} : Media.

ÍNDICE

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	9
1. GESTACIÓN Y PARTO. GENERALIDADES	11
2. RADICALES LIBRES	13
3. BALANCE Y ESTRÉS OXIDATIVO	15
4. FUENTES DE PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES	17
4.1 Cadena de transporte de electrones mitocondriales.....	20
4.2 Sistema de xantino-oxidasa.....	21
4.3 Metabolismo del ácido araquidónico.....	22
4.4 Producción por células fagocíticas.....	23
4.5 Antineoplásicos (adriamicina y daunomicina).....	24
4.6 Metales iónicos.....	25
4.7 Sistema citocromo P ₄₅₀	26
4.8 Contaminantes atmosféricos y radiaciones ionizantes.....	26
5. TIPOS DE RADICALES LIBRES	27
5.1 Radical superóxido (O ₂ ^{·-}).....	27
5.2 Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂).....	28
5.3 Radical hidroxilo (OH [·]).....	29
5.4 Oxígeno singlete (¹ O ₂).....	29

6. INTERACCIONES ENTRE RADICALES LIBRES Y DISTINTOS TIPOS DE COMPUESTOS	30
6.1 Hidratos de carbono	30
6.2 DNA	32
6.3 Proteínas	33
6.4 Lípidos	33
6.4.1 Introducción y mecanismos de la peroxidación lipídica.....	33
A) Iniciación.....	35
B) Propagación.....	35
C) Reacciones de terminación.....	36
6.4.2 Alteraciones derivadas de la lipoperoxidación.....	36
7. MECANISMOS ANTIOXIDANTES	37
7.1 Mecanismos enzimáticos	38
7.1.1 Catalasa.....	38
7.1.2 Superóxido dismutasa (SOD).....	39
7.1.3 Glutation peroxidasa (GPX).....	41
7.1.4 Glutation reductasa.....	41
7.2 Mecanismos no enzimáticos	42
7.2.1 Vitamina E (α -tocoferol).....	42
7.2.2 Coenzima Q ₁₀ (ubiquinona).....	43
7.2.3 β -Carotenos.....	44
7.2.4 Ácido ascórbico (vitamina C).....	45
7.2.5 Melatonina (aMT).....	45

7.2.6 Otros antioxidantes.....	47
7.3 Mecanismos de reparación-minimización del estrés oxidativo.....	47
8. PATOLOGÍA POR RADICALES LIBRES.....	48
8.1 Radicales libres y patología pediátrica.....	48
8.1.1 Adaptación postnatal a la hiperoxia.....	51
8.1.2 Capacidad antioxidante en el período neonatal.....	52
8.2 Patologías relacionadas con los radicales libres en el período neonatal.....	53
8.2.1 Displasia broncopulmonar (DBP).....	53
<i>Susceptibilidad al desarrollo de DBP.....</i>	<i>54</i>
8.2.2 Fenilcetonuria.....	56
8.2.3 Hipertensión pulmonar persistente neonatal.....	57
8.2.4 Persistencia del ductus arterioso.....	58
8.2.5 Fibroplasia retrolentalar.....	58
8.2.6 Enterocolitis necrotizante (ECN).....	60
8.2.7 Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	61
CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	63
CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
1. MATERIAL.....	71
2.MÉTODOS.....	94

2.1 Método clínico	94
2.2 Método analítico	95
2.2.1 Variables hematológicas y bioquímicas.....	95
2.2.2 Preparación de las muestras.....	95
2.2.3 Obtención de membranas de eritrocito.....	96
2.2.4 Contenido proteico de citosol y membranas eritrocitarias.....	96
2.2.5 Hidroperóxidos de membrana.....	97
2.2.6 Determinación de la actividad catalasa.....	98
2.2.7 Determinación de la actividad superóxido dismutasa (SOD).....	98
2.2.8 Determinación de la actividad glutatión peroxidasa (GPX).....	100
2.3 Método estadístico	101
2.3.1 Estadística descriptiva.....	101
<i>Medidas de tendencia central</i>	101
<i>Medidas de dispersión</i>	102
<i>Medidas de forma</i>	102
2.3.2 Inferencia estadística.....	103
<i>Test de la T de Student o test de comparación de muestras independientes</i>	104
<i>Análisis de la varianza (ANOVA)</i>	105
<i>Estudios de correlación y regresión</i>	109
<i>Transformación “z” de Fisher</i>	109
2.4 Método bibliográfico	110
 CAPÍTULO 4. RESULTADOS	 113

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	115
2. INFERENCIA ESTADÍSTICA.....	222
2.1 Análisis comparativo entre los distintos grupos	223
a) Análisis de la varianza.....	223
b) Análisis comparativo entre los grupos (test de la (t) de Student)....	242
c) Estudio de correlación y regresión entre las variables.....	262
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	273
1. ESTRES OXIDATIVO: PARTICULARIDADES DEL PERIODO NEONATAL.....	275
2. PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON ALTERACIONES EN EL BALANCE ESTRES OXIDATIVO/MECANISMOS ANTIOXIDANTES EN NUESTRO MEDIO.....	278
2.1 Edad gestacional.....	279
<i>Hidroperóxidos de membrana eritrocitaria.....</i>	<i>281</i>
<i>Sistemas antioxidantes enzimáticos.....</i>	<i>283</i>
2.2 Peso al nacimiento.....	286
<i>Hidroperóxidos de membrana eritrocitaria.....</i>	<i>288</i>
<i>Sistemas antioxidantes enzimáticos.....</i>	<i>291</i>
2.3 Tipo de parto.....	293
2.4 Apgar al minuto y los cinco minutos de vida.....	295
<i>Hidroperóxidos de membrana eritrocitaria.....</i>	<i>297</i>
<i>Sistemas antioxidantes enzimáticos.....</i>	<i>299</i>
2.5 Otros elementos: pH, oxigenoterapia.....	300

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....303

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....307

CAPÍTULO 1º.
INTRODUCCIÓN

1. GESTACION Y PARTO: GENERALIDADES

Sin duda, la gestación en general y el nacimiento en particular suponen un período crítico en la existencia de todos los seres vivos, cuyo desenvolvimiento puede influir de manera decisiva en su desarrollo y condiciones vitales. En cada especie el orden y la cronología del desarrollo de sus nuevos integrantes esta predeterminado de una manera diferente, en función, en general, de su “complejidad evolutiva” y de su tamaño. Cualquier noxa que incida sobre el individuo en gestación, bien sobre su citada predeterminación, bien sobre el desarrollo de ésta, o bien, finalmente, acortando su duración normal puede ocasionar graves alteraciones o incluso la muerte del mismo. En este sentido, la especie humana no es una excepción.

A tenor de lo referido anteriormente, el acortamiento del período de gestación de los seres vivos constituye, per se, una importante alteración en su desarrollo. Un 5-7% de los seres humanos, en la actualidad, nacen prematuramente, cifras que en los últimos años y por diversas razones están aumentando de manera significativa ⁽¹⁾. La terminación precoz de una gestación puede ser, desde un punto de vista médico, como un proceso patológico per se, por cuanto que es causa de importantes enfermedades derivadas directa o indirectamente de la misma, como la hemorragia ventricular, la retinopatía de la prematuridad, enfermedad crónica pulmonar, etc ⁽¹⁻⁴⁾, motivadas por la inmadurez orgánica y funcional del nuevo ser, añadidas al estrés que supone el momento del parto. A este respecto, parece necesaria una mayor profundización tanto en las causas como en las consecuencias de la prematuridad y/o las alteraciones perinatales.

En los últimos años estamos asistiendo el desarrollo de nuevas teorías que explican el mecanismo fisiopatogénico de diversas enfermedades, basadas en el

descubrimiento del daño que produce el estrés oxidativo por acumulación de radicales libres, y que desempeñan un importante papel en la génesis de muchas enfermedades en el período neonatal. De hecho, existen diversos estudios que relacionan determinados procesos patológicos del embarazo con el desbalance entre producción/eliminación de radicales libres, como la preeclampsia, la rotura prematura de membranas e incluso la propia prematuridad ⁽⁵⁻⁷⁾.

El propio hecho de nacer implica un estrés oxidativo, entre otros aspectos por el rápido paso de un medio como el intrauterino, relativamente hipóxico, al extrauterino, donde la presión de oxígeno es casi 5 veces superior. Diversos estudios han analizado estos procesos, describiendo un mayor grado de estrés oxidativo en los prematuros, motivado por una mayor inmadurez en los mecanismos antioxidantes (tanto enzimáticos como no enzimáticos), como por una mayor presencia de radicales libres ^(8,9). Sin embargo, la literatura médica publicada hasta el momento a este respecto adolece de los siguientes problemas: 1) la mayoría de los trabajos publicados se refieren a crías de animales de experimentación, con lo que los datos obtenidos con frecuencia se suponen extrapolables al ser humano ⁽¹⁰⁻¹³⁾. 2) Son escasos los estudios que valoran los cambios en la presencia tanto de radicales libres como de mecanismos antioxidantes en el tiempo, centrándose habitualmente en determinaciones en cordón, y a las pocas horas de vida ^(14,15). 3) Habitualmente se trata de datos sobre prematuros afectados de una patología en concreto ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. 4) Los mecanismos antioxidantes estudiados suelen determinarse en diversos tejidos o en plasma, cuya composición y elementos pueden modificarse rápidamente por el tipo de alimentación, transferencia materna, etc ⁽²⁰⁻²³⁾.

Por tanto, son muchas las teorías acerca de la relación que la edad gestacional, el peso, etc, puedan tener sobre el balance radicales libres/mecanismos antioxidantes; sin

embargo, son pocos hasta la fecha los estudios realizados al respecto, caracterizándose la mayoría por los ítems expuestos en el párrafo anterior.

Se hace, pues, necesaria una mayor profundización en el estudio del estrés oxidativo en el recién nacido, en su relación con la presencia o ausencia de enfermedad, en cómo la edad gestacional, el peso o distintos procesos pueden afectar al equilibrio oxidativo, y en la evolución en el tiempo tanto de la presencia de radicales libres como de la actividad de los mecanismos antioxidantes (sobre todo los enzimáticos, menos influenciados por la dieta y otros factores exógenos).

2. RADICALES LIBRES

Los radicales libres, según Halliwell y cols., se definen como cualquier sustancia (molécula o átomo) capaz de una existencia independiente, que contiene uno ó más electrones no apareados en su última órbita electrónica ^(24,25). Su carga puede ser positiva, negativa o neutra. Su situación energética es, por tanto, muy inestable, por lo que son altamente reactivos y de vida media corta (Tabla I). Su presencia genera una cadena de reacciones de transferencia de electrones con las moléculas vecinas (figura 1), que a su vez se convierten en radicales libres. Sólo en caso de unión de dos radicales libres desaparecerá su actividad como tal ⁽²⁴⁾.

El metabolismo aeróbico conlleva hasta un 10% de reducción ineficiente del oxígeno, lo que implica que hasta en sujetos sanos haya un riesgo de exposición a la acción perniciosa de estos elementos.

Tabla I. Vida media y blanco biológico típico de los radicales libres y especies reactivas del oxígeno (modificado de Reiter. Front Neuroendocrinol 1995;16:383-415).

*Aunque El H_2O_2 no es estrictamente un radical libre a altas concentraciones posee cierta toxicidad.
 **Ácidos grasos poliinsaturados. R= habitualmente, un radical lipídico.

Radical	Nombre	Vida media	Blanco biológico típico
O_2^-	Superóxido	10^{-5} s	Enzimas
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno*	Estable	PUFA**
HO^{\cdot}	Radical hidroxil	10^{-9} s	Todas las moléculas
R^{\cdot}	R-ilo	10^{-8} s	Oxígeno
RO^{\cdot}	R-oxilo (alcoxilo)	10^{-6} s	PUFA
ROO_2^{\cdot}	R-dioxilo (peroxilo)	7 s	PUFA
$ROOH^{\cdot}$	Hidroperóxido		PUFA
1O_2	Singlete de oxígeno	10^{-6} s	H^2O
$HOCL$	Ácido hipocloroso	Estable	Varios
NO^{\cdot}	Radical de óxido nítrico	-1s	Varios

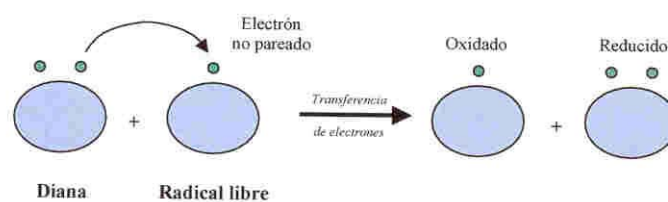


Figura 1. Interacción de un radical libre con una molécula.

La interrelación de los radicales libres con las moléculas de su entorno produce un daño denominado estrés oxidativo (que no es sino el exceso de radicales libres),

implicado en la patogénesis de una gran variedad de procesos patológicos en el ser humano, en campos tan dispares como la neurología, cardiología, oftalmología, dermatología, gastroenterología, nefrología, o gerontología⁽²⁶⁻²⁸⁾. Se consideran cuatro sistemas celulares básicos como elementos diana del daño producido por los radicales libres: la respiración aeróbica, la síntesis de proteínas, la membrana celular y el ADN de la célula^(24, 29-31).

En biología humana el estrés oxidativo procede de variadas fuentes, que se resumen en la tabla II, en la que se aprecia cómo los radicales libres no sólo se generan por la producción a partir de oxígeno, sino que existen otras moléculas que los producen, procediendo generalmente de cadenas metabólicas. Existen en los seres vivos unos variados mecanismos antioxidantes, que previenen o retardan la oxidación y el daño por radicales libres. Este equilibrio entre sistemas de daño celular y sistemas de prevención o reparación de dicho daño se puede ver alterado en determinadas enfermedades y situaciones patológicas.

3. BALANCE Y ESTRÉS OXIDATIVO

Como ya se ha referido previamente, la formación de radicales libres es un proceso continuo que a su vez genera una interrelación con las moléculas del entorno de dichas sustancias, motivando un daño que se conoce como estrés oxidativo (el exceso de radicales libres en relación a los sistemas encargados de neutralizarlos). En muchos casos, no obstante, los radicales libres cumplen una función fisiológica predeterminada en los seres vivos, bien formando parte de sistemas enzimáticos⁽³²⁾, bien actuando como bactericidas o bien encontrándose involucrados en la síntesis de mediadores inmunes^(24,33-35). Se puede concluir, por tanto, que los radicales libres, por su capacidad de

fijación a todo tipo de moléculas, están implicados en una gran variedad de procesos, tanto fisiológicos como patológicos.

Tabla II. Fuentes de estrés oxidativo en fisiopatología humana

Fuente	Mecanismo
Transporte mitocondrial de electrones	Pérdida de superóxido debido a la reducción ineficiente de oxígeno
Iones metálicos de transición	Cu ⁺⁺ y Fe ⁺⁺ : radicales hidroxil
Inflamación	RL liberados por fagocitos activados
Enzimas v.g.: xantin-oxidasa	Superóxido tras reperfusión por isquemia
Drogas v.g.: paraquat, paracetamol	Intermediarios metabólicos
Humo de cigarrillos	Fase gaseosa rica en radicales libres
Radiación	Rayos X, luz ultravioleta

Los procesos en cuyo daño se implican los radicales libres son de muy variada especie; no obstante pueden citarse las siguientes alteraciones patológicas: 1) Desnaturalización de las cadenas de DNA. 2) Liberación de factores quimiotácticos que provocan la llegada de leucocitos activados que a su vez generan más radicales libres. 3) Inicio de la peroxidación lipídica (con la subsiguiente alteración de membranas), que a su vez genera hidroperóxidos, aldehidos y endoperóxidos, con daño en las proteínas y DNA. 4) Desnaturalización de las proteínas presentes en el citosol y las enzimas de membrana, incluyendo en inhibidor de ζ 1-antitripsina⁽³⁰⁾.

Para mantener el equilibrio entre la presencia de radicales libres en los procesos fisiológicos y su exceso patológico los organismos poseen los denominados *sistemas antioxidantes*, cuya función es el mantenimiento del citado equilibrio (*balance oxidativo*). Los antioxidantes son compuestos con capacidad de inhibir significativamente, a concentraciones relativamente bajas, la tasa de oxidación. Los

enzimas antioxidantes catalizan la ruptura de radicales libres habitualmente a nivel intracelular. Cada antioxidante ejerce su función en un locus concreto (Figura 2). Así, por ejemplo la catalasa ejerce su acción en los peroxisomas celulares; el beta caroteno actúa tanto en el núcleo como en la membrana celular; la vitamina E, en el retículo endoplásmico, etc ⁽³⁶⁾. Las tablas III a V ofrecen un glosario de algunas de las sustancias con función antioxidantes, tanto naturales como sintéticos; con posterioridad se tratarán de manera ampliada algunas de las características fundamentales de los principales sistemas antioxidantes. En general puede decirse que el sistema antioxidante primario está constituido por las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), así como las enzimas del ciclo redox del glutatión. El sistema secundario de defensa frente al estrés oxidativo está compuesto, a su vez, de sustancias de muy diversa índole ⁽³⁷⁾.

4. FUENTES DE PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES

La producción de radicales libres puede ser tanto de forma accidental como secundaria a la realización de determinados procesos fisiológicos. Así, algunas enzimas poseen en su centro activo un radical libre, como en el caso de la ribonucleótido reductasa ⁽³²⁾; en otros casos los radicales libres son producidos por los fagocitos para el cumplimiento de su función bactericida ⁽³⁸⁾. Ya expuestos de forma resumida en la tabla II, se amplían a continuación los elementos productores de radicales libres más importantes, habiendo otras vías que no se mencionarán:

Figura 2. Lugar específico de acción de cada antioxidante (Fardy Dis Child 1995;73:F112117)

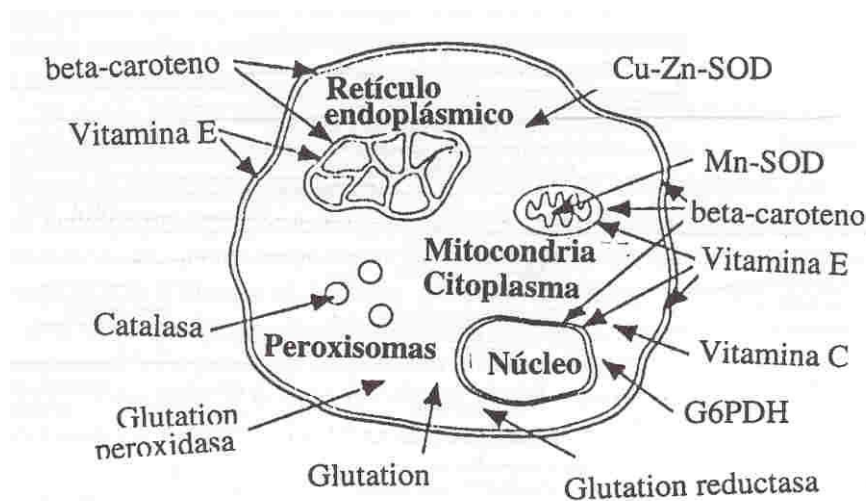


Tabla III. Antioxidantes naturales y sintéticos de uso terapéutico (Maxwell).

Antioxidante	Comentario
<i>Enzimas antioxidantes</i>	
Superóxido dismutasa	Elimina superóxido. Intracelular
Catalasa	Elimina H ₂ O ₂ . Haem. Intracelular
Glutation peroxidasa	Elimina peróxidos. Intracelular. Contiene selenio. Previene formación hidroxil. Regenera ascorbato y glutation NADPH. Detoxifica xenobióticos.
<i>Antioxidantes preventivos</i>	
Transferrina	Transporte de hierro, saturación 20-30%. Lactoferrina, similar en la leche.
Ceruloplasmina	Transporta 90% del cobre plasmático. Actividad ferroxidasa, une hierro a transferrina.
Albúmina	Débil unión de cobre. No daño por RL (alta concentración y turnover). Aporte fundamental de grupos thiol.

Tabla IV. Antioxidantes naturales y sintéticos de uso terapéutico (Maxwell).

<i>Antioxidantes por retirada</i>	
Ácido ascórbico	Hidrosoluble, inhibe la lipoperoxidación Regenera la vitamina e. GSH regenera dihidroascorbato celular.
Ácido úrico	Catabolito hidrosoluble de las purinas.
Bilirrubina	Previene la peroxidación de los Ácidos Grasos unidos a la albúmina.
Thioles	Muy abundantes: albúmina y proteínas del plasma. Escasa GSH extracelular (función intracelular). GSH regenerado por otros thioles (NAC).
Tocoferol	Liposoluble (lipoproteínas y membrana). Tocoferil regenerado por el ascorbato.,
η-caroteno	Precursor del retinol. Sinergia con tocoferol.
Ubiquinol-10	Forma reducida coenzima Q ₁₀ en lipoproteína. Liposoluble. Regenera tocoferil.
Flavonoides	Polifenoles en frutas, vegetales, té y vino.
<i>Incrementan la actividad de las enzimas antioxidantes</i>	
Superóxido dismutasa	Recombinante y/o natural. Conjugada a albúmina o PEG. A dosis farmacológicas disminuye la unión de neutrófilos a epitelio.
Catalasa	Natural o encapsulada (liposomas o PEG)
Glutation peroxidasa	Actividad aumentada por el Selenio. Ebselen, la mimetiza.
<i>Antioxidantes preventivos</i>	
Desferroxiamina	Quelante del hierro, previene frente a RL ferropendientes.

Tabla V. Antioxidantes naturales y sintéticos (Maxwell)

<i>Antioxidantes por retirada de RL</i>	
Probucof	Reduce la oxidación de lipoproteínas
Salicilatos	Antiinflamatorios, cortan reacción de cadena de RL
21-aminoesteroides	Potente inhibición de peroxidación ferrodpendiente
Manitol	Eliminación de radicales hidroxil
Dimetilsulfósido	Eliminación de radicales hidroxil
Dimetilurea	Eliminación de radicales hidroxil
Otros	Múltiples sustancias. ¿Escasa concentración in vivo?
<i>Inhibidores de la xantinaoxidasa</i>	
Alopurinol, oxipurinol	Inhibición de la xantinaoxidasa + actividad antioxidante
<i>Inhibidores de neutrófilos y macrófagos</i>	
De NADPH oxidasa	Inh. Superóxidos: adenosina, AINEs, calcio antagonistas
Suero antineutrófilos	Destrucción de neutrófilos circulantes
Agentes antiadhesión	Ac monoclonales frente CD11/CD18 Antagonistas de la act. plaquetaria

4.1 Cadena de transporte de electrones mitocondriales

En condiciones normales es ésta la mayor fuente formadora de radicales libres, debido a la formación de radical hidroxilo secundaria a la transformación del anión superóxido a peróxido de hidrógeno, que posteriormente se transforma en el citado radical hidroxilo mediante la reacción de Fenton o de Haber-Weiss (Figura 3 y 4) ⁽³⁹⁾. Esta reacción ocurre normalmente con el 5-10% ⁽⁴⁰⁾ del total de oxígeno que llega a la mitocondria (la gran mayoría se metaboliza a agua), con lo que cualquier situación que provoque un aumento del consumo de oxígeno llevará aparejada de forma subsecuente

una mayor formación de radical superóxido. Esto puede ocurrir fundamentalmente en dos situaciones: cuando la concentración o el consumo de oxígeno aumenta, por ejemplo durante la realización de una actividad física ^(41,42), y en casos en que la cadena mitocondrial de transporte de electrones se encuentra completamente reducida, como ocurre en los períodos de isquemia y reperfusión ^(43,44).

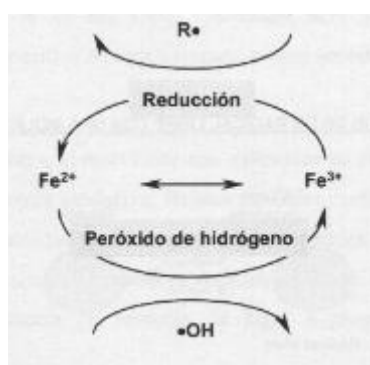


Figura 3. Reacción de Fenton, en la que se muestra la generación de radicales hidroxilo mediante una reacción catalizada por metales de transición, en presencia de peróxido de hidrógeno y reductores como el ácido ascórbico.

4.2 Sistema xantino-oxidasa

Es ésta la enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico. En condiciones normales se encuentra en la forma xantina deshidrogenasa (que utiliza el NAD^+ como aceptador de electrones), pero en determinadas situaciones patológicas se produce un aumento de la conversión de la enzima a xantina oxidasa (debido al incremento del Ca^{2+} intracelular y a la activación de determinadas enzimas proteasas, que al no utilizar NAD^+ promueve la formación de anion superóxido (Figura 5) ^(45,46).

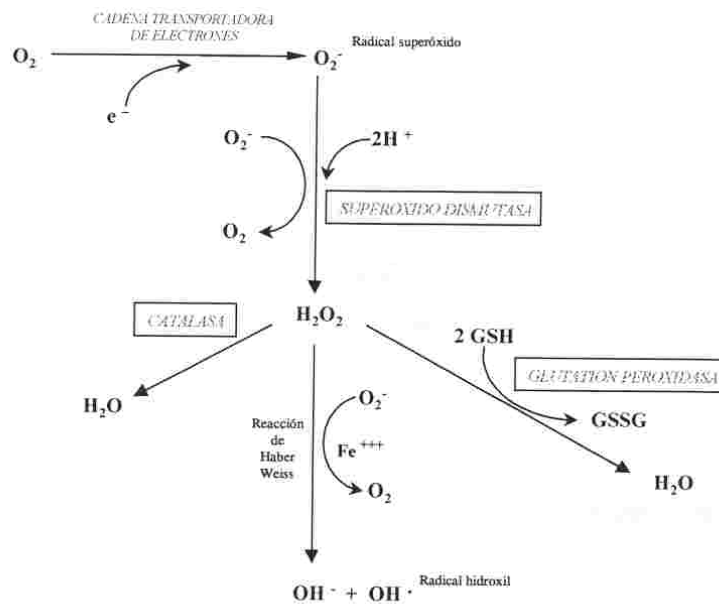


Figura 4. Producción de radicales libres oxigenicos en la cadena de transporte de electrones mitocondriales.

Esta alteración se ha descrito en procesos de isquemia/reperfusión de oxígeno ^(47,48), en el síndrome de distrés respiratorio del adulto ⁽⁴⁹⁾, en quemaduras ⁽⁵⁰⁾ y en el shock hemorrágico o traumático ⁽⁵¹⁾.

4.3 Metabolismo del ácido araquidónico

La formación de prostaglandinas y leucotrienos a partir del ácido araquidónico (C20:4n6), del que es el precursor primordial, puede ser fuente de producción de radicales libres, fundamentalmente en el endotelio vascular. Vía ciclooxigenasa se pueden generar radicales superóxido ⁽⁵²⁾; vía lipooxigenasa parece haber una producción de oxígeno singlete ⁽⁵³⁾. Por ambas vías se forman, además, peróxidos intermedios que junto a los radicales libres incrementan el daño en situaciones patológicas ⁽⁵⁴⁾.

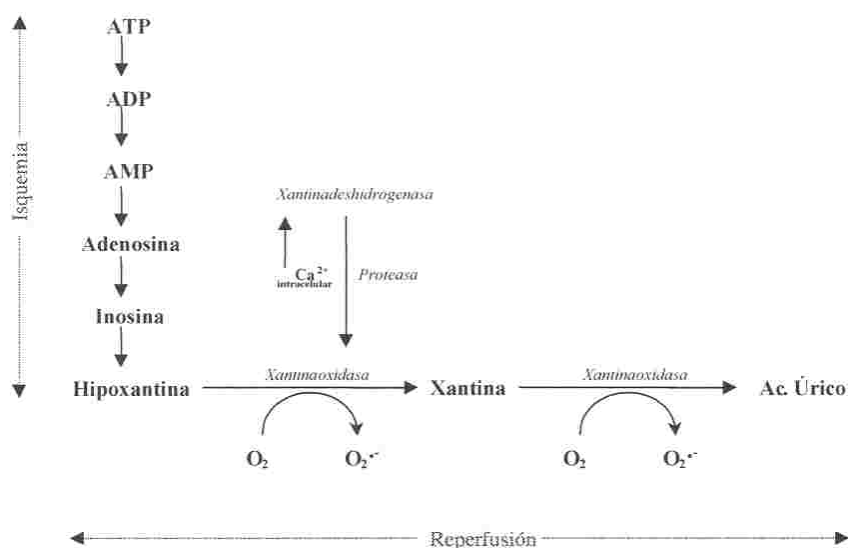


Figura 5. Síntesis del anión superóxido por la xantina oxidasa en situaciones de isquemia/reperfusión.

4.4 Producción por células fagocíticas

Las células involucradas en la actividad fagocítica generan radicales libres, entre los que destaca el radical superóxido, con funciones bactericidas. El citado radical se produce por la síntesis de NADPH a partir de hexosas monofosfato, en el contexto de la hiperutilización de oxígeno durante la actividad fagocitaria ^(55,56). A partir del anión $O_2^{\bullet-}$ se generan H_2O_2 y ácido hipocloroso, que a su vez oxida los grupos sulfhidrilo ^(44 21). También se produce óxido nítrico durante la fagocitosis, cuya reacción con el $O_2^{\bullet-}$ da lugar a la formación de $OH\cdot$. El daño motivado por los radicales libres sobre las membranas celulares durante la fagocitosis se multiplica por la acción concomitante del aumento en la producción de ácido araquidónico en dicho proceso.

4.5 Antineoplásicos (adriamicina y daunomicina)

La adriamicina desempeña un papel importante para el tratamiento de carcinomas, como el de mama, pulmón, ovario y tiroides, así como el tratamiento de determinados sarcomas. Su metabolito principal es el doxorubicinol, con actividad antitumoral también. La daunomicina se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas agudas ⁽⁵⁷⁾. La actividad fundamental de los antitumorales se debe fundamentalmente por su unión al DNA, intercalándose entre los pares de bases (Figura 6), siendo activos a través de todo el ciclo celular, aunque la reacción más afecta es el inicio de la replicación del DNA. Los antitumorales también pueden actuar directamente sobre las membranas celulares y afectar su función. Se postula que la reductasa P450 pueda convertir la adriamicina en un radical libre concretamente al anión $O_2^{\cdot-}$ ⁽⁵⁸⁾. La adriamicina, además, cataliza la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno. La doxorubicina, al reducirse, posibilita la producción de anión $O_2^{\cdot-}$ altamente reactivo.

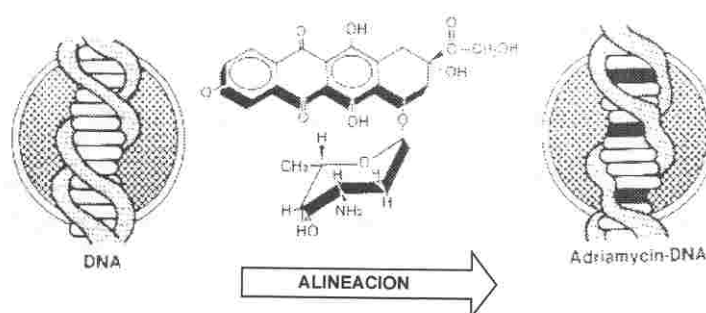


Figura 6. Intercalación de la adriamicina en el DNA.

4.6 Metales iónicos

Se conoce la participación de determinados metales de transición, fundamentalmente el cobre y el hierro, en la formación de radicales libres de alta reactividad a partir de otros, como el anión $O_2^{\cdot-}$ y el $OH\cdot$ ^(59,60). El hierro en su forma ferrosa participa en la generación de radical hidroxilo mediante la clásica reacción de Fenton:



Esta reacción se estimula en presencia de agentes reductores con capacidad de transformar el hierro ferroso en férrico, como el ascorbato y el anión superóxido. El Cobre es un metal iónico del que se sabe posee una mayor capacidad en la formación de especies reactivas del oxígeno que el hierro, ocasionando por consiguiente un mayor daño a las bases de ADN ⁽⁶¹⁾. El organismo posee mecanismos de transporte y almacenamiento de estos iones para evitar, entre otras cosas, el daño que pueden producir en forma de aumento de producción de radicales libres. Sin embargo, situaciones de estrés oxidativo pueden liberar los iones metálicos desde las proteínas que las contienen. Así, en situaciones de aumento del anión superóxido se moviliza el hierro desde la ferritina. En otras ocasiones es el peróxido de hidrógeno el que libera dicho metal a partir del ataque a grupos Hemo ⁽⁶²⁾.

4.7 Sistema citocromo P450

Se trata de un sistema capaz de reducir sustancias, con la consiguiente formación de radicales libres, mediante un proceso monovalente. Son numerosos los trabajos que han mostrado la implicación de este sistema en la generación de radicales libres. Así, Ryrfedt y cols. demostraron cómo en monocitos tipo II alveolares la reducción del *paraquat* daba lugar a la formación de un radical catiónico que, mediante reacción con el oxígeno molecular producía O_2^{\bullet} ⁽⁶³⁾. Otros estudios demuestran un incremento de la actividad del Citocromo P450 en células tumorales, así como niveles reducidos del mismo en líneas de células resistentes a la mitomicina y la adriamicina ^(64,65).

4.8 Contaminantes atmosféricos y radiaciones ionizantes

El medio ambiente que nos rodea motiva la exposición a múltiples radicales libres derivados de la polución o de la luz solar y otras radiaciones. Así, en el aire podemos encontrar sustancias como el dióxido de nitrógeno, el ozono y el óxido nítrico. El humo del tabaco presenta, a su vez, elevadas concentraciones de óxido nítrico, radicales peroxilo y radicales centrados en el carbono, entre otros, por lo que supone una fuente importante de producción de radicales libres, cuyo efecto lesivo se ve aumentado por el importante acúmulo de hierro que existe en los pulmones de los sujetos fumadores. También se ha observado una potenciación de los efectos de estas sustancias por la acumulación de macrófagos en el aparato respiratorio ⁽⁶³⁾. Por otro lado, tanto las radiaciones ionizantes como la luz solar son capaces de activar un gran número de átomos y moléculas, entre ellas el oxígeno, promoviendo la producción de

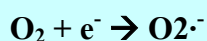
tripletes excitados mediante dicha excitación a través del cambio de órbita de los electrones ⁽⁶⁶⁾.

5. TIPOS DE RADICALES LIBRES

Entre los radicales libres, destacan por su importancia los derivados del oxígeno, tanto por su abundancia como por su lesividad. Se agrupan genéricamente bajo el término “especies reactivas del oxígeno”, contribuyendo a la denominada “toxicidad del oxígeno”. Destacan el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el radical hidroxilo ($OH\cdot$). Como ya se ha comentado anteriormente, las radicales libres se encuentran en un continuo proceso de formación y transformación, tanto de modo fisiológico como de forma accidental. Es por ello evidente la necesidad de la existencia en los organismos vivos de sistemas fisiológicos de defensa antioxidante y de reparación del daño producido por los radicales libres ⁽⁶⁷⁾.

5.1 Radical superóxido ($O_2\cdot^-$)

Se produce como consecuencia de una reducción monovalente o monoelectrónica del oxígeno molecular:



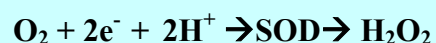
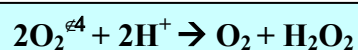
Aunque se trata de una especie menos reactiva que otros radicales, participa en numerosos procesos citotóxicos ⁽⁶⁸⁾ a través de un mecanismo indirecto, esto es, sirviendo como fuente para la producción de H_2O_2 u otros radicales libres y como reductor de iones metálicos de transición ⁽²⁵⁾.

La fuente principal de producción de este radical libre es, como ya se ha citado con anterioridad, la cadena mitocondrial de transporte de electrones ⁽⁴⁰⁾. Otros locus productores son las reacciones catalizadas por la xantino-oxidasa y la aldehído oxidasa, la citocromo P450 a nivel del retículo endoplasmático hepático, y la autooxidación de moléculas como catecolaminas, ascorbato, tioles, hidroquinonas, hemoproteínas, etc ⁽⁴³⁾.

A pH fisiológico menos del 1% del superóxido se encuentra en su forma protonada ⁽²⁵⁾, esto es en forma de radical perhidroxilo (HO₂·), la forma más reactiva y cuya tendencia “in vivo” es reaccionar con lipoperóxidos formados, lo que da lugar a radicales peroxilo ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo a pH ácidos el anión superóxido podría protonarse en mayor tasa.

5.2 Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)

El H₂O₂ es un metabolito del oxígeno intracelular. Su formación se basa en la dismutación del anión superóxido, catalizada por la superóxido dismutasa (SOD) o directamente, por reducción bivalente del oxígeno:



Su actividad química, al igual que la del anión superóxido, es limitada. Aunque en sentido estricto no es un radical libre, ya que no presenta electrones desapareados, su capacidad de atravesar membranas biológicas y el hecho de poder generar radicales hidroxilo hacen que se consideren como tal ⁽⁷⁰⁾. De hecho, su acción citotóxica fundamental es ejercida no de forma directa sino a través de sustancias con mayor

reactividad producida a partir del peróxido de hidrógeno y otro agente reductor o un ión metálico como el hierro en su forma ferrosa ⁽⁷¹⁾.

En condiciones normales las mitocondrias constituyen la principal fuente de producción de H₂O₂. Cuando se produce un aumento de la presencia de oxígeno, como ocurre en casos de hiperoxia, la producción del radical H₂O₂ aumenta ⁽⁷⁰⁾. Los peroxisomas y el citosol celular constituyen, respectivamente, el segundo y tercer centro de producción más frecuentes de esta especie reactiva del oxígeno ⁽⁴⁰⁾.

5.3 Radical hidroxilo (OH·)

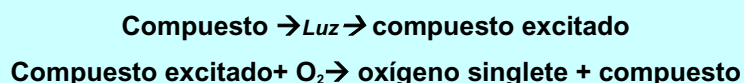
Se trata del radical más reactivo de entre todos aquéllos derivados del oxígeno, siendo capaz de reaccionar de modo directo con cualquier sustancia o molécula cercana. Su principal fuente de producción la constituye la descomposición del peróxido de hidrógeno en presencia de metales de transición, fundamentalmente hierro y cobre, como ya se ha comentado previamente. De forma genérica se citan las siguientes vías de síntesis de OH·: a) Fisión del agua provocada por exposición a radiaciones ionizantes; b) Reacción de Fenton (ya expuesta en el apartado anterior); c) Fotones del peróxido de hidrógeno; d) interacción radical-peróxidos orgánicos; d) reducción del ozono por transferencia electrónica.

Al radical hidroxilo se le considera uno de los principales iniciadores de la peroxidación lipídica ⁽⁷²⁾, de la que se hablará con posterioridad.

5.4 Oxígeno singlete (¹O₂)

Su producción se basa en la absorción de energía por parte de un átomo de oxígeno que motiva un cambio en la disposición de los electrones por alteración de la

orientación de uno de sus espines. En la Naturaleza, esto suele acontecer fundamentalmente cuando determinadas sustancias reciben energía lumínica en presencia de oxígeno ⁽²⁹⁾.



Compuestos con esta capacidad de fotosensibilidad y formación de oxígeno singlete son los colorantes, ciertas drogas como las tetraciclinas y sustancias presentes en el cuerpo humano como la bilirrubina, las riboflavinas y las porfirinas ⁽²⁹⁾. Otras vías de producción menos frecuentes son la interacción del ozono con ciertas moléculas y la interacción entre peróxidos ⁽⁷³⁾.

La capacidad lesiva de esta especie radica en la reacción directa con macromoléculas como los ácidos grasos ^(29,74), lo que motiva su inclusión en el grupo de los radicales libres, si bien no se trate de uno de ellos *sensu stricto*.

6. INTERACCIONES ENTRE RADICALES LIBRES Y DISTINTOS TIPOS DE COMPUESTOS

6.1 Hidratos de carbono

La importancia de la interacción entre los derivados oxigénicos y los azúcares radica no solo a nivel bioquímico, sino a nivel patológico, ya que se ha relacionado esta

interrelación con patologías como la Diabetes Mellitus ⁽⁷⁵⁾ o a algunos de los daños causados por el humo del tabaco, así como a patologías en las que se produce un aumento de la concentración de ácido hialurónico, como algunas enfermedades reumatoideas y las cataratas ⁽³⁰⁾. Con respecto a la diabetes, se ha observado cómo gran parte de los daños estructurales y su consiguiente sintomatología puede relacionarse con la interacción entre hidratos de carbono, proteínas y radicales libres. Azúcares como el manitol y la glucosa reaccionan rápidamente con el radical hidroxilo, generándose una reacción en cadena de nuevos radicales mediante procesos de estrés oxidativo, siendo imprescindible la presencia para el desarrollo de este proceso de metales de transición (cobre o hierro) con fines catalizadores ⁽³⁰⁾.

El papel de los radicales libres en procesos de daño articular viene dado por la degradación del ácido hialurónico bajo la acción de radicales libres ⁽⁷⁶⁾.

En condiciones normales los monosacáridos, en presencia de metales de transición, son capaces de reducir el oxígeno molecular, autooxidándose y formando cetoaldehidos y radicales como el $O_2^{\bullet-}$ ^(77,78). La glucosa, por su parte, puede unirse a proteínas en los grupos amino terminales, iniciando la glicación de las proteínas ⁽⁷⁹⁾ según la reacción de Maillard:

**Proteína + glucosa → Bases de Schiff → Productos de Amadori →
Doxigluconosa → Productos Maillard (productos de gluconación avanzada).**

Se trata de productos altamente reactivos, que trastocan la estructura espacial de las proteínas en presencia de altas concentraciones de glucosa.

6.2 DNA

Entre las consecuencias del estrés oxidativo sobre el DNA se conoce un aumento del número de mutaciones, entrecruzamientos, roturas en las cromátides o pérdida de fragmentos cromosómicos⁽⁸⁰⁾. Patologías como la anemia de Fanconi, la esclerodermia, diversos tipos de cáncer la hipertensión arterial o los procesos de envejecimiento son en parte consecuencia de esta interacción.

En situaciones con un alto nivel de estrés oxidativo son más frecuentes las alteraciones en el DNA del tipo fragmentación y modificaciones oxidativas en las bases púricas y pirimídicas que conforman el DNA. Los radicales libres de oxígeno, y en particular el hidroxilo, presentan una gran afinidad para la fijación a estas bases, con la consiguiente alteración de la estructura del DNA, apareciendo bases oxidadas e hidroxiladas del DNA en orina, fundamentalmente timina⁽⁸⁰⁾

La interacción de los radicales libres del oxígeno con el DNA se puede producir de manera directa (ej. Radical hidroxilo) o indirecta (ej. H_2O_2 , $O_2^{\cdot -}$) en presencia de metales de transición y con la posterior formación de radicales hidroxilo. A este respecto cabe señalar la especial toxicidad del radical H_2O_2 , por su capacidad de atravesar membranas y producir radicales hidroxilo^(81,82). Entre los daños producidos por los radicales libres de manera indirecta cabe citar el mediado por las endonucleasas calcio-dependientes⁽⁸⁰⁾.

La lesión producida por los radicales libres en el DNA mitocondrial se ha relacionado de manera llamativa con los procesos de envejecimiento⁽⁸³⁾. En palabras de Miquel, “el daño del DNA nuclear produciría cáncer, y el de las mitocondrias, envejecimiento”⁽⁸⁴⁾.

6.3 Proteínas

El resultado de la interacción de los radicales libres con los aminoácidos protéicos es la generación de cambios en la estructura de las proteínas, pérdida de su capacidad funcional y entrecruzamientos catalíticos ⁽⁵⁶⁾.

En general se puede catalogar en dos tipos el daño de los radicales sobre las proteínas: a) ataques difusos, que originan modificaciones generalizadas, y b) ataques selectivos, que dan lugar a modificaciones en puntos concretos de la proteína. Entre los primeros se encuentran las lesiones que se aprecian tras exposiciones a radiaciones ionizantes, ozono o las secundarias a la cadena de propagación de radicales libres, entre las que destaca la lipoperoxidación y la producción de entrecruzamiento catalítico por parte del malondialdehído ⁽⁸⁵⁾. Se producen alteraciones en diversas regiones de la proteína, lo conlleva modificaciones en su estructura, agregaciones intra e intercatenarias y fragmentación proteica. Las modificaciones específicas se caracterizan por su gran selectividad. Los aminoácidos más frecuentemente atacados son la histidina, la prolina, la lisina y la arginina ⁽⁴¹⁾.

Los citados daños en las proteínas conllevan alteraciones en las estructuras de las que éstas forman parte, por lo que se producen anomalías en la permeabilidad celular, daños en el citoesqueleto o roturas de los ácidos nucleicos por alteración de la bomba ATP-asa dependiente.

6.4 Lípidos

6.4.1 Introducción y mecanismos de la peroxidación lipídica

La Lipoperoxidación ha sido implicada en multitud de procesos patológicos, siendo, en palabras de Halliwell y Chirico, “la más clara evidencia de que los radicales libres están involucrados en muchas enfermedades humanas” ⁽²⁹⁾.

La peroxidación lipídica se puede resumir como un daño oxidativo de ácidos grasos poliinsaturados producido mediante un proceso autocatalítico incontrolable. Representa una forma de producción de daños tisulares y celulares habitualmente iniciada por especies reactivas del oxígeno, formándose una cascada de reacciones y producción de radicales libres con la formación de peróxidos orgánicos y otros productos a partir de ácidos grasos insaturados ⁽⁸⁶⁾.

Los ácidos grasos más susceptibles de sufrir este proceso son los que presentan mayor número de dobles enlaces, como el araquidónico (C₂₀:4n6), el docosahexaenoico (C₂₂:6n3) y el linoleico (C₁₈:2n6). El producto final de la peroxidación lipídica (Tabla VI) es la formación de hidroperóxidos de ácidos grasos y metabolitos derivados, algunos de ellos altamente tóxicos, como los aldehídos malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal. Se forman también dihidrocarburos como el pentano o el etano, cuya eliminación por la respiración los hace útiles como marcadores del proceso ⁽⁸⁷⁾.

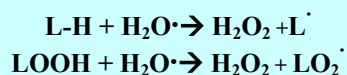
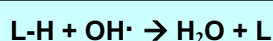
Tabla VI: Cuadro de alguno de los productos secundarios de la peroxidación de los lípidos.

n-Alcanales	2-Alquenes	4-Hidroxi-alquenes	Otros
Propanal	Acroleína	4-Hidroxinonenal	Malondialdehído
Butanal	Pental	4-Hidroxiheptenal	2,4-Heptadienal
Pental	Hexenal	4-Hidroxi-2,5-hexenal	2,4-Decadienal
Hexanal	Octenal	4,5-Dihidrodecenal	5-Hidroxiocetanal
Nonanal	Nonenal		Butanona

Se considera un hecho probado el papel que en daño tisular juega la lipoperoxidación. El proceso de lipoperoxidación puede dividirse esquemáticamente en tres fases: iniciación, propagación y terminación.

A) Iniciación

Se inicia con el ataque de radicales libres a los ácidos grasos, con la consiguiente sustracción de un átomo de hidrógeno de un metilo de la cadena de aquéllos, lo que origina un radical lipídico centrado en el carbono ^(25,,29). Entre los radicales libres que originan estos procesos destacan el radical hidroxilo y la forma protonada del anión superóxido ⁽⁶⁹⁾:



Los procesos con hierro se consideran los verdaderos iniciadores de la peroxidación lipídica, porque la mayoría de estudios coinciden en señalar la participación de metales iónicos de transición en la génesis de este proceso. Los hidroperóxidos lipídicos son generalmente considerados como productos primarios de la peroxidación lipídica.

B) Propagación

También denominada iniciación secundaria, es la activación de la peroxidación lipídica por un radical lipídico. En esta fase se produce un acúmulo de peróxidos lipídicos ⁽²⁵⁾. Se trata de una cadena de reacciones autocatalíticas con suficiente potencial como para consumir todos los PUFAs preexistentes en el lugar del proceso ⁽³⁰⁾.

Los productos derivados de esta fase son muy variados, como consecuencia de los distintos isómeros que se pueden originar ⁽⁸⁸⁾. Los peróxidos lipídicos son altamente inestables en presencia de metales de transición, cuya presencia rompe estos compuestos, generando radicales libres que a su vez inician nuevas cadenas de lipoperoxidación.

La importancia de la ruptura de los hidroperóxidos lipídicos radica en dos conceptos: por un lado, por la generación de radicales que propagan y multiplican esta reacción; de otra parte, por generar productos no radicales que sin embargo presentan en muchos casos (ej. aldehidos) actividad biológica.

C) Reacciones de terminación

La finalidad de esta fase es la formación de productos no radicales, lo que se consigue, en caso de condiciones favorables mediante la interacción radical-radical.



Conviene recordar, llegados a este punto, la formación de oxígeno singlete a partir de la interacción de radicales peroxilo ⁽⁸⁹⁾.

6.4.2 Alteraciones derivadas de la lipoperoxidación

Como ya se ha citado anteriormente la peroxidación lipídica es un proceso de alta capacidad destructiva, derivada de dos aspectos: el daño directo a las células (por ataque directo a las membranas), y el indirecto (por liberación de productos reactivos) ⁽⁸⁹⁾.

El *daño directo* está determinado por la afectación de las propiedades biofísicas de las membranas tras la lipoperoxidación, puesto que las moléculas grasas que las sustituyen son la diana de este proceso. Se produce un descenso en la fluidez de la membrana, como cambios en sus propiedades y disminución de su resistencia eléctrica. Con ello, se alteran las funciones de la membrana, entre ellas la principal, la de barrera (90).

Los *efectos indirectos* se deben a la formación de compuestos, fundamentalmente productos carbonilos de la peroxidación, con actividad biológica definida y que pueden difundir fuera del sitio de producción.

7. MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Los seres vivos disponen, como ya ha sido expuesto con anterioridad, de unos complejos sistemas que tienen como misión la minimización del daño producido por el estrés oxidativo, con el objetivo fundamental de mantener el llamado “equilibrio oxidativo”. Los mecanismos antioxidantes conforman un complejo primario de defensa, compuesto fundamentalmente por la catalasa, la superóxido dismutasa, y las enzimas del ciclo redox del glutatión (GSX, GR, G6PDH) y un complejo secundario, en el que se integran sustancias de diversas características morfoquímicas (37,91). Los diferentes tejidos y órganos de los seres vivos presentan una sensibilidad también diferente a la acción de los radicales libres, en parte debido a la gran variedad de elementos con capacidad antioxidante y en parte a la diferente concentración de los mismos en las distintas estructuras (30).

De forma esquemática, los mecanismos antioxidantes pueden catalogarse en enzimáticas (destacando entre ellas las que componen el complejo primario

antioxidante) y no enzimáticas. A continuación se resumen algunas de las características fundamentales de algunos de estos elementos.

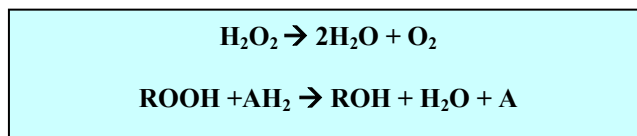
7.1 Mecanismos enzimáticos

7.1.1 Catalasa

De distribución muy amplia, se trata de una enzima ferroporfirínica intracelular, cuya localización principal son los peroxisomas (80%) y el citosol de las células ⁽⁹²⁾. La concentración de catalasa varía, pues, en las diferentes estructuras celulares, y entre los diferentes tejidos del organismo, siendo su concentración plasmática baja ⁽⁹³⁾, en tanto que abunda y es muy activa tanto en hígado como a nivel eritrocitario ⁽⁹²⁾. Por otro lado, existen diferencias significativas en la actividad catalasa eritrocitaria entre las distintas etapas del ser humano, en la edad pediátrica y en la vejez. Además, se han detectado diferencias de actividad catalasa entre sexos, con una mayor actividad en mujeres en mayores de 70 años de edad, lo que podría ayudar a explicar la mayor longevidad en este sexo ⁽⁹⁴⁾. La actividad catalasa en plasma es significativamente mayor, según datos de Georgeson et al ⁽²³⁾ en recién nacidos a término, así como en aquellos neonatos nacidos mediante parto eutócico, frente a los nacidos por cesárea y los prematuros. Estudios in vitro realizados para valorar la actividad catalasa en la leche materna tanto de madres con hijos prematuros como de madres con hijos nacidos a término no reflejan diferencias entre ambos grupos, y sí una mayor protección antioxidante que la ofrecida por la leche de fórmula ⁽⁹⁵⁾.

La función de la catalasa es doble: por un lado cataliza la descomposición de peróxidos de hidrógeno en agua y oxígeno, en tanto que también ejerce una función

peroxídica, produciendo la oxidación de donadores de hidrógeno como el metano, los fenoles o el etanol con consumo de peróxidos como el H_2O_2 ⁽⁹⁶⁾.

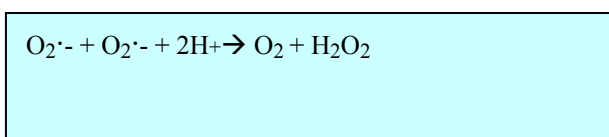


El predominio de la reacción catalítica o peroxídica depende tanto de la concentración de peróxido de hidrógeno en el sistema como de la concentración de donadores de hidrógeno. La descomposición de H_2O_2 por parte de la catalasa es bastante rápida, sin embargo, su afinidad por el mismo es baja, por lo que se requieren altas concentraciones para su descomposición ⁽⁹⁷⁾.

El papel antioxidante de la catalasa es fundamental, considerándose el antioxidante celular más importante cuando se libera de las células necrosadas, limitando el daño causado por los radicales libres ⁽³⁰⁾.

7.1.2 Superóxido dismutasa (SOD)

Se trata de un conjunto de metaloenzimas, cuya característica funcional fundamental es la aceleración de dismutación espontánea del radical superóxido hacia peróxido de hidrógeno y oxígeno.

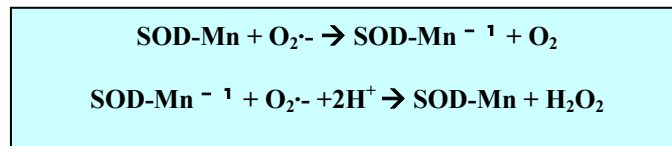


Se distinguen tres grandes familias de SOD: dos de ellas son de localización intracelular, las *SOD cobre/zinc dependientes*, o citoplasmáticas, y las *SOD manganeso*

dependientes o mitocondriales, en tanto que la *Esc-SOD* es de localización extracelular. La distribución de la SOD es muy amplia a nivel tisular, con excepción de la Mn-SOD, que no se localiza a nivel eritrocitario; todas ellas ejercen un importante papel en el control de los niveles de radical superóxido a nivel celular ⁽⁹⁷⁾.

El gen de las Cu. Zn SOD se localiza a nivel del cromosoma 21 en seres humanos. El de la Mn-SOD está en el cromosoma 6, en tanto que las SOD extracelulares tienen su gen radicado en el cromosoma 4 ⁽⁹⁷⁾.

El mecanismo general de la actuación de las SOD, ya expuesto, se resume en la siguiente ecuación:



La actividad SOD a nivel eritrocitario, según lo aportado por Ripalda et al ⁽⁹⁸⁾, no experimenta variaciones estadísticamente significativas al ser comparada entre pretérminos, recién nacidos a término y adultos. En el período neonatal, su actividad puede verse influenciada por factores como la anoxia fetal, la acidosis respiratoria y la acidosis metabólica ⁽⁹⁹⁾. Otros trabajos refieren una menor actividad tanto de la SOD como de la catalasa a nivel hemático tanto en prematuros como en recién nacidos con hipoxia crónica ⁽¹⁰⁰⁾. La administración exógena de SOD ha sido testada en diversos estudios para prevenir la aparición de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro. La eficacia de uso de SOD en la prevención de dicho proceso, no ha sido suficientemente probada hasta el momento según los estudios publicados, aunque sí

puede al menos afirmarse su buena tolerancia y la ausencia de efectos secundarios adversos serios ⁽¹⁰¹⁾.

7.1.3 Glutation peroxidasa

Se trata de la enzima fundamental para la inactivación del peróxido de hidrógeno y de otros hidroperóxidos de cadena larga, catalizando la reacción de hidroperóxidos con glutatión reducido (GSH), dando lugar a la formación de glutatión disulfuro oxidado (GSSG) y el producto de reducción, a hidroperóxidos.



En situaciones de estrés oxidativo la actividad peroxidasa la realizan las glutatión transferasas, con aumento de la actividad peroxidasa y disminución de la actividad transferasa ^(102,103). En neonatos con shock séptico se ha comprobado que existe un aumento significativo en la actividad GPX sérica, frente a los recién nacidos sin esta patología, secundario probablemente a una contrarregulación frente al aumento de especies oxigénicas que se produce en esta patología. Sin embargo, este aumento de actividad GPX y otras enzimas antioxidantes no se traduce en una mayor protección frente al daño celular ⁽¹⁰⁴⁾.

7.1.4 Glutation reductasa

La glutatión reductasa (GR) es la encargada de la reducción de NADPH dependiente del glutatión disulfato oxidado (GSSG), jugando, pues, un papel esencial en el mantenimiento de los niveles de glutatión reducido (GSH) (Figura 7).

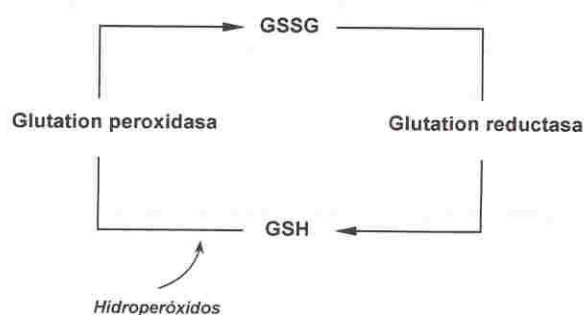


Figura 7. Esquema de actuación de la actividad enzimática de la glutatión reductasa

El GSH, como sabemos, juega un papel importante en los fenómenos de óxido-reducción, aunque también actúan en otras funciones celulares ⁽¹⁰⁵⁾. Por otro lado, ya se ha citado la función del GSH como sustrato donador de hidrógeno en la actividad de la enzima glutatión peroxidasa ⁽¹⁰⁶⁾. La actividad de la GSH permite, pues, mantener un elevado índice GSH/GSSG, necesario para la detoxificación de peróxido de hidrógeno, entre otros.

7.2 Mecanismos no enzimáticos

7.2.1 Vitamina E (α -tocoferol)

Se trata de un compuesto constituido por un núcleo hidroxicromona al que se une una cadena de fitilo. Se conocen al menos 8 formas isoméricas, que se pueden agrupar en dos grupos: cuatro con una cadena saturada de fitilo y cuatro con una cadena de fitilo con dobles enlaces en las posiciones 3', 7', y 11'. Las diferencias entre las formas isoméricas de cada grupo radican en la posición de los grupos metilo en el anillo.

Se considera el antioxidante natural más efectivo ⁽¹⁰⁷⁾, cuya función se ha demostrado tanto “in vivo” como “in vitro” ⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾. Destaca su capacidad para la eliminación de oxígeno singlete, entre otros radicales del O₂ ⁽¹¹¹⁾.

Es bien conocida su interacción en la fase de propagación de la reacción de peroxidación, eliminando, al parecer, el radical lipídico peroxilo, con lo que impide la formación de nuevos radicales libres ⁽¹¹⁰⁾. Hasta el 90% de los radicales peroxilo son inactivados de esta manera ⁽¹¹²⁾. Su acción sobre este radical y otros, preserva la integridad estructural y funcional de la célula y sus organelas ⁽¹¹³⁾.

7.2.2 Coenzima Q₁₀ (ubiquinona) (Figura 8)

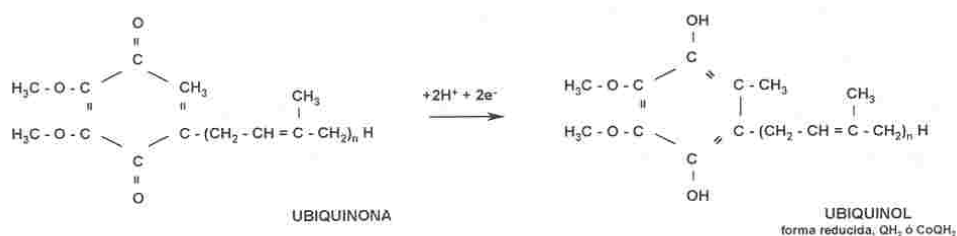


Figura 8. Ubiquinona o coenzima Q10

Molécula de gran ubicuidad (de ahí su nombre), su función principal es la de ejercer como transportador móvil en la cadena mitocondrial de transporte de electrones, transfiriéndolos desde los complejos tipo DH al complejo III. Puede, además, actuar como contrarrestador de radicales libres. Otros mecanismos de acción antioxidante son: inhibición de la síntesis de radicales alquilo y peroxilo, mediante reducción directa de especies perferrilo (Figura 9); interacción directa con anión superóxido y con radicales alquilo y peroxilo, mediante la donación de átomos de hidrógeno ^(41,114). También ha sido demostrada la relación de la ubiquinona con la peroxidación lipídica inducida por estrés, bien exógeno (adriamicina) o endógeno (ejercicio), observándose un aumento de los niveles de este compuesto en las membranas lipídicas ⁽¹¹⁵⁾.

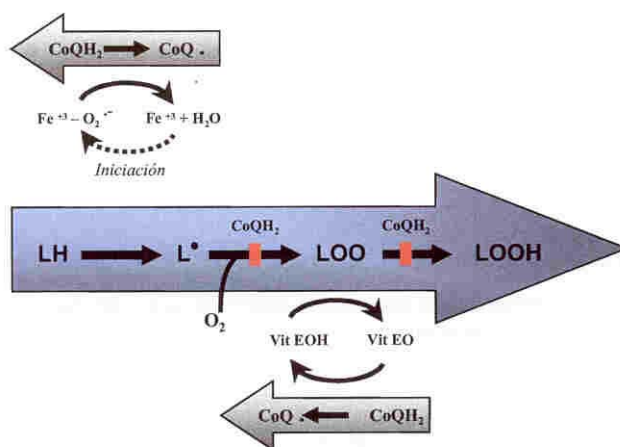


Figura 9. Mecanismos antioxidantes del Co Q.

7.2.3 β -Carotenos

La actividad antioxidante de estos compuestos se basa en su capacidad para reaccionar con determinados radicales libres, como el peróxilo, el hidroxilo, el oxígeno singlete, el anión superóxido, el ácido hipocloroso y otras especies reactivas ⁽¹¹⁶⁾.

Entre los procesos en los que basan su capacidad antioxidante destaca la reducción del daño oxidativo celular inducido por la hipoxantina, la xantino-oxidasa o los polimorfonucleares activados. Son capaces de inhibir la peroxidación lipídica inducida tanto por fuentes enzimáticas de radicales de oxígeno, como el sistema xantino-oxidasa, o el NADPH/citrocromo P450 reductasa ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾, como por fuentes no enzimáticas, como las sales de metales de transición ⁽¹²⁰⁾. La mencionada eficacia en la disminución directa de la lipoperoxidación y la capacidad para modular los niveles endógenos de otros antioxidantes son la base fundamental de la actividad antioxidante de los β -Carotenos ⁽¹²¹⁾.

7.2.4 Ácido ascórbico (vitamina C)

El ácido ascórbico tiene la capacidad de sufrir de forma rápida y consecutiva dos procesos oxidativos monovalentes, con formación de radical semidihidroascorbato como intermediario, compuesto relativamente no reactivo, capaz de interaccionar de forma directa con radicales superóxido, hidroxilo y oxígeno singlete, así como radicales lipídicos y otros centrados en el nitrógeno y el sulfuro ^(122,123). Por otro lado, también es capaz de ejercer su labor antioxidante de manera indirecta, mediante la regeneración del alfa-tocoferol ⁽¹¹³⁾.

7.2.5 Melatonina (aMT) (figura 10)

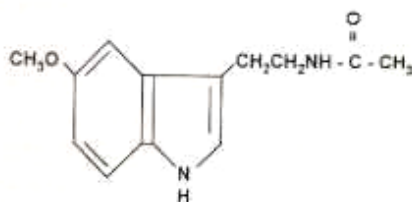


Figura 10: Melatonina.

La 5-metoxi-N-acetil-triptamina o melatonina es una hormona presente en gran cantidad de organismos ontogénicamente muy variados entre sí. Es sintetizada por un gran número de estructuras tisulares ⁽¹²⁴⁾, aunque en mamíferos la principal región productora de melatonina es la glándula pineal ^(125,126). La biosíntesis de la melatonina, y en general, de otros metoxiindoles, viene determinada fundamentalmente por un

impulso nervioso simpático que motiva un ritmo circadiano sincronizado con el ciclo de la luz y que a su vez sufre diversas modificaciones por las hormonas circulantes mediante alteraciones del metabolismo pineal ⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾. Entre las sustancias reguladoras de la producción de aMT destacan entre otras la N-acetil-transferasa, cuya acción reguladora de la secreción de N-acetil serotonina también está documentada ⁽¹³⁰⁾, así como por la Hidroxiindol-O-metiltransferasa, cuya función parece ser fundamentalmente la determinación de la velocidad de síntesis de la aMT, y la MonoAminoOxidasa (MAO) ⁽¹³¹⁾

Sus efectos reguladores de diversas funciones fisiológicas y de inmunomodulación son bien conocidos. Sin embargo, en los últimos años ha adquirido un interés creciente la consideración de la melatonina como una hormona con una importante misión anti-estrés oxidativo, mediante la detoxificación de radicales libres, fundamentalmente radicales hidroxilo ⁽¹²⁷⁾. De hecho Hardeland plantea la posibilidad de que la producción circadiana de aMT se deba a esta función antioxidante ⁽¹³²⁾. La capacidad de eliminación de radicales hidroxilo se debe a su estructura química; concretamente, estriba en el grupo metilo en posición 5 -OH del anillo indol, mientras que el grupo N-acetil ejerce una acción sinérgica ⁽¹²⁴⁾.

Además del radical hidroxilo, se ha mostrado la acción antioxidante de la melatonina frente a otros radicales, concretamente los radicales peróxido ^(133,134) y el singlete de oxígeno. Además actúa de forma sinérgica con otros conocidos antioxidantes, como las vitaminas C y E. Además, se propugna que esta hormona pueda estimular las enzimas antioxidantes SOD ⁽¹³⁵⁾ y glutatión peroxidasa ⁽¹³⁶⁾. La acción de la melatonina resulta facilitada por su capacidad de difusibilidad elevada, debido a su carácter lipofílico, que posibilita que pueda atravesar cualquier barrera morfofisiológica,

incluida la barrera hematoencefálica. La función antioxidante y de protección frente al estrés oxidativo de la melatonina, pues, está siendo puesta de manifiesto en diversos trabajos publicados sobre todo en los últimos años y sobre diferentes patologías, como el editado por Ochoa et al realizado in vitro sobre la protección que confiere frente a la peroxidación lipídica y la rigidez de membrana eritrocitaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ⁽¹³⁷⁾.

7.2.6 Otros antioxidantes

Glutation: Tripéptido formado por cisteína, glicina y glutamina. Modulador de diversos procesos bioquímicos y fisiológicos. *N-acetilcisteína* (NAC) y otras moléculas con puentes suhidrilos (captopril, penicilinas): contribuyen a la síntesis de glutatión. La NAC se emplea como tratamiento para la intoxicación por paracetamol, por su acción antioxidante ⁽⁹³⁾. *Otras*: ceruloplasmina, transferrina, albúmina, haptoglobina, hemopexina, ácido úrico, licopeno, luteína, zeoxantina, vitamina, polifenoles, glucosas, bilirrubina ^(93,138).

7.3 Mecanismos de reparación-minimización del estrés oxidativo

Entre los enzimas cuya misión es la reparación del daño causado en los *ácidos nucleicos* por los radicales libres se encuentran las DNA glicolasas y las endonucleasas ^(25,139). Las peroxidasas, aciltransferasas y lipasas reducen el daño causado a los lípidos ⁽²⁵⁾, mientras que las proteínas dañadas son eliminadas por diversos sistemas proteolíticos. Litarru refiere que los radicales libres formados en un determinado lugar pueden actuar de factores señalizadores para la llegada y formación in situ de mecanismos frente al estrés oxidativo ⁽²⁵⁾.

8. PATOLOGÍA POR RADICALES LIBRES

Son múltiples las patologías en las que se aprecia un aumento de la actividad por radicales libres, algunas de las cuales se recogen en la tabla VII.

8.1 Radicales libres y patología pediátrica

En la edad pediátrica cada vez son más los hallazgos significativos en los que se implica al estrés oxidativo como fuente de daño en mayor o menor grado. De hecho, ya el recién nacido está expuesto a un mayor grado de estrés oxidativo, debido a su inmadurez orgánica y al cambio brusco de concentración de oxígeno, de un medio como el útero, pobre en dicho gas en comparación con el aire ambiente ⁽¹⁴⁰⁾. No obstante, los neonatos a término cuentan con mecanismos de protección más adecuados frente a los efectos de los radicales oxigenados libres que los adultos o los prematuros, debido a un mayor nivel, fundamentalmente a nivel plasmático, de antioxidantes, como la bilirrubina, y a un menor contenido en lípidos oxidables ⁽¹⁴¹⁾. Éstos últimos deben soportar un grado de estrés oxidativo mayor que los nacidos a término, y con un sistema antioxidante, como ya se ha citado, inmaduro aún ⁽¹⁴²⁾. A su vez, el nivel de estrés en los pretérminos aumenta cuando éstos se ven sometidos a procesos que motiven hipoxia, frente a prematuros libres de la misma ⁽¹⁴³⁾.

Esta mayor exposición del prematuro a la acción de los radicales libres derivados del oxígeno ⁽¹⁴⁴⁾ motiva una participación de éstos en procesos como la broncodisplasia pulmonar, la retinopatía de la prematuridad, el daño hepatocelular o la fibroplasia retrolental ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾, así como en la hemorragia intraventricular de los pretér-

Tabla VII. Patologías en las que se implican los radicales libres, en mayor o menor grado.

- **Enfermedades inflamatorias:** Artritis reumatoidea; enfermedad inflamatoria intestinal; Pancreatitis.
 - **Medicina intensiva:** Traumatismos; sepsis; hipoxia; hipoperfusión orgánica.
 - **Patología pulmonar:** SDRA y neonatal; fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis quística.
 - **Patología ocular:** Fibroplasia retrolental; degeneración macular senil; cataratas.
 - **Enfermedades hematológicas.**
 - **Ejercicio.**
 - **Toxicidad por drogas y fármacos:** ej. Paracetamol, valproato.
 - **Diabetes.**
 - **Transplantes.**
 - **Hipertensión.**
 - **Cáncer.**
 - **Envejecimiento.**
 - **Aterosclerosis.**
-

minos ⁽¹⁴⁹⁾. El ya citado mayor grado de hiperoxia ha motivado la reciente propuesta de reanimar a los neonatos que precisen bolsa autoinflable con aire ambiente ⁽¹⁵⁰⁾.

No obstante, como bien reflejan Donough et al ⁽¹⁵¹⁾ en su reciente artículo de revisión, el concepto de la falta de preparación del prematuro para combatir el estrés oxidativo se basa fundamentalmente en la experimentación con animales. En seres humanos pretérminos sin embargo, aún son escasos los estudios que relacionen directamente el desarrollo ontogénico y la expresión de las enzimas antioxidantes en los distintos tejidos.

Entre los mecanismos de protección frente a la hiperoxia que se ponen en marcha en el período perinatal se encuentra el incremento de enzimas antioxidantes (Figura 11), cuyo crecimiento sigue una curva similar a la del surfactante pulmonar. Frank y cols. sugieren como explicación a este crecimiento el incremento progresivo y

endógeno de los sustratos oxigenados para estas enzimas ⁽¹⁵²⁾. Se ha demostrado una mayor concentración de hidroperóxidos, un menor nivel de alfa-tocoferol y una menor actividad de la SOD y GPX en citosol en recién nacidos pretérmino en relación en relación a recién nacidos a término ⁽¹³⁷⁾. También se ha observado un incremento progresivo de la peroxidación lipídica (Figura 12) y del índice glutathion oxidado/glutathion reducido ⁽¹⁵²⁾. La maduración prenatal de los sistemas antioxidantes no es simultánea en todos los órganos y sistemas, siendo más precoz en corazón, seguido pulmón, por último, riñón, lo que explicaría la mayor vulnerabilidad de éste último al estrés oxidativo ⁽¹⁵³⁾. En los partos prematuros no se produce este proceso preparatorio, lo que, añadido a la mayor susceptibilidad al daño producido por radicales libres, predispone a estos pacientes a una mayor incidencia de patologías como la displasia broncopulmonar.

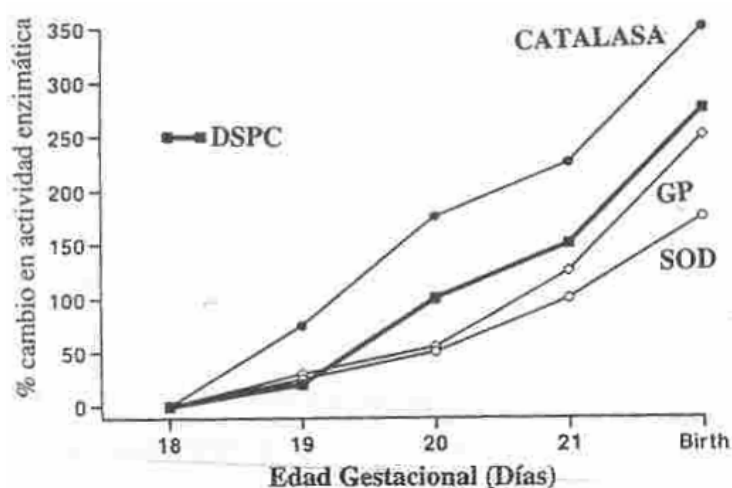


Figura 11. Cambios al final de la gestación en la concentración de Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y glutathionperoxidasa (GP). En línea gruesa se indica la maduración del sistema de surfactante.(Frank, I. Clinics in Perinatology; Bronchopulmonary dysplasia.1987;19:541-562).

8.1.1 Adaptación postnatal a la hiperoxia

Se ha demostrado una mayor adaptación de los animales a término a la transición a ambiente hiperóxico, por lo que soportan comparativamente mejor el daño pulmonar inducido por aquél que los animales adultos. Así, experimentos con ratas recién nacidas han mostrado una supervivencia del 100% de las mismas tras 72 horas de exposición a ambiente hiperóxico, frente a una supervivencia de sólo un 20% en ratas adultas. También se ponía de manifiesto una respuesta adaptativa significativamente menor en partos prematuros ⁽¹⁵⁴⁾. En tejido pulmonar de fetos humanos y en el de ratas a término, expuestos a concentraciones de oxígeno del 100%, se han detectado incrementos significativos del glutatión total, a expensas del glutatión reducido, con un aumento concomitante de otras enzimas con capacidad antioxidante como la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la glutatión reductasa y la glutatión peroxidasa ⁽¹⁵⁵⁾.

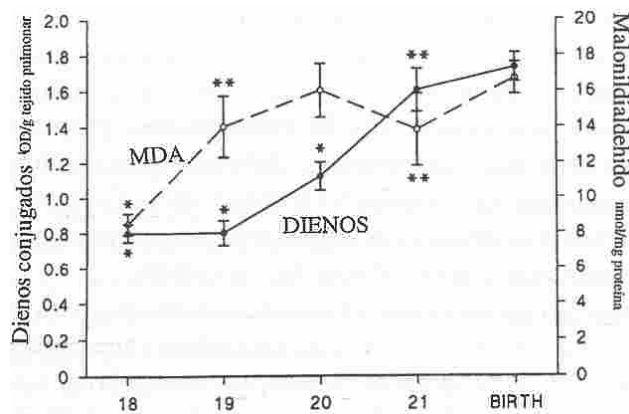


Figura 12: Variaciones al final de la gestación en la tasa de peroxidación lipídica en pulmón fetal de rata. Se indica la concentración tanto de malonildialdehído (MDA) como de dienos conjugados. Se recogen los valores medios de 8-12 muestras de pulmón en cada grupo etario. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; comparado con su valor en pulmón del animal recién nacido (Frank y cols. *Biol Neonate* 1996;70:116-127).

En el SNC, la capacidad de respuesta frente a la hiperoxia se relaciona tanto con la fisiología del cerebro como con las características químicas del mismo en esta etapa de inmadurez funcional y estructural, como son el bajo flujo sanguíneo, la escasa concentración de PUFAs y una menor tasa metabólica energética. Frente a todo esto, en mamíferos adultos el principal mecanismo protector lo constituye la vasoconstricción cerebral transitoria. En las ratas recién nacidas se han detectado dos elementos de defensa asociados: vasoconstricción del SNC y disminución de la ventilación de manera persistente ⁽¹⁵⁶⁾, con objeto de recuperar el esquema de intercambio gaseoso propio de la vida fetal.

8.1.2 Capacidad antioxidante en el período neonatal

Se ha demostrado una correlación significativa entre la actividad antioxidante en cordón umbilical de neonatos prematuros y su peso al nacimiento ⁽¹⁵⁷⁾. Se piensa que la incapacidad antioxidante que presentan estos pacientes podría relacionarse con la patología por toxicidad del oxígeno. Sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la madurez fetal y la actividad de algunas enzimas antioxidantes, como la SOD eritrocitaria ⁽⁹⁸⁾.

Como ya se ha citado anteriormente, existen dos sistemas de defensa antioxidante frente al estrés oxidativo, el primario, compuesto por la SOD, la catalasa, y las enzimas del ciclo redox del glutatión, en tanto que el sistema secundario de defensa lo constituyen diversas sustancias ⁽⁹¹⁾. Ambos sistemas tienen como misión la retirada de las especies reactivas del oxígeno y otros hidroperóxidos generados durante el metabolismo normal. Se trata de un conjunto de reacciones enzimáticas fundamentalmente intracelulares, aunque se han observado también concentraciones de

glutation en el fluido alveolar que recubre el epitelio pulmonar hasta 100 veces superiores a las plasmáticas, además de la presencia de otros antioxidantes, como transferrina, ascorbato, ácido úrico y otros. A su vez, se ha puesto de manifiesto una menor presencia de glutatión alveolar en neonatos con enfermedad pulmonar crónica (41).

El ácido úrico es un compuesto con capacidad antioxidante, protegiendo mediante neutralización del hipoclorito sódico sintetizado por los leucocitos, captación de hierro libre e inhibición de la producción de superóxido mediante la vía de la xantinoxidasa. En estudios longitudinales (a lo largo de las seis primeras semanas de vida) con prematuros se han puesto de manifiesto cambios importantes en la concentración plasmática de antioxidantes de primera línea: se produce un descenso de la concentración plasmática de vitamina C, ácido úrico y grupos sulfidriilo. En tanto que la concentración de vitamina E aumento de forma progresiva y la bilirrubina manifestó su comportamiento bimodal habitual. La capacidad de retirada de radicales peroxy (TRAP), in vitro descendió, en aparente correlación con los niveles descendientes de ácido úrico. En niños amamantados los niveles de TRAP fueron mayores ⁽¹⁵⁸⁾.

8.2 Patologías relacionadas con los radicales libres en el período neonatal

8.2.1 Displasia broncopulmonar (DBP)

La causa de esta enfermedad es multifactorial, habiéndose implicado factores como la hipoxia, la inmadurez pulmonar, el barotrauma, la infección y la inflamación, entre otras ⁽¹⁵⁹⁾. También se implica la ventilación mecánica con elevadas presiones y el tratamiento con oxígeno a altas concentraciones de forma prolongada. La toxicidad del

oxígeno inspirado a concentraciones elevadas produce lesión directa en las barreras endoteliales y epiteliales, y produce edema pulmonar ⁽¹⁶⁰⁾. Se produce una secuencia de procesos y cambios morfológicos durante el aporte de oxígeno a elevadas concentraciones: a) fase exudativa, durante los primeros días; b) fase proliferativa, a la semana aproximadamente, en la que los neumocitos tipo I son sustituidos por los neumocitos tipo II; c) fase de remodelación pulmonar ^(161,162). En algunos estudios se ha demostrado, por otro lado, la eficacia protectora de la SOD frente al estrés producido por la hiperoxia a nivel pulmonar ⁽¹⁶³⁾, aunque su papel como preventivo del desarrollo de futuras complicaciones pulmonares en estos pacientes es actualmente controvertido ⁽¹⁰¹⁾.

Los hallazgos de laboratorio son muy similares a los encontrados en modelos experimentales de toxicidad pulmonar por oxígeno, por lo que se ha implicado en su patogénesis a los radicales libres ⁽¹⁴⁹⁾. Entre los efectos tóxicos pulmonares mediados o producidos por los radicales libres se incluyen ⁽¹⁴⁹⁾: inhibición de la síntesis de surfactante, citotoxicidad sobre las células endoteliales, epiteliales y sobre los macrófagos alveolares, inhibición de la respuesta vascular pulmonar frente a la hipoxia, inhibición de los mecanismos de reparación pulmonar mediados por los fibroblastos, que motiva alteraciones en la ubicación del colágeno y desarrollo pulmonar anómalo.

Susceptibilidad al desarrollo de BDP:

La causa por la que la DBP, en iguales condiciones, afecta a unos prematuros y a otros no se desconoce. Sí se sabe que a menor peso y edad gestacional las probabilidades de desarrollarla son mayores, entre otros aspectos por la inmadurez de los mecanismos antioxidantes. De hecho, varios estudios han mostrado, entre otros

aspectos, la escasa actividad de los sistemas antielastasa y antiproteolítico ⁽¹⁶⁴⁾, así como la baja concentración de lactoferrina y lisozima (Figuras 13 y 14), las dos proteínas más abundantes en el fluido alveolar epitelial, con actividad protectora de la mucosa alveolar en niños con DBP. La inmadurez de estas glándulas submucosas contribuye, pues, al desarrollo de DBP ⁽¹⁶⁵⁾.

Otros factores implicados en la génesis de la DBP son: A) La infección connatal, concretamente la colonización materna por ureaplasma urealyticum y en general la multitud de procesos infecciosos que sufren los pretérminos, que motivan entre otros aspectos un aumento de las células inflamatorias (fundamentalmente neutrófilos) a nivel alveolar ⁽¹⁶⁶⁾, lo que conllevaría un aumento de radicales libres procedentes del oxígeno ⁽¹⁶¹⁾. B) Elevada proporción de hierro libre ^(167,168). C) Frecuentes episodios de apnea con isquemia, con elevada producción de superóxido y radicales hidroxilo tras la reperfusión ⁽¹⁶⁹⁾.

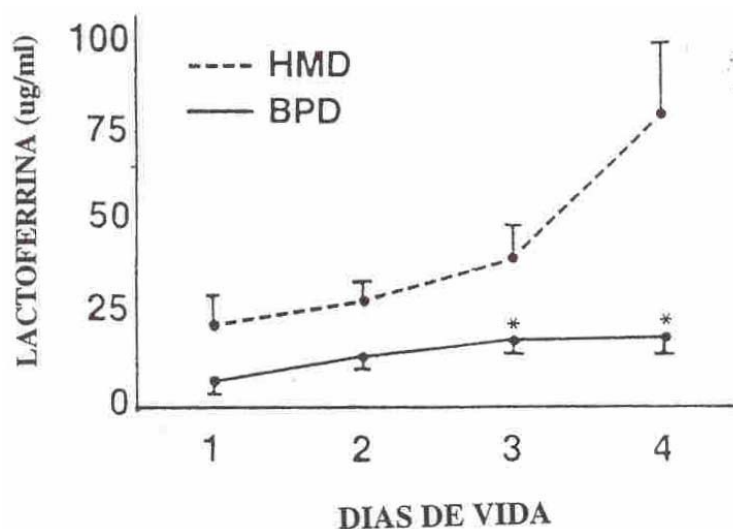


Figura 13. Concentración de lactoferrina en aspirado traqueal procedente de un grupo de lactantes con enfermedad de membranas hialinas (HMD) y otro grupo de lactantes con broncodisplasia pulmonar (BDP). * $p < 0,005$ mediante el test U de Mann-Whitney, con comparaciones posteriores mediante el método de Bonferroni. (Revenis y cols. *J. Pediatrics* 1992;121:262-270).

El óxido nítrico (NO) es un compuesto con actividad antioxidante. Sin embargo, al reaccionar con radicales libres superóxido genera peroxinitrito, potente oxidante cuya presencia se ha demostrado tanto en tejido pulmonar de pacientes fallecidos por insuficiencia respiratoria como en ratas ventiladas con oxígeno al 100% ⁽¹⁷⁰⁾. Su unión a Thioles produce nitrothioles, con lo que se evita el daño que supone, sin embargo el prematuro es deficiente en el thiol más abundante a nivel pulmonar, el glutatión. Parece claro, no obstante, que en ausencia de superóxido el óxido nítrico no presenta actividad prooxidante ⁽¹⁷¹⁾.

Los radicales libres desnaturalizan enzimas citosólicas, incluyendo el inhibidor de la proteasa α_1 , cuya función es la de proteger los pulmones y las proteínas que conforman el surfactante de las proteínas presentes en los neutrófilos ⁽¹⁷²⁾. También desnaturalizan proteínas y DNA, e inician la peroxidación lipídica, con lo que se produce un daño en las membranas celulares y la inactivación del surfactante. Estas reacciones pueden ser cuantificadas ya que dejan marcadores que permiten valorar el grado de estrés oxidativo, entre los que se encuentran los hidroperóxidos, endoperóxidos, aldehídos productos finales del malonildialdehído, etano y pentano (tras la oxidación lipídica), carbonilos proteicos (tras la afectación de proteínas) y 8-hidroxideoxiguanosina (OH8DG) cuando se afecta el DNA ⁽¹⁷³⁾.

8.2.2 Fenilcetonuria

La fenilcetonuria es un trastorno autosómico recesivo causado por una deficiencia en el sistema de hidroxilación de la fenilalanina, caracterizándose por un bloqueo en la conversión de fenilalanina a tirosina. Los trabajos de Martínez-Cruz et al. en ratas muestran cómo la fenilcetonuria induce un estado de estrés oxidativo que de

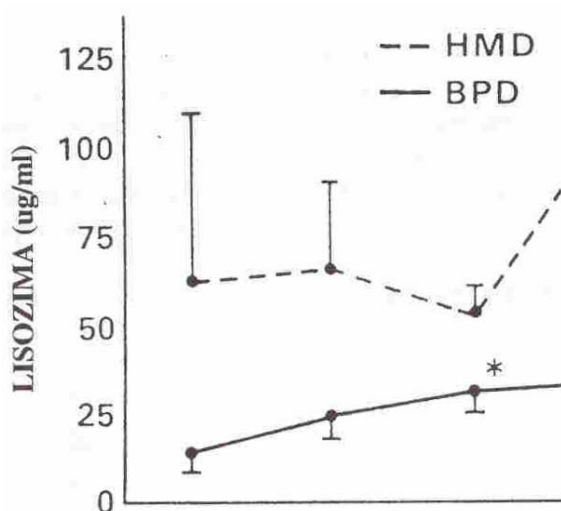


Figura 14. Concentración de lisozima en aspirado traqueal procedente de un grupo de lactantes con enfermedad de membranas hialinas (HMD) y otro grupo con displasia broncopulmonar (BDP). * $p < 0,05$ mediante el test U de Mann-Whitney, con comparaciones posteriores mediante el método de Bonferroni. La concentración de lisozima en niños con BDP leve-moderada fue significativamente superior en comparación con el grupo afectado de BDP severa (datos no representados aquí) (Revenis y cols. *J. Pediatrics* 1992;121:262-270).

alguna manera se relaciona con el daño cerebral y en el resto de órganos y aparatos que conlleva este error innato del metabolismo. Asimismo, dichos autores subrayan la capacidad de la melatonina y otros antioxidantes de prevenir dicho daño ⁽¹⁷⁴⁾.

8.2.3 Hipertensión pulmonar persistente neonatal

En la fisiopatología de este proceso la implicación de los radicales libres también ha sido puesta de manifiesto. Así, en cerdos se ha comprobado que el sistema hipoxantina-xantinoxidasa provoca vasoconstricción pulmonar, que es inhibida tras la administración de allopurinol, indometacina o catalasa ⁽¹⁷⁵⁾.

8.2.4 Persistencia del ductus arterioso

En modelos experimentales, concentraciones fisiológicas de hipoxantina, en presencia de xantino-oxidasa, provocan la apertura del ductus, con aumento concomitante de la concentración de PGE₂, en tanto que la indometacina y la catalasa inhiben tanto la producción de prostaglandinas como la apertura del ductus. De todo esto puede deducirse la capacidad dilatadora del ductus por parte de los radicales libres, posiblemente porque induzcan la producción de prostaglandinas en la pared ductal ⁽¹⁷⁶⁾.

8.2.5 Fibroplasia retrolental

Se trata de un cuadro que sólo acontece en niños de muy bajo peso al nacer cuyos vasos retinianos no han completado su desarrollo centrífugo a partir del disco óptico ^(177,178). Los factores implicados en su desarrollo son muy variados, aunque la edad gestacional y la intensidad y duración de la exposición a oxigenoterapia parecen ser los factores más determinantes para su desarrollo (tabla VIII).

La tabla IX recoge la incidencia de Fibroplasia retrolental en función del grado de prematuridad, según datos de Bossi y cols. ⁽¹⁷⁹⁾:

La retina es un tejido neural rico en oxígeno, mitocondrias y PUFAs. Su tasa de consumo de oxígeno es muy elevada, mayor que cualquier otro órgano o tejido. Esta tasa de metabolismo del O₂ genera radicales libres que causan lipoperoxidación de las membranas ricas en PUFAs, dañando la función retiniana. Al déficit de protección antioxidante motivado por la prematuridad se añade el habitual déficit nutricional. En estos casos, la falta de magnesio y/o cobre genera un aumento de la síntesis de

Tabla VIII. Principales factores relacionados con la patogénesis de la retinopatía de la prematuridad.

Factores etiológicos implicados en la retinopatía de la prematuridad:

- Grado de prematuridad
 - Hiperoxia
 - Hipoxia
 - Duración de la oxigenoterapia
 - Apnea
 - Sepsis
 - Transfusiones
 - Persistencia del ductus
 - Hiper/hipocarbia
 - Luz
 - Acidosis láctica
 - Radicales de oxígeno
 - Déficit de Vitamina E
-

Tabla IX. Porcentaje de ROP en función de la edad gestacional (8)

E.G. (semanas)	24-27	28-31	32-35
Global (%)	40-89	19-63	0-28
Estadios 3	12-29	2-20	0-3.5

tromboxano A₂, dando lugar a vasoconstricción, con la consiguiente isquemia retiniana y proliferación reactiva de la vasculatura de la retina ⁽¹⁷⁹⁾. Para la prevención de esta patología se han promovido diversas actuaciones. La monitorización continua de la tensión de oxígeno de los pretérminos no ha reducido su incidencia. La administración de vitamina E, con función antioxidante sí parece eficaz ⁽¹⁸⁰⁾, aunque aún

faltan datos que avalen su eficacia y su inocuidad. Se ha señalado el papel protector de la bilirrubina en esta patología ⁽¹⁸¹⁾, por su papel antioxidante ⁽¹⁸⁰⁾, aunque para otros autores la capacidad antioxidante de la misma es mínima ^(181,182,183,184).

8.2.6 Enterocolitis necrotizante (ECN)

Se trata, como los anteriores, de un proceso de etiología multifactorial, en el que la acción de los radicales libres ha sido puesta de manifiesto ^(185,186). Existen dos fuentes de radicales libres en el intestino isquémico: la xantino-oxidasa y los fagocitos, activados en parte por la actividad de los radicales libres, con el consiguiente daño al colágeno y la membrana mucosa basal, lo que conlleva un aumento de la permeabilidad capilar, edema, degeneración y daño celular y finalmente necrosis. En intestino delgado la concentración de xantino-oxidasa es muy elevada. La NEC acontece cuando los factores precipitantes (hipoxia, hiptermia, infección...) se han resuelto, o lo que es lo mismo, cuando se produce la reperfusión de los tejidos isquémicos, con la consiguiente hiperproducción de radicales libres a partir del anión superóxido⁽¹⁸⁶⁾. En animales adultos los metabolitos reactivos del oxígeno intermedian en la permeabilidad microvascular y de la mucosa intestinal que ocurre tras la reperfusión del intestino isquémico ⁽¹⁸⁶⁾.

También se ha relacionado la peroxidación lipídica en la patogenia de la NEC, ya que en modelos experimentales de NEC los niveles de malonildialdehído en homogeneizado de tejido intestinal son muy superiores a los presentes en el grupo control. En este modelo, la vitamina E ejerce un efecto protector ^(187,188).

8.2.7 Encefalopatía hipóxico-isquémica

Los períodos de hipoxia neonatal, aun siendo breves en cuanto a su duración o moderados en su intensidad, se relacionan con importantes alteraciones en la perfusión cerebral, lo que puede dar lugar a lesiones celulares, motivadas entre otros aspectos por la acumulación de radicales libres. En cultivos de neuronas de ratas recién nacidas se detectó un aumento de radicales libres dependientes del óxido nítrico en el grupo sometido a hipoxia; así mismo, el nivel de radicales libres descendía de manera estadísticamente significativa en los cultivos pretratados con SOD ⁽¹⁵⁹⁾. De otro lado, en cerdos neonatos expuestos a hipoxia se pone de manifiesto una alteración tras repercusión postisquemia en la reactividad microvascular, debida a los aniones superóxido y sus metabolitos ⁽¹⁹⁰⁾. Sin embargo, a nivel cerebral no parecen influir en la alteración de la vasodilatación ⁽¹⁹¹⁾.

La acidosis secundaria al proceso isquémico produce liberación de hierro por parte de la transferrina, lo que facilita la síntesis de radicales libres que a su vez liberan más hierro procedente de la ferritina ⁽¹⁹²⁾. El descenso de actividad tanto en la SOD como de catalasa a nivel hemático ha sido puesto de manifiesto tanto en neonatos con hipoxia aguda como crónica ⁽¹⁰⁰⁾.

CAPÍTULO 2.
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Desde que en la década de los años 70 se comenzase a hablar de la Neonatología como una disciplina pediátrica con entidad propia, la patología neonatal ha experimentado cambios sustanciales, destacando en su recorrido en el tiempo como problemas de primer orden: la prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado, las infecciones neonatales, las malformaciones congénitas, los problemas metabólicos, etc.

En nuestros días y en tan corto espacio de tiempo (consideremos que muchos de los primeros neonatólogos siguen trabajando en la actualidad) el perfil patológico encontrado en las unidades neonatales ofrece unas características sustancialmente distintas, destacando como aspectos más relevantes: 1) Gran preocupación por las secuelas psiconeuromotoras a corto, medio y largo plazo de la atención intensiva neonatal; 2) El desarrollo de nuevas tecnologías, capaces de atender a niños con un peso inferior a los 1000 gramos; 3) La continua evolución de los conocimientos de la fisiopatología de los problemas neonatales; 4) La incorporación de importantes novedades terapéuticas que sin duda están mejorando el pronóstico funcional y vital de la atención neonatal.

Junto a este conjunto de fenómenos, probablemente uno de los capítulos de mayor interés que ha vivido la medicina de los últimos años ha sido la descripción de la fisiopatología del daño celular producido por los radicales libres. En nuestro país la primera vez que se habló de este tipo de problemas fue a consecuencia de la intoxicación masiva de la población tras el consumo de aceite de colza adulterado. Desde entonces se ha escrito mucho y han aparecido importantes revisiones y artículos de investigación que han sacado a la luz mecanismos de muchas enfermedades hasta entonces desconocidos.

Como era de esperar, esta nueva corriente de pensamiento médico, con una base científica probada, tenía que llegar a la Pediatría y en consecuencia a la Neonatología. Entre otras razones porque de todas las edades pediátricas, sin duda el recién nacido será el que con mayor frecuencia necesite como pilar fundamental de su atención médica el oxígeno. En la actualidad, es unánimemente aceptado que la principal fuente productora de radicales libres es precisamente el oxígeno. En este orden de ideas y por citar dos enfermedades propias del neonato, secundarias al tratamiento con oxígeno, hoy se acepta que tanto la retinopatía del prematuro como la broncodisplasia pulmonar son dos claros exponentes –entre otros- de los que estamos describiendo.

Como ha sido descrito en la literatura, la presencia de radicales libres va a producir un daño celular que afectará a distintas estructuras, como pueden ser los lípidos de la membrana celular (mediante los mecanismos conocidos como lipoperoxidación). La destrucción de los PUFAs de las membranas pone en peligro tanto la estructura como la función celular. A partir de aquí será más fácil poder explicarse la clínica y las consecuencias de determinadas patologías relacionadas con estos mecanismos.

Ante esta revolucionaria concepción de la fisiopatología humana, rápidamente se pusieron en marcha numerosos trabajos de investigación (fundamentalmente derivados de la experimentación animal) dirigidos a buscar productos con capacidad antioxidante capaces de neutralizar los deletéreos efectos de los radicales libres. Búsqueda que se consideró necesaria al conocerse que los mecanismos naturales que tiene la célula, ante determinadas circunstancias críticas se ven desbordados y no pueden evitarse las consecuencias derivadas del estrés oxidativo.

Actualmente, todo el mundo reconoce y acepta que la atención neonato ha experimentado un espectacular avance en las últimas décadas, hasta el punto de haberse

logrado unas tasas de mortalidad infantil, en países desarrollados como el nuestro, ciertamente espectaculares. Sin embargo, la mortalidad perinatal, a pesar de los avances tecnológicos y terapéuticos que se han incorporado en las unidades neonatales, no ha experimentado el sustancial cambio de la mortalidad infantil descrito con anterioridad, situación que, de alguna manera, se ve favorecida por algunos problemas perinatales de difícil prevención y atención en etapas tempranas. Citemos como algunas de estas situaciones la hipoxia perinatal, el sufrimiento fetal agudo (SFA), algunas formas de distrés respiratorio, etc.

Con estos antecedentes, nos planteamos en su día como objetivos del trabajo que presentamos los que seguidamente se detallan:

1) Describir el patrón de respuesta normal del recién nacido a término ante un estrés oxidativo.

2) Analizar si en el recién nacido pretérmino con menos de 1500 gramos y con más de 1500 gramos la respuesta biológica ante el estrés oxidativo difiere o no del recién nacido a término.

3) Valorar si las consecuencias fisiopatológicas de un distrés respiratorio agudo en algunos de los grupos de pacientes citados con anterioridad, así como determinados elementos concomitantes (tipo de parto, score de Apgar al nacimiento, oxigenoterapia, etc) son capaces de modificar la respuesta al estrés oxidativo que a priori se conoce.

4) Finalmente, se pretende estudiar si la incapacidad de algunos de estos grupos de recién nacidos para neutralizar el daño producido por los radicales libres puede tener en la fase aguda consecuencias graves y determinantes o no.

CAPÍTULO 3.
MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

Para desarrollar el presente trabajo fue seleccionado un material humano compuesto por un total de 147 recién nacidos, atendidos durante el período de tiempo comprendido entre enero de 2001 y agosto de 2002, los cuáles, para dar cumplimiento a los objetivos propuestos fueron clasificados de acuerdo a los siguientes criterios:

1) Grupo Control (GC). Compuesto por una parte importante de las muestras, 63/147 (42,85%), todas ellas clasificadas como recién nacidos sanos, con un peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional. No recogiéndose en su historia, tanto en la etapa gestacional como en el parto y el período neonatal inmediato, ninguna incidencia de interés clínico.).

2) Grupo A (GA). Integrado por 57/147 (38,7%) recién nacidos, con un peso al nacimiento inferior a los 1500 gramos.

3) Grupo B (GB). Constituido por 27/147 (18,36%) neonatos, cuyo peso al nacimiento mayor de 1500 gramos y menor de 2500 gramos.

Las características de los recién nacidos incluidos en los grupos A y B se recogen de forma resumida en las (tablas X – XXXVIII). De cada recién nacido se obtienen los siguientes datos: factores de riesgo infeccioso (embarazo controlado/no controlado, EGB, rotura prematura de membranas, infección urinaria materna en el último trimestre de gestación, corioamnionitis materna) edad gestacional, sexo, tipo de parto, Apgar al minuto y los 5 minutos, somatometría al nacimiento (peso, talla, perímetro cefálico). Hemograma, bioquímica y gasometría a las 3 horas, 72 horas y 7 días postparto.

Material y Métodos

Tabla X. Factores de riesgo infeccioso en recién nacidos <1500 gramos

	Embarazo controlado	Portadora E.B.G	ITU	Fiebre intraparto	RPM	Corioamnionitis
Caso 1	sí	NC	no	no		no
Caso 2	NC	NC	no	NC	NC	sí
Caso 3	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 4	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 5	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 6	sí	NC	no	no	48 horas	no
Caso 7	sí	NC	no	no	6 días	no
Caso 8	sí	no	no	no	7 días	no
Caso 9	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 10	sí	NC	NC	no	9 horas	no
Caso 11	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 12	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 13	sí	NC	NC	no	intraparto	no
Caso 14	sí	no	no	no	6 horas	no
Caso 15	sí	no	no	no	6 horas	no
Caso 16	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 17	sí	NC	no	NC	1 hora	no
Caso 18	sí	sí	no	no	intraparto	no
Caso 19	sí	sí	no	no	15 horas	no
Caso 20	sí	NC	no	no	< 7 días	no
Caso 21	sí	no	no	no	intraparto	no
Caso 22	sí	no	no	no	no	no
Caso 23	sí	NC	no	no	no	no
Caso 24	sí	NC	NC	no	> 24 horas	no
Caso 25	sí	NC	no	sí	> 24 horas	no
Caso 26	sí	NC	NC	no	1 hora	no
Caso 27	sí	NC	NC	no	1 hora	no
Caso 28	sí	NC	no	no		
Caso 29	NC	NC	no	sí	96 horas	no
Caso 30	sí	no	no	no	NC	no
Caso 31	no	NC	NC	NC	NC	NC
Caso 32	sí	NC	no	no	30 días	no
Caso 33	sí	NC	no	no	< 12 horas	no
Caso 34	sí	NC	no	no	1 hora	no
Caso 35	sí	NC	no	no	< 7 días	no
Caso 36	sí	NC	NC	NC	15 días	sí
Caso 37	sí	NC	no	no	3 días	no
Caso 38		NC	no	no	3 días	no
Caso 40	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 41	sí	NC	no	no	12 semanas	no
Caso 42	sí	NC	no	NC	intraparto	no
Caso 43	sí	NC	no	NC	intraparto	no
Caso 44	sí	NC	no	no	Intraparto	no
Caso 45	sí	NC	no	no	> 24 horas	no
Caso 46	sí	NC	no	no	7 días	no
Caso 47	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 48	no	NC	no	no	> 24 horas	no
Caso 49	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 50	sí	NC	Sí	no		sí
Caso 51	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 52	sí	NC	no	no	1 mes + 9 d	
Caso 53	sí	NC	no	no	1 mes+ 9 d	
Caso 54	sí	NC	no	no	intraparto	no
Caso 55	sí	NC	no	no	24 horas	sí
Caso 56	sí	NC	no	no	intraparto	no ⁷²

Tabla XI. Factores de riesgo infeccioso en recién nacidos > 1500 g.

	Embarazo controlado	Portadora E.B.G	ITU	Fiebre intraparto	RPM	Corioamnionitis
Caso 1	si	si	nc	no	intraparto	no
Caso 2	si	no	no	no	<12 horas	no
Caso 3	si	si	no	nc	1 hora	no
Caso 4	si	nc	no	no		No
Caso 5	si	no	no	no	intraparto	No
Caso 6	si	nc	no	no	intraparto	no
Caso 7	si	nc	no	no	2 horas	no
Caso 8	si	no	no	no	intraparto	no
Caso 9	si	no	no	no	7 horas	no
Caso 10	si	nc	no	no	nc	no
Caso 11	si	nc	no	no	31 horas	no
Caso 12	nc	nc	no	no		no
Caso 13	si	nc	no	no	10 horas	no
Caso 14	si	nc	no		1 hora	no
Caso 15	si	nc	no	nc	intraparto	no
Caso 16	si	nc	no	no	intraparto	no
Caso 17	si	nc	no	nc	nc	no
Caso 18	si	nc	no	nc	nc	no
Caso 19	si	no	no	no	1 hora	no
Caso 20	si	nc	no	no		no
Caso 21	si	nc	Si (3 T)	no	intraparto	no
Caso 22	si	nc	no	nc	>3 semanas	si
Caso 23	no	nc	no	no	36 horas	no
Caso 24	si	nc	no	nc	intraparto	no
Caso 25	si	nc	no	no	40 horas	no
Caso 26	si	nc	no	no	3 horas	no
Caso 27	si	nc	no	nc	nc	no
Caso 28	si	no	no	no	intraparto	no
Caso 29	si	no	no	no	21 horas	no
Caso 30	si	nc	no	no	>24 horas	no
Caso 31	si	si	no	no	intraparto	no

Material y Métodos

Tabla XII. Datos somatométricos en recién nacidos <1500 gramos

	Tipo parto	E.G.	Peso (gr)	Talla (cm)	P.C.(cm)	Apgar 1 / 5
Caso 1	cesárea	32	980	37	26	4/9
Caso 2	eutócico	28	900	37	25	5/9
Caso 3	cesárea	32	1480	40	30	8/10
Caso 4	eutócico	27	550	28	21	3/7
Caso 5	eutócico	27	550	28	21	2/7
Caso 6	eutócico	30	1540	41	28	9/10
Caso 7	cesárea	28	1070	35	27	9/10
Caso 8	eutócico	26	870	36	29	9/10
Caso 9	cesárea	29	1110	37	26	4/6
Caso 10	cesárea	28	1090	38	26	4/8
Caso 11	cesárea	29	1000	35	27	4/7
Caso 12	cesárea	33	1220	44.5	25	9/10
Caso 13	cesárea	26	920			4/7
Caso 14	cesárea	26-27	800	35	26	5/7
Caso 15	cesárea	26	870	34	22.5	5/8
Caso 16	cesárea	30	1130	37	28	5/7
Caso 17	cesárea	30	1370	40	27	9/10
Caso 18	cesárea	32	1080	36	27.5	9/10
Caso 19	eutócico	30	1300	41	29	9/10
Caso 20	cesárea	31	1060	37	29	7/9
Caso 21	cesárea	32 ⁺⁵	1220	38	28	9/10
Caso 22	cesárea	29	1180	38	26.5	3/5
Caso 23	cesárea	32	950	38	25.5	10/10
Caso 24	eutócico	29	1370	39	28	5/8
Caso 25	eutócico	25	800	30	22.5	2/6
Caso 26	eutócico	29	1200	36	26	4/8
Caso 27	eutócico	29	1310		39	6/10
Caso 28	eutócico	22	500			3/8
Caso 29	cesárea	31	1420	38	31	7/7
Caso 30	cesárea	30	1270	41	29	1/5
Caso 31	eutócico	31	960			
Caso 32	cesárea	27-28	1030	36	25.5	2/7
Caso 33	cesárea	29 ⁺³	850	36	25	3/7
Caso 34	eutócico	32	1490	36	31	9/10
Caso 35	cesárea	30	1060			5/5
Caso 36	eutócico	27	820	32.5	23.5	5/8
Caso 37	cesárea	31	1210	41	28	7/10
Caso 38	cesárea	31	1210	41	27	7/9
Caso 39	eutócico	25	630	22	20	
Caso 40	cesárea	30	1320	38	29	5/
Caso 41	eutócico	25	890	35	24	1/4
Caso 42	cesárea	31	1500	41	28.5	9/10
Caso 43	cesárea	31	1100	35	26	9/9
Caso 44	Cesárea	30	1400	40	29	9/10
Caso 45	cesarea	28	1330	40	27.5	2/7
Caso 46	cesárea	29	950	35	26	3/9
Caso 47	cesárea	29 ⁺²	890	38	24	4/8
Caso 48	eutócico	25 ⁺⁴	900	35	25	2/5
Caso 49	cesárea	29	1100	35	27	9/10
Caso 50	eutócico	24	740	33	22	2/7
Caso 51	cesárea	30	980	36	25.5	5/8
Caso 52	cesárea	28	830			
Caso 53	cesárea	24	400	28	21	8/10
Caso 54	cesárea	30	1240	36	27	4/7
Caso 55	eutócico	29	1230	40	27	4/8
Caso 56	cesárea	30	1140	38	28	5/10

Tabla XIII. Datos somatométricos en recién nacidos >1500 gramos

	Tipo parto	E.G.	Peso	Talla	P.C.	Apgar 1 / 5
Caso 1	cesárea	32	1800	54	31	9/10
Caso 2	cesárea	32	1900	41	30	1/2
Caso 3	vacuo			48	31	3/7
Caso 4	cesárea		1670	42	31	2/3
Caso 5	cesárea					3/7
Caso 6	Cesárea			47	34	7/9
Caso 7	cesárea	35	2500			4/9
Caso 8	cesárea			54	36	5/5
Caso 9	eutócico			53	31	1/5
Caso 10	cesárea	35	2190			
Caso 11	eutócico	34	2375			8/9
Caso 12	cesárea	33	2120			8/10
Caso 13	eutócico	33	2170	43	32	9
Caso 14	eutócico	35+3	2200	47.5	32.5	9/9
Caso 15	cesárea	36+5	1620	39	29	4/6
Caso 16	cesárea	36+3	1750	43	31	3/7
Caso 17	cesárea	34	1860	43	32	7/10
Caso 18	cesárea	34	2300	48	34	7/10
Caso 19	eutócico	39	2200			8/8
Caso 20	eutócico	30	1600	42	29	5/8
Caso 21	cesárea	32	1800	43	30	5/7
Caso 22	cesárea	30	1700	44	30	3/5
Caso 23	eutócico	34	2325			9/10
Caso 24	cesárea	34	2265	44	31	6/9
Caso 25	cesárea					2/5
Caso 26	cesárea	35	1890	43	32	0/4
Caso 27	cesárea	32	1580	41		5/8
Caso 28	nalgas	32	1800	38	32	5/9
Caso 29	forceps	36	4240			2/5
Caso 30	cesárea	28	1690	38	30	5/9

Tabla XIV. Parámetros hematométricos en recién nacidos <1500 gramos al ingreso

	Leucocitos	PMN	Ht°	Hb	Plaquetas
Caso 2	6800	1060	37	12	248000
Caso 3	7350	440	64.5	20.5	121000
Caso 4	25860	3230	47	15	347000
Caso 5	23560	2999	54.6	18.2	322000
Caso 7	7280	1480	52.3	16.5	435000
Caso 8	36750	7080	40	12.5	507000
Caso 9	6050	762	44.9	14.2	311000
Caso 10	7110	1336	51.5	15.7	359000
Caso 11	9550	1709	46.2	14.6	265000
Caso 12	4630	1160	58.9	19.1	316000
Caso 13	17850	5480	59.8	17.1	249000
Caso 14	10020	2080	50.2	14.9	190000
Caso 15	9280	3120	54.3	16.9	195000
Caso 16	6500	2350	54	16.6	159000
Caso 17	8780	1340	65.5	21.3	258000
Caso 18	6410	260	64	19.7	216000
Caso 21	12550	2780	52.8	17.2	274000
Caso 22	4030	920	53.1	17	256000
Caso 23	3140	1010	51	16.8	199000
Caso 24	6990	3700	58.9	17.7	309000
Caso 25	39860	3940	45.6	15.5	316000
Caso 26	12250	240	53.5	17.7	214000
Caso 27	8120	400	58	19.5	184000
Caso 28	41500	20000	48.5	16.2	340000
Caso 30	6300	2100	45	15.2	196000
Caso 31	15850	9030	57.3	19.4	265000
Caso 32	14260	3750	50.4	16.7	209000
Caso 33	5300	240	63.3	20	218000
Caso 34	11040	2830	60.4	18.8	208000
Caso 36	42710		24.2	7.3	270000
Caso 38	8560	590	64	20.4	238000
Caso 39	11000	1470	51.1	16.7	67000
Caso 40	3520	500	56.4	17.8	172000
Caso 42	12350	7210	40.5	14	196000
Caso 43	10006	5210	43.5	15.3	191000
Caso 45	5890	1670	51.6	17.7	148000
Caso 46	6400	2140	53	16.8	212000
Caso 47	23930	1800	58.1	18.1	143000
Caso 48	7010	3470	59.8	20.1	308000

Puede comprobarse la gran variabilidad de las cifras de los distintos parámetros hematológicos descritos y referidos en esta tabla.

Tabla XV. Parámetros hematométricos en recién nacidos <1500 gramos al 3^{er} día

	Leucocitos	PMN	Ht°	Hb	Plaquetas
Caso 1	14880	1190	39.6	12.8	168000
Caso 2	11310		42	13.5	297000
Caso 5	12480	910	19.5	6.3	174000
Caso 7	7010	3710	38.9	12.4	351000
Caso 8	41470	26955	42.8	13.2	553000
Caso 9	8240	5300	57.1	18.1	48000
Caso 10	6800	2890	51	16	337000
Caso 12	7100	2720	60.7	19.6	238000
Caso 14	11560	6330	39.6	12.6	142000
Caso 15	9280	3120	54.3	16.9	195000
Caso 16	5670	2040	49.3	15.3	68000
Caso 17	8780	1340	65.5	21.3	258000
Caso 18	5470	200	52	18.1	150000
Caso 19	4590	2010	41.5	14.4	328000
Caso 21	8540	2360	55	18.4	265000
Caso 22	7720	510	50.5	16.4	253000
Caso 23	6950		43.5	14.8	178000
Caso 24	9200	2280	50.3	17.2	409000
Caso 26	6370	1600	38.1	11.3	229000
Caso 27	4540	2100	44.1	15.3	195000
Caso 29	9110	2580	50.3	17.6	439000
Caso 30	6300	2100	45	15.2	196000
Caso 31	16500	10960	43.3	21.6	337000
Caso 34	7180	3560	53.4	16.1	188000
Caso 39	15010	8890	20.4	5.8	236000
Caso 40	3340	560	58.6	18.9	160000
Caso 45	9240	6740	50.5	17.1	174000
Caso 46	8130	4500	46.7	14.4	168000
Caso 48	25850	1710	51.1	17.2	230000

Tabla XVI. Parámetros hematométricos en <1500 gramos al 7° día

	Leucocitos	PMN	Ht°	Hb	Plaquetas
Caso 1	9050	1690	34.5	12.1	59000
Caso 7	11220	3920	30.4	11.2	451000
Caso 8	27790	15648	43.1	13.8	459000
Caso 14	22290	11930	32	10.8	278000
Caso 15	19380	11140	42	14.4	269000
Caso 16	6360	2260	42.9	14.7	80000
Caso 18	5910	1590	50	17.8	193000
Caso 19	8720	3820	35.7	12.4	548000
Caso 22	17820	6180	62.6	22.2	377000
Caso 23	7830	1070	42.2	14.9	326000
Caso 27	8000		44.5	15.5	97000
Caso 31	12430	6120	46.5	16.5	398000
Caso 32	12950	2860	35.2	12.2	416000
Caso 37	10500	3880	47.5	15.1	325000
Caso 39	11050	6370	26	8.9	84000
Caso 43	14580	3700	38.2	13.1	381000
Caso 45	11020	6780	54.5	17.1	234000
Caso 46	16060	7870	35.7	12	214000
Caso 47	17270	330	51.7	17.4	45000
Caso 48	28900	19420	39.6	13.5	220000

Tabla XVII. Parámetros hematométricos en recién nacidos >1500 gramos al ingreso

	Leucocitos	PMN	Hto	Hb	Plaquetas
Caso 1	6470	290	56.9	17.3	201000
Caso 2	7520	3580	59.7	18.7	182000
Caso 3	26220	12610	48.6	15.8	254000
Caso 4	12330	5300	50.6	16.1	125000
Caso 5	14930	11970	45.1	15.9	240000
Caso 6	14750	5450	31.5	10.1	195000
Caso 7	10290	790	54.3	18.7	203000
Caso 8	28840	3160	59.1	19.2	191000
Caso 9	19540	11290	57.5	18.6	214000
Caso 12	9340	3540	55.5	18.5	276000
Caso 13	3850	120	51.3	18	145000
Caso 14	8170	3210	61.1	20.6	162000
Caso 15	6430	2570	52.9	17.7	233000
Caso 16	6860	200	54.3	18.6	234000
Caso 17	6270	3160	52.4	17.7	328000
Caso 18	9680	5640	45.8	15.7	340000
Caso 19	52500	27500	62.7	18.4	27500
Caso 21	8570	5970	45.9	14	104000
Caso 22	8290	190	65.3	19.9	156000
Caso 23	18590	11200	51.9	16.9	451000
Caso 24	11840	6600	47.6	15.5	245000
Caso 25	46840	29000	43.8	14.4	269000
Caso 26	30630	6510	63.6	18.1	160000
Caso 27	5450	2130	49.1	15.5	247000
Caso 28	10730	2890	59.5	18.5	245000
Caso 29	15170	5700	55.1	18.1	195000

Tabla XVIII. Parámetros hematométricos en recién nacidos >1500 gramos al 3^{er} día

	Leucocitos	PMN	Ht^o	Hb	Plaquetas
Caso 1	6690	820	51.8	17	196000
Caso 4	11240	6060	49.1	16.1	134000
Caso 7	5780	1430	43.2	15	191000
Caso 9	12890	8990	49.6	16.5	213000
Caso 10	4980		44	16	191000
Caso 13	4830	2850	40	14.2	196000
Caso 14	4540	2560	50.2	17.6	149000
Caso 15	5610	270	54.5	18.6	274000
Caso 16	6970	2630	50.1	17.1	339000
Caso 20	8580	3910	47.5	14.8	304000
Caso 21	5300	1530	44.1	14.8	157000
Caso 22	30360	14930	44.1	16.3	59000
Caso 26	5180	1780	48.2	16.7	71000
Caso 27	11280	7080	37.9	12.9	224000
Caso 28	8580	3910	47.5	14.8	304000
Caso 29	16230	11680	43.3	13.2	178000
Caso 30	7780	2770	49.9	16.2	196000

Tabla XIX. Parámetros hematométricos en recién nacidos >1500 gramos al 7° día

	Leucocitos	PMN	Ht°	Hb	Plaquetas
Caso 1	60000	1220	45	10.1	294000
Caso 2	19860	9510	40.1	13.7	448000
Caso 10	9888	2999	41	14.2	314000
Caso 20	11310	3060	47.1	16.5	504000
Caso 25	6790	1570	42.7	13.3	202000
Caso 26	8120	4130		15	181000
Caso 27	63000	1460	36.5	11.8	321000

Tabla XX. Parámetros bioquímicos en recién nacidos <1500 gramos al ingreso

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 2	126	4.6	8.5			167	0
Caso 3	133	6.7	9.2	32	0.6	30	0
Caso 4	142	3.9	9.1	18	0.6	37	0
Caso 5	138	4	9.2	17	0.6	49	0
Caso 8	132	3.7	9.5	13		69	0.14
Caso 9	139	3.2	9.3	14	0.58	56	0
Caso 10	137	3.3	9.6	14	0.58	65	0
Caso 11	138	3.4	9.3	14	0.59	80	0
Caso 12	140	5	9.4	32	0.8	51	0
Caso 13	136	3.3	8.8	21	0.5	36	2.15
Caso 14	139	4.3				90	0.12
Caso 15	136	3.8	8.6	52	0.96	125	0.23
Caso 16	141	4	7.7	33	0.8	16	0.12
Caso 17	137	4.8	9.6	23		22	0.1
Caso 18	135	5.4	9.8	37	0.6	30	0.04
Caso 21	141	4.3	10.1	28	0.9	47	0
Caso 22	140	4.7		41	0.01	26	0.19
Caso 23	131	4.4	9.2	26	0.8	19	
Caso 24	135	4.7	8.9	22		23	4
Caso 25	138		10.3	19		121	3.22
Caso 26	136	5.9	8	21		38	0
Caso 27			8.1	19		68	0
Caso 28	141	4.5	8.4	39		392	0.5
Caso 30	136	4.6		12		83	0.2
Caso 31	138	6.7	8.2	33	0.7	131	0.36
Caso 32	135	4.9	9.6	21		108	
Caso 33	136	4	9.8	54	1.2	151	
Caso 34	135	6.6	10.5	12	0.4	58	0.19
Caso 35	136	4.9	10.3	13	0.5	37	0.20
Caso 38	136	6.5	9.6	15		30	0.22
Caso 39	135	4.9	8.3	33		132	
Caso 40	138	4.6	7.7	50	1	84	0.44
Caso 42	136	6.6	9.3	37	0.7	137	4.74
Caso 43	134	6.9	8.8	3.4	1	209	
Caso 44	138	5.5	10	36	0.9		
Caso 45	137	4.9	9	35	0.8	32	0.14
Caso 46	140	3.8	10.1	38	0.8	19	0.93
Caso 47	135	5.2	9.1	72		35	0.12
Caso 48	136	5.4	8.2	57			

Tabla XXI. Parámetros bioquímicos en recién nacidos <1500 gramos al 3^{er} día

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 1	138	4.6	6.5	50	1.1	185	1.2
Caso 2	136	4.1	8.9			121	
Caso 7	138	4.6		20	0.8		0
Caso 8	145	4.4	10.5	48		65	1.21
Caso 9	141	4.6	9.6	39	0.6	240	
Caso 10	141	3.4	9.6	35		72	
Caso 14	135	3.8	9.2	52	1	133	0.68
Caso 15	143	5.5	7.6	95	1.3	73	4.83
Caso 16	139	4.1	9.2		0.9		0.56
Caso 17	140	6		14	0.7		0.33
Caso 18	140	3.2	8.8				
Caso 19	130	4.1	9	52	1.3	118	0.32
Caso 20	129	5.1	8.8	54		64	0.38
Caso 21	139	3.8	9.5	40	0.6	118	
Caso 22	133	4.3	9.4		0.1	128	
Caso 23	147	3	7.9	20	0.88	76	
Caso 24	143	4.4	10	10	0.8	67	0.26
Caso 26	137	5.8	10.7	34	0.6	112	0.88
Caso 27	145	4.4	10.2	35	0.9	125	0.41
Caso 29	139	4.5				98	0.50
Caso 30	140	3.8		16	0.5		
Caso 32	141	5.5	8.1	80		144	6.2
Caso 34	139	4.9	9.1	29		121	
Caso 35	132	6.2	7.42				
Caso 36	135	4.7	7.5	62.5	1.2	220	2.20
Caso 37	137	4.6	10.2	26	0.6	86	
Caso 38	136	6.5	9.6	15		30	0.22
Caso 39	160	6.7	9.2	69	1	105	
Caso 40	144	6.2	7.9	25	0.8	71	0.98
Caso 44	140	4	10.1	16	0.8		
Caso 45	142	4	9.5	36	1	149	0.85
Caso 46	139	4.8	8.2			73	
Caso 48	141	5	9.6	69	0.8	74	

Tabla XXII. Parámetros bioquímicos en recién nacidos bioquímicos <1500 gramos al 7° día

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 1	126	5	8	103	2.4	118	0
Caso 2	139	4.6	10.1	17	0.8		
Caso 7	132	3.4	11.1	19	0.8	138	0.75
Caso 8	133	6	12	29	0.9	138	0.40
Caso 9	123	4.3	10.1	53	0.7	133	
Caso 10	134	4.81	10.7	26	0.7	101	
Caso 12	136	4.6	11	23		110	0.29
Caso 14	141	3.9	10.8	35	0.7	105	0.7
Caso 15	139	5.25	8.5			75	0.23
Caso 16							7.7
Caso 18							
Caso 19	132	4.1	9.7	14	0.7	112	0.16
Caso 20	137	5.4	10.1	6		80	0.49
Caso 22	138	5.7	11.1	12	0.6	78	0
Caso 23			11.3	7	0.7	105	
Caso 26						98	
Caso 27	137	4.4	11.1	15			1.18
Caso 30	141	4.2	9.5	6			
Caso 31	130	4.2	10	62		63	
Caso 32	138	5.2	10.6	35	1	116	
Caso 33	140	3.2	10.1	20		79	
Caso 34	140	4	9.7	11	0.7	105	
Caso 35	142	4.8	10.7	15	0.7	72	
Caso 36	144	6.5	9.4	78		143	
Caso 37	136	4.7	10.9	24		82	
Caso 39	129	3.6	9.2	107	1.5	71	
Caso 42							0.7
Caso 43	131	4.4	10.7	20		108	
Caso 45	137	5	10.4	17	0.6		
Caso 46	140	4.9	9.5	21		97	
Caso 47	137	4.6	11	17	0.6	57	
Caso 48	116	4.4		45	0.7	145	0.31

Material y Métodos

Tabla XXIII. Parámetros bioquímicos en recién nacidos >1500 gramos al ingreso

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 1	131	6.1	8				
Caso 3							
Caso 4	147	3.8	8.1	14			9.51
Caso 7	142	3	10.1	12	0.6	76	0.54
Caso 8							
Caso 9	132	4.5	8.3	12	0.8	96	
Caso 10	134	4.1	9.3	19	0.7	96	0.52
Caso 13	135	4.5	9	55	1.1	96	7.7
Caso 15	143	4.9	7.3	22		50	2.82
Caso 16	143	4.5	9.6	11		49	0.81
Caso 20	129	5.1	8.8	54		64	0.38
Caso 21	137	4.9	10.5	10	0.6	77	0.7
Caso 22	122	5.9	5.4	96	1.8	194	7.7
Caso 26	137	3.9	8.1	43	1.1	160	0.5
Caso 27	130	4.3	8	53	1.5	131	
Caso 28	132	6.2	7.42				
Caso 29	129	4.7	8.9	40	0.99	91	1.9
Caso 30	140	4	10.1	16	0.8		

Tabla XXIV. Parámetros bioquímicos en recién nacidos >1500 gramos al 3^{er} día

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 1	115		8.6		0.46		
Caso 2	137	5.4	10.1	6	0.49		
Caso 5	140	4.7	10.3	12	0.68		
Caso 10	136	3.3	10.7	12	0.7		
Caso 13	147	4.5	10.3	19		76	0.55
Caso 20	137	5.4	10.1	6		80	0.49
Caso 22	136	4.9	10.4	30	0.4	101	0.9
Caso 25	129	3.2	9.7	37			0.5
Caso 26	143	4.6	10	14	0.4	77	
Caso 27	138	4.6	10.4	13	0.68	67	
Caso 28	142	4.8	10.7	15	0.7	72	

Tabla XXV. Parámetros bioquímicos en recién nacidos >1500 gramos al 7^o Día

	Na	K	Ca	Urea	Creatinina	GL	PCR
Caso 1	115		8.6		0.46		
Caso 2	137	5.4	10.1	6	0.49		
Caso 5	140	4.7	10.3	12	0.68		
Caso 10	136	3.3	10.7	12	0.7		
Caso 13	147	4.5	10.3	19		76	0.55
Caso 20	137	5.4	10.1	6		80	0.49
Caso 22	136	4.9	10.4	30	0.4	101	0.9
Caso 25	129	3.2	9.7	37			0.5
Caso 26	143	4.6	10	14	0.4	77	
Caso 27	138	4.6	10.4	13	0.68	67	
Caso 28	142	4.8	10.7	15	0.7	72	

Tabla XXVI. Parámetros clínicos en recién nacidos <1500 gramos al ingreso

	FR	FC	TAS	TAM	FiO ₂
Caso 1	60	151	61	46	1
Caso 2	48	135	41	20	0.3
Caso 3	52	117	61	41	0.25
Caso 4	60	87	Indetect.	Indetect.	1
Caso 5	60	110	Indetect.	Indetect.	0.9
Caso 6	59	141	75	59	0.21
Caso 7	86	142	42	26	0.21
Caso 8	33	180	45	27	0.3
Caso 9	59	144	81	43.5	0.9
Caso 10	44	167	47	32	0.6
Caso 11	48	151	39	25	0.8
Caso 12	68	130	59	40	0.5
Caso 13	75	184	62	42	1
Caso 14	57	124	91	56	0.5
Caso 15	33	121	38	20	0.7
Caso 16	40	141	57	34	0.4
Caso 17	44	146	55	27	0.21
Caso 18		132	45	26	0.3
Caso 21	61	138	51	38	0.5
Caso 22	50	137	72	59	0.8
Caso 23	43	127	46	28	0.8
Caso 24	69	144	47		0.4
Caso 25	60	150	48	25	1
Caso 26	63	164	41	32	0.5
Caso 27	54	129	70	49	0.55
Caso 30	60	110	55	32	0.5
Caso 31	32	127	96	60	0.49
Caso 32	50	134	63	33	0.5
Caso 33	62	150	69	49	0.28
Caso 34	44	165	59	44	0.3
Caso 35	50	157	68	47	0.6
Caso 37	65				0.3
Caso 38	80	146	55	41	0.3
Caso 39	48	143	70	22	0.6
Caso 40	72	128	51	40	0.6
Caso 41			48	32	0.3
Caso 42	95	136	57	44	0.3
Caso 43		142	57	48	0.4
Caso 44	154	42	57	37	0.4
Caso 45	62	184	71	45	0.6
Caso 46	60	133	59	46	0.6
Caso 47	60	126	53	36	0.8
Caso 48	43	141	32	18	0.69

Tabla XXVII. Parámetros clínicos en recién nacidos <1500 gramos al 3^{er} día

	FR	FC	TAS	TAM	FiO₂
Caso 1	60	186	62	36	0.85
Caso 2	70	165	62	49	0.4
Caso 3	48	132			0.21
Caso 4	60	80	28	19	
Caso 7	18	172	67	40	0.21
Caso 8	56	163	59	39	0.3
Caso 9	50	151			0.5
Caso 10	44	169	56	37	0.5
Caso 12	60	170	61	37	
Caso 14	51	141	63	46	
Caso 15	VAF	137	60	43	0.6
Caso 16	39	143	70	53	0.2
Caso 17		130			
Caso 18	45	130	47	36	0.3
Caso 19	59	169	63	45	0.6
Caso 21		158			
Caso 22	40	190	55	44	0.25
Caso 23	36	110	56	40	0.3
Caso 26	78	156	48	34	0.5
Caso 27	48	136	52	37	0.5
Caso 29	43	141	69	44	0.21
Caso 30	61	157	83	67	0.46
Caso 31			82	64	0.25
Caso 32	60	156	64	54	0.6
Caso 34	40	140	67	48	0.21
Caso 36	52	178	66	54	0.4
Caso 37	67	152	62	50	0.21
Caso 39	70	167	82	68	0.8
Caso 40	48	131	62	50	0.25
Caso 44	76	170	72	57	
Caso 45	86	165	60	45	0.6
Caso 46	32	142	51	37	0.3
Caso 47	88	152	59	48	0.5
Caso 48	69	160	52	38	0.21

Tabla XXVIII. Parámetros clínicos en recién nacidos <1500 gramos al 7º día

	FR	FC	TAS	TAM	FiO₂
Caso 1	48	165	113	71	0.3
Caso 2	40	175	48	38	0.7
Caso 7	54	180	63	53	0.21
Caso 8	40	146	66	48	0.3
Caso 9	42	160	89	48	0.25
Caso 10	59	156	78	47	0.25
Caso 12	48	143	73	44	0.25
Caso 14	60	140	82	37	0.21
Caso 15	57	165	64	42	0.4
Caso 16	48	130	41	24	0.2
Caso 18	150	52	25		0.21
Caso 19	64	181	74	36	0.3
Caso 22	80	167	74	50	0.38
Caso 23	50	130	73	55	0.2
Caso 26	82	188	59	37	0.5
Caso 27	42	156	83	53	0.4
Caso 28	52	126	45		0.9
Caso 29	56	140	50	35	0.21
Caso 30	40	146	84	56	0.21
Caso 31	37	157	52	39	0.25
Caso 32	49	174	87	65	0.21
Caso 33	39	141	62	38	0.21
Caso 34	65	150	78	54	0.21
Caso 36		135	36	16	0.9
Caso 37	68	152	67	44	0.21
Caso 39	42	144	54	34	0.35
Caso 42	49	154	77	59	0.35
Caso 43	60	149	63	40	0.21
Caso 45			74	47	0.3
Caso 46	48	188	72	55	0.21
Caso 47	58	182	74	54	0.21
Caso 48	32	149	70	51	0.25

Tabla XXIX. Parámetros clínicos en recién nacidos >1500 gramos al ingreso

	FR	FC	TAS	TAM	FiO₂
Caso 1	47	141	71	46	0.4
Caso 2	45	117	58	49	0.5
Caso 3	46	142	65	48	0.21
Caso 4	45	156	81	59	
Caso 5	58	131	66	47	0.4
Caso 6	36	152	40	27	0.3
Caso 7	81	129	76	59	0.8
Caso 8	53	160	97	57	0.8
Caso 9	41	123	66	51	0.6
Caso 11	49	117			0.5
Caso 12	44	142			0.4
Caso 13	59	128	54	32	0.66
Caso 15	38	156	84		0.4
Caso 16	39	145	64	50	0.4
Caso 17	58	156	58	44	0.1
Caso 19	68	132		46	0.21
Caso 21	66	118	75	55	0.4
Caso 22	52	159	56	35	0.66
Caso 23	44	140	76	57	0.21
Caso 24	60	138	65	49	0.21
Caso 25			76	53	0.35
Caso 26	80	141	71	51	
Caso 27	42	127	41	28	0.8
Caso 28	50	157	68	47	0.6
Caso 30			57	37	0.4

Se recogen los datos clínicos de frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial sistólica y media y FiO₂ tomados de manera pautada en el momento del ingreso de los pacientes.

Tabla XXX. Parámetros clínicos en recién nacidos >1500 gramos al 3^{er} día

	FR	FC	TAS	TAM	FiO₂
Caso 1	62	141	63	46	0.3
Caso 4	53	133			0.26
Caso 7	68	123	86	62	0.3
Caso 9	84	139	68	50	0.3
Caso 10	61	143	60	45	0.4
Caso 12	61	145	91	61	0.21
Caso 13	94	135	63	43	0.5
Caso 14	42	159	70	53	0.4
Caso 15	47	154	72	56	0.3
Caso 16	62	145	61	44	0.21
Caso 17	48	152	81	54	0.21
Caso 20	36	155	68	34	0.4
Caso 22	99	151	67	50	0.3
Caso 26	35	146	63	41	0.3
Caso 27	68	137	65	49	0.35
Caso 28	80	158	66	44	0.3
Caso 29	50	156	77	49	0.4
Caso 30	76	170	72	57	

Tabla XXXI. Parámetros clínicos en recién nacidos >1500 gramos al 7^o día

	FR	FC	TAS	TAM	FiO₂
Caso 2	70	168	81	61	0.2
Caso 5	35	103	65	50	0.3
Caso 10	44	145	55	38	0.21
Caso 13	38	160	84	56	0.6
Caso 15	44	134	72	54	0.8
Caso 16	38	133	73	51	0.25
Caso 18	44	168	73	55	0.21
Caso 20	44	144	56	28	0.21
Caso 22	45	147	72	51	0.25
Caso 25	62	152	86	65	0.4
Caso 26	38	149	67	48	0.21
Caso 27	67	152	76	57	0.4
Caso 28	58	146	79	32	0.21
Caso 29			99	59	0.25

En las (tablas XXX y XXXI) se detalla la evolución de los parámetros clínicos y necesidades de oxigenación de los niños pertenecientes al grupo B a los 3 y siete días de vida, respectivamente.

Tabla XXXIII. Datos gasométricos en <1500 gramos al ingreso

	SAT O ₂	PO ₂	PCO ₂	pH	HCO ₃	EB
Caso 2	98	56	19	7.54	18	-6.8
Caso 3	97	52.2	30.9	7.37	17.8	-7.4
Caso 4	96	107	77	7.05	21	-9.5
Caso 5	95	107	77	7.05	21	-9.5
Caso 7	98	10301	25.3	7.55	21.7	-0.6
Caso 8	94	60.9	45.5	7.34	24.2	-1.5
Caso 9	95	35	34.5	7.41	21.6	-2.3
Caso 10	95	47.3	39.3	7.3	22.5	-2.6
Caso 11	100	63.6	34.7	7.40	21.1	-3.5
Caso 12	99 (V)	40.4	64	7.32	32	+6
Caso 13	50 (V)	12	69	7.49	49	+20
Caso 14	100 (V)	61.4	39	7.41	24.3	-0.3
Caso 15	95 (V)	33.3	46	7.32	23.4	-2.6
Caso 16	95	60	35.3	7.40	21.5	-3.31
Caso 17	98 (V)	41	46.5	7.42	29	+5
Caso 18	86.3	36.5	62.1	7.31	31	+4.9
Caso 21	100	106	40.6	7.35	22	-3.6
Caso 22	95	63.5	45.7	7.29	20.9	-5.8
Caso 23	100	221.3	48.6	7.33	25	-0.9
Caso 24	80	44	30	7.38	17.8	-7.2
Caso 25		145	75.5	7.16	26.7	-3.9
Caso 26	98 (V)	45.8	69.6	7.21	27.6	-0.2
Caso 27	92	65.1	36.2	7.35	19.6	-6
Caso 28	94	62.9	37.4	7.38	21.5	-3.7
Caso 30	94 (V)	51.7	45.4	7.26	20.3	-6.7
Caso 31	98 (V)	33.6	50	7.33	25.8	-0.1
Caso 32	99	34	54	7.25	24	-3.1
Caso 33	99	50.8	28.6	7.42	18.3	-6.2
Caso 34	97 (V)	44	62.6	7.24	26.5	-0.8
Caso 35	98 (C)	47.3	73.1	7.17	26.4	-2
Caso 38	91	51	62.5	7.25	17.1	-1.8
Caso 39	100	183	21.2	7.56	18.7	-3.5
Caso 40	98 (C)	54.1	39.6	7.40	23.8	-1
Caso 42	100 (C)	42.5	37.5	7.37	21.2	-4.1
Caso 43	97 (C)	41.4	42.7	7.41	26.5	+1.9
Caso 44	97	78.5	30.9	7.48		
Caso 45	100 (V)	79.4	29.5	7.51	23.4	+0.5
Caso 46	100		32.6	7.47	23	-0.2
Caso 47	88 (V)	57.5	68.4	7.19	25.5	-2.5
Caso 48	100 (C)		38.4	7.40	23.6	-1.2

Sat O₂: saturación de oxígeno arterial de oxígeno; en aquellos casos en los que la determinación es capilar (C) o venosa (V), se consigna en el casillero correspondiente. EB: exceso/déficit de bases.

Tabla XXXIV. Datos gasométricos en recién nacidos <1500 gramos al 3^{er} día

	SAT O ₂	PO ₂	PCO ₂	pH	HCO ₃	EB
Caso 1	97	110	64	7.19	24	-3.8
Caso 2	95	44.7	48	7.23	20	-7.6
Caso 7	99	49.3	30.7	7.35	16.6	-7.6
Caso 8	96	39.6	35.3	7.32	18	-8.1
Caso 9	90	82.3	36.9	7.36	20.9	-4.1
Caso 10	92	86	40	7.35	21.7	-3.9
Caso 12	95 (V)	40	50.3	7.38	29	+3.9
Caso 14	98	61.4	63	7.22	25.7	-1.91
Caso 15	95 (V)	43	30.5	7.41	19.3	-5.21
Caso 16	96	43.6	39.2	7.46	27.2	3.3
Caso 17	98	49.9	28.2	7.50	21.8	-1.3
Caso 18	94	46.5	44.7	7.40	24.41	+2.21
Caso 19	95	34.4	41.3	7.31	20.2	-6.1
Caso 20	99 (V)	41.4	57.2	7.32	28.7	+2.6
Caso 21	84	48	39	7.41	25	0.6
Caso 22	72 (C)	38.7	52.6	7.40	32.3	+7.6
Caso 23	100		48.9	7.33	25.2	-0.7
Caso 24	30	20	41	7.33	21.9	-4
Caso 26	95	35.1	56.8	7.26	24.9	-2.2
Caso 27	97	71.2	63.4	7.25	27.5	+0.4
Caso 29	95	29.6	49	7.34	26	+0.3
Caso 30	94 (V)	33.2	54.9	7.26	24.6	-2.3
Caso 32	99 (C)	61.7	38.2	7.35	20.8	-4.8
Caso 34	96	52.1	41.7	7.44	27.8	+3.7
Caso 36		51.3	52	7.27		-3.7
Caso 37	98 (C)	50.9	33.2	7.43	22	-2.2
Caso 39	93	76	56	7.14	19	-9.8
Caso 40	98 (V)	50.9	55.2	7.33	29.1	+3.3
Caso 45	96 (V)	43.3	62.6	7.25	27.1	-0.1
Caso 46	100	109	36.1	7.37	18.2	-8
Caso 47	97 (V)	47.9	50.1	7.33	25.9	-0.1
Caso 48	95 (C)	61.6	50.2	7.30	24.5	-1.8

Tabla XXXV. Datos gasométricos en recién nacidos <1500 gramos al 7º día

	SAT O ₂	PO ₂	PCO ₂	pH	HCO ₃	EB
Caso 1	87	58.2	40.2	7.35	21.8	-3
Caso 2	90 (C)	42.1	60.9	7.30	29.6	3.3
Caso 7	96 (A)	47.4	36.7	7.29	17.5	-9
Caso 8	95 (A)	36.1	45.1	7.30	22.1	-4.2
Caso 9	82.1 (C)	47.9	31.2	7.34	16.6	-9.2
Caso 10	60 (V)	34.3	54.9	7.31	27	1.1
Caso 12	98 (C)	51.8	39.2	7.38	22.7	-2.4
Caso 14	99 (V)	28	50	7.35	25.6	-0.31
Caso 15	98 (V)	30	80	7.24	33.6	+6
Caso 16	100	48	40	7.4	26	+2
Caso 17	85	50	48	7.4	29	3.6
Caso 19	98	40.8	49	7.40	30	+5.5
Caso 22	100	46.9	35.6	7.44	23.8	-0.2
Caso 23	85	50	48	7.44	30	+5
Caso 26	97 (V)	22.5	72.5	7.37	41	+15.8
Caso 27	97 (V)	39.7	71	7.39	42	+17.4
Caso 29	92 (V)	29.4	43	7.40	26.3	+1.2
Caso 30	99 (V)	40.4	48.5	7.40	29.3	+4.5
Caso 31	98 (V)	44.1	28.9	7.39	17.2	-7
Caso 32	98 (C)	40.7	37.4	7.30	17.9	-8.6
Caso 33	99 (V)	37.6	33.2	7.41	20.8	-3.8
Caso 34	96 (V)	45.4	47.1	7.38	27	+1.8
Caso 35	99 (V)	41	51.6	7.40	31.8	+7.1
Caso 36	98 (V)	56.5	34.1	7.15	11.7	
Caso 39	96 (V)	36.5	40	7.30	19.6	-6.7
Caso 42	100 (C)	27.9	28.6	7.54	23.8	+1.3
Caso 43	99 (C)	33	42.1	7.34	22.6	-3
Caso 45	98 (V)	43.2	60.3	7.31	29.7	+3.4
Caso 46	97 (C)	58.9	35.5	7.37	20.5	-4
Caso 47	96 (V)	36	57.6	7.27	26	-0.9
Caso 48	99 (V)	33.2	54.7	7.42	34.9	+10.5

Tabla XXXVI. Datos gasométricos en recién nacidos >1500 gramos al ingreso

	SAT O₂	PO₂	PCO₂	pH	HCO₃	EB
Caso 1	81.5	47.9	51.5	7.35	28.2	+2.1
Caso 2	88.1 (V)	51.7	34.1	7.44	22.6	-1.5
Caso 3		24 (V)	82	6.91	16	-16.5
Caso 4	96	80	28.7	7.38	16.7	-8.4
Caso 5	100 (V)	26.5	31.4	7.48	23.2	+0.8
Caso 6	100 (V)	26.2	58.6	7.10	28.1	+11.4
Caso 7	88	43.6	63.3	7.32	31.8	+5.7
Caso 8	90 (V)	48	69	7.16	24	-4.6
Caso 9	99 (V)	49.9	50.6	7.20	19.6	-8.4
Caso 11	92	36.9	78.6	7.16	27.7	-0.8
Caso 12	95 (C)	52.9	32	7.44	21.4	-2.6
Caso 13	90 (V)	29.1	49.7	7.29	23	-3.2
Caso 14		13.7 (V)	52.6	7.11	16.5	-12.9
Caso 15	98	120	30.9	7.49	23	+0.1
Caso 17	99 (V)	40	33.4	7.41	21	-3.6
Caso 18	98 (C)	59.7	32.1	7.38	18.3	-6.6
Caso 21	98 (V)	87	35	7.39	21	-3.7
Caso 22	96 (V)	27.1	44.8	7.23	18.4	-9.1
Caso 23	99 (V)	50.3	43.9	7.36	24.5	-0.8
Caso 24		37.3 (V)	63.6	7.25	26.8	-0.5
Caso 25	99	50.2	44.3	7.32	22.8	-3.2
Caso 26	90	57.4	47.2	6.99	11	-20.5
Caso 27	100 (V)	54	44.4	7.33	22.9	-3.1
Caso 28	98 (C)	47.3	73.1	7.17	26.4	-2
Caso 30	97 (A)	78.5	30.9	7.48		

Tabla XXXVII. Datos gasométricos en recién nacido >1500 gramos al 3^{er} día

	SAT O₂	PO₂	PCO₂	pH	HCO₃	EB
Caso 1	81.5	47.9	51.5	7.38	28.2	2.7
Caso 2	88.2 (V)	51.7	34.1	7.44	22.6	-1.5
Caso 3	99 (V)	40.3	33.7	7.22	13.6	-14
Caso 4		74.1	43.3	7.33	24.6	-3.2
Caso 5	100	26.5	31.4	7.48	23.2	0.8
Caso 6	100 (V)	26.2	58.6	7.10	28.1	+11.4
Caso 7	98	102	55.6	7.38	31.3	+6.2
Caso 9	98 (C)	38.5	69.9	7.27	31.3	+4.4
Caso 10	99 (V)	40	55.6	7.45	38.5	+14.6
Caso 12	93 (V)	28.2	58.6	7.34	31.3	+3.5
Caso 13	95	114.7	37.9	7.45	25.8	+1.8
Caso 14		39 (V)	34.3	7.27	15.7	-11.1
Caso 15	95	54.1	45.6	7.27	19.4	-5.9
Caso 16		34 (C)	41.1	7.35	22.2	-3.2
Caso 17	95	42.5	45.3	7.41	28.7	3.5
Caso 18	94 (C)	40.7	41.1	7.46	29.2	+5
Caso 20	99 (V)	41.4	57.2	7.32	28.7	+2.6
Caso 21	98 (C)	45.8	68	7.32	35	+9
Caso 22	93 (V)	35.5	49.5	7.30	23.5	-3.4
Caso 26	95 (C)	46.8	41.3	7.44	27.7	+3.6
Caso 27	95 (V)	79	47.4	7.29	22.4	-4.1
Caso 28	98 (C)	73.5	53.6	7.35	28.8	+3.1
Caso 29	91	66.1	83.9	7.13	27.4	

Tabla XXXVIII. Datos gasométricos en recién nacidos >1500 gramos al 7° día

	SAT O₂	PO₂	PCO₂	pH	HCO₃	EB
Caso 1	78 (C)	44	46	7.36	25	0
Caso 2	70.1	36.7	50.8	7.4	32	7.6
Caso 10	97 (C)	46.4	84.3	7.36	46.8	+17
Caso 13	96 (C)	55.7	60.6	7.37	30.3	+9
Caso 15	94 (V)	42	55	7.37	31.2	+6
Caso 18	94 (C)	40.7	41.1	7.46	29.2	+5
Caso 20	95	33	54.7	7.31	27.1	+0.9
Caso 22	90 (V)	40.8	52.4	7.30	25	-1.5
Caso 25		29	48.7	7.34	25.9	+0.1
Caso 26	99 (V)	32	58.2	7.34	30.8	+5
Caso 27	98 (C)	45	56.9	7.37	32.2	+6.9
Caso 28	99 (V)	41	51.6	7.40	31.8	+7.1
Caso 29	96	63.6	46.7	7.41	29	+4.4

Una vez clasificados los pacinetes en los tres grupos descritos con anterioridad, se procedió a diseñar una estrategia de estudio de acuerdo al esquema recogido en la (figura 15). En el diseño experimental, como puede comprobarse, se incluyeron los aspectos siguientes: A) Identificación de cada grupo. B) Momentos en los que se obtuvieron las muestras; 1) cordón umbilical; 2) a las 3 horas de vida; 3) a las 72 horas de vida y 4) a la semana de vida. C) Identificación y medición cada variable y el grupo al que pertenece; 1) variables perinatales 2) variables hematológicas 3) variables clínicas 4) variables incluidas dentro del concepto de estrés oxidativo 5) bioquímicas 6) gasométricas.

Identificación de variables: a) Apgar 1/5 (test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida); b) FRI: factores de riesgo infeccioso; c) PCR (proteína c reactiva); d) BT (bilirrubina total); e) FR (frecuencia respiratoria); f) FC (frecuencia cardíaca); g) TAS (tensión arterial sistólica); h) TAD (tensión arterial diastólica); i) GPX (Glutation peroxidasa); j) SOD (Superóxido dismutasa).

DISEÑO EXPERIMENTAL

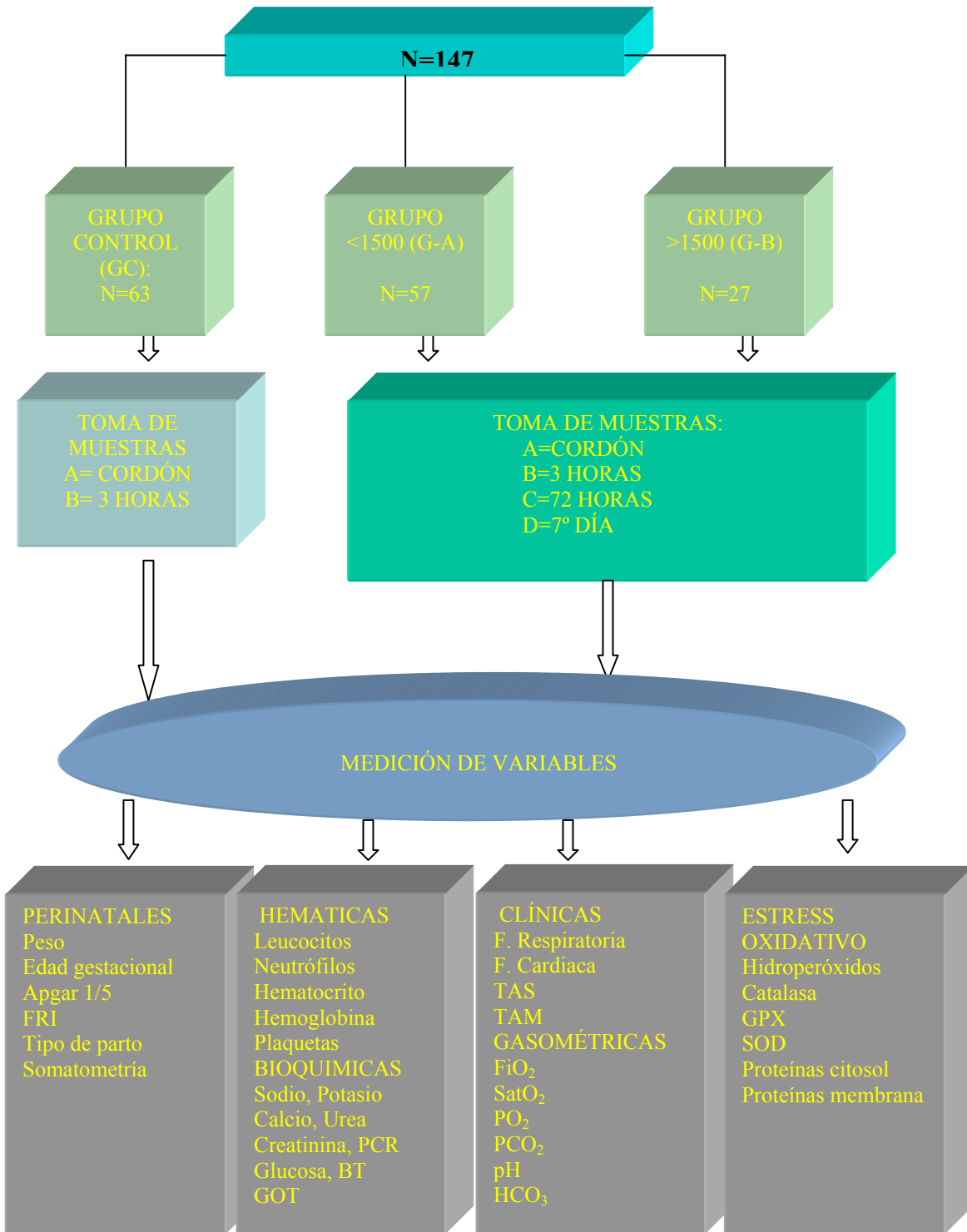


Figura 15: Diseño experimental del estudio.

2. MÉTODOS

2.1 Método clínico

La asistencia y el cuidado de los recién nacidos, tanto recién los nacidos normales (GC), como en los recién nacidos patológicos (GA) y (GB), fueron realizadas según las normas estandarizadas de cuidados y reanimación neonatal utilizadas en nuestra Unidad Neonatal, así como en las recomendaciones asistenciales del Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation⁽¹⁹³⁾, revisadas en las guías de 2000⁽¹⁹⁴⁾. La reanimación neonatal se clasificó en: a) *Reanimación tipo 1* (evitar pérdida de calor, optimización de la vía aérea, secado, estimulación) b) *Reanimación tipo 2* (añadiendo a lo referido anteriormente la administración de oxígeno libre a 5 l/min); *Reanimación tipo 3* (cuando ha sido preciso ventilar al niño con bolsa autoinflable de volumen 250-500 ml y mascarilla facial); *Reanimación tipo 4* (si precisa intubación endotraqueal y masaje cardíaco); *Reanimación tipo 5* (cuando es necesario, además, la administración de fármacos -adrenalina, bicarbonato, expansores de volumen-). En función de la concurrencia de los diferentes aspectos a considerar en cada neonato (edad gestacional, peso al nacer, Apgar 1/5, tipo de reanimación, existencia de distres respiratorio, patología prenatal o perinatal concomitante, etc.) los neonatos englobados en los grupos A y B fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Medios o en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, correspondientes a un área hospitalaria de referencia con catalogación de nivel III^(195,196). En los grupos A y B (recién nacidos enfermos) se procede, al nacimiento, a las 72 horas y a la semana de vida, coincidentes con la extracción de muestras sanguíneas, a la obtención de los

siguientes parámetros clínicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica y media, oxigenoterapia y modalidad de la misma si la hubiera, FiO_2 ,

2.2 Método analítico

En cada paciente se procedió como se describe: 1) Obtención de muestras sanguíneas en los momentos previamente definidos en el diseño experimental (T_0 = muestras procedentes del cordón umbilical) (T_1 = muestras obtenidas de sangre periférica a las tres horas de vida) (T_2 = muestras obtenidas de sangre periférica a las 72 horas de vida) (T_3 = muestras periféricas obtenidas de sangre periférica a la semana de vida). 2) Determinaciones analíticas de acuerdo a las variables definidas con anterioridad, según la metodología que se describe:

2.2.1 Variables hematológicas y bioquímicas

Las determinaciones de la serie roja, plaquetaria, recuento de leucocitos, GOT, urea, glucosa, creatinina, etc, fueron realizadas en el Laboratorio de los Servicios Centrales de nuestra institución hospitalaria (Beckmann LTD y Comber Electronic).

2.2.2 Preparación de las muestras

De cada paciente se extraen 2 ml de sangre en los momentos descritos anteriormente, depositando cada muestra en tubos con EDTA, manteniendo la temperatura estable a 4°C. Posteriormente se centrifugan a 2500 rpm durante 15 minutos a una temperatura de 4-8°C, en centrífuga modelo Beckman GS-6R. El plasma obtenido se congela a -80° en tubos eppendorf hasta el procesamiento analítico del mismo.

2.2.3 Obtención de membranas de eritrocito

Se basa en el método descrito y publicado por Hanahan y Ekholm ⁽¹⁹⁷⁾, con ligeras modificaciones: se obtiene y separa el plasma de cada muestra mediante centrifugación, eliminándose posteriormente los leucocitos mediante un lavado con tampón isotónico Tris 310 miOSM pH 7,6, con posterior centrifugación a 100 G a una temperatura de 4°C y un tiempo de 15 minutos. El sobrenadante y la capa superficial de células obtenidas se separan mediante una pipeta Pasteur. Este procedimiento de lavado y eliminación se repitió dos veces más en cada muestra.

Para resuspender los eritrocitos lavados obtenidos, se emplea un tampón Tris isotónico hasta un hematocrito aproximado del 50%. A la suspensión se le adiciona posteriormente tampón Tris hipotónico 20 miOsm de pH 7,6 en proporción 1/5. La operación de lavado con tampón hipotónico se repitió tres veces, quedando finalmente las membranas con un ligero tono rosáceo y el sobrenadante obtenido de la hemólisis de eritrocitos incoloro. Al finalizar el segundo lavado se realizó el trasvase de las membranas obtenidas a otro tubo para obviar el coágulo de pseudofibrina que proporcionaba a las membranas una coloración rojiza. Para visualizar mejor dichas membranas se procedió a la iluminación lateral del tubo continente.

Una vez eliminado el sobrenadante en el último lavado, se resuspendieron las membranas en 1 ml de tampón hipotónico, congelándolas a **-80°C** hasta su posterior análisis.

2.2.4 Contenido proteico de citosol y membranas eritrocitarias

La cuantificación de la proteína total, tanto en plasma como en membranas de eritrocito, se efectúa siguiendo el método descrito por Lowry en 1951 ⁽¹⁹⁸⁾. Éste se basa

en la asociación entre las reacciones de Biuret y de Folin, la primera característica del enlace peptídico, y de los grupos fenólicos y de la tirosina la segunda.

La técnica es la siguiente: a 15 μ l de muestra se le añaden 5 ml de reactivo de Biuret, se agita y, tras 15 minutos, se adicionan 0,5 ml de reactivo de Folin, se vuelve a agitar y tras 20 minutos, manteniendo los tubos en ambiente oscuro, se procede a su lectura en espectrofotómetro a una absorbancia de 640 nm. Para el cálculo de concentración existente se emplea una curva patrón con albúmina sérica.

2.2.5 Hidroperóxidos en membrana

La determinación de hidroperóxidos a nivel de membrana se realiza siguiendo el método de Jiang GY et al ⁽¹⁹⁹⁾, sobre el que se han establecido algunas modificaciones. Este procedimiento se basa en la rápida formación de hidroperóxidos mediado por la oxidación de ión ferroso a ión férrico en medio ácido. El ión férrico forma un cromóforo con el xilenol orange, que es adsorbido a 560 nm. Para su realización se emplea el reactivo de Fox, compuesto de ácido sulfúrico (250mM), BHT, Xilenol Orange, amoniosulfato amónico ferroso y metanol. El reactivo de Fox debe protegerse de la luz.

Se realizan dos determinaciones: una primera determinación basal (T_0) en la que se adiciona a la muestra 0,9 ml de reactivo de Fox/ml de volumen final, se mantiene la mezcla 60 minutos en oscuridad, y se lee en espectrofotómetro a 560 nm. Con ello, se obtiene el nivel de hidroperóxidos de las muestras. La segunda determinación (T_1) tiene como objeto inducir la peroxidación mediante la adición a la muestra de AAPH (2,2' azobis amidinopropano), compuesto hidrosoluble que genera radicales libres a velocidad constante. Se incuban muestra y AAPH a 37°C 30 minutos, tras lo que se adiciona el reactivo de Fox, se esperan 60 minutos en ambiente oscuro y se procede a la

lectura en espectrofotómetro a 560 nm. Para conocer la concentración de hidroperóxidos, tanto basales como inducidos (T_0 y T_1) se emplea la ecuación de Lambert Beer, con un coeficiente de extinción molar de $4,7 \cdot 10^4 \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.2.6 Determinación de la actividad catalasa

Se sigue el método descrito por Aebi ⁽²⁰⁰⁾, basado en la lectura mediante espectrofotometría de la actividad catalasa que promueve la descomposición de H_2O_2 en H_2O y O_2 . La técnica es la siguiente: en una cubeta de cuarzo, a 200 μl de una dilución del citosol en agua bidestilada (proporción 50:950) se le añaden 1800 μl de tampón fosfato 50 mM (KH_2PO_4 50 mM y $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 50 mM a pH 7.0) y 1000 μl de H_2O_2 30 mM, se agita y se observa el descenso de absorbancia de H_2O_2 a 240 nm durante 60 segundos a 20°C, frente a un blanco realizado con 2800 μl de tampón fosfato y 200 μl de la dilución del citosol en agua bidestilada. Para el cálculo de unidades es recomendable el uso de una constante de reacción de primer orden (K), puesto que es éste el tipo de reacción de descomposición del H_2O_2 con concentraciones relativamente bajas de sustrato. Lo que obedece al hecho de que con la formación de complejos inactivos a las concentraciones de H_2O_2 de saturación, no es posible medir la actividad enzimática a través de la saturación.

2.2.7 Determinación de la actividad superóxido dismutasa (SOD)

El método para la determinación de la actividad SOD se basa en la inhibición producida por la SOD sobre la reducción citocromo c. Para ello se utiliza la técnica de Fridovich ⁽²⁰¹⁾, con algunas modificaciones. El citocromo-c se reduce en presencia de anión superóxido; por ello, se procede a la creación de un sistema productor de anión

superóxido (el sistema xantino-oxidasa), y se aprecia cómo la SOD compite con el citocromo-c por dicho anión, mediante el descenso en la producción de citocromo-c reducido.

Por tanto, se procede primero a la creación de un patrón de reducción del citocromo-c: para ello, se mezclan en una cubeta 100 µl de solución de citocromo-c 0,1 M en tampón sin azida, 100 µl de xantina 0,0005 M en tampón sin azida y 650 µl de tampón carbonato/bicarbonato (compuesto por Na_2CO_3 0,02 M y NaHCO_3 0,02 M ajustado a pH 10). Posteriormente se añade EDTA 0,001 M y azida sódica 0,1 mM, con objeto de inhibir las peroxidasas, sin que se afecte la actividad SOD, y a continuación se añade una cantidad de xantina oxidasa suficiente para la obtención de una reducción de citocromo-c de 0,025 a 0,05 unidades de absorbancia/minuto. Una vez determinada la cantidad necesaria de xantina-oxidasa, se determina la actividad SOD de las muestras, mediante la adición, en una cubeta, de 100 µl de solución de citocromo-c, 100 µl de solución de xantina, 650 µl de tampón carbonato/bicarbonato y 10 µl de citosol de muestra. La reacción se precipita añadiendo la cantidad anteriormente determinada de xantina-oxidasa. Las lecturas se realizan a temperatura de 25°C, monitorizando el descenso de la absorbancia del citocromo-c reducido durante un período de 2 minutos, a 550 nm.

Los resultados se expresan como unidades de actividad/mg de proteína. Una unidad de actividad se corresponde con una inhibición del 50% de la reducción del citocromo-c.

2.2.8 Determinación de la actividad glutatión peroxidasa (GPX)

Para la determinación de la actividad de la GPX se procede según la técnica descrita por Flohe en 1984 ⁽²⁰²⁾, que se basa en la formación instantánea de glutatión oxidado durante la reacción catalizada por la GPX, y que es reducido de forma continua por un exceso de glutatión reductasa activa y NADPH presentes en la mezcla. La subsecuente oxidación de NADPH a NADP⁺ se mide mediante espectrofotometría. De esta reacción, para la determinación de la verdadera actividad GPX, interesa la parte enzimática, dependiente de hidroperóxidos, por lo que se debe obviar la independiente de hidroperóxidos y la reacción no enzimática, en la que no interviene la GPX.

Para proceder, pues, a la determinación se mezclan: 700 µl de tampón fosfato potásico 0,1 M a pH 7.0 (al que se ha añadido previamente EDTA 1 mM y azida sódica 1mM); 100 µl de glutatión reductasa (2,4 U/ml en tampón sin azida); 100 µl de NADPH 10 mM en una solución de NaHCO₃ al 0,1%; 100 µl de glutatión reducido 10 mM en tampón sin azida y 5 µl de una dilución de citosol 90:10 (agua/citosol). Se incuba a 37°C durante 3 minutos, tras los que se vierten en una cubeta de cuarzo de 1 ml y se añaden 100 µl de H₂O₂ 12 mM, que dispara la reacción, procediéndose a la monitorización del descenso de NADPH a 240 nm durante 5 minutos, enfrentada a un blanco con un contenido igual salvo el H₂O₂.

Para eliminar el descenso no enzimático se realiza otra lectura en la que la muestra se reemplaza por tampón, efectuándose dicha lectura frente a un blanco sin muestra ni H₂O₂. El valor que se obtiene se resta del conseguido en la determinación descrita anteriormente, con lo que se averigua el descenso enzimático dependiente del peróxido. El resultado obtenido se expresa en unidades de actividad/mg de proteína.

2.3 Método estadístico

2.3.1 Estadística descriptiva.

La estadística se considera ligada a los métodos científicos de recopilación, organización, análisis y presentación de datos, tanto para el establecimiento de conclusiones como para la toma de decisiones razonadas según dicho análisis. A la parte de la estadística cuyo objetivo es la descripción y análisis simple de datos sin el establecimiento de conclusiones o inferencias se la denomina estadística descriptiva o deductiva, paso previo básico para el desarrollo posterior de inferencias acerca de los valores de las variables objeto de estudio, y a la posible extrapolación al sector etario poblacional correspondiente.

Por ello, posteriormente se expondrán los resultados del análisis estadístico descriptivo realizado, mediante figuras y tablas, que explicitan los siguientes elementos estadísticos:

Medidas de tendencia central

Un promedio, o medida de posición es un valor que, en un conjunto de datos, puede ser considerado como representativo de los mismos, por cuanto que está definido por el conjunto de datos a estudiar, describiendo cómo se encuentra el resto de la muestra respecto a dicho número. Los promedios, al tender habitualmente a reflejar el “centro” de los datos ordenados según su magnitud, reciben el nombre de medidas de centralización, al intentar representar toda la muestra. Para el estudio de los datos recogidos en la presente experiencia, se consideró necesario reflejar la media aritmética muestral de las distintas variables, que es la medida de centralización de tamaño más usualmente empleada. La media aritmética de un conjunto de números: x_1, x_2, \dots, x_n , que se presentan con frecuencias absolutas f_1, f_2, \dots, f_n respectivamente es:

$$\bar{X} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{\sum f_i x_i}{N}$$

Otra medida de uso común es la mediana, definida como aquel valor, perteneciente o no a la muestra, que deja tantas observaciones de la misma por debajo como por encima; sin embargo, en el presente estudio existe una gran variabilidad de valores, que son reflejados con mayor precisión por la media aritmética, puesto que la mediana se suele emplear cuando no se desea tomar en cuenta los valores extremos.

Medidas de dispersión

La variación o dispersión de datos describe la medida en que los datos numéricos tienden a extenderse en torno a un valor medio representativo de los mismos. En otras palabras, definen cómo de agrupados o dispersos se encuentran los datos de una muestra. Para el presente estudio se emplearon: a) Rango, recorrido o amplitud. Es la diferencia entre el valor máximo y mínimo de una distribución. b) Varianza: es la media de los cuadrados de las desviaciones a la media. Fácil de calcular, su principal inconveniente es que se expresa en unidades que son el cuadrado de las unidades de referencia originiles. c) Desviación típica o desviación estándar (D.S.) Raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las distancias de cada dato con respecto a la media. Se trata de la medida de dispersión más utilizada en la literatura científica en general, resuelve el problema anteriormente reseñado de la varianza.

Medidas de forma:

Asimetría y curtosis. Se trata de dos estadígrafos que ayudan a definir las características de la curva de distribución de una variable. La asimetría hace referencia a un desplazamiento de la curva de distribución en sentido positivo o negativo, en tanto

que la curtosis mide el grado de apuntamiento de una función de densidad, determinando la desviación de la normalidad de una variable aleatoria dada. Así, el coeficiente de curtosis es nulo para una distribución normal. Si dicho coeficiente es negativo nos encontramos ante una distribución menos “apuntada” que la normal y recibe el nombre de platicúrtica; si es positivo, la distribución se encuentra más apuntada que la normal, denominándose mesocúrtica; a la distribuciones con coeficientes de curtosis nulo (v.g. las distribuciones normales) se las denomina mesocúrticas.

2.3.2 Inferencia estadística

Para el desarrollo del análisis comparativo de datos en cualquier trabajo científico, una vez descritas las medidas de tendencia central, de dispersión y de forma referidas anteriormente, se hace necesaria la comprobación del tipo de distribución que caracteriza a las variables a investigar. Para ello, en el presente estudio se sometió a las variables objetivo de la investigación a un test de normalidad de variables (test de Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente, aquellas variables cuya distribución fue *no normal* (debido probablemente al tamaño n de las muestras y a la gran variabilidad de valores) fueron procesadas mediante la aplicación del logaritmo neperiano a cada uno de sus valores con objeto de obtener distribuciones normales, sobre las que aplicar los tests referidos a continuación., reflejados en la figura 16, cuya finalidad básica, en el contexto de la inferencia estadística, es la obtención de posibles conclusiones acerca de una población a través de la información que proporciona una muestra determinada de la misma.

INFERENCIA ESTADÍSTICA

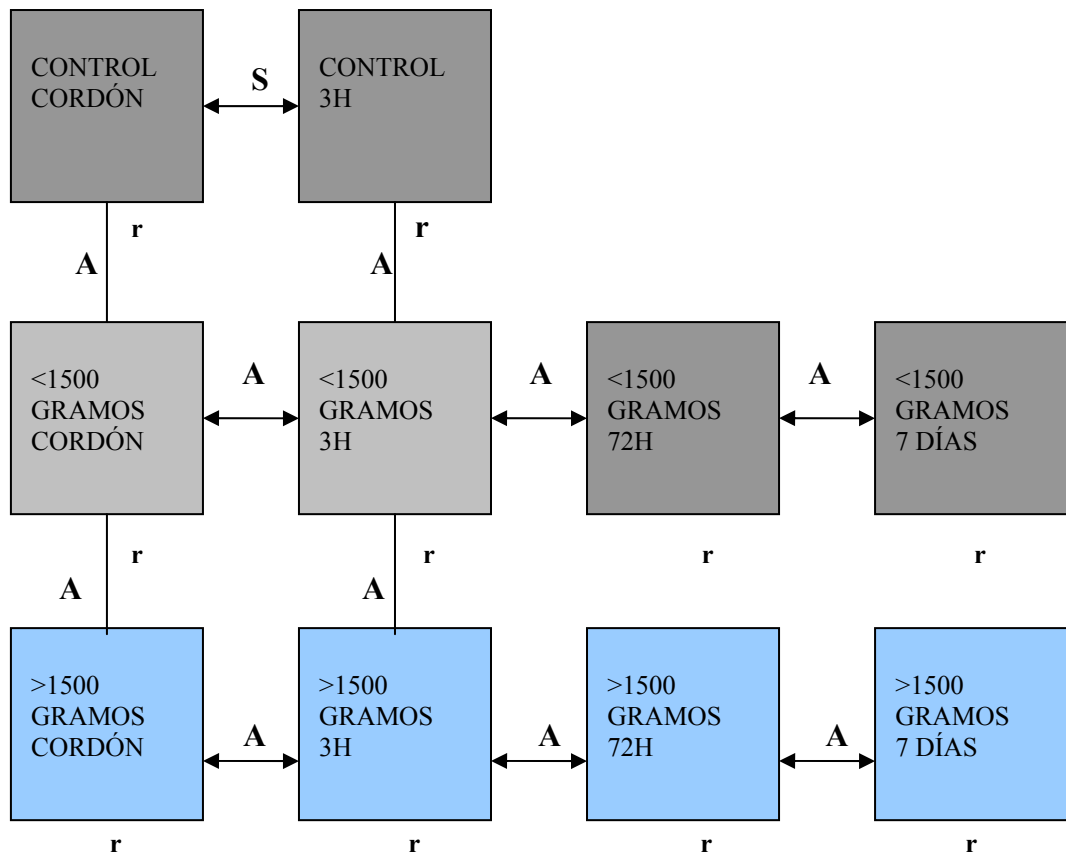


Figura 16. Estrategia de diseño para el análisis estadístico comparativo de los datos. A (Anova); S (T de Student); r (Análisis de correlación y regresión).

Test de la T de Student o test de comparación de medias independientes

Dadas dos muestras de tamaño n_1 y n_2 , con medias muestrales respectivamente x_1 y x_2 , al tratarse de muestras independientes la variable $x_1 - x_2$ tendría como media la diferencia de las medias referidas, y por varianza la suma de las varianzas anteriores. Por ello, se cumpliría el siguiente enunciado:

$$x_1 - x_2 : N(\mu_1 - \mu_2; \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}})$$

Y como $H_0 \equiv \mu_1 = \mu_2$ es equivalente a $H_0 \equiv \mu_1 - \mu_2 = 0$, se puede deducir que el test consistirá en comparar con una t_α la t_{exp} obtenida mediante la siguiente expresión

$$t_{exp} = \frac{[\bar{x}_1 - \bar{x}_2]}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Una vez obtenida la t experimental, y comparada con la t_α de la distribución T de Student, si la t_{exp} es menor o igual que la t_α , se acepta la hipótesis nula (H_0), es decir, que las medias son iguales. En caso contrario, cuando la t_{exp} es mayor que la t_α se acepta la hipótesis alternativa (H_1), que indica que las medias son distintas, y un error α .

Análisis de la varianza (ANOVA)

En líneas generales, el objetivo radica en establecer la posible relación existente entre dos variables.

Por diversas razones, el número de observaciones o datos de una clasificación múltiple puede ser desigual, como sucede en nuestra experiencia, no ejerciendo ningún

control sobre la manera como se distribuyen los números. Para el análisis de la tabla de dos vías, procedemos de la siguiente manera:

a) Test de interacción: Se emplea para poder contrastar un modelo aditivo de las muestras de las casilla. Viene determinado por la siguiente expresión:

$$\bar{x}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{e}_{ij}$$

donde \bar{x}_{ij} es la media de las observaciones en la fila y columna j.

Puesto que la diferencia de las medias de las medidas de las casillas procedente de los valores del modelo aditivo previamente citado representa las interacciones fila x columna, se realiza un tes (F) de la razón:

$$\frac{\sum \sum (x_{ij} - \bar{x}_{ij})^2}{[(I-1)(j-1)s^2]}$$

donde s^2 es la varianza entre las casillas. Con n_{ij} distinto el contraste del modelo aditivo precisa despejar de una serie de ecuaciones lineales, semejantes a las necesarias para realizar el contraste de una regresión múltiple. Cuando las interacciones son importantes, existen tests elementales que pueden señalar la presencia de interacciones, sin necesidad de contrastar el modelo aditivo.

b) Interacciones significativas: Si las interacciones son significativas se procede al estudio por separado de los efectos fila en cada columna y viceversa, con objeto de apreciar la naturaleza de las observaciones y la obtención de un resumen de resultados. Básicamente, se indica por la siguiente expresión:

$$\bar{x}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{e}_{ij}$$

Al depender el efecto de cada factor del nivel del otro, se trata de una apreciación de habitual escaso interés.

c) Interacción no significativa: En caso de que la interacción no resulte significativa, la suma de resultados se consigna según el menor de los cuadrados estimados a_i , b_j de los efectos de fila y columna en el modelo aditivo.

d) Análisis de las medias de las casillas no balanceadas: Con este método las medias de las casillas son tratadas como si todas ellas estuvieran realizadas con el mismo número de observaciones. El resultado de la experiencia indica que si la razón entre la mayor y la menor que (2), esta aproximación es adecuada para la realización de un test (F) de interacciones y para el análisis de comparaciones entre medias de filas y columnas cuando las interacciones resultan ser no significativas. Con el empleo del método aditivo, con unos efectos fijos de filas y columnas

$$\bar{x}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{e}_{ij}$$

donde \bar{e}_{ij} es la media de las n desviaciones al azar. Por consiguiente, si la varianza para cada observación es σ^2 , la varianza de \bar{x}_{ij} es $\bar{e} \sigma^2 / n_{ij}$. Con I filas y J columnas, el total de la varianza de las IJ medias de las casillas será, pues:

$$(\sigma^2 / IJ) (1/n_{i1} + 1/n_{i2} + \dots + 1/n_{ij}) = \sigma^2/n_h$$

donde n_h es la media armónica de los n_{ij} .

Al proceder al análisis no balanceado, el estimador de la varianza es:

$$S^2 = \frac{\sum \sum \sum (x_{ijk} - X_{ij})^2}{\sum \sum (n_{ij} - 1)}$$

Al analizar los efectos principales, se aprecia cada media de fila con un error estándar $\pm s / \sqrt{(bn_h)}$, y cada media de columna con un error $\pm s / \sqrt{(an_h)}$.

e) Diseño con tamaños proporcionales: En ocasiones, las h_{ij} parecen ser aproximadamente proporcionales en su total de filas y columnas. En tal caso, una aproximación correcta para el análisis del menor de los cuadrados se consigue mediante el uso del número actual de medidas de casilla, pero rememplazando el n_{ij} por el número proporcional $n_{ij} = n_i n_j/n$.

f) Cálculo del estimador de la varianza en el modelo aditivo: Si las observaciones individuales en una tabla de dos vías son independientes, con una varianza residual (σ^2), el modelo aditivo para el cálculo de medias por casilla se desarrolla según la siguiente expresión:

$$\bar{x}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{e}_{ij}$$

con una varianza σ^2/n_{ij} .

El análisis subsiguiente muestra una estimación m , a , b que minimiza la suma balanceada de los restantes cuadrados.

$$\Sigma\Sigma(x_{ijk} - m - a_i - b_j)^2.$$

Este análisis también proporciona un test (F) de las interacciones,

Como anteriormente se refirió, el parámetro (a) se precisa sólo para mostrar el grado de diferencia entre la media de la filia i y la global, concepto éste aplicable a (b) con respecto a las columnas. Resumiendo, con I filas y J columnas, el número de parámetros a estimar es $I + J - 1$. Yale, en 1934, aportó un método para el cálculo manual, que sin embargo, al exceder tanto I como J de tres, resulta largo poco operativo,

por cuanto existen soportes de programación informáticos que proporcionan el rendimiento preciso. En este caso, se empleó el paquete informático SPSS/PC para Windows, versión 6.2, en español.

Estudios de correlación y regresión

Mediante estos procesos estadísticos se establece la posible relación existente entre más de dos variables (tres o más). Se investiga el poder de una variable biológica, no en función de los valores que pueda tomar otra, sino de los que puedan tomar dos o más. Para ello se emplea la ecuación de regresión, que se obtiene de la siguiente manera:

$$(z) = a(x) + b(y) + c$$

lo que, generalizando, viene a expresarse por: $(N) = a(A) + b(B) + \dots m(M) + n$.

Los coeficientes de las sucesivas variables (a,b,...m), junto con el término independiente (n), una vez calculados, proporcionan la ecuación de regresión, que no se grafica como una recta sino como un plano o un hiperplano. De nuevo, a efectos prácticos, es preferible el empleo de soporte informático para el desarrollo de este método de inferencia estadística.

Transformación “z” de Fisher

Se pretende contrastar la hipótesis nula que consiste en afirmar que no existen diferencias algunas entre dos coeficientes de correlación r_1 , r_2 , r_3 , y r_4 de las poblaciones (NA) y (NB).

$$H_0 \equiv r_{1,2} = r_{3,4}$$

El primer paso consiste en transformar cada coeficiente en el *estadístico Z de Fisher*, para lo cual según la expresión:

$$z = \frac{1}{2} \{ \ln (1 + r) - \ln (1 - r) \}$$

Posteriormente se calculará el error típico de la diferencia de z, que se estimará mediante la siguiente expresión:

$$S_{dz} = A(s_2x_1 + S_2 x_2) = \sqrt{\frac{1}{\sqrt{(N_A-3)^2}} + \frac{1}{\sqrt{(N_B-3)^2}}}$$

Procediéndose finalmente a realizar el contraste de significación entre los dos valores de Z, que obtendremos tras calcular:

$$z = \frac{z_1 - z_2}{S_{dz}}$$

Si existe, pues, una diferencia significativa entre los dos estadísticos z_1 y z_2 , se puede inferir que también la hay entre los dos coeficientes de correlación de las poblaciones.

2.4 Método bibliográfico

Para la elaboración del presente estudio ha sido precisa la revisión de multitud de publicaciones científicas previas. Las consideradas de interés, bien científico, bien didáctico, bien metodológico, han sido consignadas, siguiendo en todo momento las normas y sistematización acordadas en la Reunión Internacional de Editores celebrada

en Vancouver, junto con los requisitos de uniformidad que se exigen habitualmente para las publicaciones en revistas científicas en general y biomédicas en particular.

CAPÍTULO 4.
RESULTADOS

A continuación, y en función de la metodología reseñada en el capítulo anterior, se procede a la presentación de los principales resultados obtenidos en el presente estudio, que serán subdivididos, para una mejor estructuración de los mismos, en dos grandes apartados: el primero comprende todos los datos obtenidos mediante el análisis *estadístico descriptivo* de las diferentes variables del estudio, en tanto que el segundo apartado resume la *inferencia estadística* realizada sobre los principales ítems del presente trabajo, con objeto de extraer las posibles deducciones que procedan acerca de las hipótesis de trabajo iniciales.

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Ya descrita en el capítulo anterior, mediante la exposición de los datos fundamentales descriptivos de las diversas variables del estudio se pretende describir y analizar una serie de parámetros, sin entrar aún en la inferencia o el establecimiento de conclusiones acerca de los mismos. En este sentido, en el presente apartado recopilaremos, como *medidas de centralización*, la media, al ser la medida de centralización más útil con fines descriptivos, la más usualmente empleada, y que servirá como base para el establecimiento de los siguientes procesos de análisis estadístico de datos que ocuparán el siguiente apartado; se señalan así mismo los valores mínimo y máximo para cada variable en cada uno de los grupos de estudio. Como *medidas de dispersión* se emplean y citan el rango, la desviación típica (D.S.), y la varianza. Finalmente, como *medidas de forma* se citan la asimetría y la curtosis.

Por tanto, una vez desglosados los ítems descriptivos que se emplearán en este apartado, las siguientes tablas (Tablas XXXIX-CXLV) y figuras (Figuras 17-122) describen los datos reseñados anteriormente, tanto para las variables fundamentales objeto de la hipótesis de este trabajo (hidroperóxidos de membrana, catalasa, SOD, GPX, proteínas de citosol y de membrana), como para las variables clínicas y analíticas que pueden resultar sin duda de interés para un mejor enfoque de los grupos de estudio, en los distintas determinaciones realizadas.

Tabla XXXIX. Estadística descriptiva de la variable hidropéroxidos de membrana (ng/ml) en recién nacidos sanos en cordón umbilical y al ingreso en la Unidad Neonatal.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	24,944(4,309)	22,791(3,689)
Varianza	18,570	13,616
Mínimo	15,069	14,320
Máximo	39,627	29,023
Rango	24,558	9,704
Asimetría	0,516	-0,404
Curtosis	1,475	0,183

Hidropéroxidos de membrana en recién nacidos sanos

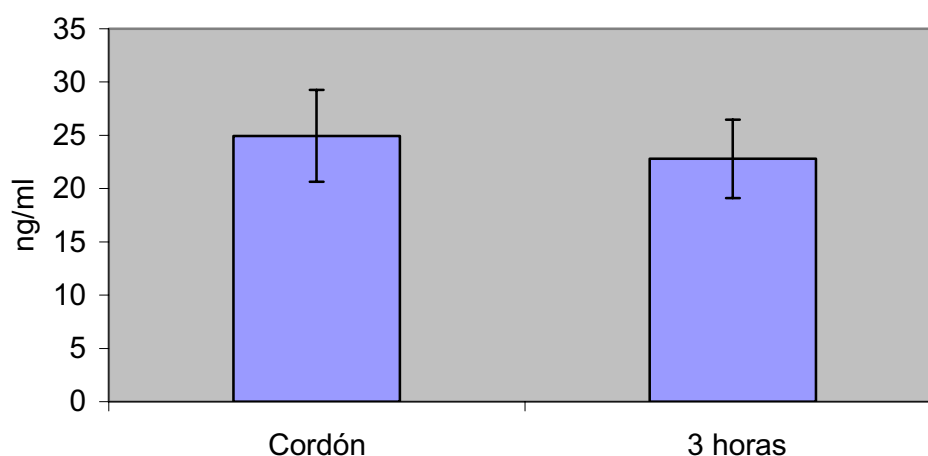


Figura 17. En recién nacidos sanos el nivel de hidropéroxidos de membrana en cordón y al nacimiento es muy similar, aunque algo menor en este último.

Tabla XL. Estadística descriptiva de la variable hidroperóxidos de membrana (ng/ml) en neonatos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	28,39 (7,74)	28,68 (4,78)	23,59 (4,94)	29,21 (6,96)
Varianza	60,03	22,89	24,45	48,57
Mínimo	10,79	15,06	14,83	15,6
Máximo	61,95	37,6	34,23	43,9
Rango	51,16	22,53	19,39	28,3
Asimetría	1,33	-0,26	0,10	-0,15
Curtosis	6,12	-0,52	-0,58	-0,27

Hidroperóxidos de membrana en recién nacidos enfermos

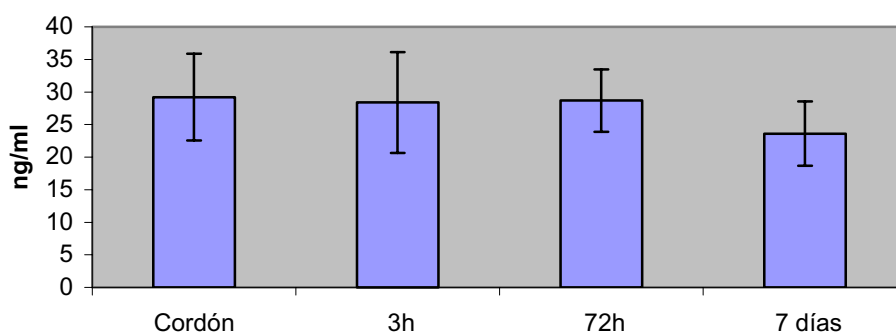


Figura 18. Como se puede apreciar, los valores medios de esta variable fueron muy similares en los cuatro momentos del estudio, a excepción del 7^o día en el que se produce un descenso del 18% aproximadamente

Resultados

Tabla XLI. Estadística descriptiva de la variable hidropéroxidos de membrana (ng/ml) en recién nacidos de peso <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	27,75(8,77)	25,2(4,97)	26,63(4,87)	27,74(6,78)
Varianza	76,98	24,77	23,8	47,31
Mínimo	10,79	15,06	14,83	15,6
Máximo	61,95	37,6	34,23	38,51
Rango	51,16	22,53	19,39	22,90
Asimetría	-0,33	1,59	0,11	0,27
Curtosis	-0,61	6,18	-0,09	-0,46

Hidropéroxidos de membrana en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos

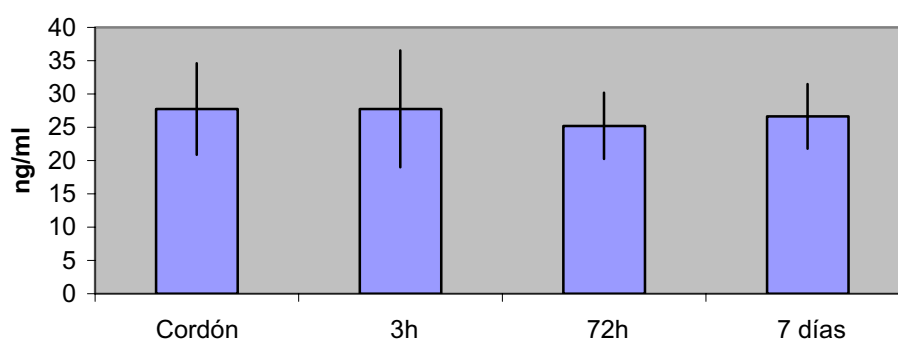


Figura 19. Al subdividir al grupo de recién nacidos enfermos en <1500 gramos y >1500 gramos, se comprueba cómo en el primer grupo el nivel de hidropéroxidos se mantiene constante a lo largo del periodo de estudio.

Tabla XLII. Estadística descriptiva de la variable hidropéroxidos de membrana (nmol/mg) en >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	29,673(5,041)	27,834(3,104)	26,381(4,081)	31,742(6,517)
Varianza	26,208	10,323	17,585	44,598
Mínimo	20,465	24,046	19,186	22,255
Máximo	37,209	33,116	33,674	43,907
Rango	16,744	9,069	14,488	21,651
Asimetría	-0,218	0,615	0,053	0,226
Curtosis	-1,049	-1,040	-0,037	-0,431

Hidropéroxidos de membrana en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos

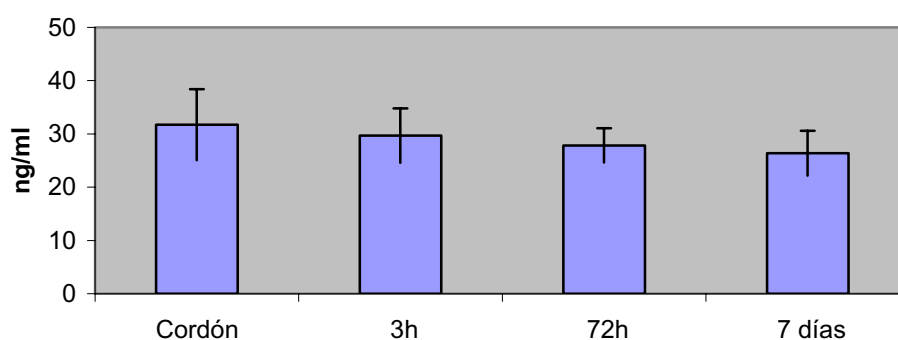


Figura 20. En recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos el grado de estrés oxidativo reflejado por los niveles de hidropéroxidos de membrana en eritrocito sufre un paulatino descenso de sus valores medios hasta el 7^o día.

Tabla XLIII. Estadística descriptiva de la variable catalasa en recién nacidos sanos en cordón umbilical y al ingreso.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	0,308(0,173)	0,301(0,059)
Varianza	0,030	0,040
Mínimo	0,149	0,183
Máximo	0,944	0,403
Rango	0,794	0,220
Asimetría	1,950	0,327
Curtosis	3,749	-0,660

Catalasa en recién nacidos sanos

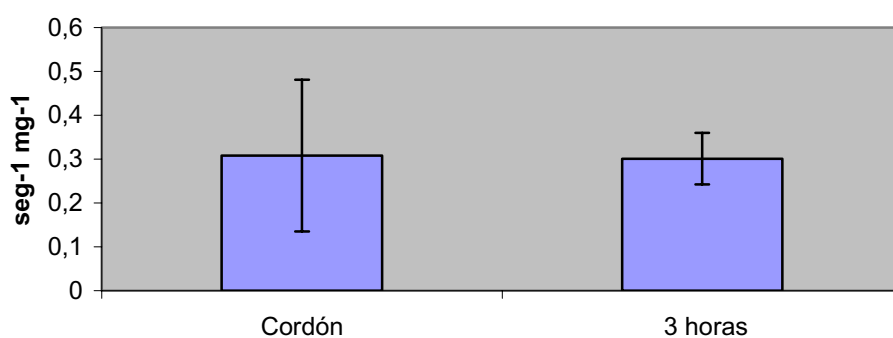


Figura 21. La actividad catalasa en recién nacidos sanos mantiene unos niveles constantes, aunque con gran variabilidad de rango, en cordón umbilical y tras el nacimiento.

Resultados

Tabla XLIV. Estadística descriptiva de la variable catalasa en neonatos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	0,271 (0,119)	0,251 (0,089)	0,269 (0,134)	0,235 (0,087)
Varianza	0,014	0,008	0,018	0,008
Mínimo	0,019	0,12	0,12	0,10
Máximo	0,71	0,51	0,92	0,47
Rango	0,385	0,380	0,800	0,37
Asimetría	1,50	1,09	3,36	1,21
Curtosis	4,05	1,04	15,26	1,2

Actividad catalasa en recién nacidos enfermos

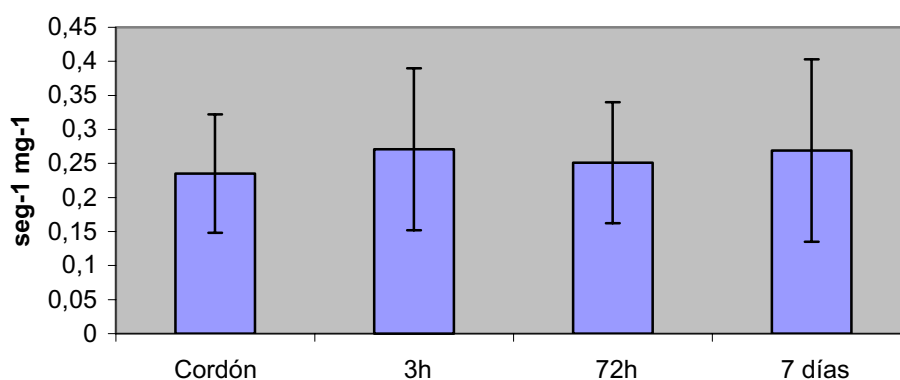


Figura 22. La catalasa eritrocitaria en neonatos enfermos presenta cifras menores en cordón que en los subsiguientes momentos del estudio.

Resultados

Tabla XLV. Estadística descriptiva de la variable catalasa en recién nacidos de peso <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	0,276 (0,133)	0,252(0,097)	0,278(0,151)	0,258(0,101)
Varianza	0,018	0,01	0,023	0,01
Mínimo	0,19	0,12	0,12	0,10
Máximo	0,71	0,51	0,92	0,47
Rango	0,69	0,38	0,80	0,37
Asimetría	1,41	1,02	3,01	0,72
Curtosis	3,60	0,45	11,931	-0,207

Actividad catalasa en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos

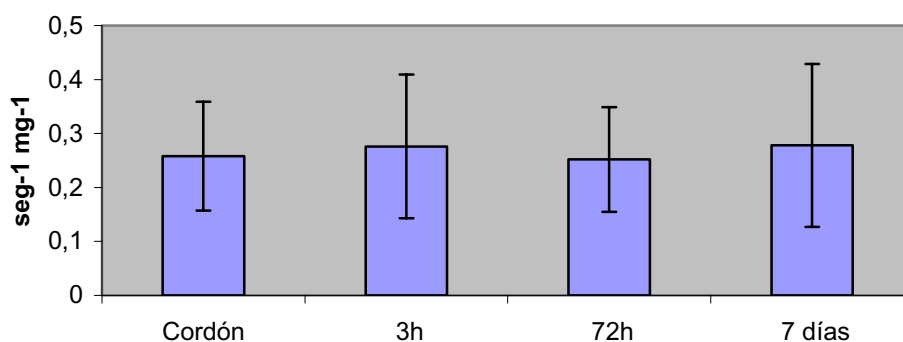


Figura 23. Al desglosar la actividad catalasa en recién nacidos enfermos, los niveles en <1500 gramos son semejantes al grupo de neonatos enfermos globalmente considerado.

Tabla XLVI. Estadística descriptiva de la variable en recién nacidos de peso catalasa en >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	0,261(0,089)	0,246(0,039)	0,243(0,049)	0,197(0,039)
Varianza	-0,008	0,002	0,002	0,002
Mínimo	0,159	0,171	0,174	0,132
Máximo	0,509	0,287	0,326	0,266
Rango	0,350	0,116	0,152	0,133
Asimetría	1,514	-0,987	0,173	0,155
Curtosis	2,750	0,606	-0,741	-0,452

Actividad catalasa en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos

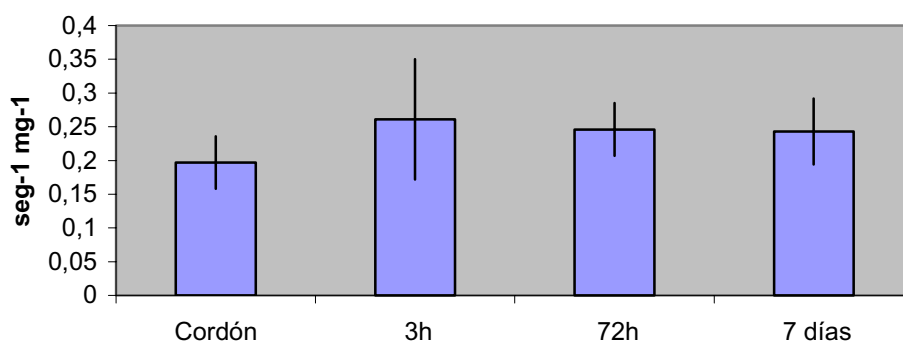


Figura 24. En los neonatos enfermos cuyo peso al nacer fue >1500 gramos, los niveles medios de catalasa eritrocitaria en cordón umbilical fueron claramente menores que los determinados en el niño tras su nacimiento, con disminución progresiva posterior.

Resultados

Tabla XLVII. Estadística descriptiva de la variable superóxido dismutasa (SOD) en recién nacidos sanos en cordón umbilical y al ingreso.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	97,508(69,581)	85,789(31,288)
Varianza	4841,631	978,976
Mínimo	31,356	39,572
Máximo	352,459	170,48
Rango	321,103	883,187
Asimetría	1,999	0,569
Curtosis	4,541	0,997

Actividad SOD en recién nacidos sanos

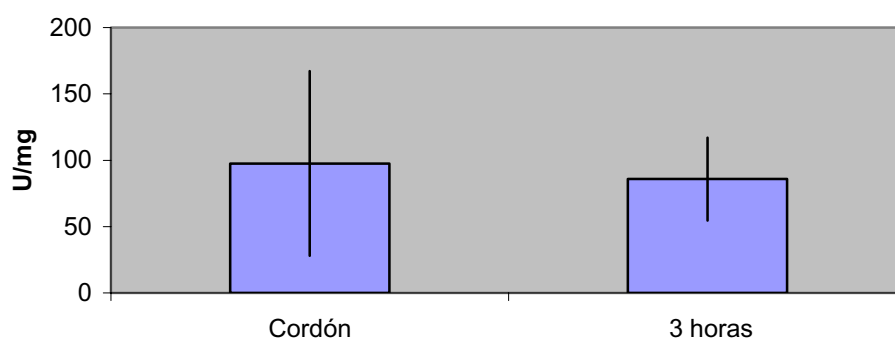


Figura 25. Los niveles medios de SOD en recién nacidos sanos fueron mayores en cordón umbilical que en el neonato tras el nacimiento. No obstante, la d.s. fue muy amplia por la gran variabilidad de los datos.

Tabla XLVIII. Estadística descriptiva de la variable superóxido dismutasa en neonatos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	64,023 (20,70)	73,75(22,86)	100,95(44,7)	61,86(30,44)
Varianza	660,57	522,81	203,47	927,14
Mínimo	14,91	18,31	38,57	17,90
Máximo	138,63	142,51	213,31	122,56
Rango	123,72	124,20	174,74	104,65
Asimetría	0,65	0,37	0,90	0,77
Curtosis	0,81	1,32	0,44	-0,63

Actividad SOD en recién nacidos en recién nacidos enfermos

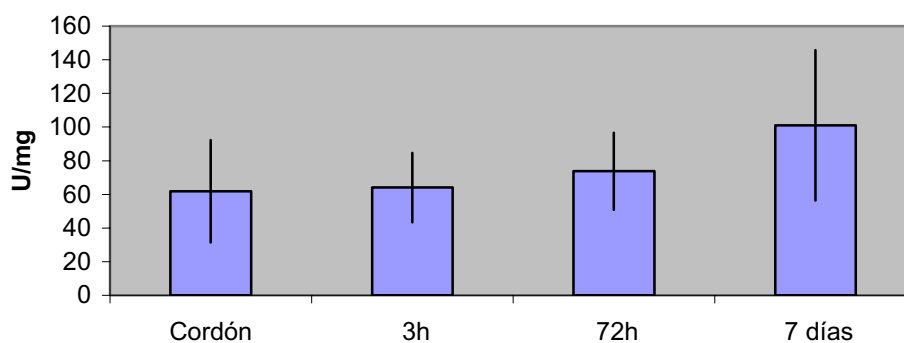


Figura 26. La actividad SOD en neonatos enfermos experimenta un aumento progresivo de sus valores medios desde su determinación en cordón hasta la efectuada en neonatos al 7^o día de vida.

Tabla XLIX. Estadística descriptiva de la variable superóxido dismutasa (U/mg) en recién nacidos de peso <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	61,61(26,50)	72,91(24,96)	93,86(45,378)	70,458(33,52)
Varianza	702,69	623,24	2059,24	1124,06
Mínimo	14,91	18,31	38,57	17,90
Máximo	138,63	142,51	213,31	122,56
Rango	123,72	124,203	174,74	104,65
Asimetría	0,882	0,45	1,105	0,285
Curtosis	1,852	0,85	0,797	-1,377

Actividad SOD en recién nacidos en recién nacidos enfermos <1500 gramos

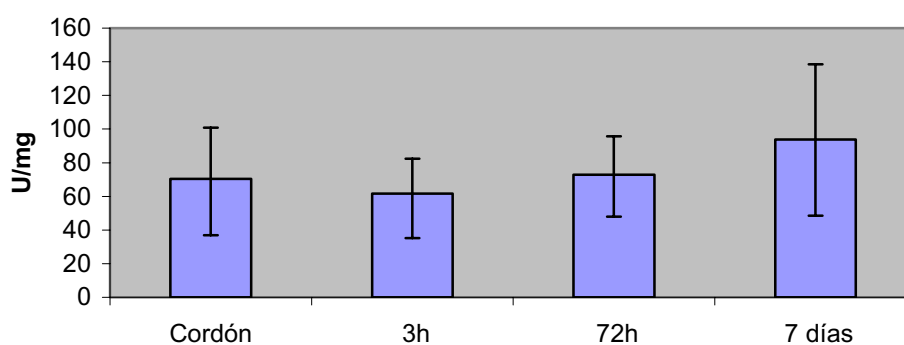


Figura 27. En relación a los <1500 gramos al nacimiento, la actividad SOD, tras un descenso inicial al nacimiento en relación a los valores medios en cordón, experimenta un aumento progresivo posterior.

Tabla L. Estadística descriptiva de la variable superóxido dismutasa (U/mg) en recién nacidos de peso >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	68,314(24,334)	77,443(9,519)	120,269(38,48)	47,031(16,824)
Varianza	592,177	90,614	1481,014	283,047
Mínimo	32,896	59,134	74,745	28,006
Máximo	114,659	90,003	209,323	84,527
Rango	81,763	30,868	134,577	56,520
Asimetría	0,316	-0,833	1,366	1,144
Curtosis	-0,706	1,032	1,980	1,237

Actividad SOD en recién nacidos en recién nacidos enfermos >1500 gramos

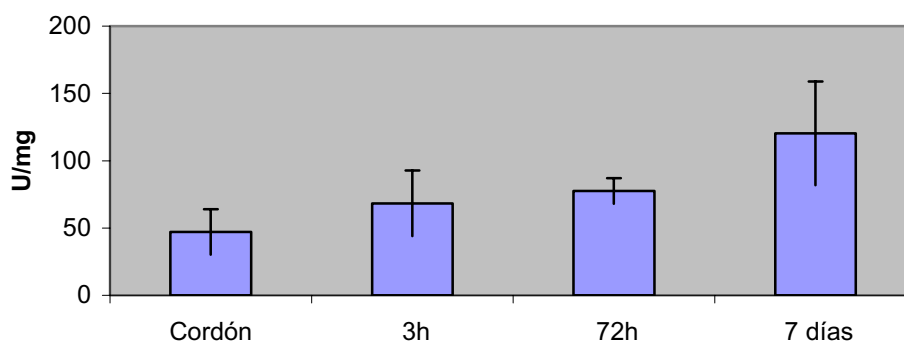


Figura 28. En el subgrupo de neonatos enfermos >1500 gramos, los valores de SOD eritrocitaria aumentan espectacularmente desde su determinación en cordón hasta la realizada a los 7 días de vida, siendo más del doble respecto de la primera.

Resultados

Tabla LI. Estadística descriptiva de la variable glutation peroxidasa (GPX) en recién nacidos sanos en cordón umbilical y al ingreso.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	48,187(19,533)	37,537(12,293)
Varianza	381,547	151,125
Mínimo	9,432	7,700
Máximo	142,450	63,525
Rango	133,018	151,125
Asimetría	2,070	-0,039
Curtosis	9,837	0,509

Actividad GPX en recién nacidos sanos

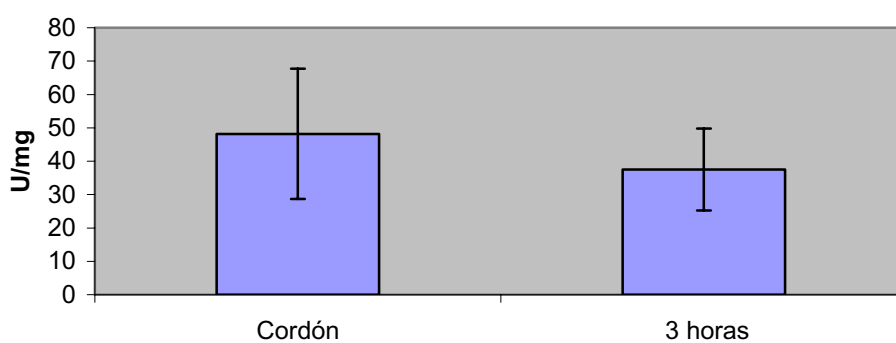


Figura 29. La actividad GPX en recién nacidos sanos pasa de 48,187 en cordón a 37,537 en el niño tras el nacimiento.

Resultados

Tabla LII. Estadística descriptiva de la variable glutatión peroxidasa en neonatos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	45,71(27,85)	51,56(27,75)	46,73(21,72)	68,07(38,19)
Varianza	775,7	770,12	471,91	1458,47
Mínimo	6,75	9,93	17,24	31,43
Máximo	159,96	155,34	117,63	100,38
Rango	153,21	145,41	100,38	149,59
Asimetría	1,78	1,89	1,36	1,57
Curtosis	4,97	4,75	2,36	2,11

Actividad GPX en recién nacidos en recién nacidos enfermos

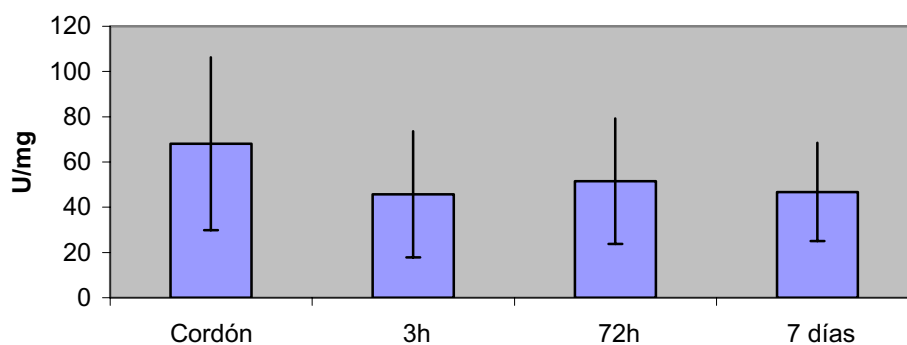


Figura 30. En neonatos enfermos los valores medios de GPX experimentan variaciones en las distintas determinaciones efectuadas, con una tendencia, no obstante, al descenso progresivo.

Tabla LIII. Estadística descriptiva de la variable glutatión peroxidasa (U/mg) en recién nacidos de peso <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	48,595(29,738)	52,24(25,907)	48,468(21,088)	76,920(45,083)
Varianza	884,351	671,210	444,724	2032,501
Mínimo	6,756	9,933	19,943	31,435
Máximo	159,967	155,347	117,636	181,027
Rango	153,210	145,414	97,693	149,591
Asimetría	0,882	1,803	1,235	1,065
Curtosis	1,852	5,614	2,553	0,253

Actividad GPX en recién nacidos en recién nacidos enfermos <1500 gramos

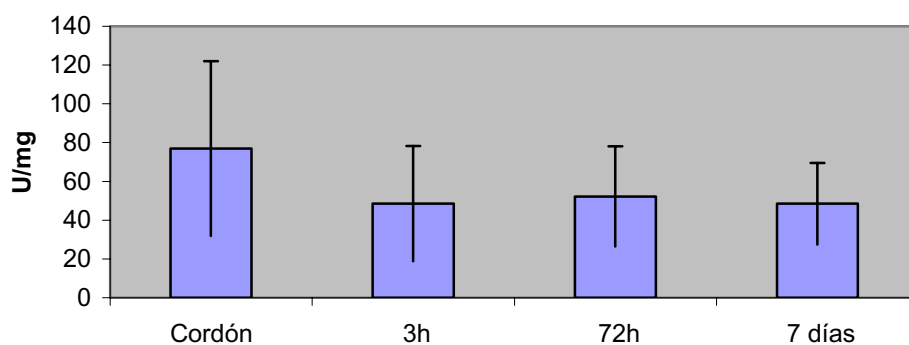


Figura 31. En recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos, la actividad GPX experimenta un descenso de sus valores medios, pasando de más de 75 en cordón a menos de 50 a los 7 días de vida.

Resultados

Tabla LIV. Estadística descriptiva de la variable en recién nacidos de peso glutation peroxidasa (U/mg) en >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	40,274(23,716)	48,358(37,265)	42,012(23,757)	53,607(16,043)
Varianza	562,494	1388,698	564,407	257,408
Mínimo	7,103	24,486	17,248	33,456
Máximo	94,825	138,099	105,374	84,507
Rango	87,722	113,613	88,126	51,051
Asimetría	1,057	2,535	2,123	0,781
Curtosis	1,277	6,762	5,447	-0,104

Actividad GPX en recién nacidos en recién nacidos enfermos >1500 gramos

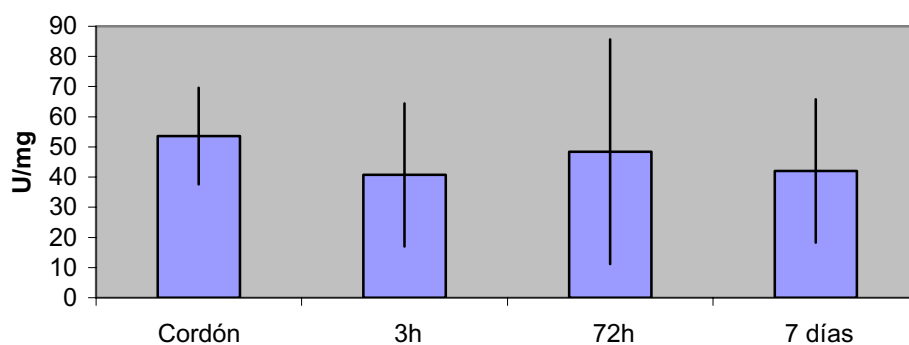


Figura 32. En >1500 gramos, también se manifiesta un descenso de los valores medios, con alta variabilidad entre los datos, que motiva una elevada d.s.

Tabla LV. Estadística descriptiva de la variable proteínas de citosol (mg/ml) en recién nacidos sanos en cordón y al nacimiento.

	Cordón	Nacimiento
Media (DS)	7,762(3,623)	11,539(3,110)
Varianza	7,358	9,674
Mínimo	1,309	7,468
Máximo	37,549	19,062
Rango	36,240	11,594
Asimetría	2,263	1,036
Curtosis	4,376	1,066

Proteínas de citosol en recién nacidos sanos

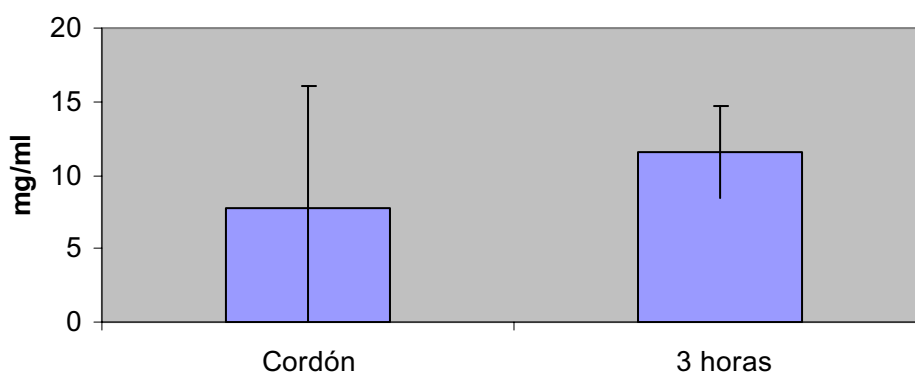


Figura 33. En recién nacidos sanos existe un aumento de los valores medios de proteínas de citosol en la determinación realizada en el niño tras el nacimiento con respecto a las tomas de cordón.

Tabla LVI. Estadística descriptiva de la variable proteínas de citosol (mg/ml) en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	12,666(4,489)	11,007(4,147)	9,562(3,160)	23,328(12,087)
Varianza	20,083	17,200	9,987	146,117
Mínimo	4,463	3,959	3,707	4,240
Máximo	26,766	19,532	16,566	46,455
Rango	22,303	15,573	12,858	42,215
Asimetría	0,918	0,338	-0,023	0,245
Curtosis	2,364	0,695	-0,432	-0,797

Estadística descriptiva de la variable proteínas de citosol en recién nacidos enfermos

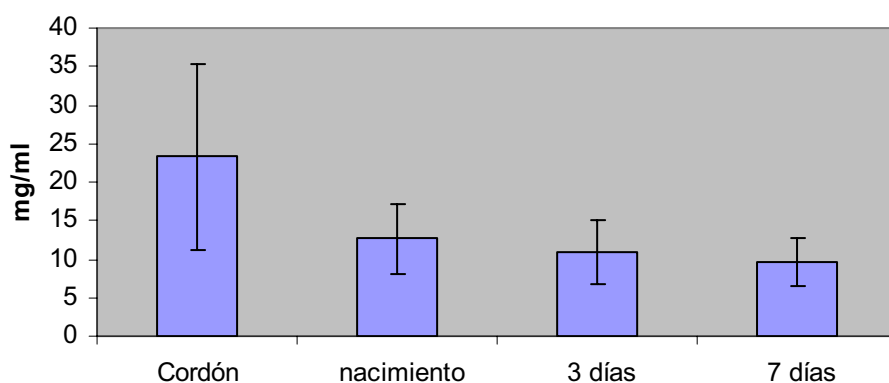


Figura 34. En neonatos enfermos los valores de proteínas de citosol experimentan un drástico descenso de los valores medios, sobre todo entre las determinaciones de cordón y al nacimiento.

Tabla LVII. Estadística descriptiva de la variable proteínas de citosol (mg/ml) en recién nacidos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	12,606(4,372)	11,167(4,466)	9,495(3,506)	19,117(11,375)
Varianza	19,122	19,954	12,298	129,410
Mínimo	4,463	3,959	3,707	4,240
Máximo	26,766	19,532	16,566	42,539
Rango	22,303	15,573	12,858	38,299
Asimetría	1,060	0,227	0,044	0,624
Curtosis	3,799	-1,022	-0,714	-0,444

Proteínas de citosol en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos

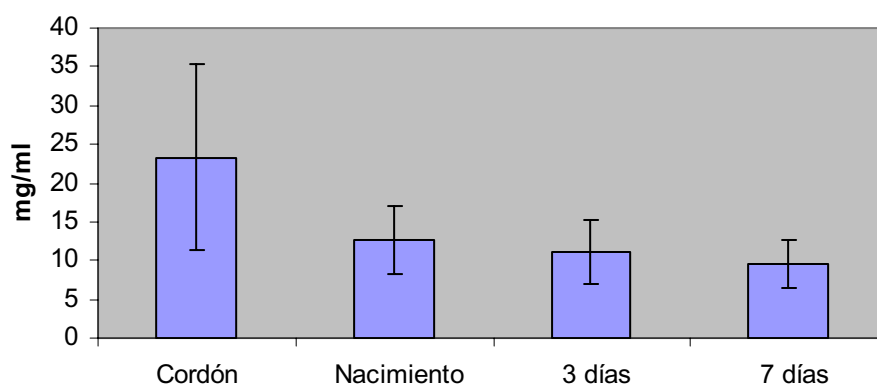


Figura 35. La evolución del subgrupo de <1500 gramos es semejante en esta variable a lo descrito en la gráfica anterior, con descenso acusado de los valores al nacimiento respecto a los de cordón y estabilización posterior.

Tabla LVIII. Estadística descriptiva de la variable proteínas de citosol (mg/ml) en recién nacidos >1500g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	12,754(4,760)	10,267(2,175)	9,746(2,056)	30,601(9,945)
Varianza	22,666	4,732	4,230	98,916
Mínimo	5,752	8,091	6,303	14,521
Máximo	25,472	14,512	12,402	46,455
Rango	19,719	6,420	6,099	31,934
Asimetría	0,817	1,037	-0,426	0,243
Curtosis	1,695	0,885	-1,083	-0,475

Proteínas de citosol en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos

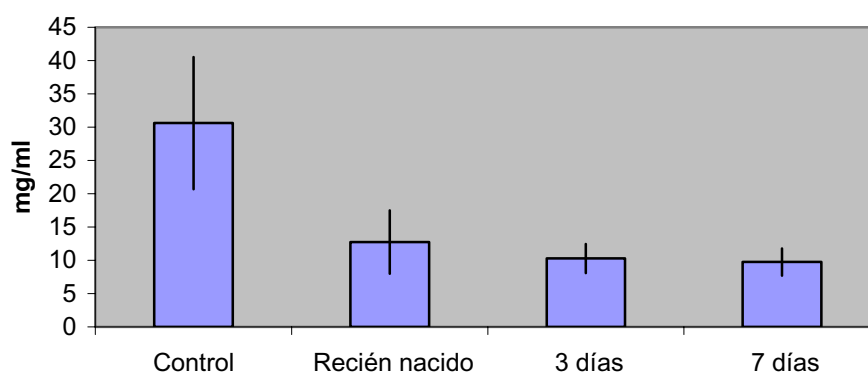


Figura 36. Descenso acusado de los valores medios de proteínas de citosol en >1500 gramos en cordón respecto de la media de la determinación tras el nacimiento.

Tabla LIX. Estadística descriptiva de la variable proteínas de membrana (mg/ml) en recién nacidos sanos en cordón y al nacimiento.

	Cordón	Nacimiento
Media (DS)	2,771(0,940)	2,360(0,697)
Varianza	0,885	0,487
Mínimo	0,834	1,295
Máximo	4,859	3,871
Rango	4,025	2,576
Asimetría	-0,179	0,803
Curtosis	-0,393	-0,162

Proteínas de membrana en recién nacidos sanos

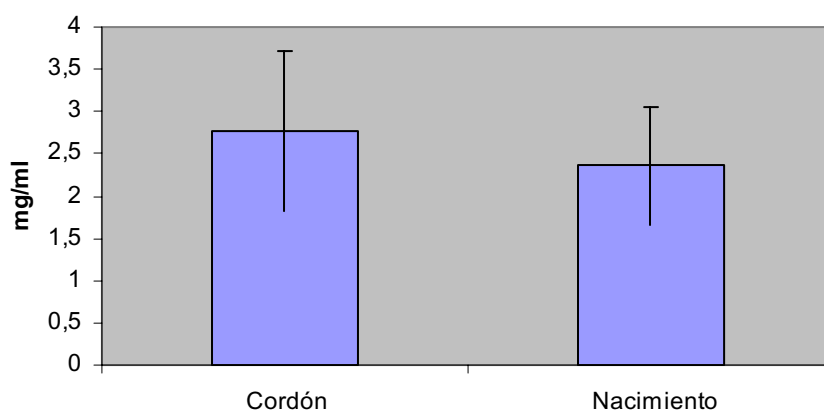


Figura 35. En neonatos sanos los valores medios de proteínas de membrana eritrocitarias en cordón umbilical y tras el nacimiento presentan valores semejantes entre sí.

Resultados

Tabla LX. Estadística descriptiva de la variable proteínas de membrana (mg/ml) en recién nacidos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	1,936(0,590)	1,663(0,534)	1,557(0,527)	2,405(0,923)
Varianza	0,349	0,563	0,678	0,934
Mínimo	0,798	0,563	0,678	0,934
Máximo	3,200	2,699	2,672	4,809
Rango	2,401	2,135	1,994	3,874
Asimetría	0,320	-0,237	0,095	0,506
Curtosis	-0,604	-0,782	-0,454	0,084

Proteínas de membrana en recién nacidos enfermos

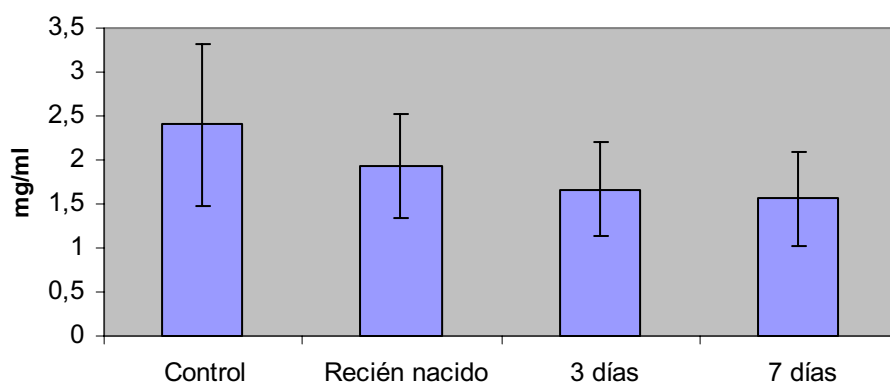


Figura 38. En recién nacidos enfermos los valores medios de proteínas de membrana en eritrocito experimentan un descenso progresivo en los 7 días abarcados por el estudio.

Tabla LXI. Estadística descriptiva de la variable proteínas de membrana (mg/ml) en recién nacidos <1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	2,022(0,528)	1,593(0,528)	1,577(0,525)	2,158(0,954)
Varianza	0,279	0,279	0,276	0,911
Mínimo	1,137	0,563	0,702	0,934
Máximo	3,200	2,699	2,672	4,809
Rango	2,062	2,135	1,969	3,874
Asimetría	0,430	-0,045	0,296	1,207
Curtosis	-0,267	-0,635	-0,239	1,892

Proteínas de membrana en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos

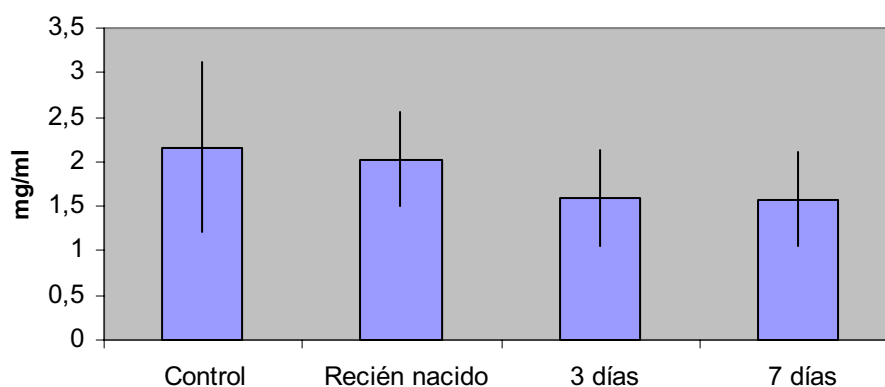


Figura 39. En <1500 gramos la evolución de los valores medios de proteínas de membrana es de un descenso discreto.

Tabla LXII. Estadística descriptiva de la variable proteínas de membrana (mg/ml) en recién nacidos >1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	1,773(0,678)	1,985(0,467)	1,501(0,555)	2,832(0,718)
Varianza	0,461	0,218	0,309	0,517
Mínimo	0,798	0,953	0,678	1,397
Máximo	3,067	2,417	2,272	3,885
Rango	2,269	1,463	1,594	2,487
Asimetría	0,584	-1,745	-0,427	-0,378
Curtosis	-0,782	3,786	-1,161	0,488

Proteínas de membrana en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos

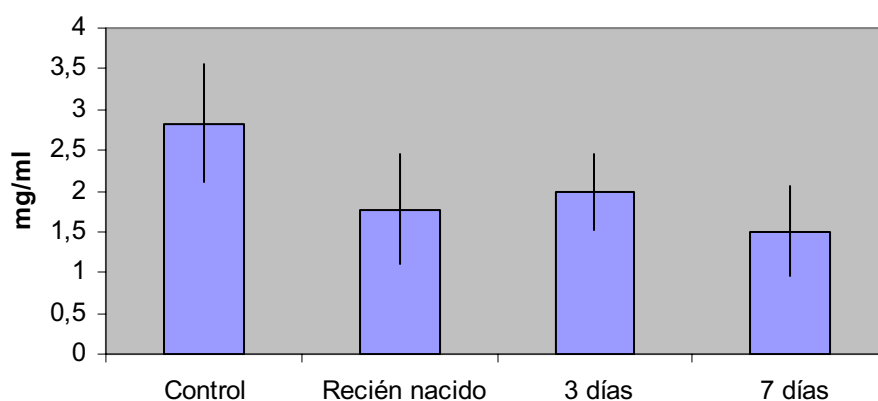


Figura 40. En >1500 gramos el descenso de los valores medios de la variable descrita es más significativo aunque también más oscilante que en el grupo de <1500 gramos.

Tabla LXIII. Estadística descriptiva de la variable peso en recién nacidos sanos en cordón y al nacimiento.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	2770(551)	2734(547)
Varianza	303888	300078
Mínimo	2000	2000
Máximo	4250	3750
Rango	2250	1750
Asimetría	0,640	0,310
Curtosis	-0,191	-0,897

Peso en recién nacidos sanos

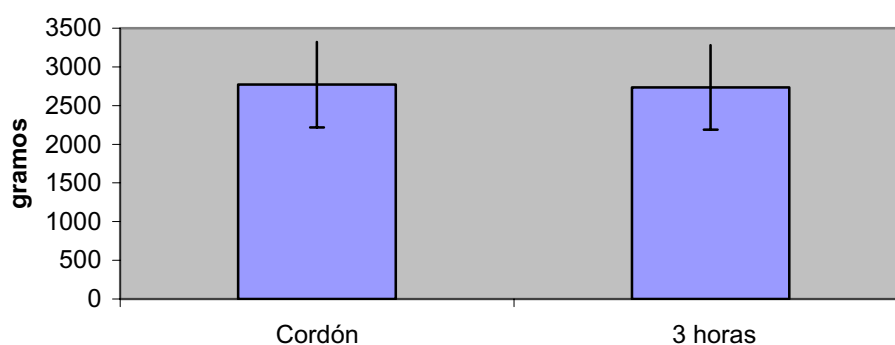


Figura 41. Como puede comprobarse la media de la variable peso en recién nacidos sanos se sitúa en dentro de los límites de normalidad para recién nacidos a término.

Resultados

Tabla LXIV. Estadística descriptiva de la variable peso en recién nacidos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	1552(841)	1283(462)	1312(509)	1337(496)
Varianza	707754	213869	259884	246689
Mínimo	400	740	500	550
Máximo	4400	2800	2900	2375
Rango	4000	2060	2400	1825
Asimetría	1,376	1,595	1,305	0,308
Curtosis	-0,578	1,612	3,111	2,068

Peso en recién nacidos enfermos

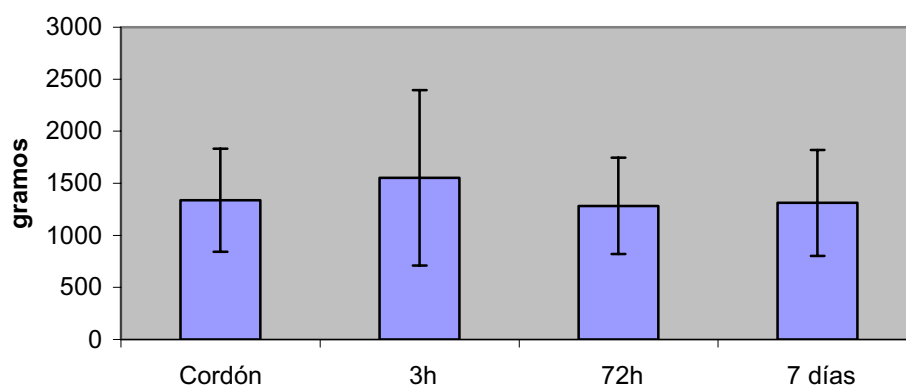


Figura 42. Al agrupar los recién nacidos enfermos en un sólo grupo, la media de peso se sitúa en torno a los 1500 gramos e inferior, debido al mayor número de niños en este subgrupo de peso.

Resultados

Tabla LXV. Estadística descriptiva de la variable peso en recién nacidos <1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	1052(244)	1104(239)	1072(253)	1053(298)
Varianza	59675	57204	64043	89011
Mínimo	400	740	500	550
Máximo	1500	1500	1500	1500
Rango	1160	760	1000	950
Asimetría	-0,104	0,466	0,216	-0,195
Curtosis	-0,516	-0,405	-0,405	-0,772

Peso en recién nacidos enfermos <1500 gramos

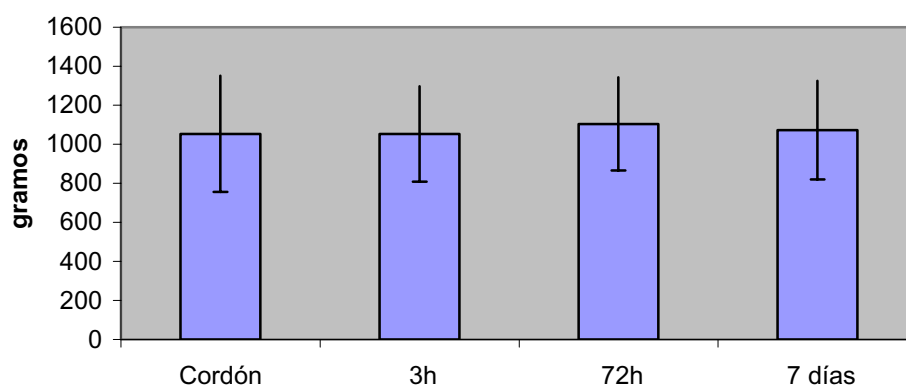


Figura 43. La media de pesos es semejante en los distintos momentos del estudio.

Resultados

Tabla LXVI. Descripción estadística de la variable peso en recién nacidos >1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	2523(728)	1982(467)	1974(450)	1904(261)
Varianza	530536	218328	202717	68240
Mínimo	1670	1560	1560	1620
Máximo	2375	4400	2800	2900
Rango	2730	1240	1340	755
Asimetría	0,969	1,232	1,441	0,941
Curtosis	1,293	0,108	0,854	-0,001

Peso en recién nacidos enfermos >1500 gramos

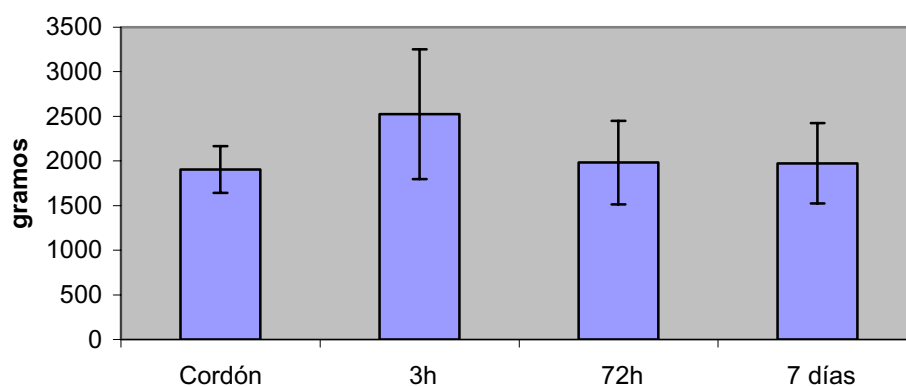


Figura 44. Excepto en el momento del nacimiento, la media de peso en los distintos momentos fue semejante.

Tabla LXVII. Estadística descriptiva de la variable edad gestacional en recién nacidos sanos en cordón y al ingreso.

	Cordón	Ingreso
Media (DS)	37,18(1,599)	37,040(1,903)
Varianza	2,599	3,623
Mínimo	35	35
Máximo	40	41
Rango	5	6
Asimetría	-0,057	-0,450
Curtosis	-1,197	-1,005

Edad gestacional en recién nacidos sanos

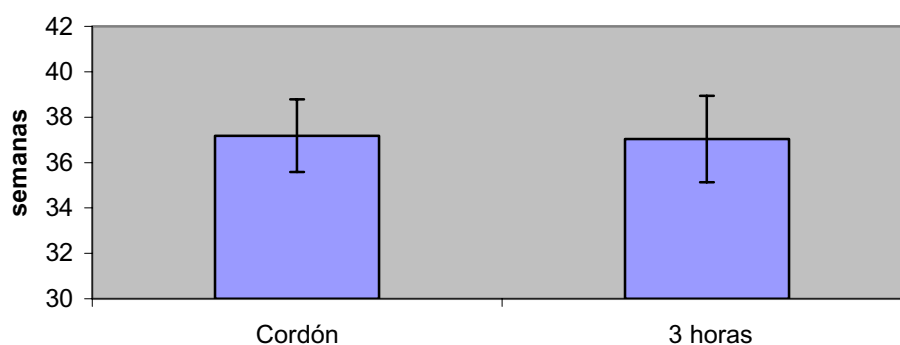


Figura 45. La edad gestacional del grupo de recién nacidos sanos, se sitúa en torno a las 37 semanas, se han incluido algunos pacientes de menos de esta edad (35 semanas) debido a la evolución pre y post parto rigurosamente normal.

Tabla LXVIII. Estadística descriptiva de la variable edad gestacional en recién nacidos enfermos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	31,72(4,43)	30,14(3,33)	30,71(3,94)	30,20(3,25)
Varianza	19,68	11,12	15,52	10,60
Mínimo	24	24	22	24
Máximo	41	41	41	36
Rango	17	17	19	12
Asimetría	0,440	0,882	0,335	0,003
Curtosis	-0,489	2,57	0,819	-0,677

Edad gestacional en recién nacidos enfermos

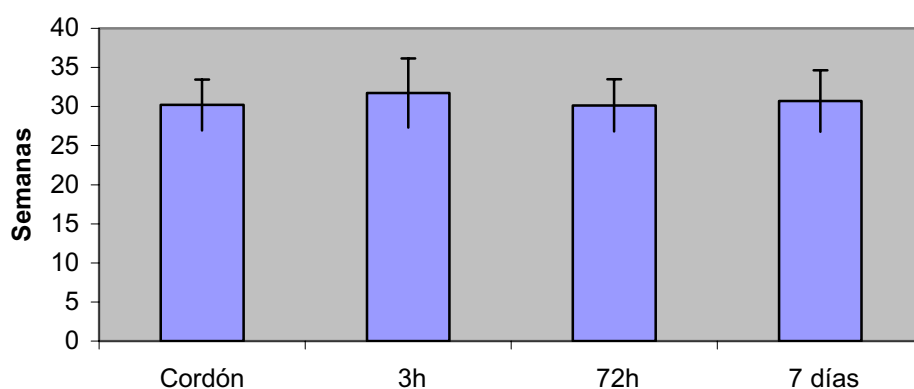


Figura 46. Al considerar globalmente el grupo de recién nacidos enfermos, la edad gestacional media se situó en torno a las 30 semanas.

Resultados

Tabla LXIX. Estadística descriptiva de la variable edad gestacional en recién nacidos <1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	29,24(2,49)	29,28(2,44)	29,27(2,92)	28,81(2,53)
Varianza	6,20	5,99	8,58	6,42
Mínimo	24	24	22	24
Máximo	33	33	33	33
Rango	9	9	11	9
Asimetría	-0,614	-0,674	-0,803	-0,321
Curtosis	-0,317	-0,284	-0,101	-0,582

**Edad gestacional en recién nacidos enfermos
<1500 gramos**

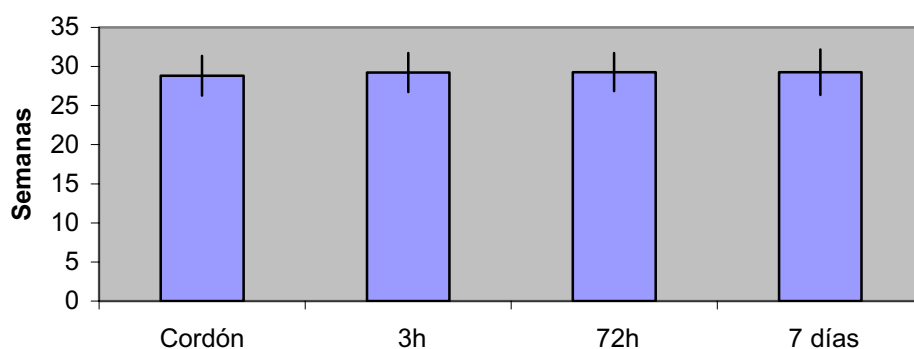


Figura 47. En menores de 1500 gramos la edad gestacional media presentó valores inferiores a las 30 semanas.

Resultados

Tabla LXX. Estadística descriptiva de la variable edad gestacional en recién nacidos >1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	36,52(3,26)	33,50(4,27)	34,66(3,72)	33,00(2,77)
Varianza	10,64	18,27	13,879	7,71
Mínimo	30	28	30	28
Máximo	41	40	41	36
Rango	11	13	11	8
Asimetría	-0,563	0,784	0,416	-0,960
Curtosis	-0,787	-0,296	-1,027	-0,164

**Edad gestacional en recién nacidos enfermos
>1500 gramos**

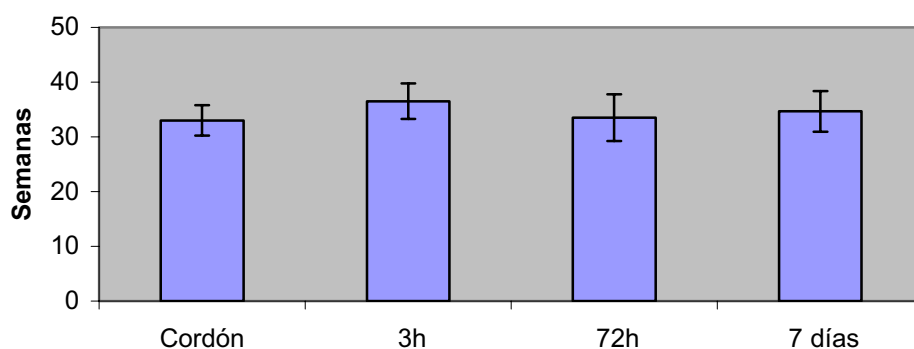


Figura 48. La edad gestacional en recién nacidos enfermos >1500 gramos presentó valores medios de entre 33 y 36,5 semanas.

Resultados

Tabla LXXI. Estadística descriptiva de la variable Apgar 1 en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	5,23(2,72)	5,86(2,79)	5,06(2,65)	5,086(2,92)
Varianza	7,445	7,787	7,059	5,292
Mínimo	0	0	1	0
Máximo	10	9	9	9
Rango	10	9	8	9
Asimetría	0,072	-0,250	0,293	0,014
Curtosis	-1,036	-1,140	-1,223	-1,178

Apgar 1 en recién nacidos enfermos

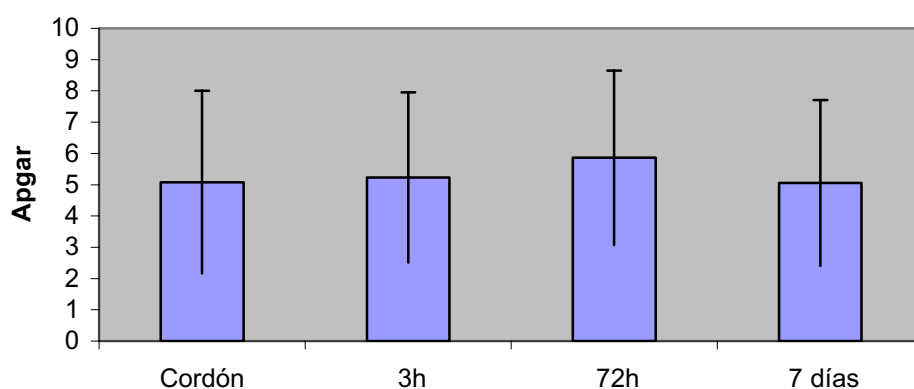


Figura 49. El Apgar al primer minuto de vida en el grupo de recién nacidos enfermos globalmente considerado, con amplias variaciones individuales que inciden sobre la d.s. se sitúa en torno a 5.

Resultados

Tabla LXXII. Estadística descriptiva de la variable Apgar 1 en recién nacidos <1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	5,84(2,64)	6,17(2,66)	5,58(2,70)	5,33(2,81)
Varianza	6,973	7,076	7,297	7,952
Mínimo	1	1	1	1
Máximo	10	9	9	9
Rango	9	8	8	8
Asimetría	-0,019	-0,297	0,037	0,158
Curtosis	-1,177	-1,293	-1,337	-1,321

Apgar 1 en recién nacidos enfermos <1500 gramos

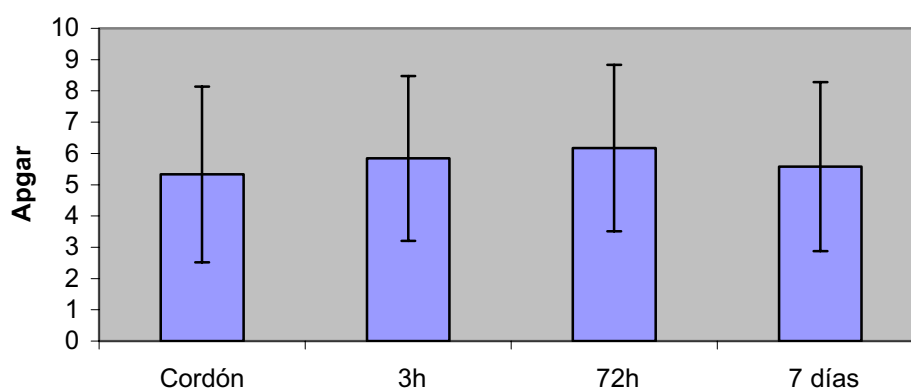


Figura 50. En menores de 1500 gramos, el Apgar al primer minuto presentaba unos valores medios en torno a 6.

Resultados

Tabla LXXIII. Estadística descriptiva de la variable Apgar 1 en recién nacidos >1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	4,14(2,62)	4,75(3,15)	3,66(2,06)	4,62(3,24)
Varianza	6,901	9,929	4,250	10,554
Mínimo	0	0	1	0
Máximo	9	9	7	9
Rango	9	9	6	9
Asimetría	0,293	0,123	0,905	-0,086
Curtosis	-0,765	-0,628	-0,034	-1,313

Apgar 1 en recién nacidos enfermos >1500 gramos

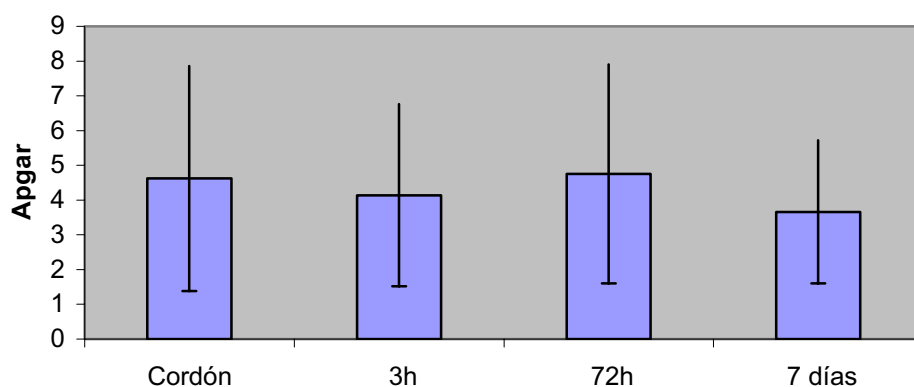


Figura 51. En >1500 gramos el Apgar 1 presentó unos valores medios menores al grupo de <1500 gramos, en torno a 4-5.

Tabla LXXIV. Estadística descriptiva de la variable Apgar 5 en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	7,69(2,10)	8,18(1,86)	7,71(2,15)	7,73(2,30)
Varianza	4,429	3,491	4,660	5,292
Mínimo	3	4	2	2
Máximo	10	10	10	10
Rango	7	6	8	8
Asimetría	-0,498	-0,750	-0,822	-0,951
Curtosis	-0,855	-0,623	0,342	0,245

Apgar 5 en recién nacidos enfermos

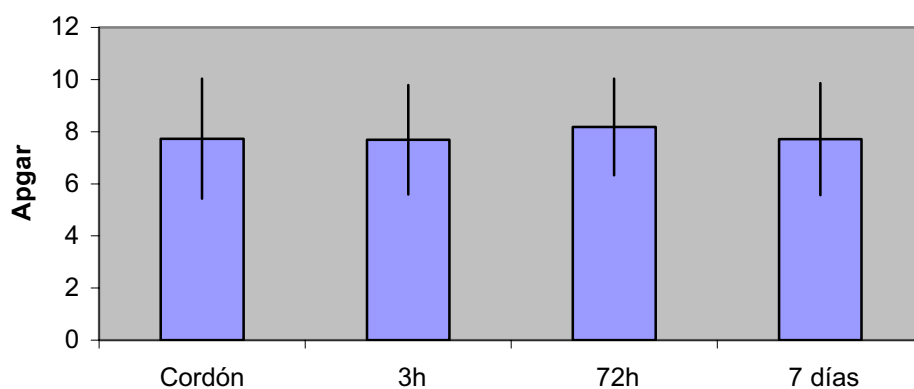


Figura 52. El Apgar a los 5 minutos medio en los recién nacidos enfermos presenta unos valores entre 7-8.

Resultados

Tabla LXXV. Estadística descriptiva de la variable Apgar 5 en recién nacidos <1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	8,16(1,79)	8,48(1,68)	8,34(1,52)	8,26(1,79)
Varianza	3,223	2,830	2,328	3,210
Mínimo	4	5	5	4
Máximo	10	10	10	10
Rango	6	5	5	6
Asimetría	-0,683	-0,838	-0,398	-0,806
Curtosis	-0,252	-0,397	-0,856	0,484

Apgar 5 en recién nacidos enfermos <1500 gramos

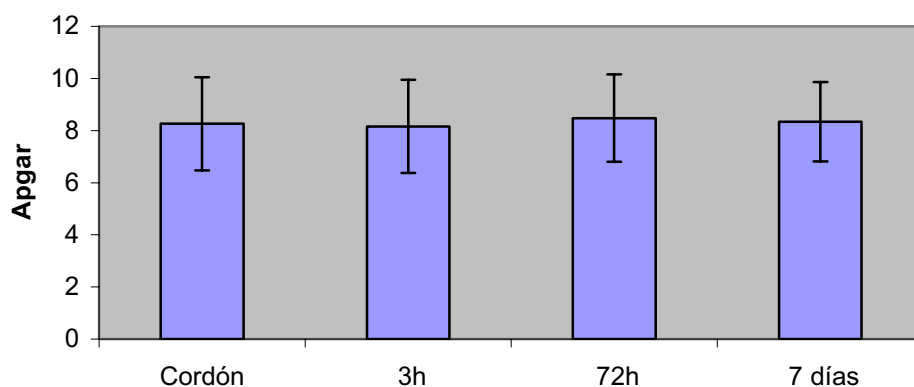


Figura 53. El valor medio del Apgar 5 en los recién nacidos enfermos <1500 gramos se situó siempre por encima de 8.

Resultados

Tabla LXXVI. Estadística descriptiva de la variable Apgar 5 en recién nacidos >1500 g al ingreso, 3^{er} día, 7^o día y cordón.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día	Cordón
Media (DS)	6,85(2,41)	7,12(2,23)	6,11(2,75)	6,75(2,91)
Varianza	5,824	4,982	7,611	8,500
Mínimo	3	4	2	2
Máximo	10	10	10	10
Rango	7	6	8	8
Asimetría	0,041	-0,207	0,128	-0,502
Curtosis	-1,422	-1,726	-0,682	-1,273

Apgar 5 en recién nacidos enfermos >1500 gramos

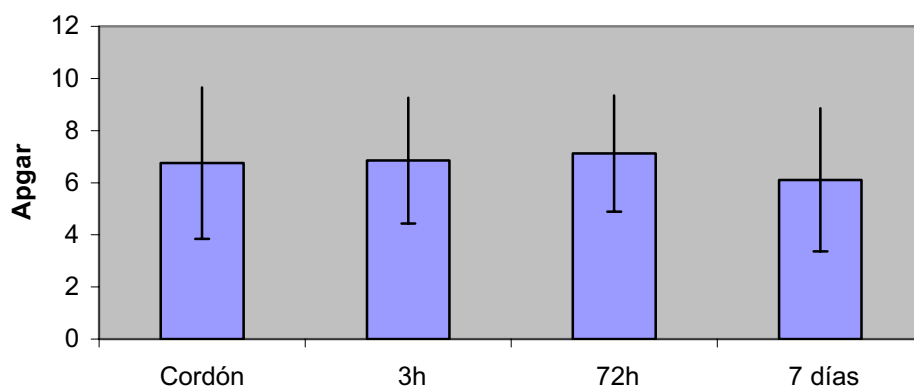


Figura 54. En el grupo de >1500 gramos enfermos el Apgar a los 5 minutos presentó unos valores medios en torno a 6-7 aproximadamente.

Resultados

Tabla LXXVII. Estadística descriptiva de la variable leucocitos en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	12310(7707)	11132(9214)	13140(6728)
Varianza	59412973	84910291	45273521
Mínimo	6270	4540	5910
Máximo	30230	41470	27790
Rango	24630	36930	21880
Asimetría	1,481	2,341	1,242
Curtosis	1,060	5,232	1,367

Leucocitos en recién nacidos enfermos

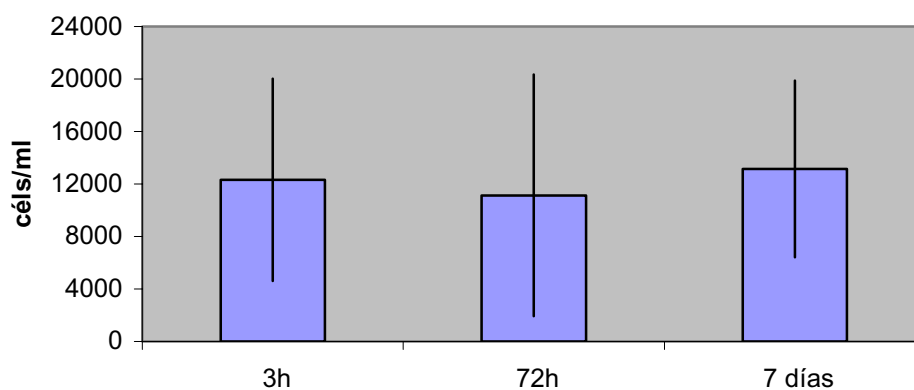


Figura 55. Las cifras de leucocitos presentaron una amplia variabilidad, estando no obstante sus valores medios dentro del rango de normalidad en recién nacidos.

Resultados

Tabla LXXVIII. Estadística descriptiva de la variable leucocitos en recién nacidos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	10557(5989)	11540(9456)	12394(6683)
Varianza	35877869	89420587	44662578
Mínimo	3140	4590	5910
Máximo	23390	41470	27790
Rango	20790	36880	21880
Asimetría	0,887	2,574	1,736
Curtosis	0,583	6,900	3,483

Leucocitos en recién nacidos enfermos <1500 gramos

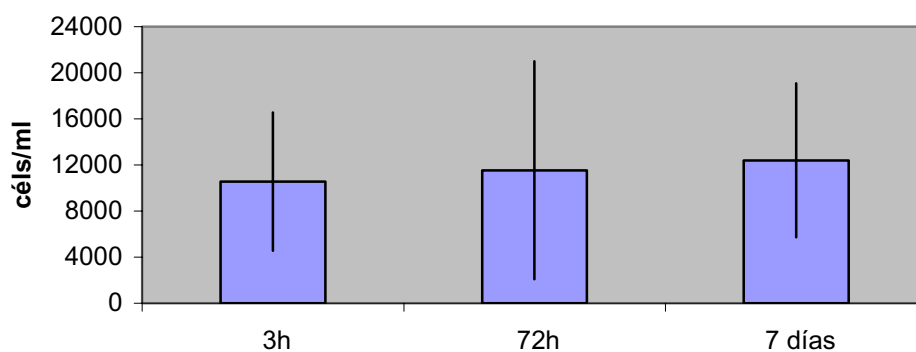


Figura 56. Las cifras de leucocitos en <1500 gramos presentaron una amplia variabilidad, estando no obstante sus valores medios dentro del rango de normalidad en recién nacidos.

Resultados

Tabla LXXIX. Estadística descriptiva de la variable leucocitos en recién nacidos >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	17403(11793)	10200(9291)	-
Varianza	1,39E+08	86328967	-
Mínimo	6270	4540	-
Máximo	46840	30630	-
Rango	40570	26090	-
Asimetría	1,362	2,340	-
Curtosis	1,561	5,660	-

Leucocitos en recién nacidos enfermos >1500 gramos

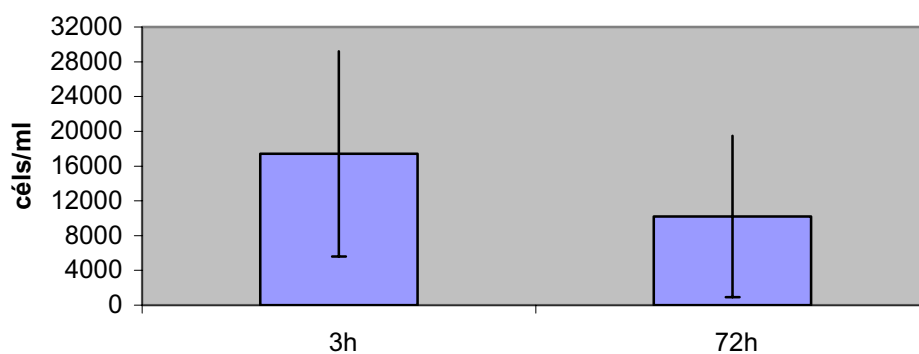


Figura 57. Las cifras de leucocitos en >1500 gramos enfermos presentaron una amplia variabilidad, estando no obstante sus valores medios dentro del rango de normalidad en recién nacidos. No se describe los valores al 7^o día, al haber sólo un dato (n=1).

Resultados

Tabla LXXX. Estadística descriptiva de la variable polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	5363(5911)	4106(5981)	5172(4620)
Varianza	34946740	35773379	21351745
Mínimo	190	200	330
Máximo	29000	26955	15648
Rango	28810	26755	15318
Asimetría	2,300	3,172	1,415
Curtosis	4,318	10,719	2,048

Neutrófilos en recién nacidos enfermos

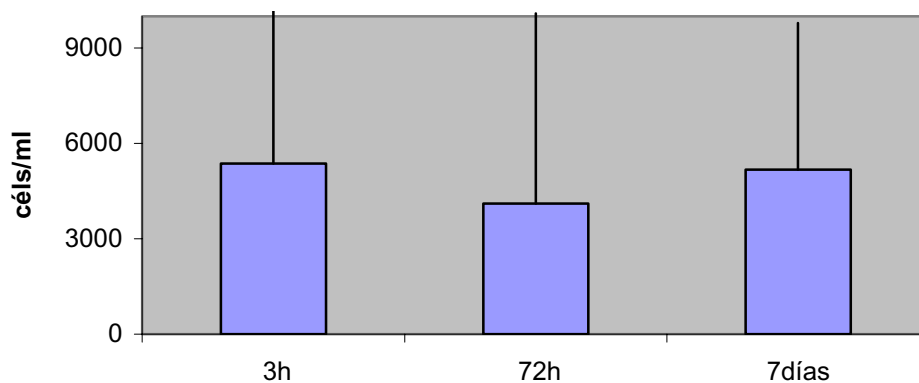


Figura 58. El número de neutrófilos en el grupo de r.n. enfermos globalmente considerado se caracterizó por el amplio rango de valores que influyó sobre la d.s.

Resultados

Tabla LXXXI. Estadística descriptiva de la variable polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en recién nacidos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	3345(2594)	3925(6534)	4690(4626)
Varianza	6732015	42694789	21408032
Mínimo	920	200	330
Máximo	9030	26955	15548
Rango	8110	26755	15318
Asimetría	1,157	3,563	1,902
Curtosis	0,372	13,221	4,200

Neutrófilos en recién nacidos enfermos <1500 gramos

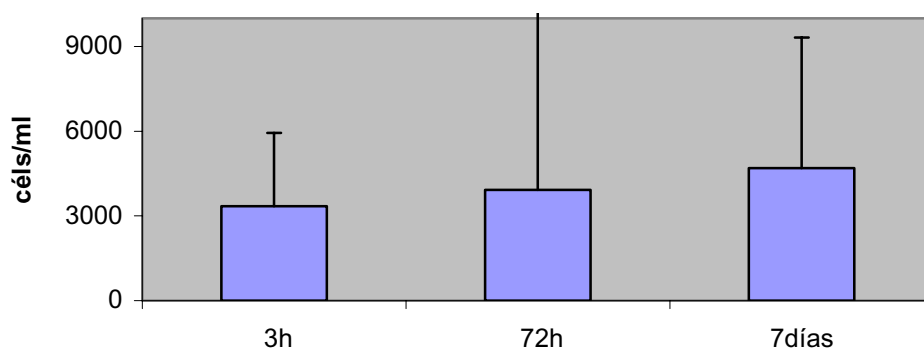


Figura 59. En <1500 gramos las cifras medias de neutrófilos se encontraron dentro de los rangos normales para r.n. aunque con una tendencia a valores algo bajos.

Resultados

Tabla LXXXII. Estadística descriptiva de la variable polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en recién nacidos >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	7237(7471)	4495(5032)	-
Varianza	55821818	25326562	-
Mínimo	190	820	-
Máximo	29000	14930	-
Rango	28810	14110	-
Asimetría	2,050	1,913	-
Curtosis	5,310	3,502	-

Neutrófilos en recién nacidos enfermos >1500 gramos

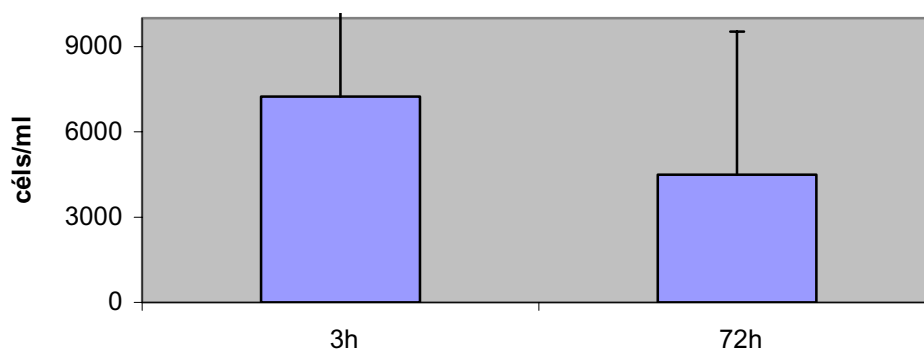


Figura 60. Los valores de la determinación al 7^o día no se exponen al ser n=1.

Resultados

Tabla LXXXIII. Estadística descriptiva de la variable Hematocrito (%) en recién nacidos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	52,05(7,44)	48,01(7,03)	44,12(7,754)
Varianza	55,37	49,48	57,37
Mínimo	31,50	37,90	30,40
Máximo	65,30	65,50	54,50
Rango	33,80	27,60	24,10
Asimetría	-0,665	0,630	-0,553
Curtosis	0,921	0,344	-0,325

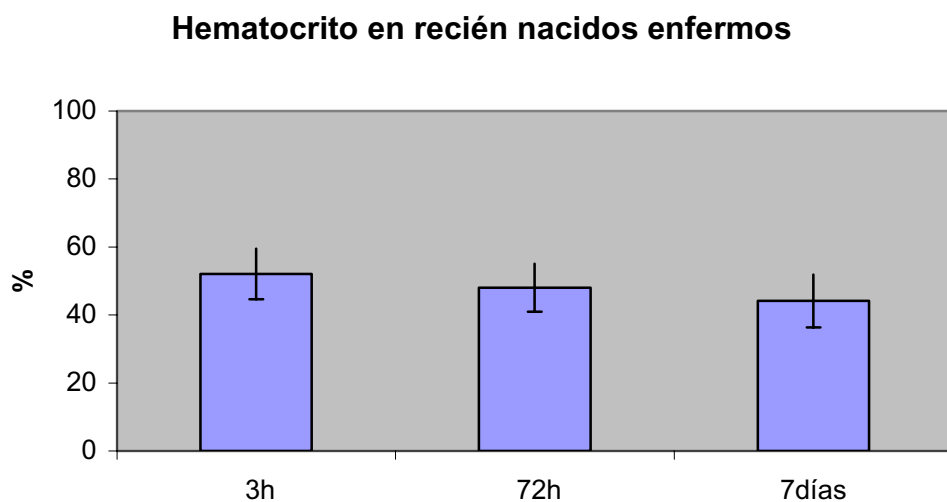


Figura 61. El nivel de hematocrito en el grupo de recién nacidos enfermos experimentó un descenso progresivo de sus valores medios a lo largo de las 3 determinaciones efectuadas en el estudio.

Resultados

Tabla LXXXIV. Estadística descriptiva de la variable Hematocrito (%) en recién nacidos de <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	52,69(5,68)	48,63(7,86)	44,56(7,89)
Varianza	32,30	61,79	62,29
Mínimo	40,50	38,90	30,40
Máximo	59,80	65,50	54,50
Rango	19,30	26,60	24,10
Asimetría	-0,939	0,591	-0,763
Curtosis	0,649	-0,234	-0,165

Hematocrito en recién nacidos enfermos <1500 gramos

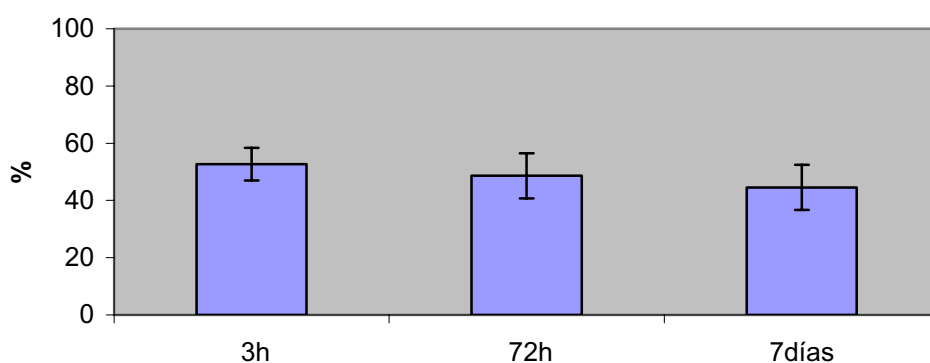


Figura 62. El nivel de hematocrito en el grupo de recién nacidos enfermos experimentó un descenso progresivo de sus valores medios a lo largo de las 3 determinaciones efectuadas en el estudio.

Resultados

Tabla LXXXV. Estadística descriptiva de la variable Hematocrito (%) en recién nacidos de >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día .

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	51,45(8,95)	46,60(4,85)	-
Varianza	80,13	23,60	-
Mínimo	31,50	37,90	-
Máximo	65,30	51,80	-
Rango	33,80	13,90	-
Asimetría	-0,467	-0,941	-
Curtosis	0,541	0,321	-

Hematocrito en recién nacidos enfermos >1500 gramos

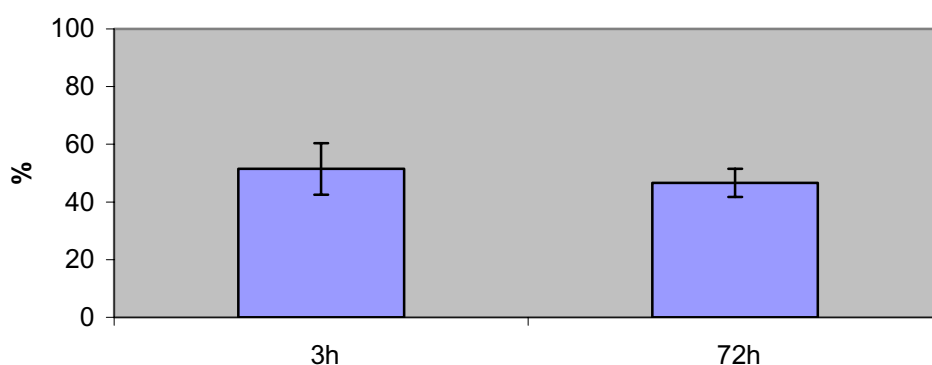


Figura 63. El nivel de hematocrito en r.n. enfermos de peso >1500 gramos experimentó un descenso discreto de sus valores medios, al tercer día respecto de la determinación al nacimiento.

Resultados

Tabla LXXXVI. Estadística descriptiva de la variable Hemoglobina (mg/dl) en recién nacidos enfermos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	16,65(2,10)	15,93(2,37)	14,94(2,26)
Varianza	4,43	5,62	5,14
Mínimo	10,10	12,40	11,20
Máximo	19,90	21,30	17,80
Rango	9,80	8,90	6,60
Asimetría	-1,025	0,238	-0,315
Curtosis	2,211	-0,348	-1,107

Hemoglobina en recién nacidos enfermos

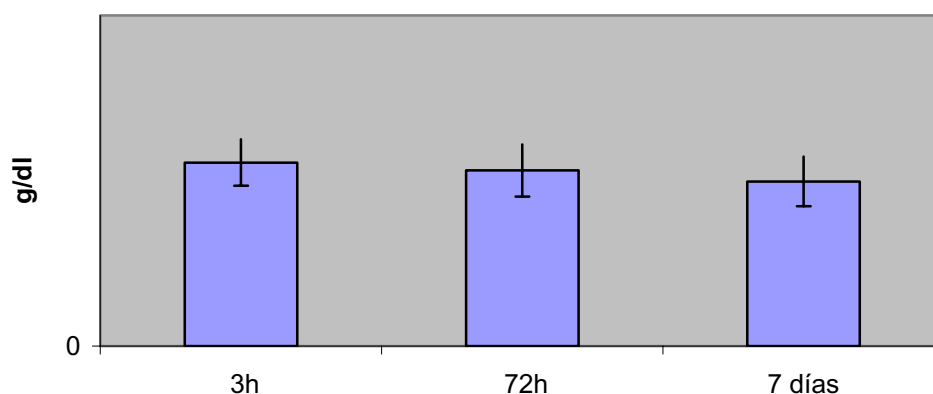


Figura 64. El nivel de hemoglobina en el grupo de recién nacidos enfermos experimentó un descenso progresivo de sus valores medios a lo largo de las 3 determinaciones efectuadas en el estudio.

Resultados

Tabla LXXXVII. Estadística descriptiva de la variable Hemoglobina (mg/dl) en recién nacidos enfermos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	16,77(1,55)	15,93(2,69)	15,07(2,36)
Varianza	2,41	7,24	5,57
Mínimo	14,00	12,40	11,20
Máximo	19,40	21,30	17,80
Rango	5,40	8,90	6,60
Asimetría	-0,203	0,338	-0,525
Curtosis	1,191	-0,758	-1,018

Hemoglobina en recién nacidos enfermos <1500 gramos

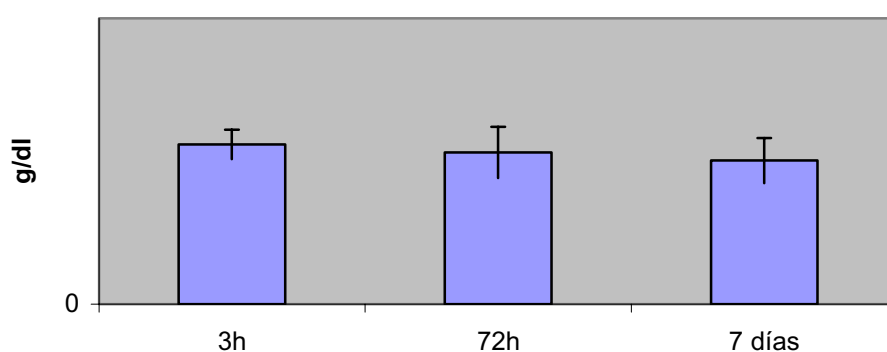


Figura 65. El comportamiento de los niveles medios de hemoglobina en <1500 gramos enfermos es superponible a lo referido anteriormente acerca del grupo de recién nacidos enfermos globalmente considerados.

Resultados

Tabla LXXXVIII. Estadística descriptiva de la variable Hemoglobina (mg/dl) en recién nacidos enfermos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	16,53(2,57)	15,92(1,59)	-
Varianza	6,61	2,53	-
Mínimo	10,10	12,90	-
Máximo	19,90	17,60	-
Rango	9,80	4,70	-
Asimetría	-1,119	-1,319	-
Curtosis	1,768	1,532	-

Hemoglobina en recién nacidos enfermos >1500 gramos

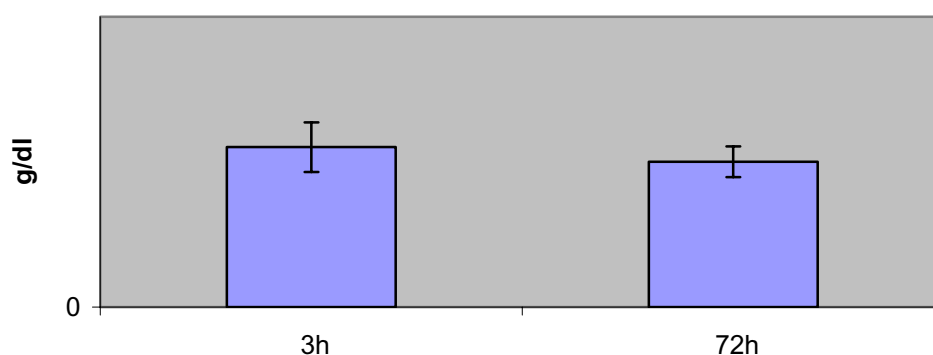


Figura 66. No se consideran las determinaciones al 7^o día al ser n=1.

Resultados

Tabla LXXXIX. Estadística descriptiva de la variable plaquetas (n°/ml) en recién nacidos enfermos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	221185(65327)	225344(115644)	269200(169325)
Varianza	4,27E+09	1,34E+10	2,87E+10
Mínimo	104000	59000	45000
Máximo	359000	553000	459000
Rango	255000	494000	414000
Asimetría	0,436	1,102	-0,199
Curtosis	-0,309	1,919	-1,819

Plaquetas en recién nacidos enfermos

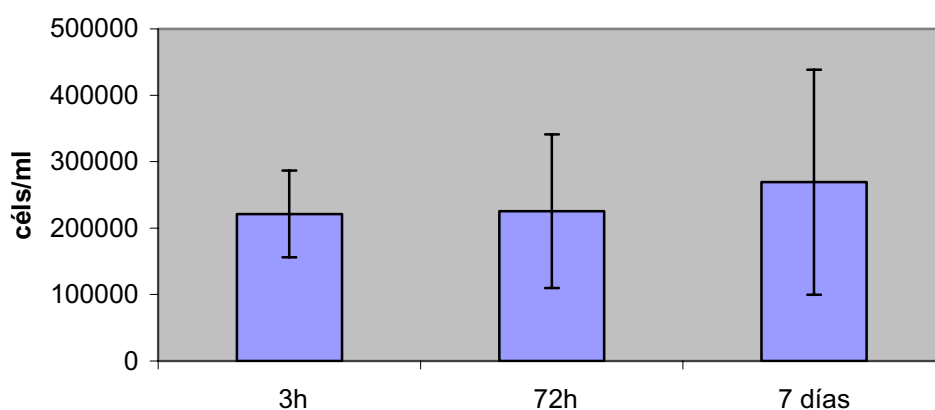


Figura 67. En recién nacidos enfermos las cifras medias de plaquetas se situaron dentro de los límites de normalidad.

Resultados

Tabla XC. Estadística descriptiva de la variable plaquetas (n°/ml) en recién nacidos enfermos <1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	230153(62787)	258187(119132)	249333(166777)
Varianza	3,94E+09	1,42E+10	2,78E+10
Mínimo	143000	68000	45000
Máximo	359000	553000	459000
Rango	216000	485000	414000
Asimetría	0,661	0,978	0,023
Curtosis	-0,132	1,442	-1,803

Plaquetas en recién nacidos enfermos <1500 gramos

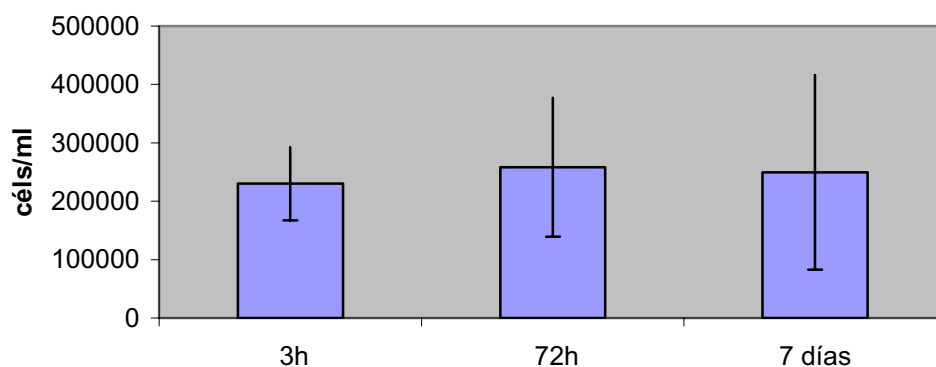


Figura 68. En recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos las cifras medias de plaquetas se situaron dentro de los límites de normalidad.

Resultados

Tabla XCI. Estadística descriptiva de la variable plaquetas (nº/ml) en recién nacidos enfermos >1500 gramos al ingreso, 3^{er} día, y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	212857(68856)	150285(63612)	-
Varianza	4,74E+09	4,05E+09	-
Mínimo	104000	59000	-
Máximo	340000	224000	-
Rango	236000	165000	-
Asimetría	0,421	-0,605	-
Curtosis	-0,199	-1,204	-

Plaquetas en recién nacidos enfermos >1500 gramos

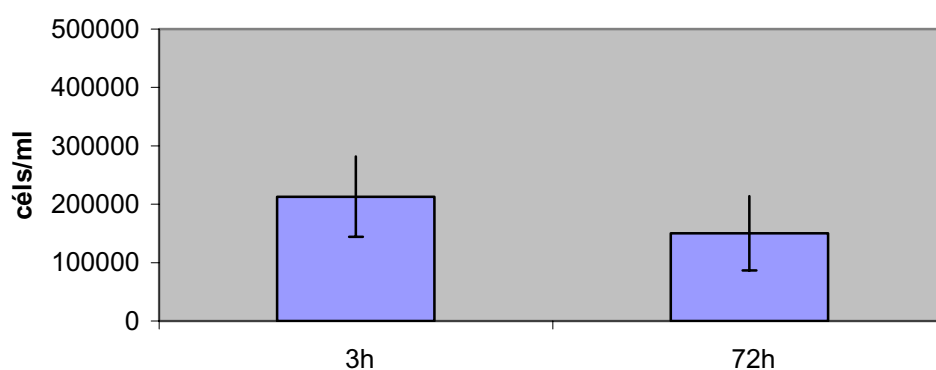


Figura 69. En recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos, las cifras medias de plaquetas, al nacimiento y día 3 se situaron dentro de los límites de normalidad.

Resultados

Tabla XCII. Estadística descriptiva de la variable sodio en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	135,97(3,05)	137,48(4,38)	136,44(5,85)
Varianza	9,32	19,19	34,26
Mínimo	127	129	115
Máximo	141	147	146
Rango	14	18	31
Asimetría	-,62	-,37	-1,91
Curtosis	,92	,16	6,10

Sodio en recién nacidos enfermos

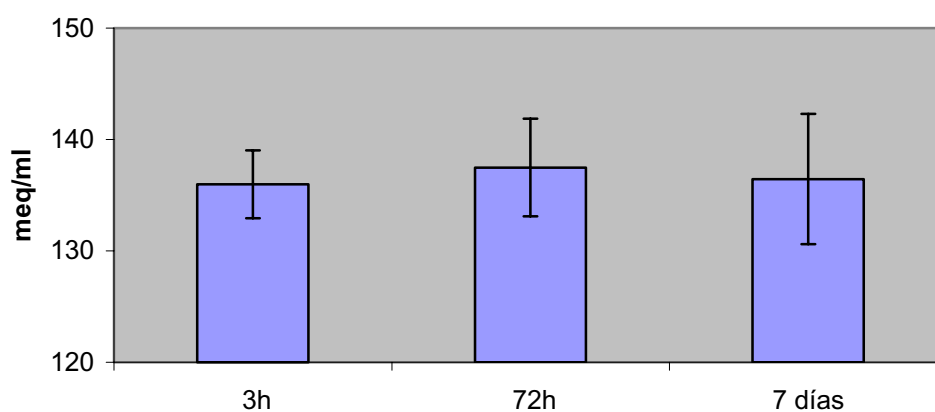


Figura 68. El sodio plasmático en recién nacidos enfermos presentó grandes variaciones individuales, que motivaron un amplio rango de valores (hasta 31 al 7^o día).

Resultados

Tabla XCIII. Estadística descriptiva de la variable sodio en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	136,50(2,96)	138,17(4,74)	137,33(4,35)
Varianza	8,73	22,50	18,94
Mínimo	131	129	130
Máximo	141	147	146
Rango	10	18	16
Asimetría	-,11	-,36	,03
Curtosis	-,76	,22	-,61

Sodio en recién nacidos enfermos <1500 gramos

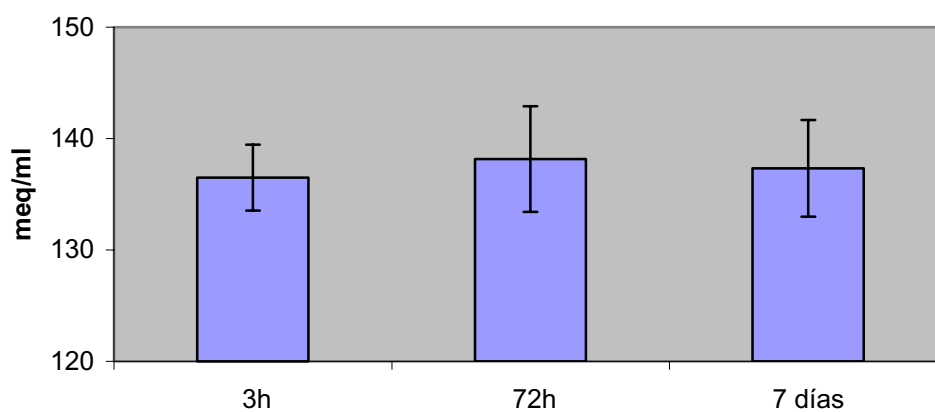


Figura 71. Los valores medios de sodio plasmático en <1500 gramos se situaron dentro de los límites de normalidad para este electrolito.

Resultados

Tabla XCIV. Estadística descriptiva de la variable sodio en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	135,41(3,14)	136,54(3,80)	134,67(8,11)
Varianza	9,88	14,44	65,75
Mínimo	127	129	115
Máximo	140	141	141
Rango	13	12	26
Asimetría	-1,12	-1,05	-2,19
Curtosis	2,17	-,11	4,92

Sodio en recién nacidos enfermos >1500 gramos

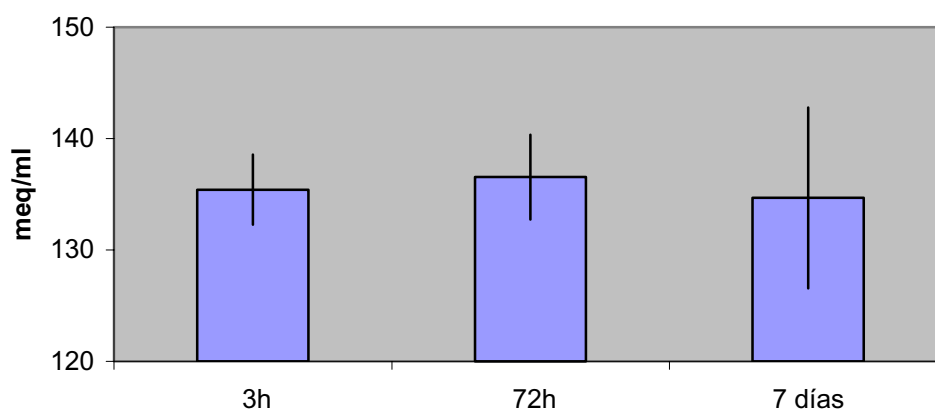


Figura 72. Los valores medios de sodio plasmático en <1500 gramos se situaron dentro de los límites de normalidad para este electrolito, aunque en cifras límite inferiores.

Resultados

Tabla XCV. Estadística descriptiva de la variable potasio en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	5,05(0,83)	4,77(0,86)	4,68(0,68)
Varianza	,69	,75	,46
Mínimo	3,7	3,0	3,2
Máximo	6,7	7,0	6,0
Rango	3,0	4,0	2,8
Asimetría	,63	,371	-,18
Curtosis	-,26	,488	-,39

Potasio en recién nacidos enfermos

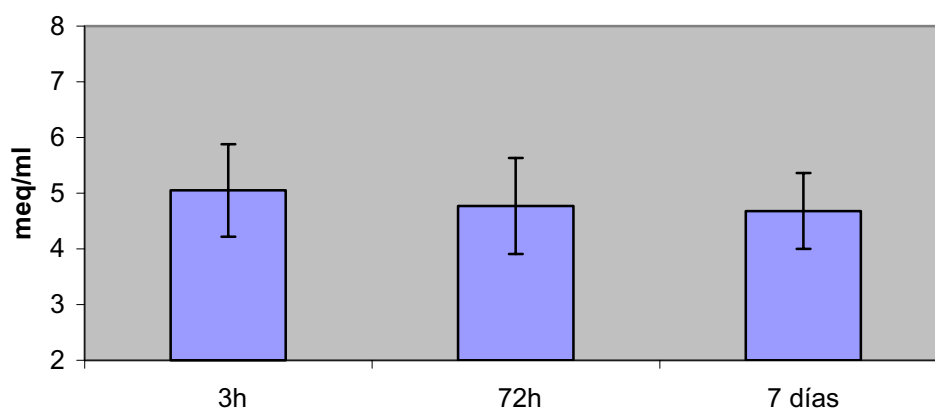


Figura 71. El potasio plasmático en recién nacidos enfermos presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad.

Resultados

Tabla XCVI. Estadística descriptiva de la variable potasio en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	5,15(0,96)	4,61(0,89)	4,65(0,67)
Varianza	,93	,79	,45
Mínimo	3,7	3,0	3,4
Máximo	6,7	6,0	6,0
Rango	3,0	3,0	2,6
Asimetría	,55	,02	,32
Curtosis	-,87	-,69	-,43

Potasio en recién nacidos enfermos <1500 gramos

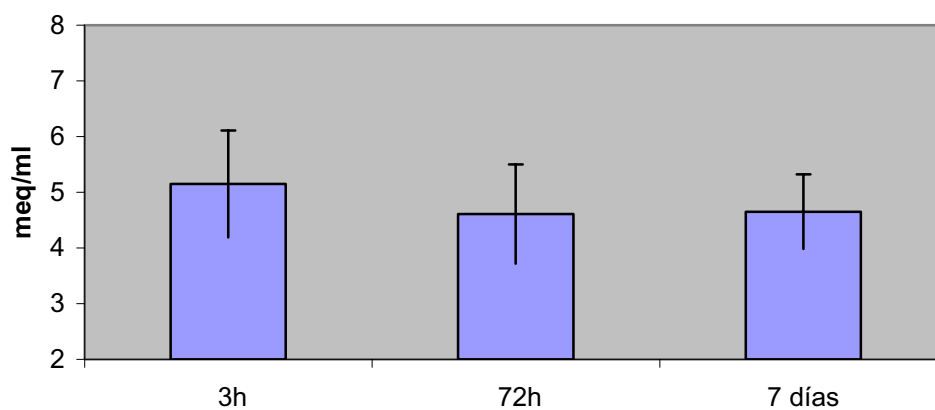


Figura 73. El potasio plasmático en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad.

Resultados

Tabla XCVII. Estadística descriptiva de la variable potasio en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	4,93(0,68)	4,98(0,81)	4,73(0,74)
Varianza	,46	,66	,55
Mínimo	3,7	4,0	3,2
Máximo	6,4	7,0	5,5
Rango	2,7	3,0	2,3
Asimetría	,39	1,42	-1,14
Curtosis	,27	2,32	1,05

Potasio en recién nacidos enfermos >1500 gramos

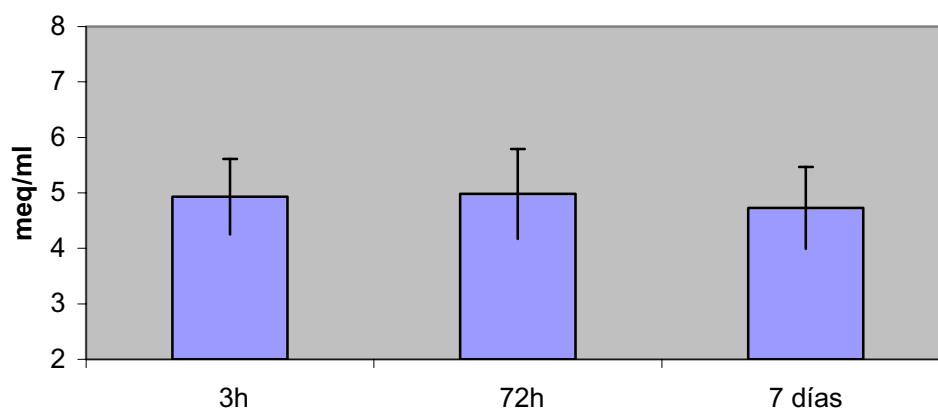


Figura 73. El potasio plasmático en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad.

Resultados

Tabla XCVIII. Estadística descriptiva de la variable calcio en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	8,93(0,70)	9,25(0,76)	9,738(0,87)
Varianza	0,50	,58	,76
Mínimo	7,7	7,9	8,3
Máximo	10,1	11,0	12,0
Rango	2,4	3,1	3,7
Asimetría	-0,236	,40	,82
Curtosis	-1,058	-,10	,65

Calcio en recién nacidos enfermos

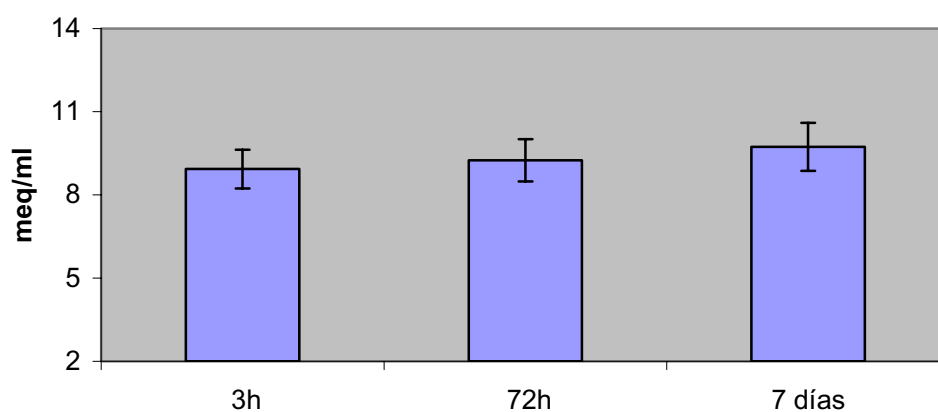


Figura 76. El ión calcio en recién nacidos enfermos en las tres determinaciones efectuadas presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad, con discreto aumento de los mismos al 7^o día.

Resultados

Tabla XCIX. Estadística descriptiva de la variable calcio en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	9,22(0,77)	9,39(0,81)	9,94(0,92)
Varianza	,59	,65	,85
Mínimo	7,7	7,9	8,6
Máximo	10,5	11,0	12,0
Rango	2,8	3,1	3,4
Asimetría	-,23	,38	,74
Curtosis	-,07	-,05	-,14

Calcio en recién nacidos enfermos <1500 gramos

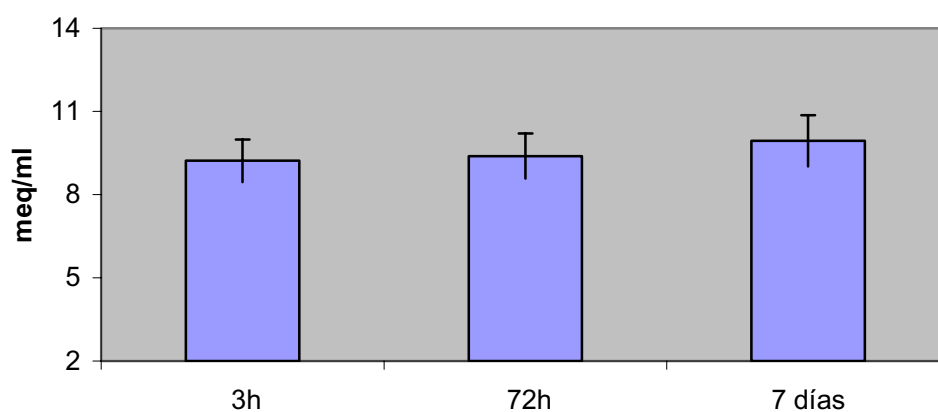


Figura 77. El ión calcio en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos en las tres determinaciones efectuadas presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad, con discreto aumento de los mismos al 7^o día.

Resultados

Tabla C. Estadística descriptiva de la variable calcio en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	8,94(0,77)	9,05(0,67)	9,32(0,59)
Varianza	0,607	,45	,35
Mínimo	7,70	8,0	8,3
Máximo	9,80	10,1	10,1
Rango	2,10	2,1	1,8
Asimetría	-0,351	,14	-,61
Curtosis	-1,568	-,97	-,80

Calcio en recién nacidos enfermos >1500 gramos

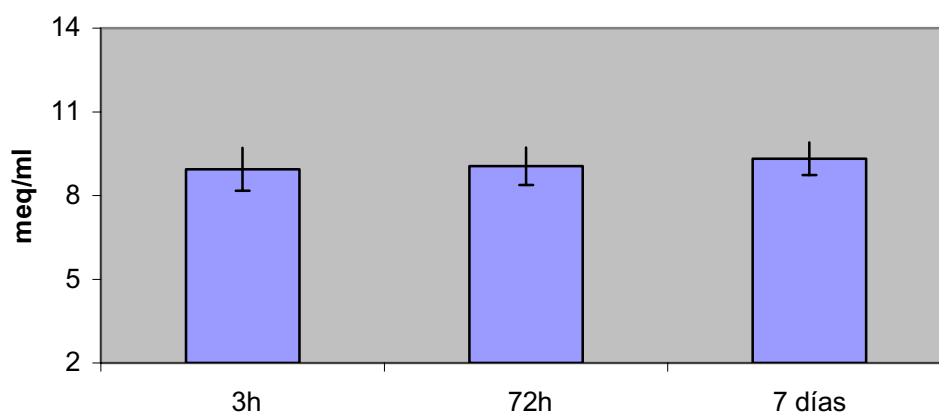


Figura 78. El ión calcio en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos en las tres determinaciones efectuadas presentó unos valores medios dentro del rango de la normalidad, sin variaciones de consideración.

Tabla CI. Estadística descriptiva de la variable urea en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	25,49(8,42)	29,00(12,09)	25,30(14,06)
Varianza	70,96	146,27	197,83
Mínimo	11	10	6
Máximo	41	54	62
Rango	30	44	56
Asimetría	-,08	,69	,86
Curtosis	-,78	-,30	,79

Urea en recién nacidos enfermos

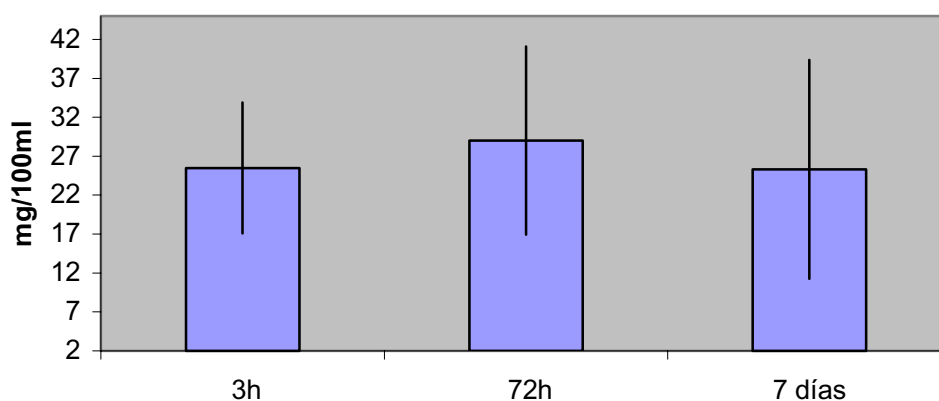


Figura 79. Los niveles medios de urea el recién nacidos enfermos presentaron un aumento de sus valores al 3^o día, con estabilización posterior de los mismos.

Resultados

Tabla CII. Estadística descriptiva de la variable urea en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	24,06(7,94)	30,44(13,61)	27,06(15,83)
Varianza	63,11	185,32	250,53
Mínimo	12	10	6
Máximo	37	54	62
Rango	25	44	56
Asimetría	-,13	,24	,72
Curtosis	-1,11	-1,04	,11

Urea en recién nacidos enfermos <1500 gramos

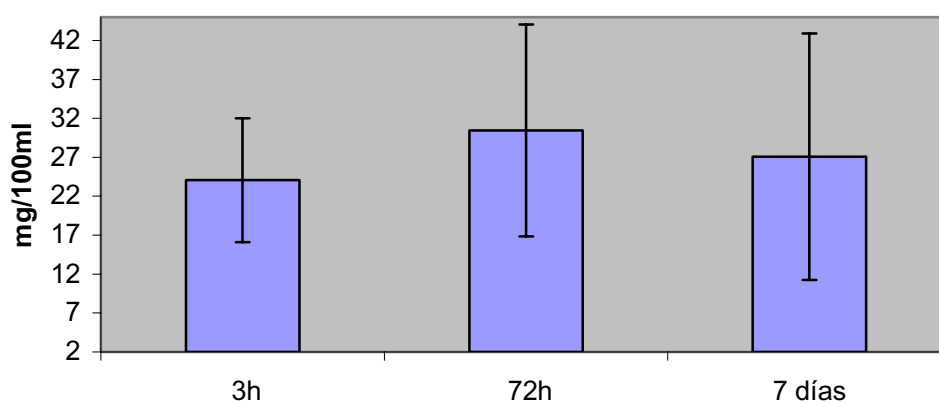


Figura 80. La evolución en el subgrupo de <1500 gramos es paralela a lo referido anteriormente respecto de la suma de r.n. enfermos sin distinción de peso.

Resultados

Tabla CIII. Estadística descriptiva de la variable urea en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	27,00(8,89)	27,00(9,78)	21,78(9,47)
Varianza	79,00	95,67	89,69
Mínimo	11	16	6
Máximo	41	54	37
Rango	30	38	31
Asimetría	-,17	1,91	-,12
Curtosis	-,55	4,49	-,13

Urea en recién nacidos enfermos >1500 gramos

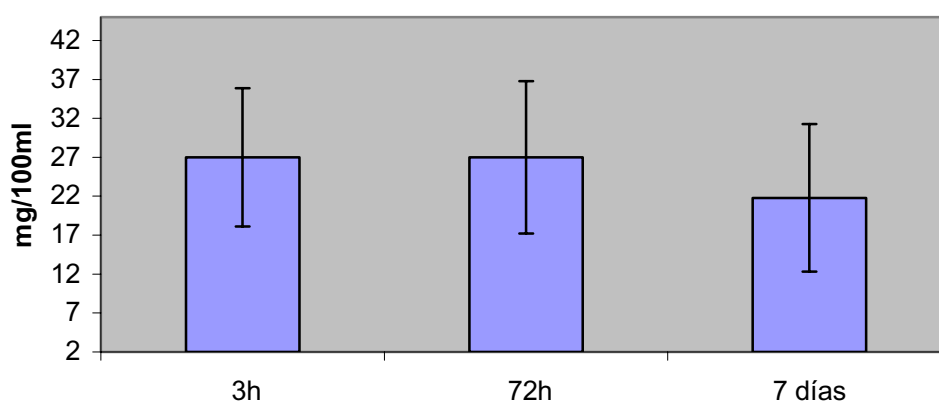


Figura 81. Las cifras medias de la variable urea plasmática a los 7 días de vida fueron casi un 20% inferiores a las obtenidas en el momento del nacimiento.

Resultados

Tabla CIV. Estadística descriptiva de la variable creatinina en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,76(0,18)	0,76(0,16)	0,67(0,18)
Varianza	0,03	0,03	0,033
Mínimo	0,40	0,60	0,30
Máximo	1,40	1,30	1,00
Rango	1,00	0,70	0,70
Asimetría	0,94	1,11	0,25
Curtosis	3,65	2,11	-,11

Creatinina en recién nacidos enfermos

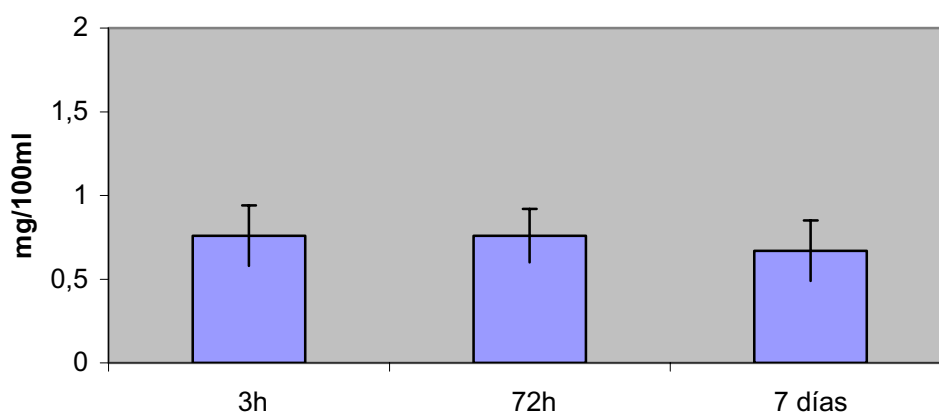


Figura 82. Descenso progresivo de los niveles medios de creatinina plasmática en recién nacidos enfermos.

Resultados

Tabla CV. Estadística descriptiva de la variable creatinina en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,69(0,15)	0,76(0,18)	0,67(0,19)
Varianza	0,02	0,03	0,04
Mínimo	0,40	0,60	0,30
Máximo	0,90	1,30	1,00
Rango	0,50	0,70	0,70
Asimetría	-0,64	1,58	0,05
Curtosis	-0,11	3,77	-0,21

Creatinina en r.n. enfermos <1500 gramos

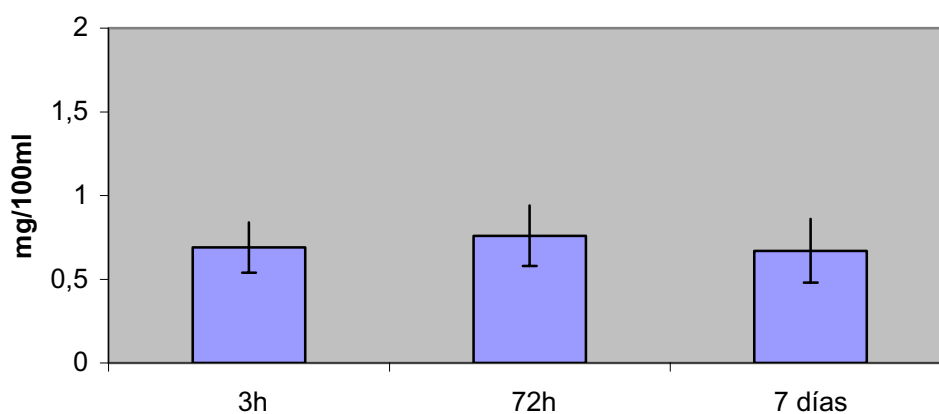


Figura 83. Las cifras plasmáticas de creatinina en <1500 gramos presentaron unos valores medios en los que destacaba una discreta elevación al tercer día con disminución posterior.

Resultados

Tabla CVI. Estadística descriptiva de la variable creatinina en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,82(0,19)	0,76(0,15)	0,67(0,16)
Varianza	0,04	0,02	0,03
Mínimo	0,60	0,60	0,46
Máximo	1,40	1,00	1,00
Rango	0,80	0,40	0,54
Asimetría	1,52	0,09	1,17
Curtosis	3,94	-1,73	1,67

Creatinina en r.n. enfermos >1500 gramos

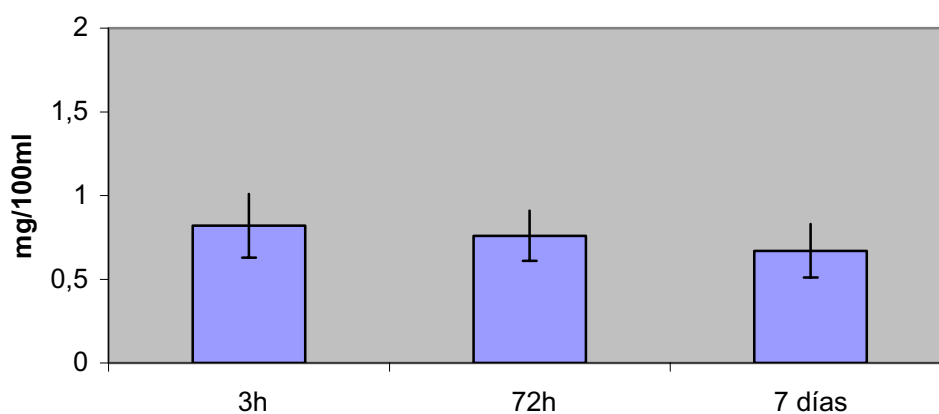


Figura 84. Descenso progresivo de los niveles medios de creatinina plasmática en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos.

Resultados

Tabla CVII. Estadística descriptiva de la variable glucosa en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	54,00(40,5)	81,84(21,42)	95,74(18,83)
Varianza	1640,42	459,01	354,51
Mínimo	0	9	63
Máximo	175	121	138
Rango	175	112	75
Asimetría	1,52	-0,88	0,52
Curtosis	2,26	3,65	0,17

Glucosa en recién nacidos enfermos

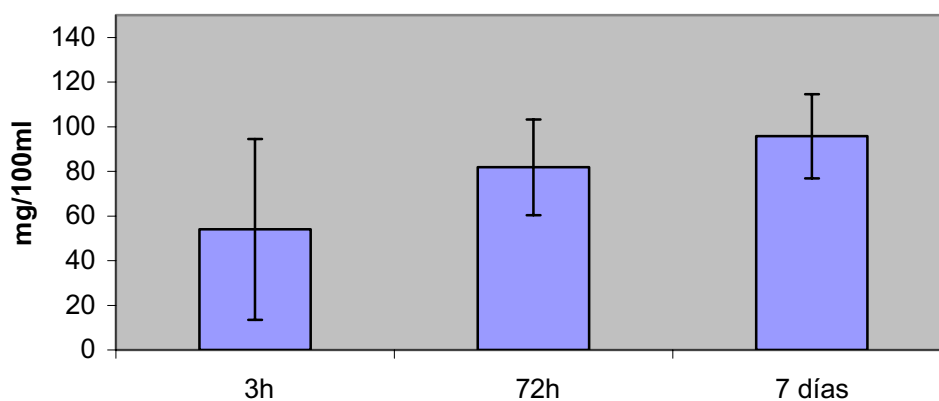


Figura 85. Los niveles plasmáticos de glucosa experimentan un aumento progresivo de sus valores medios a los 3 y 7 días respecto de la glucemia al nacimiento.

Resultados

Tabla CVIII. Estadística descriptiva de la variable glucosa en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	58,39(43,40)	85,28(20,77)	100,22(18,70)
Varianza	1883,78	431,39	349,71
Mínimo	16	52	63
Máximo	175	121	138
Rango	159	69	75
Asimetría	1,49	,51	,45
Curtosis	1,88	-,78	,78

Glucosa en recién nacidos enfermos en <1500 gramos

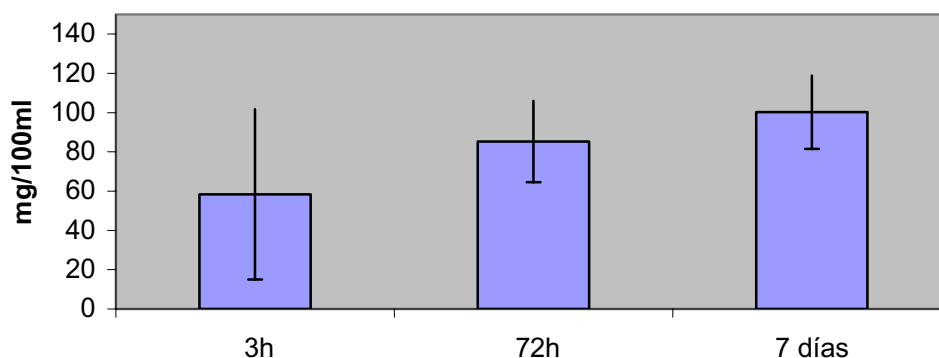


Figura 86. Los niveles plasmáticos de glucosa en <1500 gramos experimentan un aumento progresivo de sus valores medios a los 3 y 7 días respecto de la glucemia al nacimiento. Circunstancia que no es de extrañar puesto que entre otras razones, estos pacientes reciben unos aportes de glucosa por vía intravenosa que garantizan en gran medida una estabilidad en las cifras plasmáticas.

Resultados

Tabla XC. Estadística descriptiva de la variable glucosa en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	49,06(37,74)	77,08(22,23)	86,78(16,54)
Varianza	1424,86	494,08	273,44
Mínimo	0	9	69
Máximo	160	96	113
Rango	160	87	44
Asimetría	1,70	-2,72	,85
Curtosis	4,29	8,35	-,83

Glucosa en recién nacidos enfermos en >1500 gramos

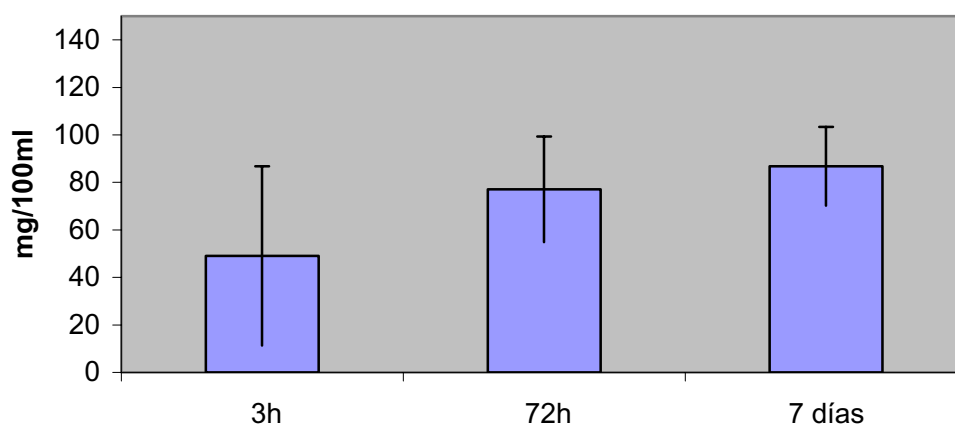


Figura 87. Los niveles plasmáticos de glucosa en >1500 gramos experimentan un aumento progresivo de sus valores medios a los 3 y 7 días respecto de la glucemia al nacimiento.

Resultados

Tabla CX. Estadística descriptiva de la variable PCR en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,3612(0,97)	0,6758(0,94)	0,8770(1,44)
Varianza	,954	,887	2,093
Mínimo	,00	,00	,00
Máximo	4,27	5,20	7,70
Rango	4,27	5,20	7,70
Asimetría	3,847	4,039	4,350
Curtosis	13,851	18,689	20,666

Niveles plasmáticos de PCR en recién nacidos enfermos

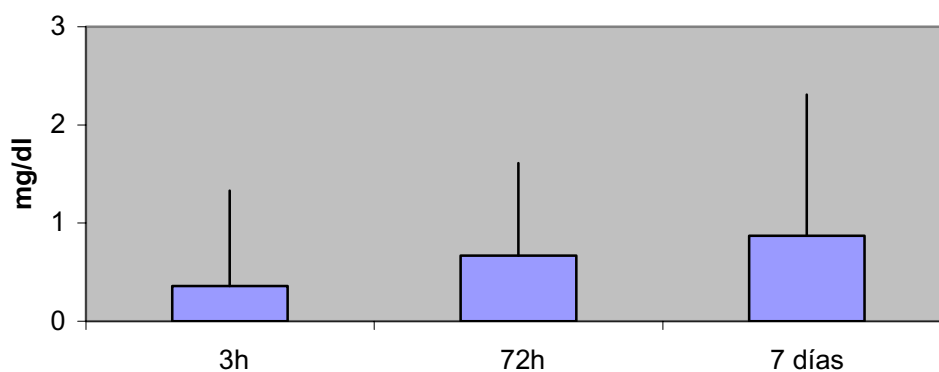


Figura 88. Los niveles de PCR plasmática en los recién nacidos enfermos incluidos en el estudio, con importantes variaciones individuales, presentaron unos valores medios dentro del rango de normalidad para el período neonatal.

Resultados

Tabla CXI. Estadística descriptiva de la variable PCR en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,341(1,02)	0,42(0,32)	1,17(1,70)
Varianza	1,04	,10	2,91
Mínimo	,00	,00	,16
Máximo	4,27	1,21	7,70
Rango	4,27	1,21	7,54
Asimetría	4,05	1,10	3,68
Curtosis	16,55	,97	14,47

Niveles plasmáticos de PCR en recién nacidos enfermos <1500 gramos

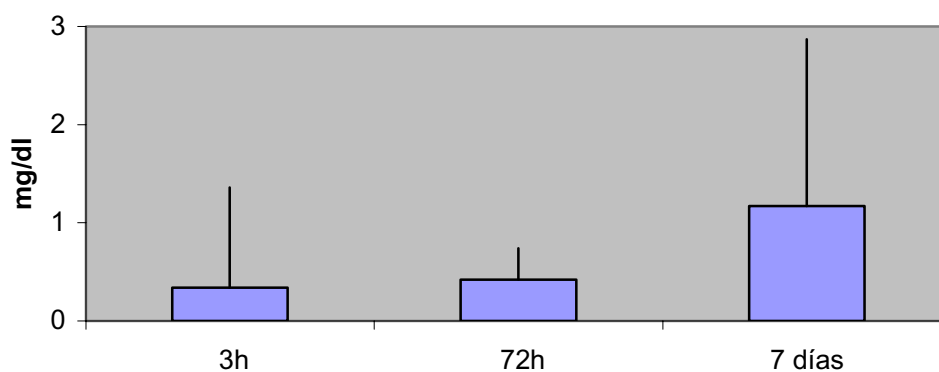


Figura 89. Los niveles de PCR plasmática en los recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos, con importantes variaciones individuales, presentaron unos valores medios dentro del rango de normalidad para el período neonatal, pese al aumento experimentado, sobre todo al 7^o día.

Resultados

Tabla CXII. Estadística descriptiva de la variable PCR en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,38(0,96)	1,03(1,36)	0,29(0,21)
Varianza	,93	1,84	,05
Mínimo	,00	,00	,00
Máximo	4,10	5,20	,60
Rango	4,10	5,20	,60
Asimetría	4,04	2,84	-,07
Curtosis	16,49	8,58	-1,40

Niveles plasmáticos de PCR en recién nacidos enfermos >1500 gramos

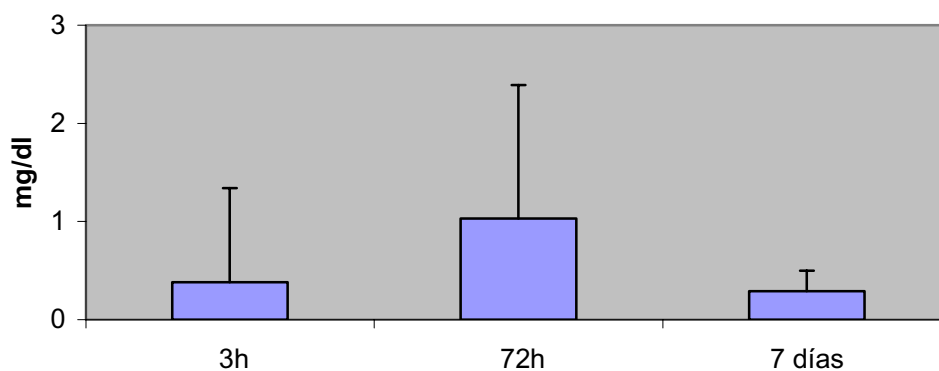


Figura 90. Los niveles de PCR plasmática en los recién nacidos enfermos, de peso >1500 gramos con importantes variaciones individuales, presentaron unos valores medios dentro del rango de normalidad para el período neonatal.

Resultados

Tabla CXIII. Estadística descriptiva de la variable frecuencia respiratoria (rpm) en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	54,17(20,56)	51,68(13,17)	55,57(21,29)
Varianza	422,62	173,49	453,22
Mínimo	32	18	32
Máximo	154	78	150
Rango	122	60	118
Asimetría	3,578	,03	3,41
Curtosis	16,59	,46	14,81

Frecuencia respiratoria en recién nacidos enfermos

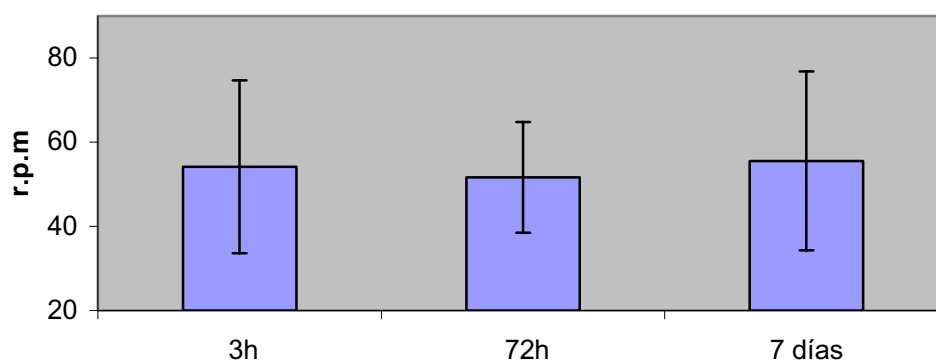


Figura 91. Se puede comprobar como la frecuencia respiratoria media en recién nacidos enfermos tanto en <1500 gramos como >1500 gramos se aproximó a cifras consideradas como taquipnea, aunque dentro no obstante del rango de normalidad.

Resultados

Tabla CXIV. Estadística descriptiva de la variable frecuencia respiratoria (rpm) en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	56,72(27,69)	51,22(14,87)	57,61(25,96)
Varianza	766,92	221,24	673,90
Mínimo	32	18	32
Máximo	154	78	150
Rango	122	60	118
Asimetría	2,82	-,09	2,88
Curtosis	9,39	,36	10,06

Frecuencia respiratoria en recién nacidos enfermos <1500 gramos

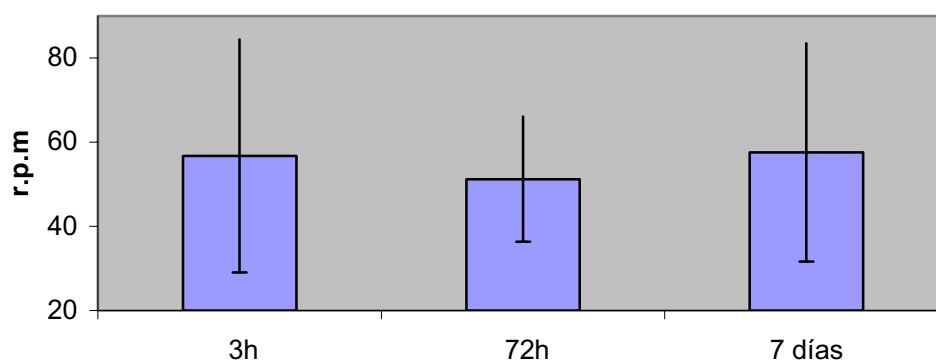


Figura 92. Se puede comprobar como la frecuencia respiratoria media en recién nacidos enfermos <1500 gramos se aproximó a cifras consideradas como taquipnea, aunque dentro no obstante del rango de normalidad, con una amplia d.s.

Resultados

Tabla CXV. Estadística descriptiva de la variable frecuencia respiratoria (rpm) en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	51,47(8,25)	52,31(10,93)	51,90(7,96)
Varianza	68,14	119,56	63,43
Mínimo	36	36	39
Máximo	68	76	62
Rango	32	40	23
Asimetría	,12	,64	-,39
Curtosis	-,48	,28	-1,48

Frecuencia respiratoria en recién nacidos enfermos >1500 gramos

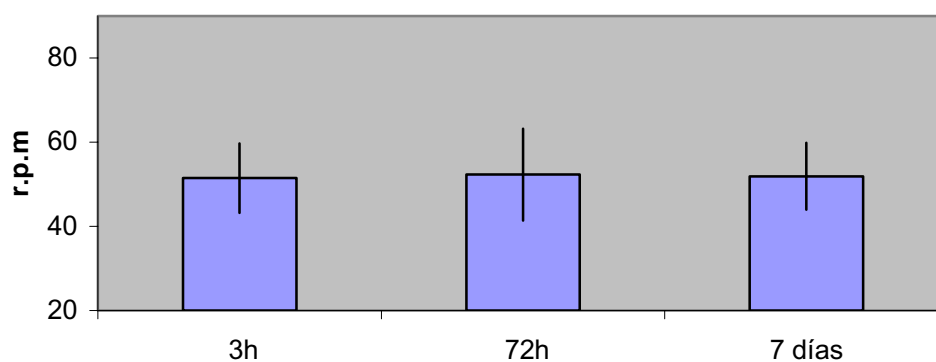


Figura 93. Se puede comprobar como la frecuencia respiratoria media en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos se aproximó a cifras consideradas como taquipnea, aunque dentro no obstante del rango de normalidad.

Resultados

Tabla CXVI. Estadística descriptiva de la variable frecuencia cardíaca (lpm) en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	138,17(21,70)	149,87(15,13)	145,25(24,94)
Varianza	470,73	229,05	621,90
Mínimo	42	110	52
Máximo	180	175	188
Rango	138	65	136
Asimetría	-2,39	-,37	-1,65
Curtosis	11,09	,13	6,67

Frecuencia cardíaca en recién nacidos enfermos

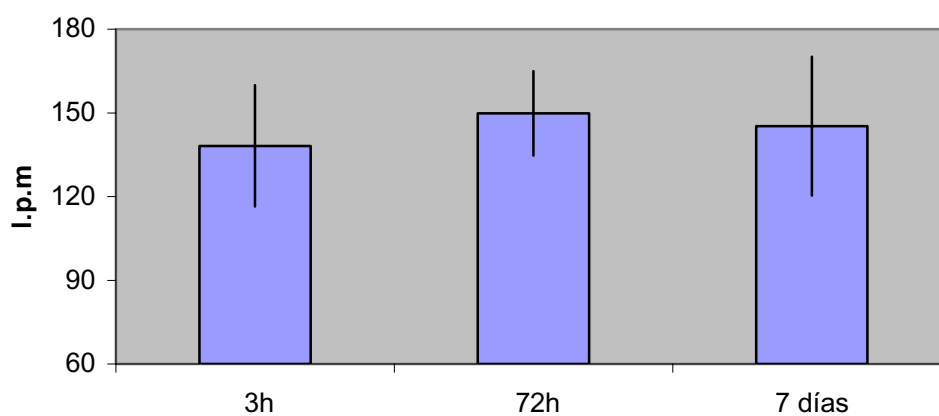


Figura 94. La frecuencia cardíaca en el grupo de r.n enfermos globalmente considerado presentó en los tres momento del estudio valores considerados normales.

Resultados

Tabla CXVII. Estadística descriptiva de la variable frecuencia cardíaca (lpm) en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	136,17(28,52)	149,17(17,21)	144,89(30,09)
Varianza	813,21	296,03	905,52
Mínimo	42	110	52
Máximo	180	172	188
Rango	138	62	136
Asimetría	-2,01	-,52	-1,52
Curtosis	7,05	-,18	4,80

Frecuencia cardíaca en recién nacidos enfermos <1500 gramos

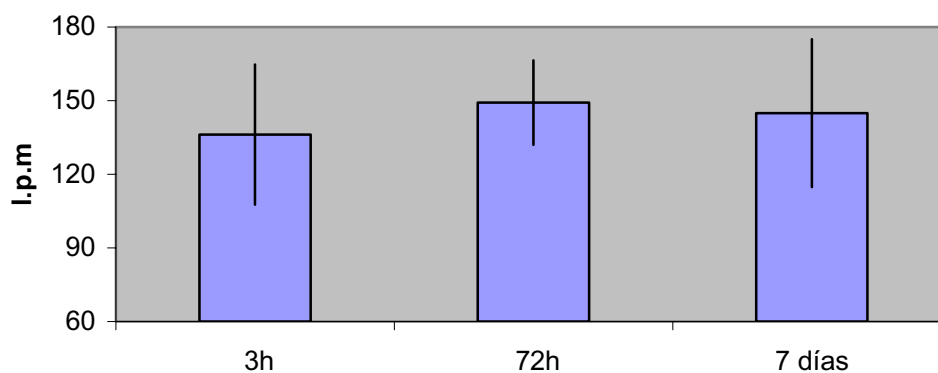


Figura 95. La frecuencia cardíaca en el grupo de r.n <1500 gramos presentó en los tres momentos del estudio valores considerados normales, sin grandes diferencias entre los mismos.

Resultados

Tabla CXVIII. Estadística descriptiva de la variable frecuencia cardíaca (lpm) en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	140,29(11,27)	150,85(12,31)	145,90(12,43)
Varianza	126,97	151,47	154,54
Mínimo	117	131	121
Máximo	160	175	168
Rango	43	44	47
Asimetría	-,41	,49	-,25
Curtosis	,39	,25	1,50

**Frecuencia cardíaca en recién nacidos enfermos
>1500 gramos**

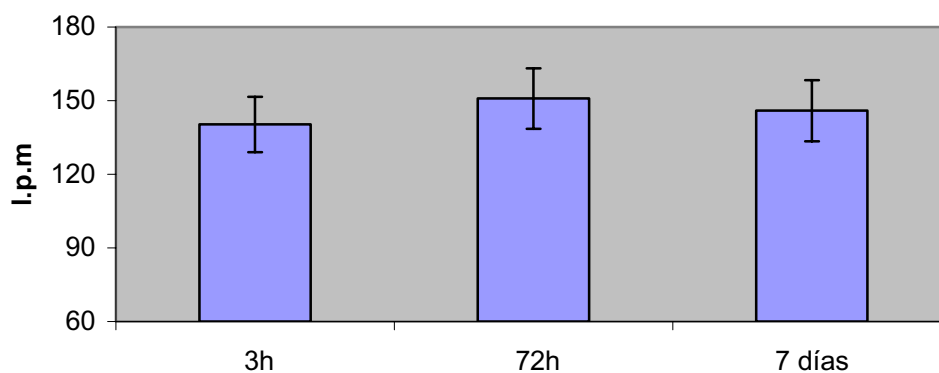


Figura 96. La frecuencia cardíaca en el grupo enfermos de peso >1500 gramos presentó en los tres momento del estudio valores considerados normales.

Resultados

Tabla CXIX. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial sistólica en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	62,31(14,29)	65,87(9,20)	64,14(14,21)
Varianza	204,10	84,58	202,05
Mínimo	40	47	25
Máximo	97	91	87
Rango	57	44	62
Asimetría	,82	,55	-,73
Curtosis	,44	1,29	,79

Tensión arterial sistólica en recién nacidos enfermos

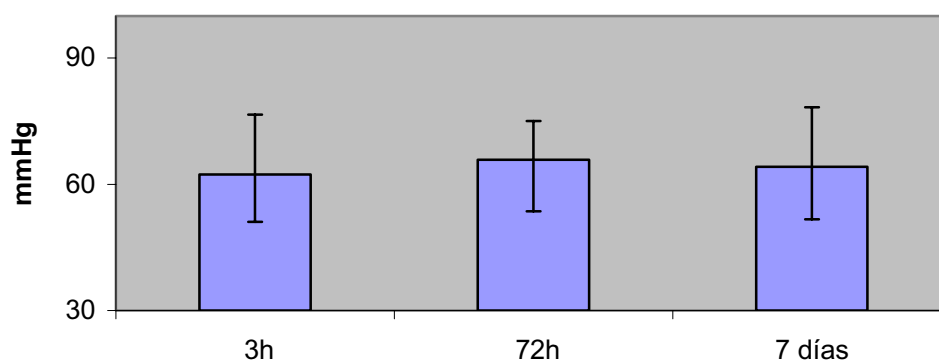


Figura 97. Las cifras de TAS en el grupo de recién nacidos enfermos presentaron unos valores medios dentro de los rangos de normalidad para la edad cronológica gestacional de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Tabla CXX. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial sistólica en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	58,06(14,48)	63,78(8,41)	60,78(15,27)
Varianza	209,70	70,77	233,24
Mínimo	42	47	25
Máximo	96	82	87
Rango	54	35	62
Asimetría	1,70	-,21	-,59
Curtosis	2,90	,84	,38

Tensión arterial sistólica en recién nacidos enfermos <1500 gramos

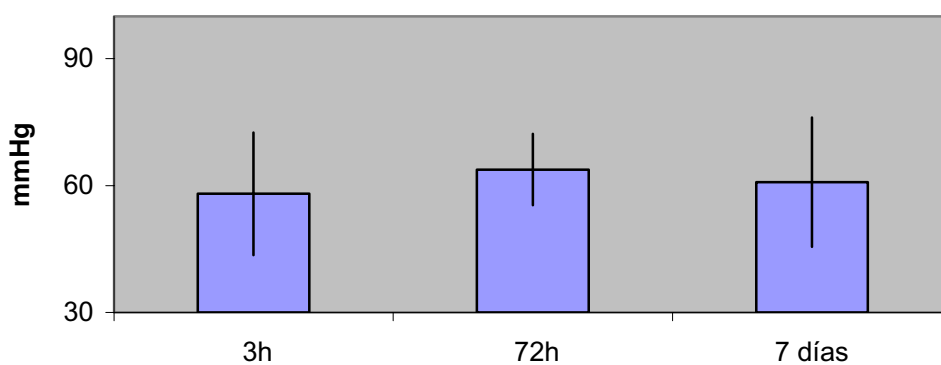


Figura 98. En <1500 gramos enfermos los valores medios de TAS fueron algo menores que en >1500 gramos.

Resultados

Tabla CXXI. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial sistólica en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	66,82(12,99)	68,77(9,77)	70,20(10,11)
Varianza	168,90	95,53	102,18
Mínimo	40	59	56
Máximo	97	91	86
Rango	57	32	30
Asimetría	,241	1,21	,12
Curtosis	1,04	,68	-1,36

Tensión arterial sistólica en recién nacidos enfermos >1500 gramos

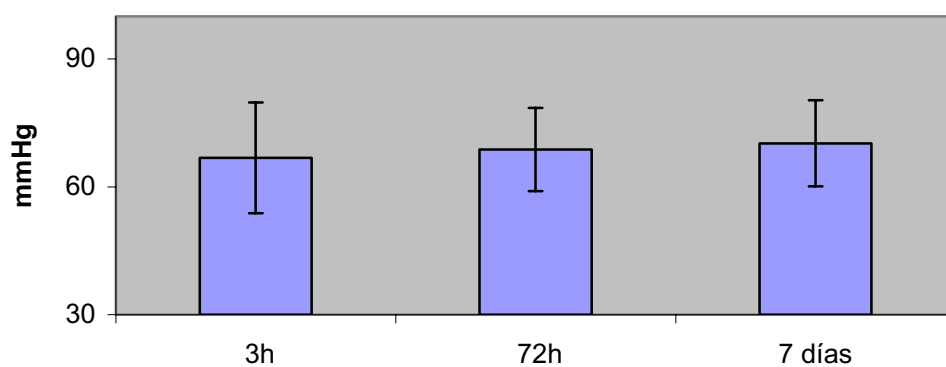


Figura 99. En los niños de peso al nacimiento >1500 gramos, la TAS presentó unos valores medios mayores que en <1500 gramos, con un discreto aumento de las cifras conforme avanzaba la edad de los pacientes.

Resultados

Tabla CXXII. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial media en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	41,03(11,42)	45,32(8,71)	45,41(11,99)
Varianza	130,50	75,96	143,87
Mínimo	22	31	24
Máximo	60	64	65
Rango	38	33	41
Asimetría	,07	,32	-,015
Curtosis	-1,07	-,79	-1,03

Tensión arterial media en recién nacidos enfermos

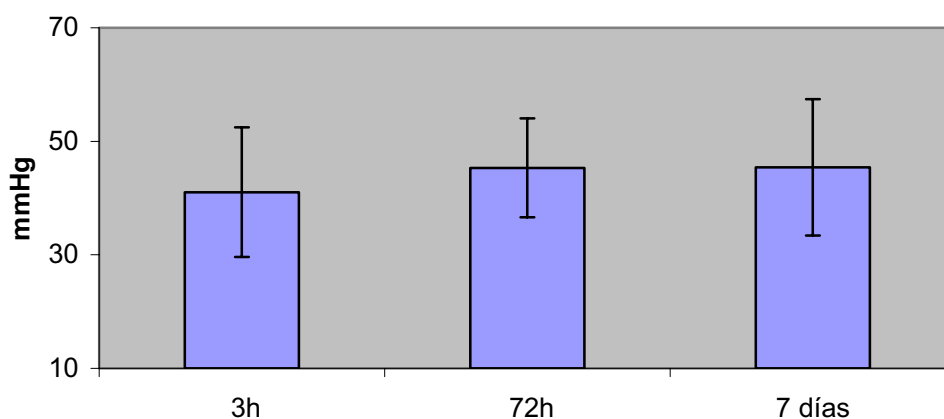


Figura 100. Las cifras de TA media en recién nacidos enfermos experimentaron un aumento progresivo de sus valores medios a lo largo de los 7 días de estudio.

Resultados

Tabla CXXIII. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial media en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	35,33(10,83)	43,11(8,96)	42,35(11,55)
Varianza	117,29	80,34	133,49
Mínimo	22	31	24
Máximo	60	64	65
Rango	38	33	41
Asimetría	,96	,90	,33
Curtosis	,31	,21	-,66

Tensión arterial media en recién nacidos enfermos <1500 gramos

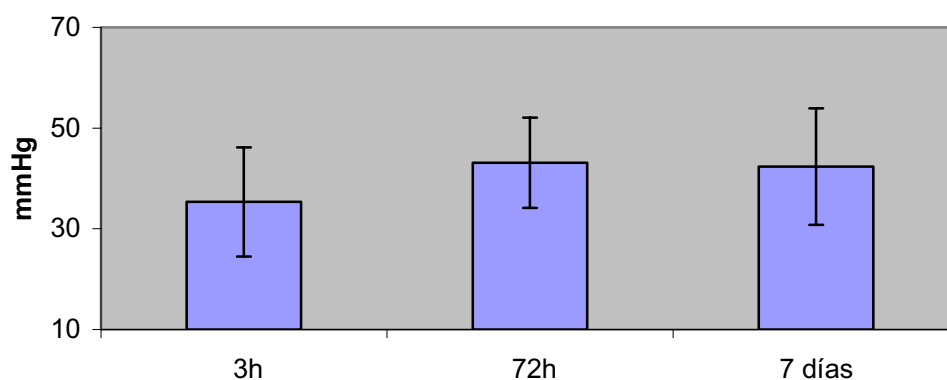


Figura 101. Las cifras de TA media en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos experimentaron un aumento progresivo de sus valores medios tanto a los 3 como a los 7 días con respecto al nacimiento.

Resultados

Tabla CXXIV. Estadística descriptiva de la variable tensión arterial media en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	47,06(8,81)	48,38(7,65)	50,60(11,43)
Varianza	77,56	58,59	130,71
Mínimo	27	34	28
Máximo	60	61	65
Rango	33	27	37
Asimetría	-,41	-,29	-,70
Curtosis	,11	-,42	,03

**Tensión arterial media en recién nacidos enfermos
>1500 gramos**

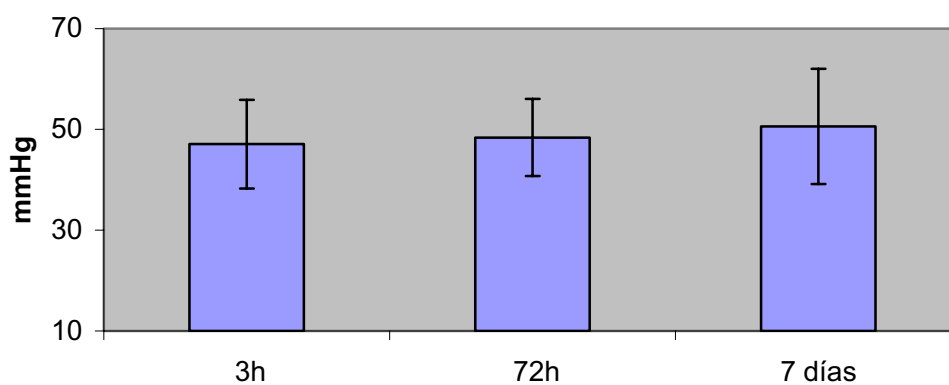


Figura 102. Las cifras de TA media en recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos experimentaron un aumento discreto de sus valores medios tanto a los 3 como a los 7 días con respecto al nacimiento.

Resultados

Tabla CXXV. Estadística descriptiva de la variable FiO₂ en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,34(0,16)	0,27(0,11)	0,23(0,05)
Varianza	,02	,01	,00
Mínimo	,21	,20	,20
Máximo	,80	,60	,50
Rango	,59	,40	,30
Asimetría	1,41	2,02	3,90
Curtosis	1,99	3,25	17,04

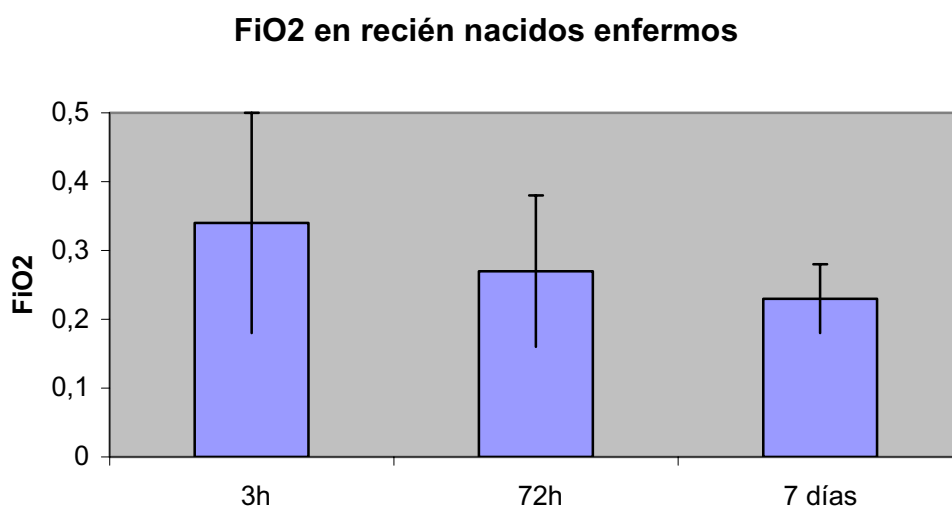


Figura 103. La FiO₂ media utilizada en los recién nacidos enfermos globalmente considerados fue mayor al nacimiento, con una media de 0,34, descendiendo posteriormente hasta valores prácticamente equiparables a los del aire ambiente a los 7 días.

Resultados

Tabla CXXVI. Estadística descriptiva de la variable FiO₂ en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	0,37(0,16)	0,29(0,14)	0,24(0,07)
Varianza	,02	,02	,00
Mínimo	,21	,20	,20
Máximo	,80	,60	,50
Rango	,59	,40	,30
Asimetría	1,08	1,70	3,15
Curtosis	1,53	1,57	10,90

FiO₂ en recién nacidos enfermos <1500 gramos

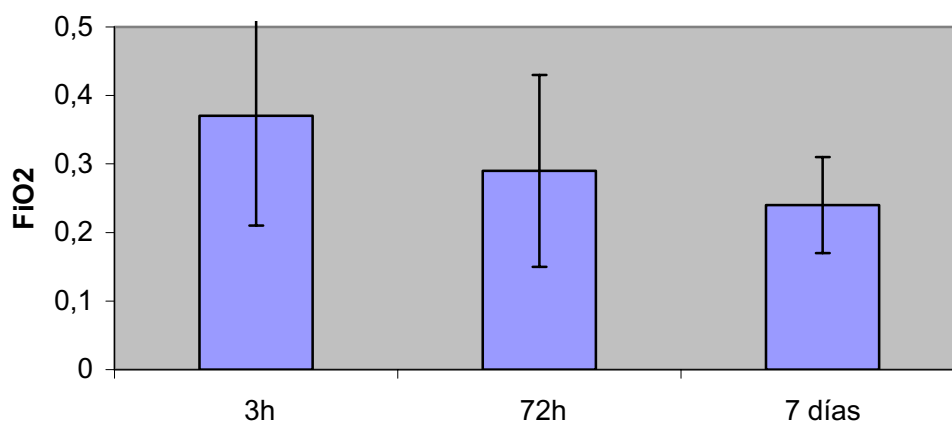


Figura 104. La FiO₂ media utilizada en los recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos fue mayor al nacimiento, con una media de 0,37, descendiendo posteriormente hasta valores prácticamente equiparables a los del aire ambiente a los 7 días.

Tabla CXXVII. Estadística descriptiva de la variable FiO_2 en >1500 gramos al ingreso, 3° día y 7 día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7° día
Media (DS)	0,31(0,16)	0,25(0,073)	0,21(0,013)
Varianza	,02	,00	,00
Mínimo	,21	,21	,20
Máximo	,80	,40	,25
Rango	,59	,19	,05
Asimetría	2,10	1,79	2,80
Curtosis	5,09	1,75	8,64

FiO₂ en recién nacidos enfermos >1500 gramos

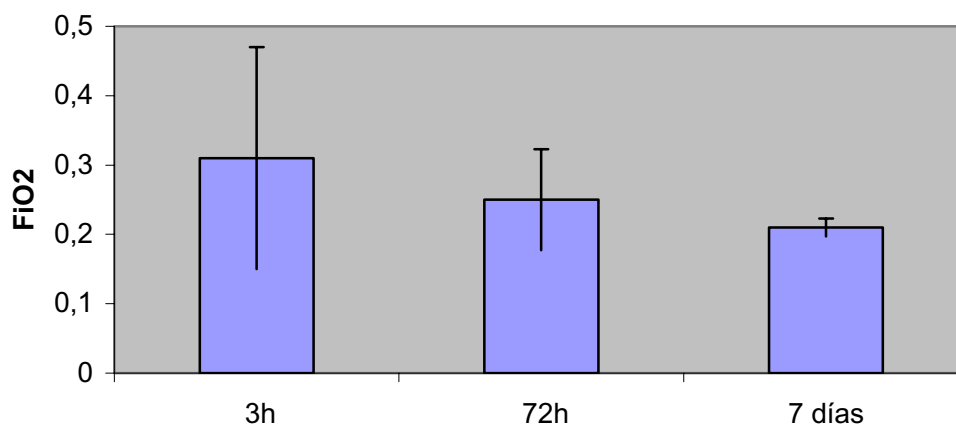


Figura 105. La FiO_2 media utilizada en los recién nacidos enfermos de peso >1500 fue mayor al nacimiento, con una media de 0,31, descendiendo posteriormente hasta valores prácticamente a los del aire ambiente a los 7 días.

Resultados

Tabla CXXVIII. Estadística descriptiva de la variable saturación de oxígeno en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	94,76(6,26)	92,85(14,12)	93,83(6,24)
Varianza	39,22	199,38	39,00
Mínimo	80	30	76
Máximo	100	100	100
Rango	20	70	24
Asimetría	-1,46	-4,18	-1,59
Curtosis	,94	18,79	2,04

SatO2 en recién nacidos enfermos

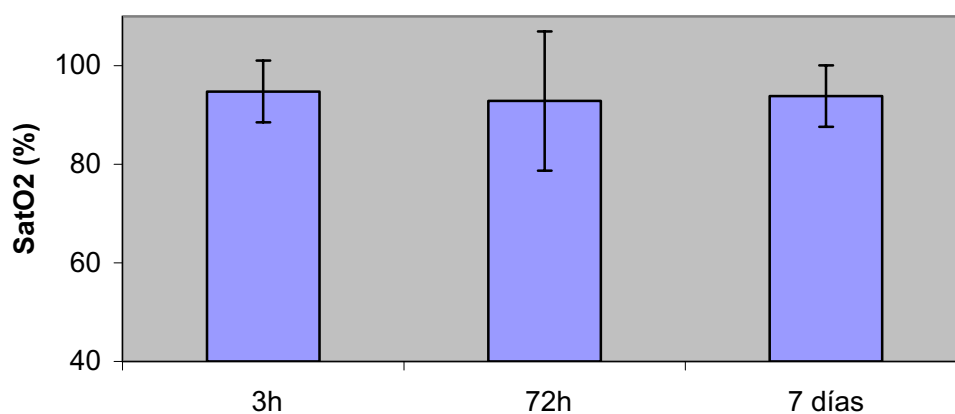


Figura 104. La saturación de oxígeno en los recién nacidos enfermos, tanto de peso inferior como superior a 1500 gramos, presentó unos valores medios considerados normales.

Resultados

Tabla CXXIX. Estadística descriptiva de la variable StO₂ en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	95,52(5,76)	91,67(17,49)	95,28(4,81)
Varianza	33,22	305,95	23,15
Mínimo	80	30	85
Máximo	100	100	100
Rango	20	70	15
Asimetría	-1,92	-3,57	-1,42
Curtosis	3,60	13,23	,86

SatO₂ en recién nacidos enfermos <1500 gramos

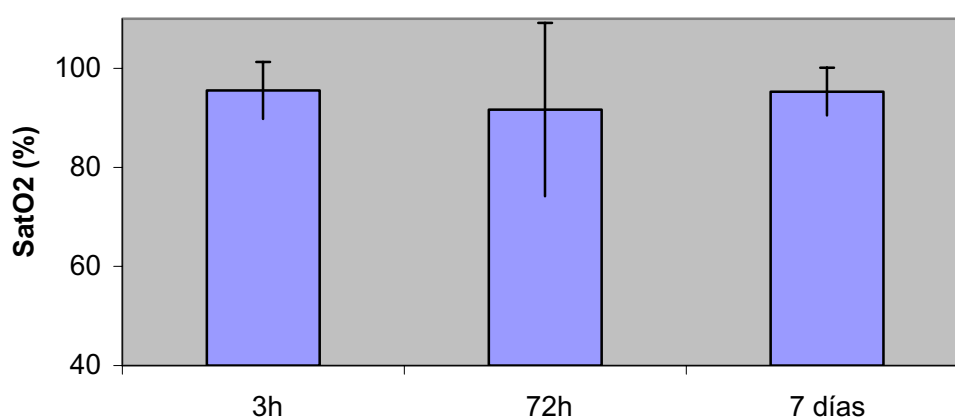


Figura 107. La saturación de oxígeno en los recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos al nacimiento, presentó unos valores medios considerados normales en los tres momentos del estudio.

Resultados

Tabla CXXX. Estadística descriptiva de la variable StO₂ en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	93,44(7,27)	94,83(5,54)	91,45(7,74)
Varianza	52,82	30,75	59,87
Mínimo	82	82	76
Máximo	99	100	99
Rango	18	19	23
Asimetría	-1,12	-1,95	-1,33
Curtosis	-,58	4,82	,79

SatO₂ en recién nacidos enfermos >1500 gramos

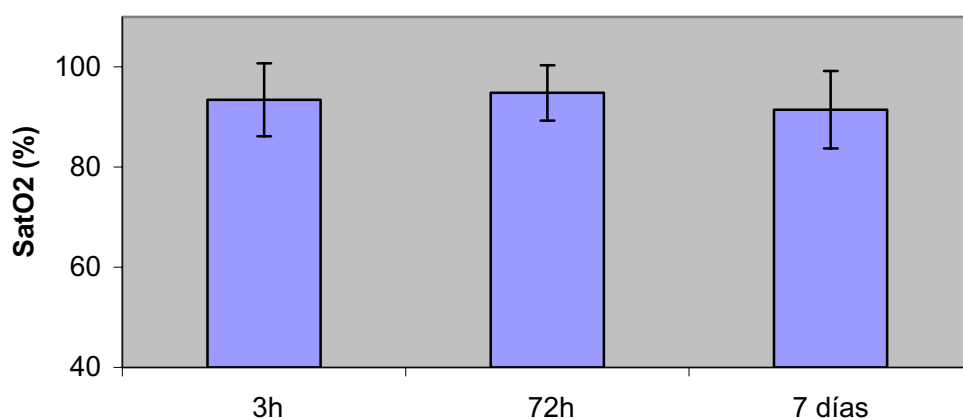


Figura 108. La saturación de oxígeno en los recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos, presentó unos valores medios considerados normales, entre 86 y 95%.

Resultados

Tabla CXXXI. Estadística descriptiva de la variable presión de oxígeno en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	63,70(38,58)	41,29(9,14)	41,10(8,75)
Varianza	1488,54	83,56	76,62
Mínimo	26,2	20,0	20,5
Máximo	221,3	61,7	58,2
Rango	195,1	41,7	37,7
Asimetría	2,52	-,31	-,64
Curtosis	7,85	,24	,38

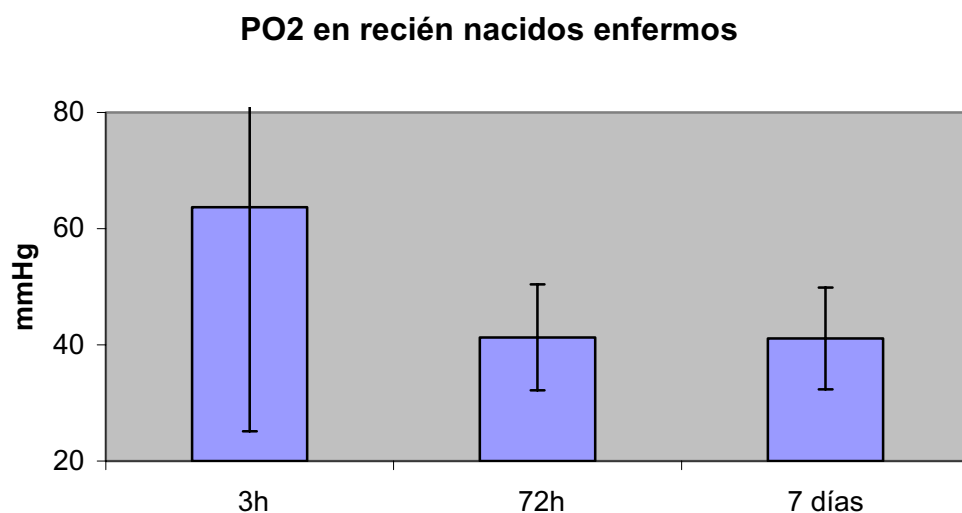


Figura 107. pO2 en recién nacidos enfermos.

Resultados

Tabla CXXXII. Estadística descriptiva de la variable PO₂ en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	75,49(48,82)	42,46(9,66)	42,15(10,32)
Varianza	2383,65	93,40	106,62
Mínimo	33,6	20,0	20,5
Máximo	221,3	61,7	58,2
Rango	187,7	41,7	37,7
Asimetría	1,79	-,49	-,86
Curtosis	3,65	,89	,06

PO₂ en recién nacidos enfermos <1500 gramos

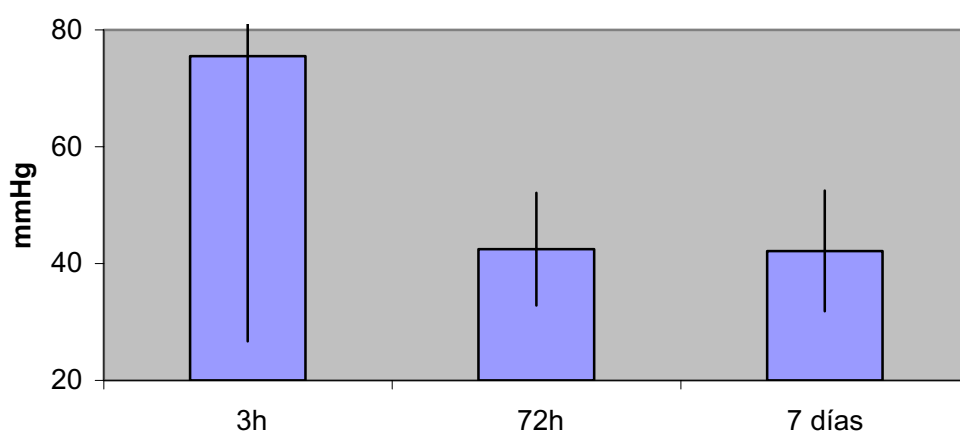


Figura 110. La presión de oxígeno en <1500 gramos presentó unos valores medios al nacimiento muy superiores a los determinados a los 3 y 7 días, aunque a su vez la d.s. fue más elevada.

Resultados

Tabla CXXXIII. Estadística descriptiva de la variable PO₂ en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	50,44(14,79)	39,54(8,39)	39,21(4,72)
Varianza	218,91	70,40	22,28
Mínimo	26,2	26,5	29,0
Máximo	86,0	54,1	45,0
Rango	59,8	27,6	16,0
Asimetría	1,11	-,23	-1,37
Curtosis	1,80	-,38	1,70

PO₂ en recién nacidos enfermos >1500 gramos

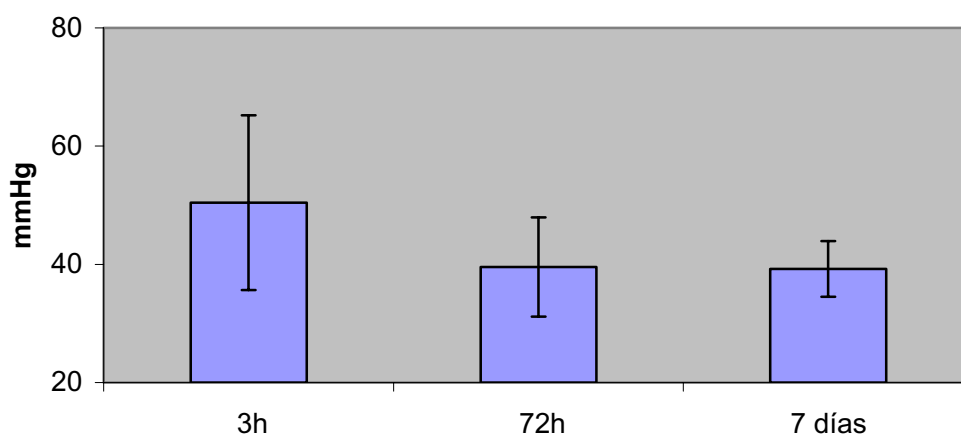


Figura 111. En recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos la presión de oxígeno fue mayor al nacimiento que posteriormente, con diferencias menos acusadas que en el grupo anterior.

Resultados

Tabla CXXXIV. Estadística descriptiva de la variable pCO₂ en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	49,85(16,47)	44,64(8,75)	45,88(8,24)
Varianza	271,40	76,52	67,91
Mínimo	25,3	28,2	28,9
Máximo	82,0	58,6	72,5
Rango	56,7	30,4	43,6
Asimetría	,40	-,019	,95
Curtosis	-1,01	-,95	2,95

PCO₂ en recién nacidos enfermos

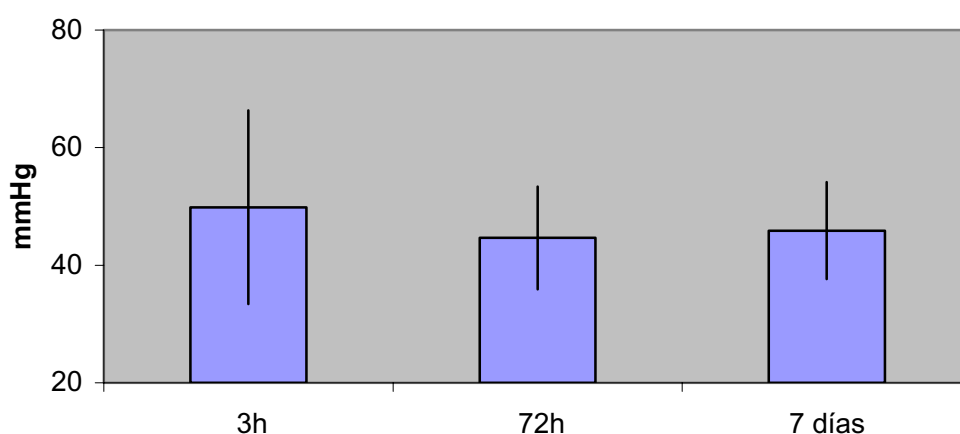


Figura 112. Los valores medios de pCO₂ en los recién nacidos enfermos fueron superiores al nacimiento, con una media de 49,85 (por encima del rango de normalidad) que en las determinaciones posteriores.

Resultados

Tabla CXXXV. Estadística descriptiva de la variable pCO₂ en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	48,91(15,93)	43,17(7,71)	43,76(8,82)
Varianza	253,64	59,40	77,85
Mínimo	25,3	28,2	28,9
Máximo	77,0	57,2	72,5
Rango	51,7	29,0	43,6
Asimetría	,32	-,13	1,92
Curtosis	-,91	-,30	6,60

PCO₂ en recién nacidos enfermos <1500 gramos

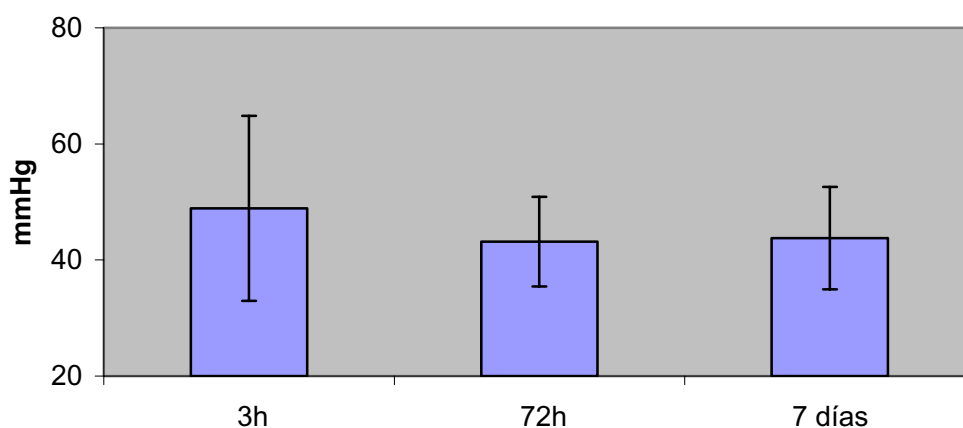


Figura 113. Los valores medios de pCO₂ en los recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos al nacer fueron superiores al nacimiento, con una media de 48,91 (discretamente por encima del rango de normalidad) que en las determinaciones posteriores.

Resultados

Tabla CXXXVI. Estadística descriptiva de la variable pCO₂ en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	50,85(17,47)	46,69(9,96)	49,70(5,61)
Varianza	305,19	99,32	31,48
Mínimo	30,9	31,4	38,3
Máximo	82,0	58,6	55,0
Rango	51,1	27,2	16,7
Asimetría	,47	-,23	-1,40
Curtosis	-1,14	-1,53	,94

PCO₂ en recién nacidos enfermos >1500 gramos

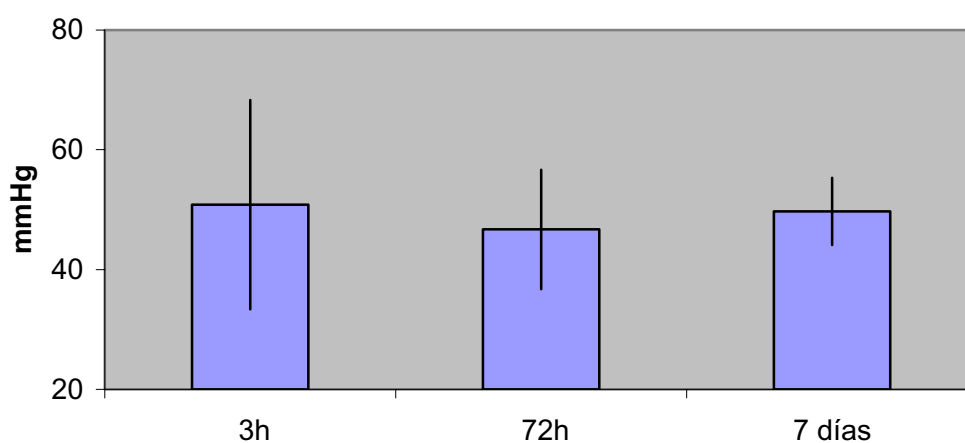


Figura 114. Los valores medios de pCO₂ en los recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos fueron superiores al nacimiento, con una media de 50,85 (por encima del rango de normalidad) que en al 3^o día, con un reasenso posterior en día 7.

Resultados

Tabla CXXXVII. Estadística descriptiva de la variable pH en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3^{er} día	7^o día
Media (DS)	7,30(0,13)	7,34 (0,07)	7,36(0,05)
Varianza	,02	,01	,00
Mínimo	6,91	7,10	7,29
Máximo	7,55	7,50	7,46
Rango	,64	,40	,17
Asimetría	-,82	-,75	,14
Curtosis	1,17	2,77	-,75

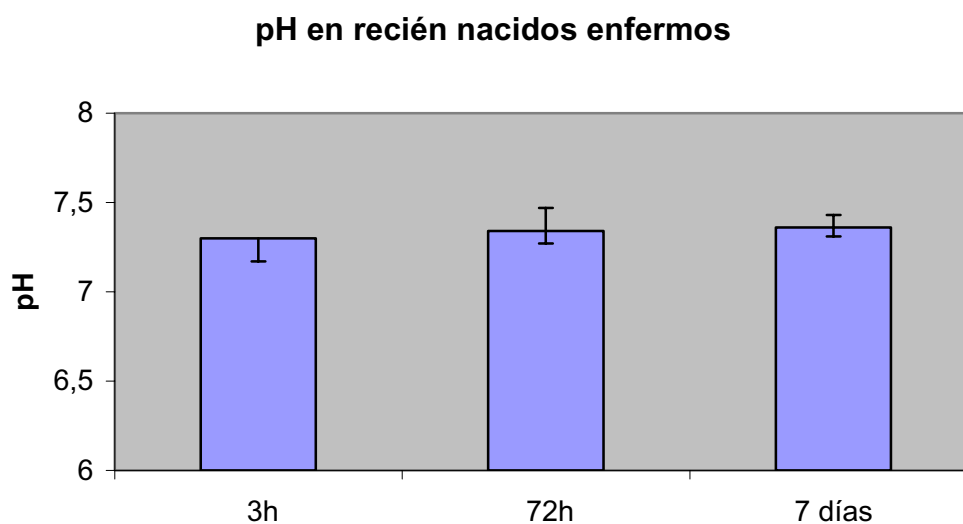


Figura 113. En los sujetos enfermos incluidos en el estudio con independencia de su peso al nacer, el pH presentó un valor medio al nacimiento de 7,3 inferior al rango de normalidad, con normalización al 7^o día.

Resultados

Tabla CXXXVIII. Estadística descriptiva de la variable pH en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	7,32(0,12)	7,37(0,05)	7,37(0,05)
Varianza	,01	,00	,00
Mínimo	7,05	7,31	7,29
Máximo	7,55	7,50	7,45
Rango	,64	,40	,17
Asimetría	-,34	1,19	-,41
Curtosis	,39	,62	-,51

pH en recién nacidos enfermos <1500 gramos

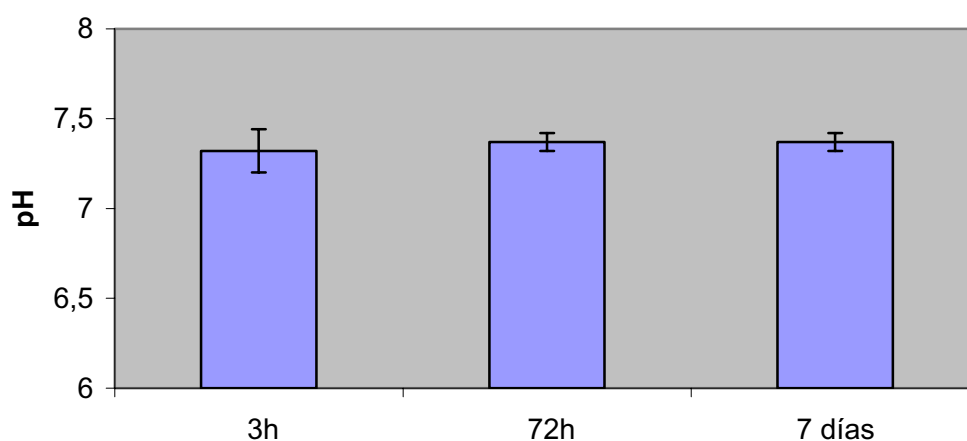


Figura 116. El pH medio en el grupo de recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos presentó un valor de 7,32 al nacimiento, discretamente por debajo del rango de normalidad, con elevación y normalización en las determinaciones posteriores en los días 3 y 7.

Resultados

Tabla CXXXIX. Estadística descriptiva de la variable pH en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	7,28(0,14)	7,31(0,09)	7,35(0,05)
Varianza	0,02	0,01	0,00
Mínimo	6,91	7,10	7,30
Máximo	7,48	7,46	7,46
Rango	0,57	0,36	0,16
Asimetría	-1,10	-0,80	1,29
Curtosis	1,52	1,48	1,95

pH en recién nacidos enfermos >1500 gramos

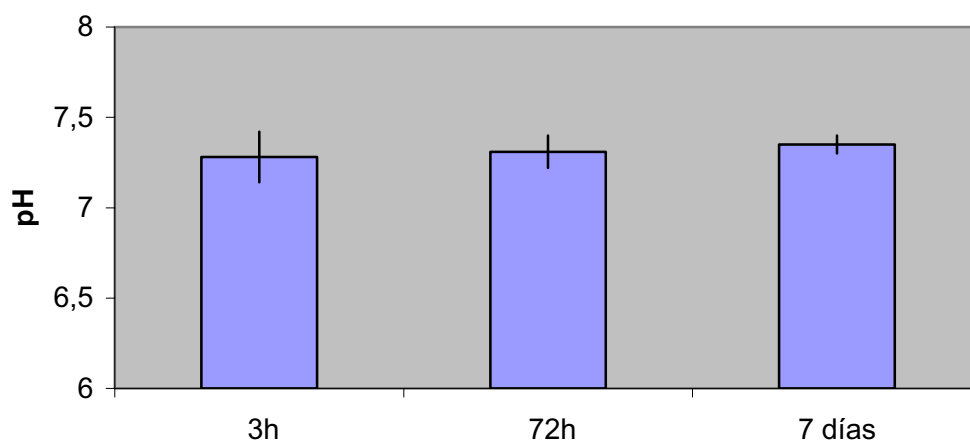


Figura 117. En neonatos enfermos de peso >1500 gramos se obtuvieron unos valores medios de pH de 7,28 7,31 y 7,35 al nacimiento, día 3 y día 7 respectivamente.

Resultados

Tabla CXL. Estadística descriptiva de la variable bicarbonato en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	23,92(3,65)	24,92(4,87)	26,28(5,08)
Varianza	13,36	23,72	25,78
Mínimo	16,00	13,60	17,20
Máximo	31,00	33,00	41,00
Rango	15,00	19,40	23,80
Asimetría	-,23	-,649	,42
Curtosis	-,65	-,294	1,46

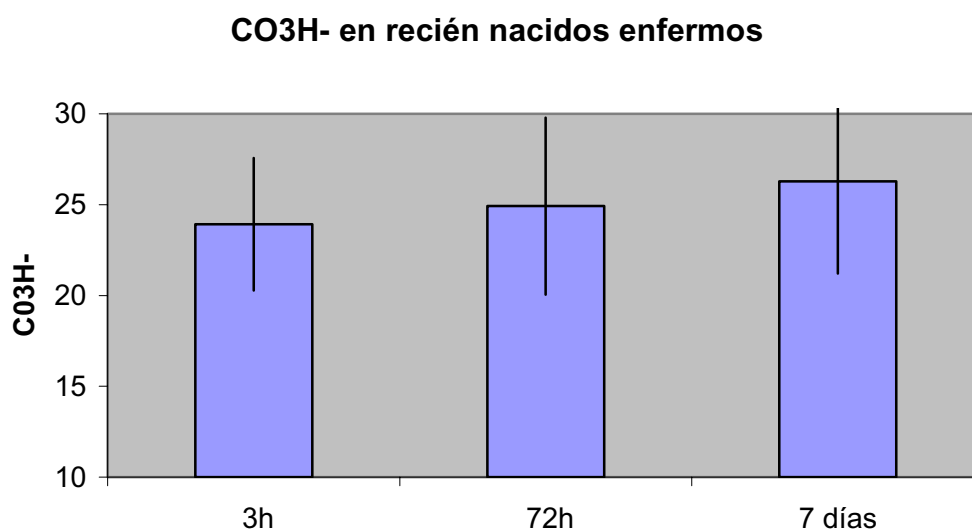


Figura 118. Los valores medios de bicarbonato en el conjunto de recién nacidos enfermos no experimentaron modificaciones importantes a lo largo de las determinaciones efectuadas.

Resultados

Tabla CXLI. Estadística descriptiva de la variable bicarbonato en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	24,04(3,58)	24,04(3,74)	25,34(5,81)
Varianza	12,82	14,00	33,71
Mínimo	17,80	16,60	17,20
Máximo	31,00	29,00	41,00
Rango	13,20	12,40	23,80
Asimetría	-,04	-,40	,89
Curtosis	-,30	-,69	1,82

CO₃H⁻ en recién nacidos enfermos <1500 gramos

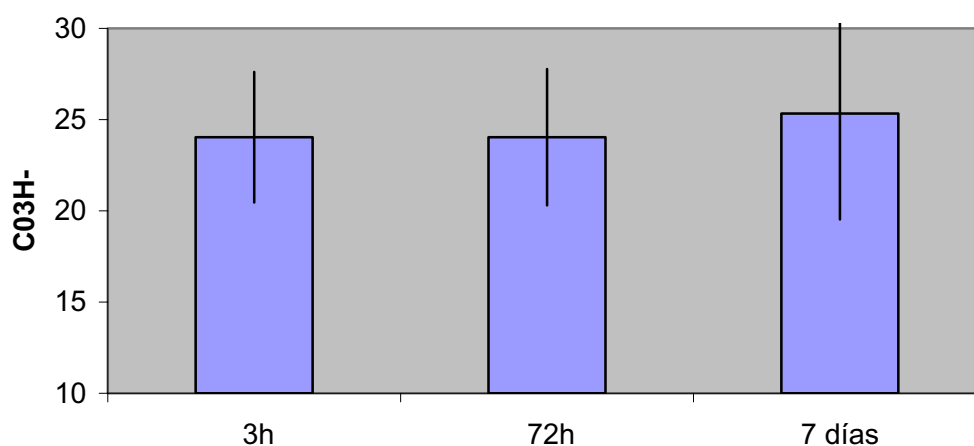


Figura 119. Los valores medios de bicarbonato en <1500 gramos no experimentaron modificaciones importantes a lo largo de las determinaciones efectuadas.

Resultados

Tabla CXLII. Estadística descriptiva de la variable bicarbonato en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	23,79(3,84)	26,14(6,06)	27,96(2,96)
Varianza	14,72	36,71	8,76
Mínimo	16,00	13,60	22,30
Máximo	28,20	33,00	32,00
Rango	12,20	19,40	9,70
Asimetría	-,40	-1,23	-,38
Curtosis	-,86	,41	-,02

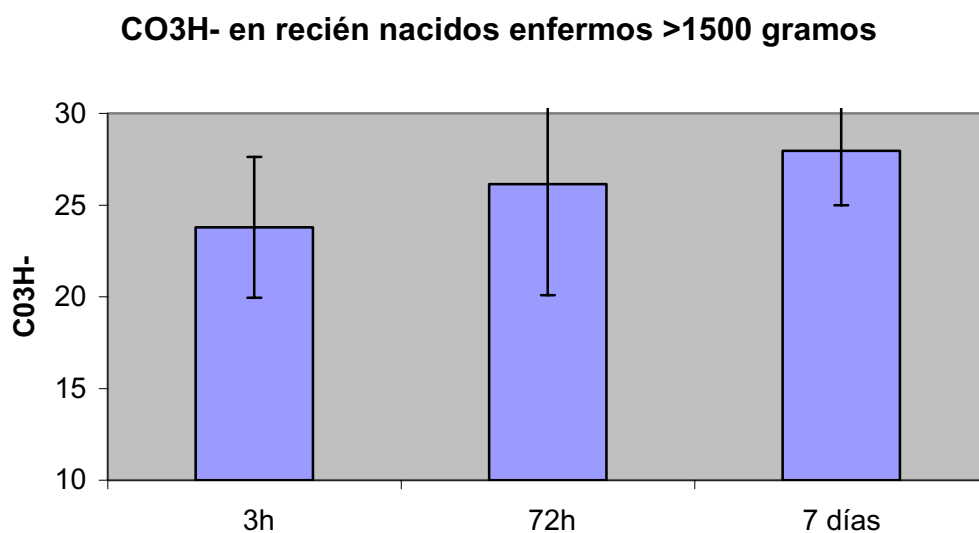


Figura 120. El bicarbonato sérico en recién nacidos enfermos de peso al nacer >1500 gramos presentó un ascenso progresivo de sus valores medios, pasando de 23,79 al nacimiento a 27,96 en el día 7.

Resultados

Tabla CXLIII. Estadística descriptiva de la variable exceso de bases en neonatos al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	-2,20(4,71)	-,12(5,38)	1,057(5,34)
Varianza	22,18	28,99	28,49
Mínimo	-16,5	-14,0	-9,0
Máximo	11,4	11,4	15,8
Rango	27,9	25,4	24,8
Asimetría	-,10	-,72	,33
Curtosis	2,97	,70	1,04

Exceso/déficit de bases en recién nacidos enfermos

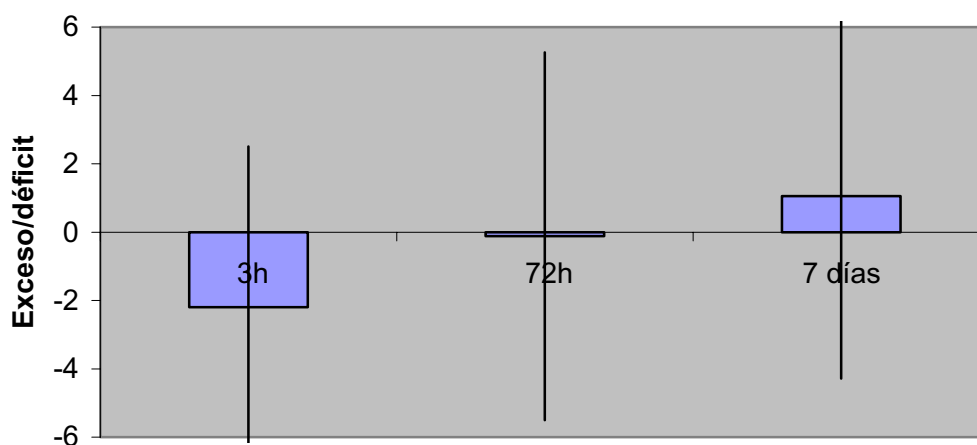


Figura 121. En el conjunto de recién nacidos enfermos la variable descrita se caracterizó por su amplio rango de valores, que influyó en la d.s.

Resultados

Tabla CXLIV. Estadística descriptiva de la variable exceso de bases en <1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	-2,42(4,08)	-,83(3,87)	0,33(6,06)
Varianza	16,69	14,99	36,76
Mínimo	-9,5	-8,1	-9,0
Máximo	5,0	3,9	15,8
Rango	14,5	12,0	24,8
Asimetría	,17	-,60	,62
Curtosis	-,42	-,73	1,22

Exceso/déficit de bases en recién nacidos enfermos <1500 gramos

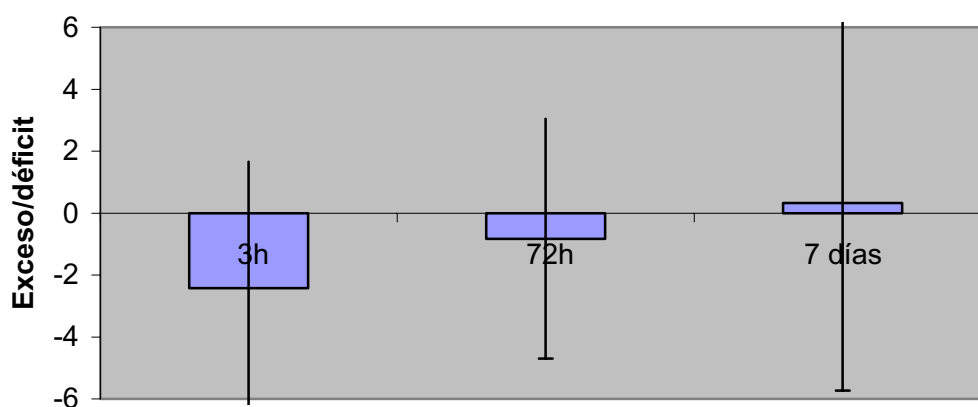


Figura 122. En <1500 gramos puede apreciarse la importante d.s. en los tres momentos del estudio, debido a la gran variabilidad de los datos, con tendencia al aumento del nivel de bases.

Tabla CXLV. Estadística descriptiva de la variable exceso de bases en >1500 g al ingreso, 3^{er} y 7^o día.

	Ingreso	3 ^{er} día	7 ^o día
Media (DS)	-1,97(5,41)	0,88(7,03)	2,37(3,61)
Varianza	29,29	49,39	13,06
Mínimo	-16,5	-14,0	-1,9
Máximo	11,4	11,4	7,0
Rango	27,9	25,4	8,9
Asimetría	-,29	-1,09	,22
Curtosis	4,58	,86	-1,85

Exceso/déficit de bases en recién nacidos enfermos >1500 gramos

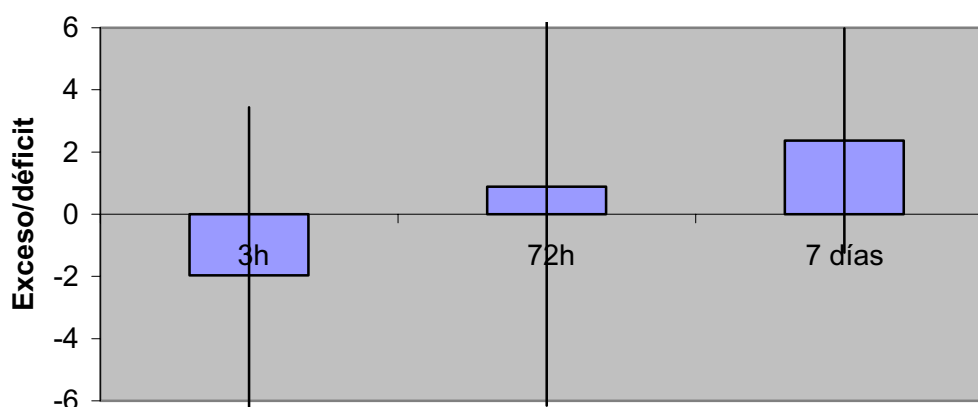


Figura 122. Como ya se ha referido anteriormente, la variable exceso/déficit de bases presentó gran diversidad de datos, apreciándose no obstante en este subgrupo de pacientes una tendencia al aumento de bases, desde un déficit inicial a un exceso en los días 3 y 7.

2. INFERENCIA ESTADÍSTICA

El primer paso para la realización de la inferencia estadística o estadística comparativa fue comprobar si las principales variables objeto del estudio

(hidroperóxidos de membrana, catalasa, SOD, GPX, proteínas de citosol y de membrana) seguían una distribución normal. Para ello, se empleo el test de Kolmogorov-Smirnov. En este test, aquellos resultados no significativos ($p < 0,05$) indican que la muestra sigue una distribución normal, en tanto que los resultados significativos no poseen un patrón de distribución normal. Realizado este primer paso, se comprobó la distribución de tipo normal de las variables hidroperóxidos de membrana ($p = 0,336$) y proteínas de membrana ($p = 0,100$). Para normalizar el resto de las variables del estudio se planteaban diversas opciones, optándose finalmente por la transformación de las variables no normales mediante la aplicación del logaritmo neperiano a cada uno de sus datos, comprobándose posteriormente la normalidad de su distribución. Tras realizar este paso previo, a continuación se presentan los resultados correspondientes a cada grupo de variables en las distintas operaciones efectuadas:

2.1 Análisis comparativo entre los distintos grupos

a) Análisis de la varianza

El objetivo de este método es la puesta de manifiesto, si las hubiere, de diferencias en el estrés oxidativo y los mecanismos antioxidantes enzimáticos analizados en los distintos grupos y en los cuatro momentos del estudio, para posteriormente valorar si dichas diferencias están en relación con otros elementos, distintos de los que nos permiten establecer la clasificación de los tres grupos (peso al nacimiento, presencia/ausencia de patología) como la edad gestacional, Apgar, etc.

Para ello, y con el objetivo de una mayor practicidad y más fácil comprensión de los datos de las variables, se reflejan los resultados en las (Figuras 123-152), que no son sino una representación gráfica por columnas de la media y desviación estándar de los distintos grupos, sobre los que se resaltan aquellas comparaciones estadísticamente significativas de la siguiente manera: $*$ = $p < 0,05$; $**$ = $p < 0,01$; $***$ = $p < 0,001$. En el pie de cada una de las figuras se describen más detalladamente tanto la evolución de los datos como los valores de p correspondientes al análisis estadístico.

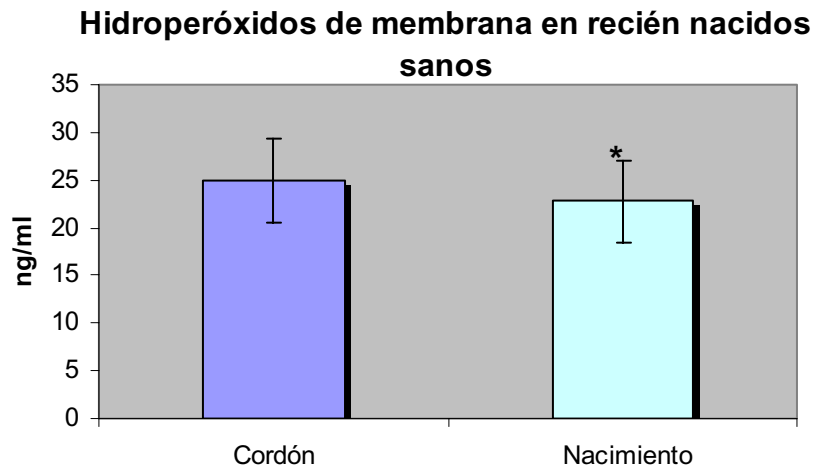


Figura 123. En recién nacidos sanos (grupo control), se aprecia un mayor nivel hidroperóxidos en cordón que a las 3 horas de vida. Al aplicar el test T de Student para muestras dependientes, se concluye que dicha diferencia es estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0,05$.

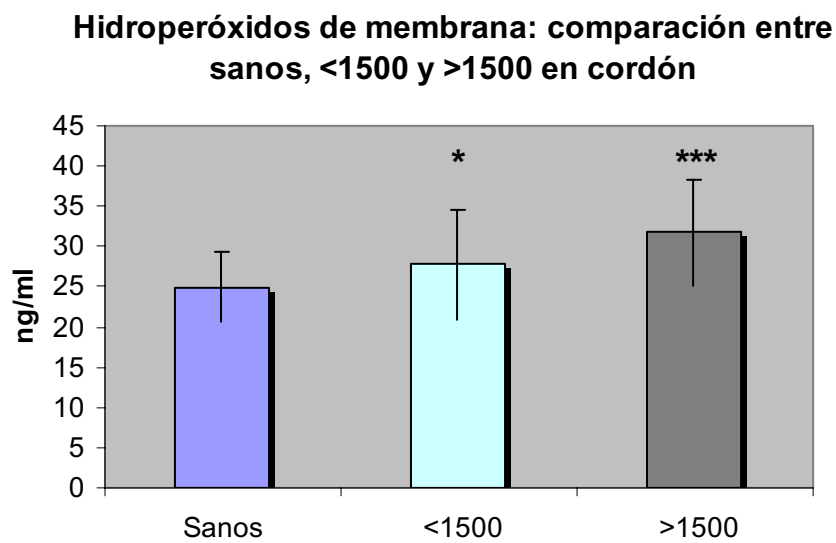


Figura 124. El análisis de la varianza realizado entre las medias de hidroperóxidos de membrana en el grupo control, <1500 gramos y >1500 gramos en cordón umbilical ofreció diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de >1500 gramos ($p < 0,001$), y entre el grupo de <1500 gramos frente al grupo >1500 gramos ($p < 0,05$).

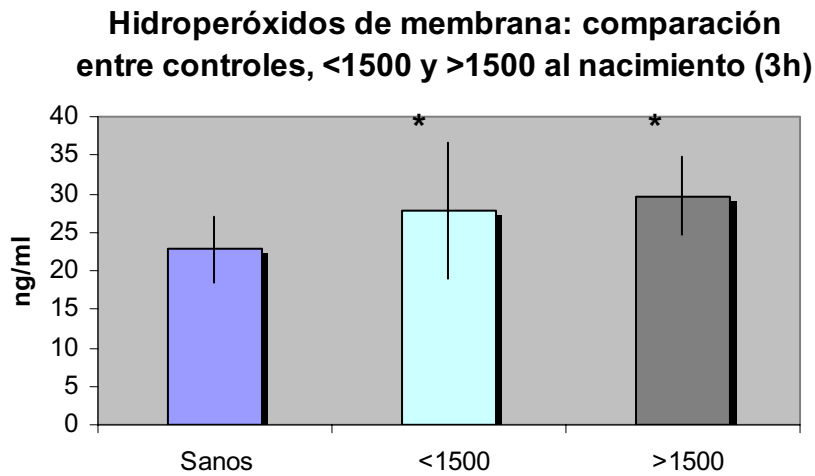


Figura 125. El análisis de la varianza de las medias de los valores de hidroperóxidos de membrana al nacimiento (3 horas de vida) entre los distintos grupos, ofreció diferencias estadísticamente significativas ($p=0,019$ y $p=0,001$ respectivamente) entre el grupo de recién nacidos sanos y los grupos de <1500 gramos y >1500 gramos.

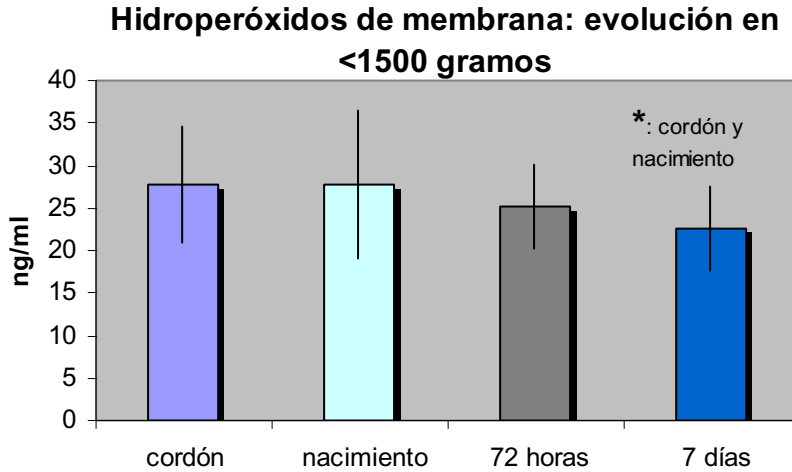


Figura 126. La evolución de los promedios de los valores de hidroperóxidos de membrana a lo largo del tiempo de estudio en <1500 gramos ofreció, al realizar el ANOVA, diferencias estadísticamente significativas entre los datos de cordón y a las 3 horas de vida con respecto del valor medio a los 7 días ($p<0,05$).

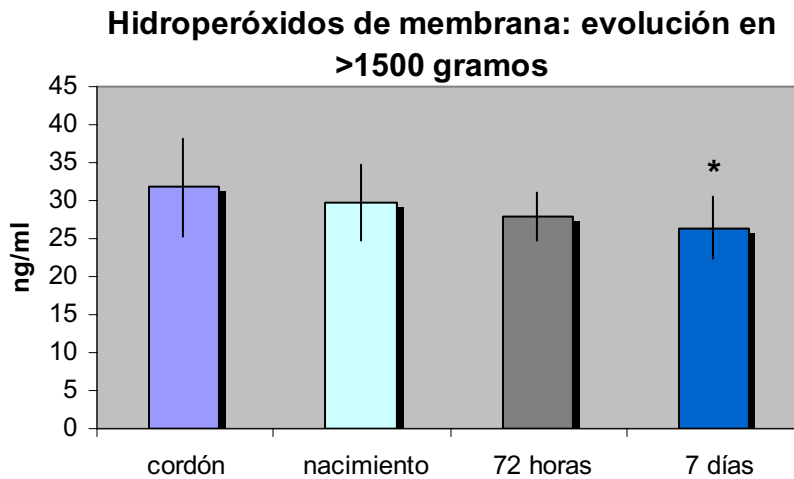


Figura 127. En >1500 gramos, el ANOVA sólo ofreció diferencias estadísticamente significativas entre los valores registrados en cordón y los obtenidos al 7º día ($p<0,05$).

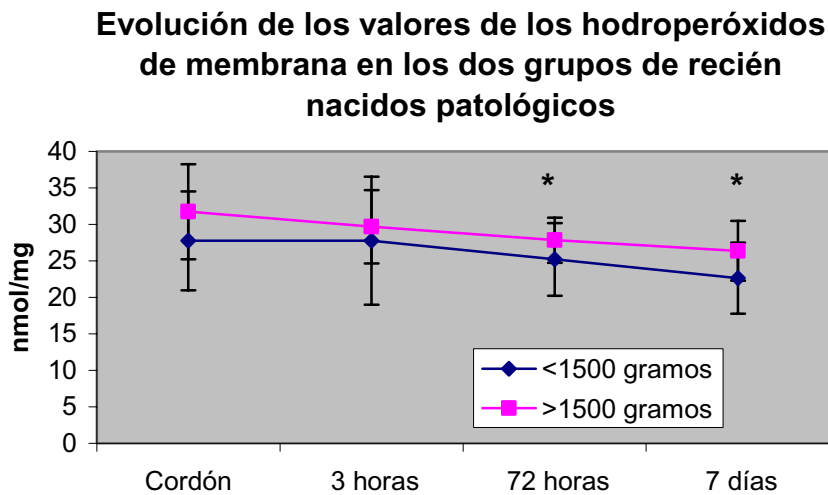


Figura 128. Puede comprobarse como los recién nacidos patológicos de peso al nacimiento <1500 gramos presentaron un nivel de estrés oxidativo reflejado en las cifras de hidropéroxidos de membrana inferior en todo momento al del grupo de recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos. En ambos grupos se aprecia un descenso progresivo, más acusado en <1500 gramos, lo que motiva la existencia de diferencias estadísticamente significativas a las 72 horas y a los 7 días de vida ($p<0,05$).

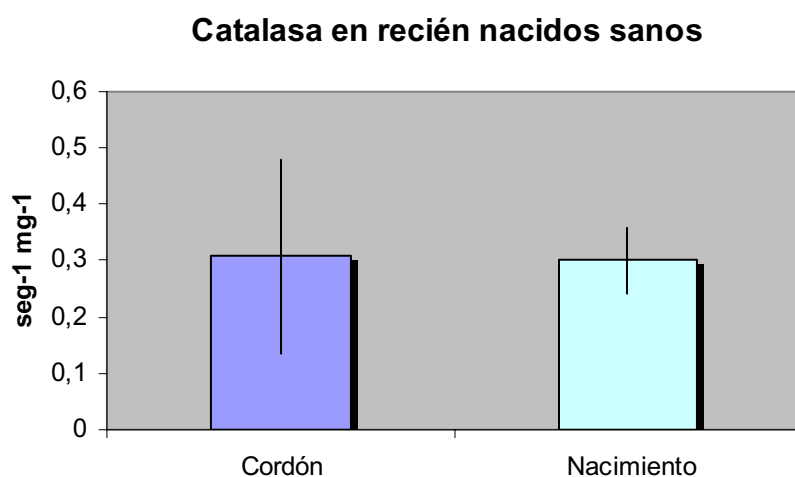


Figura 129. El test de la t de student para muestras independientes realizado para establecer una comparación entre los valores medios de la actividad catalasa en el grupo control (sanos) en cordón y a las 3 horas de vida no ofreció diferencias estadísticamente significativas.

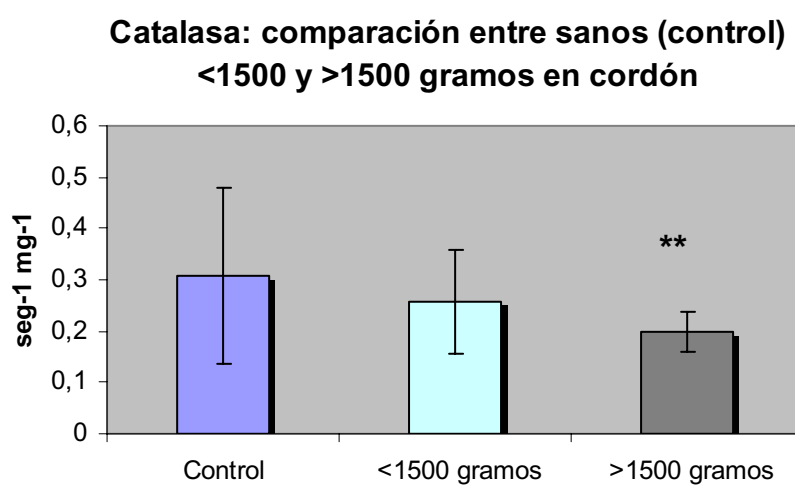


Figura 130. Al comparar la actividad catalasa de cordón en los tres grupos, se aprecia un menor promedio de las cifras en los grupos con recién nacidos enfermos con respecto al control; el ANOVA sólo mostró diferencias estadísticamente significativas entre >1500 gramos y el grupo control ($p=0,002$).

Catalasa: comparación entre sanos (control) <1500 y >1500 gramos al nacimiento (3 horas)

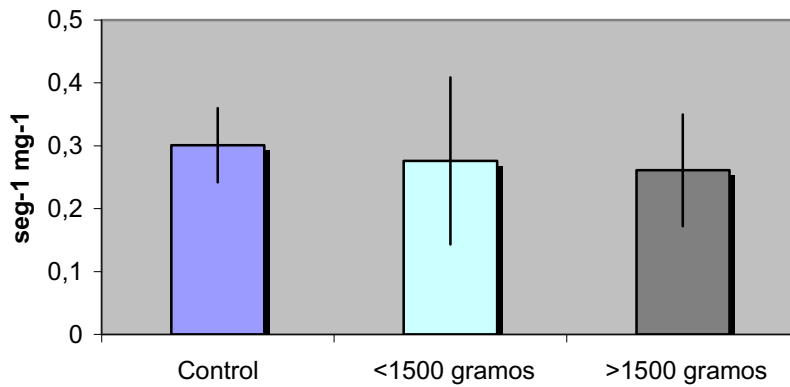


Figura 131. El ANOVA de los valores promedio de la actividad catalasa al nacimiento de los tres grupos de estudio no ofreció diferencias estadísticas significativas.

Catalasa: comparación en <1500 gramos

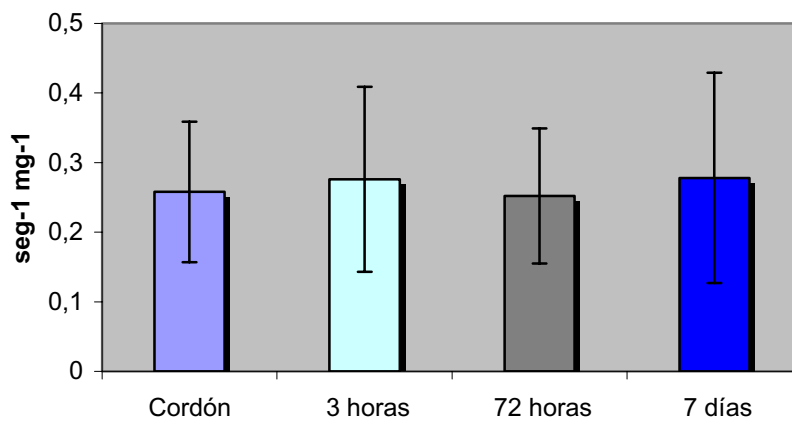


Figura 132. El análisis mediante ANOVA de los valores medios de la actividad catalasa en <1500 gramos a lo largo de la primera semana de vida no ofreció resultados estadísticamente significativos, manteniendo unos valores medios muy semejantes.

Catalasa: comparación en >1500 gramos

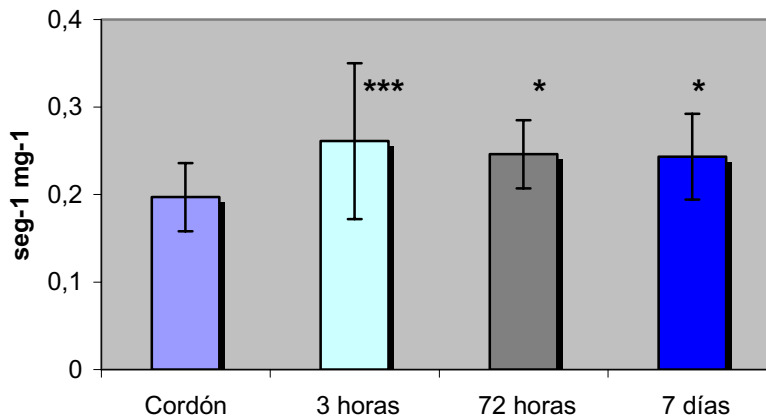


Figura 133. En >1500 gramos, el análisis de la varianza de la actividad catalasa a lo largo de los 7 primeros días de vida sí ofreció diferencias estadísticamente significativas entre las muestras obtenidas en cordón umbilical y el resto de determinaciones, con un valor (p) como se describe: $p=0,001$, $p=0,026$, $0=0,041$ para las comparaciones hechas a las 3 h, 72 h y 7 días.

Catalasa eritrocitaria: comparación entre <1500 gramos y >1500 gramos

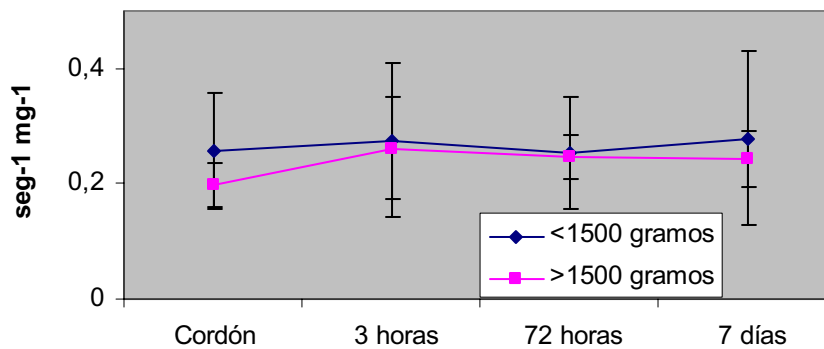


Figura 134. Al establecer la comparación entre la actividad de la catalasa en los grupos A y B (recién nacidos enfermos de peso al nacer <1500 gramos y >1500 gramos respectivamente) en los cuatro momentos de estudio, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

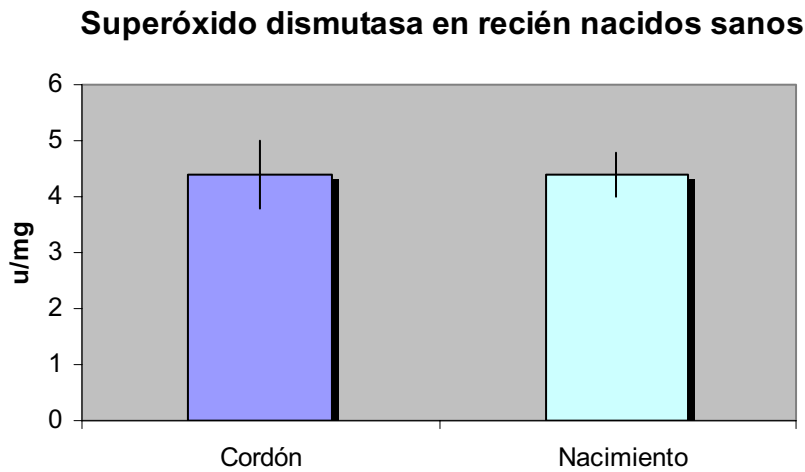


Figura 135. El test de la T de Student para muestras independientes no ofreció diferencias estadísticamente significativas al comparar, en recién nacidos sanos, los promedios obtenidos en la actividad de la enzima SOD en muestras de cordón y a las 3 horas de vida.

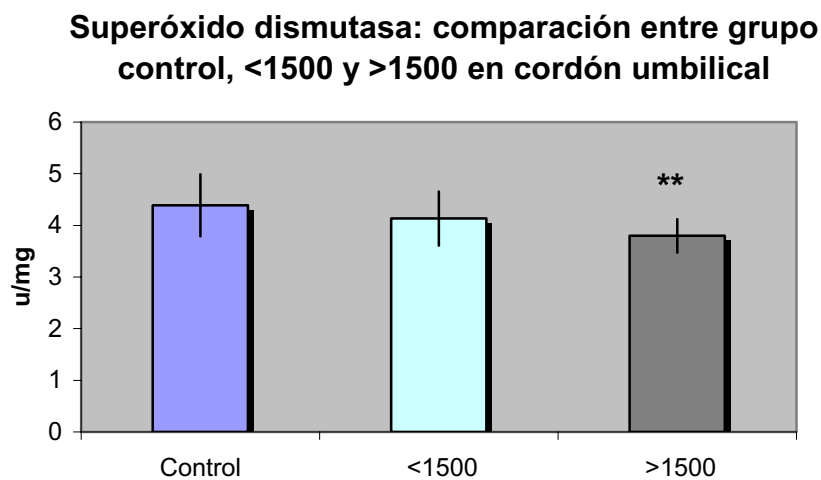


Figura 136. El análisis de la varianza de la SOD entre los tres grupos de estudio en muestras obtenidas en cordón umbilical ofreció diferencias estadísticamente significativas entre los valores del grupo control y el grupo de RN>1500 gramos ($p=0,002$).

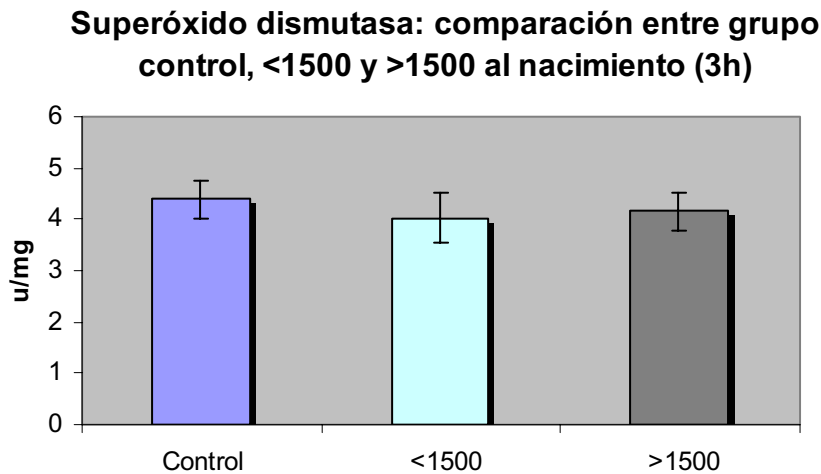


Figura 137. Como puede comprobarse, el ANOVA no ofreció diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de estudio al nacimiento.

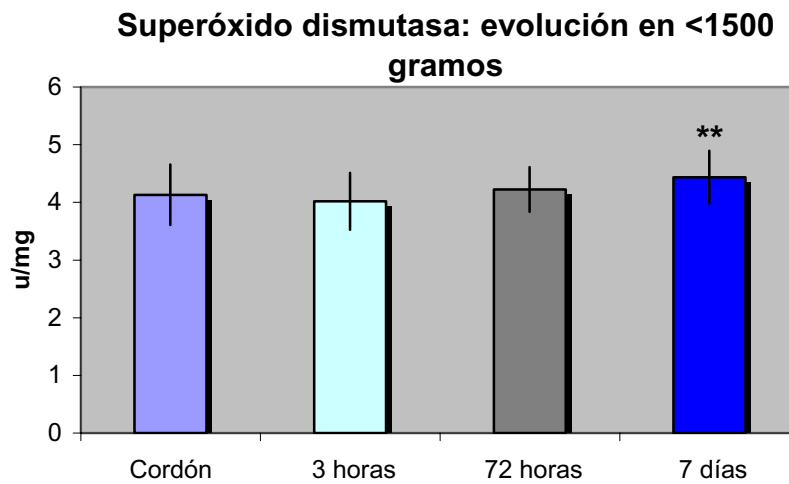


Figura 138. El análisis de la varianza (ANOVA) ofreció diferencias estadísticamente significativas entre la SOD al nacimiento y a los 7 días ($p < 0,005$), siendo los valores medios correspondientes a cada uno de estos momentos, como se indica: cordón umbilical=4,132; 3 horas=4,019; 72 horas=4,224; 7 días=4,437.

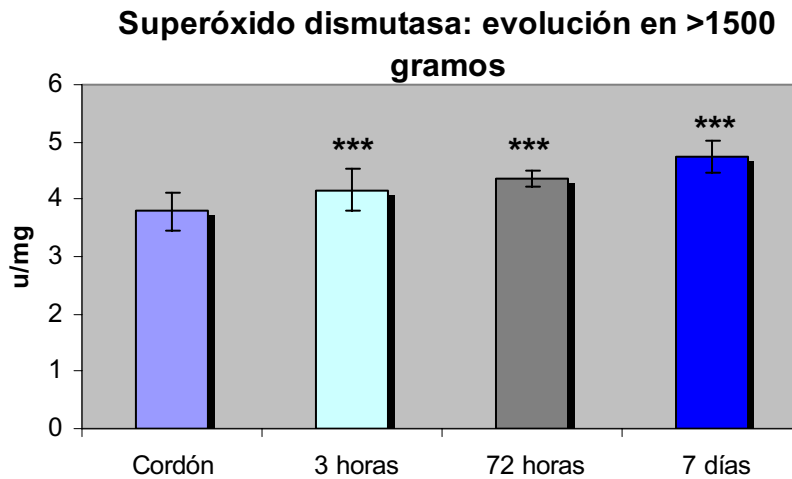


Figura 139. El análisis de la varianza (ANOVA) en >1500 gramos mostró diferencias estadísticamente significativas entre la determinación de cordón y las realizadas, respectivamente: 1) A las 3 horas ($p < 0,001$); 2) A las 72 horas ($p < 0,001$); 3) A los 7 días de vida ($p < 0,001$). Así mismo, también encontramos diferencias significativas entre la toma realizada a las 3 horas y la realizada a los 7 días ($p < 0,001$), y entre las tomas efectuadas a las 72 horas y a los 7 días ($p = 0,002$).

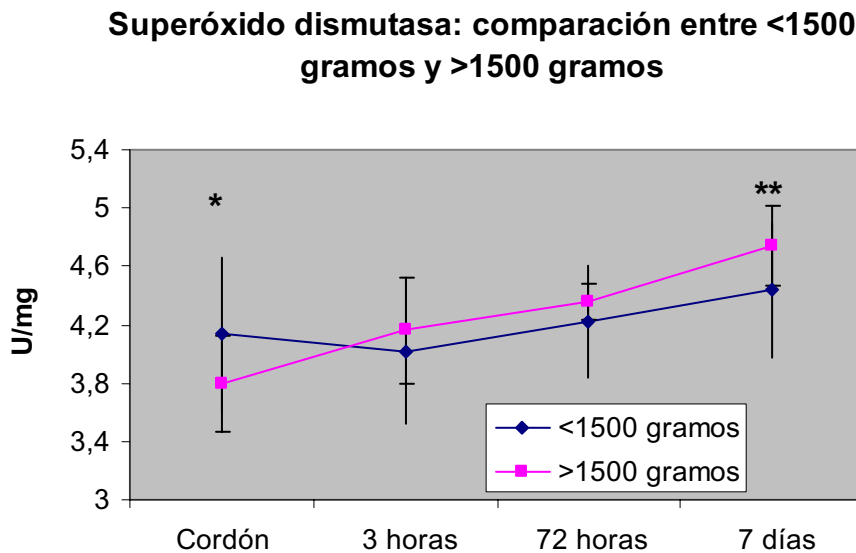


Figura 140. El análisis estadístico de la evolución de la SOD en los grupos A y B, y su comparación mediante el test de la t de student en cada momento del estudio ofreció interesantes resultados: 1) En cordón, existe una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo <1500 gramos. 2) Sin embargo, en neonatos enfermos >1500 gramos se produce un progresivo y considerable aumento de los niveles SOD, que motiva que en el resto de las determinaciones los niveles del grupo B (>1500 gramos) sean superiores, y alcanzándose incluso el nivel de significación estadística a los 7 días.

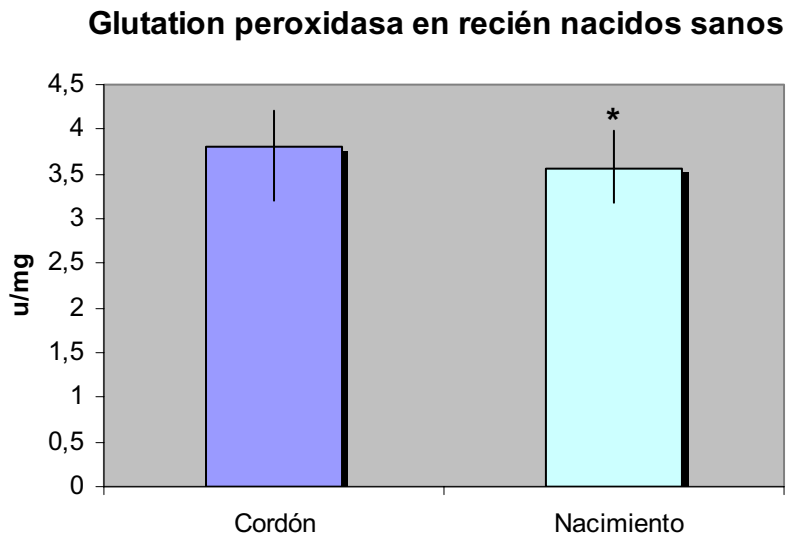


Figura 141. Al comparar la evolución de los valores de GPX en recién nacidos sanos se aprecia un descenso del promedio al nacimiento respecto a los datos de cordón, diferencias que al realizar el correspondiente análisis estadístico, alcanzaron el nivel de significación ($p < 0,05$).

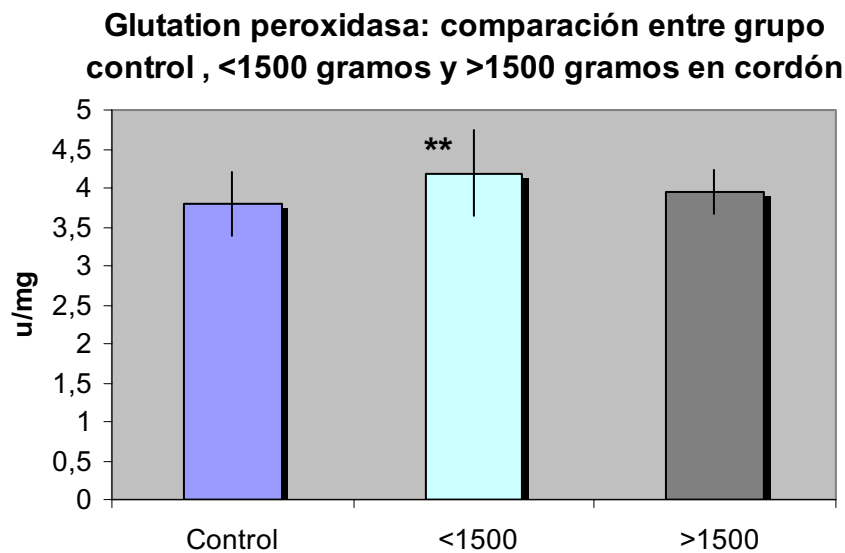


Figura 142. Al comparar los valores medios de la GPX en muestras de cordón umbilical de los tres grupos de estudio mediante la aplicación de un ANOVA, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores del grupo control y los RN con <1500 gramos con un valor de $p < 0,01$.

GPX: comparación entre grupo control , <1500 gramos y >1500 gramos al nacimiento (3h)

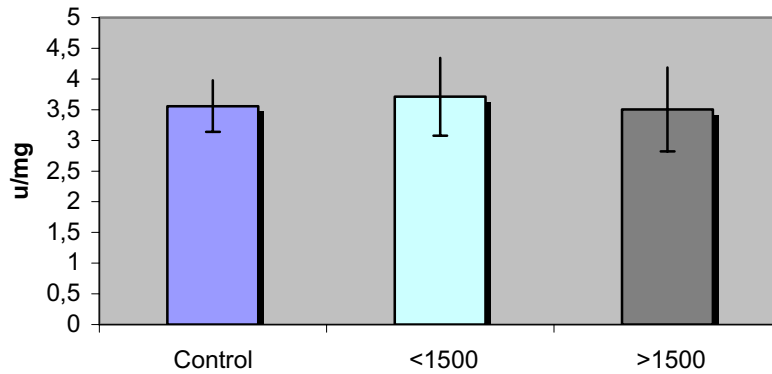


Figura 143. El ANOVA efectuado entre los valores medios al nacimiento de los tres grupos de recién nacidos que se estudiaron no ofreció diferencias estadísticamente significativas al ser sus valores medios y su correspondiente DS muy similares (GC=3,557+/-0,419; GA=3,711+/-0,634; GB=3,506+/-0,683).

Glutation peroxidasa: evolución en <1500 gramos

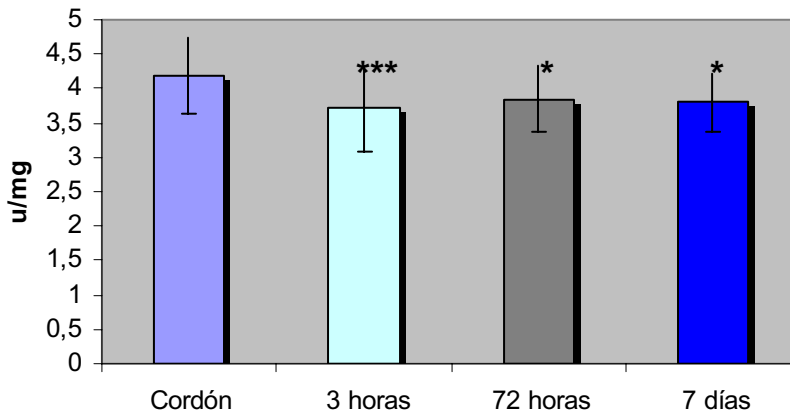


Figura 144. El ANOVA realizado entre las determinaciones efectuadas en los recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos ofreció diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones de GPX realizadas en muestras de cordón umbilical y las efectuadas posteriormente, en cada uno de los momentos descritos (p<0,001; p<0,05; p<0,05, respectivamente).

Glutation peroxidasa: evolución en >1500 gramos

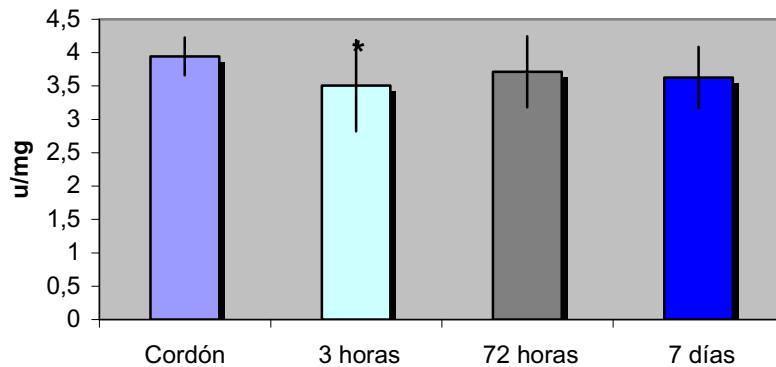


Figura 145. En el grupo de recién nacidos >1500 gramos, el análisis de la varianza sólo ofreció diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las determinaciones realizadas en muestras de cordón umbilical, y las obtenidas las 3 horas, mostrando la actividad de esta enzima unos valores medios para cada uno de los momentos como se describe (media y DS): Cordón=3,942+/-0,283; 3 horas= 3,506+/-0,683; 72 horas=3,713+/-0,531; 7 días=3,626+/-0,461.

Glutation peroxidasa: comparación entre <1500 gramos y >1500 gramos

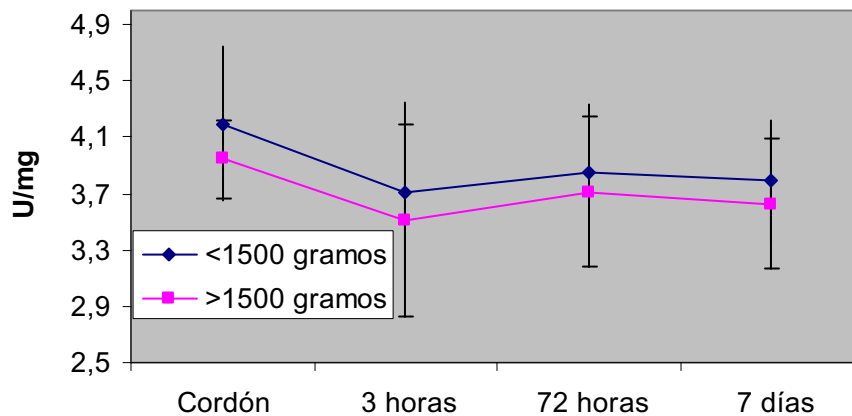


Figura 146. Se puede comprobar cómo la evolución de los niveles de GPX en <1500 gramos y >1500 gramos (grupos A y B) fueron similares y prácticamente paralelos, sin diferencias significativas entre los mismos, aunque sí es evidente un cierto paralelismo en las modificaciones que con el tiempo se producen en ambos grupos.

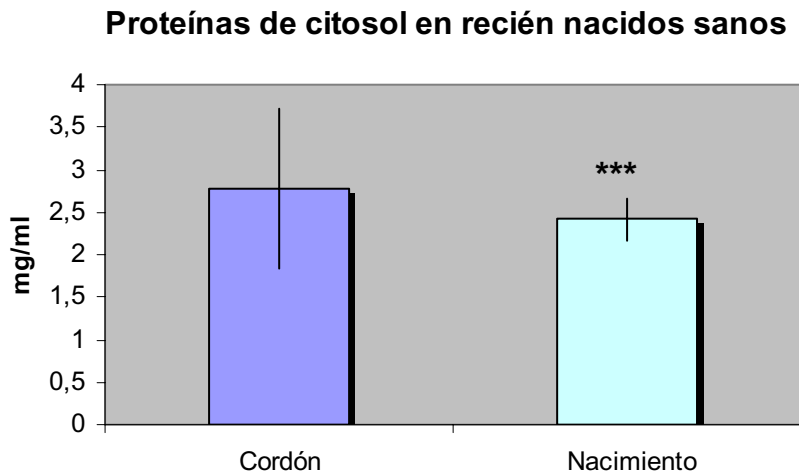


Figura 147. El análisis efectuado mediante el test de la (T) de Student ofreció diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores de proteínas de citosol en recién nacidos sanos en cordón y a las 3 horas de vida.

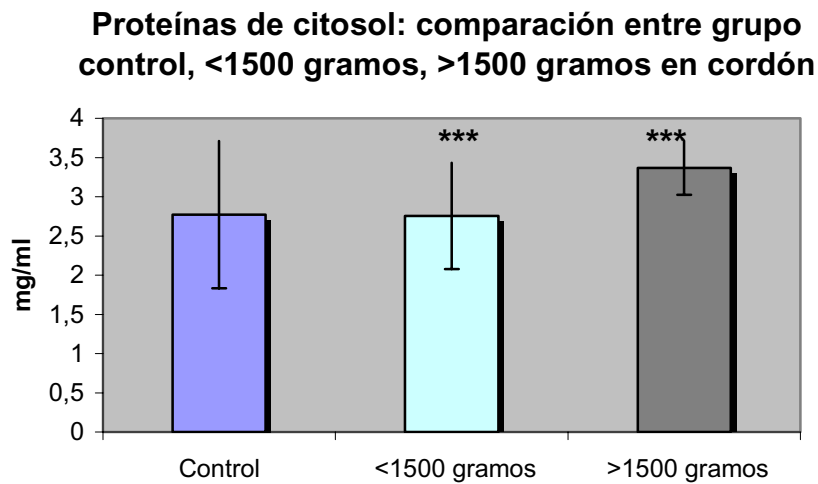


Figura 148. El análisis de la varianza obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los datos del grupo control y los restantes grupos.

Prot. de citosol: comparación entre control, <1500 gramos, >1500 gramos al nacimiento (3h)

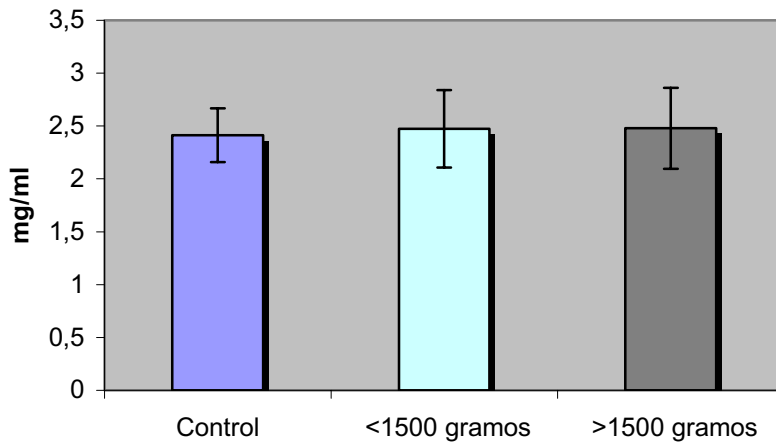


Figura 149. El ANOVA efectuado entre los valores a las 3 horas de vida en los tres grupos de estudio no ofrecieron en diferencias significativas, al ser los valores de éstos (media y DS) muy similares: (GC=2,413 +/-0,255); (GA=2,474 +/-0,367); (GB=2,479 +/-0,383).

Proteínas de citosol: evolución en <1500 gramos

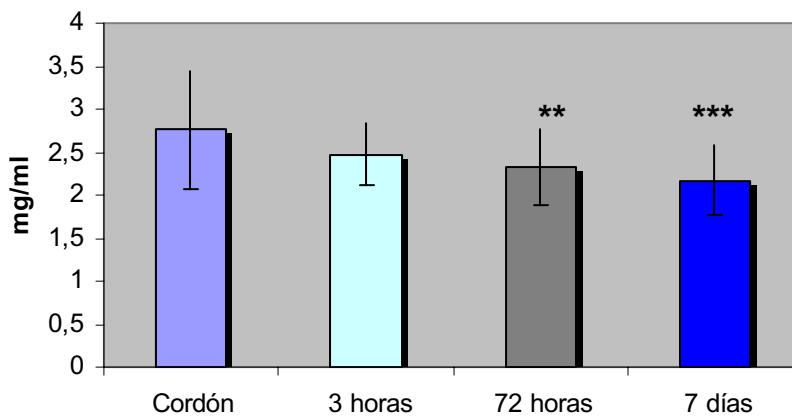


Figura 150. En recién nacidos enfermos <1500 gramos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los datos de cordón y los valores a las 72 horas ($p<0,01$) y a los 7 días de vida ($p<0,001$).

Proteínas de citosol: evolución en >1500 gramos

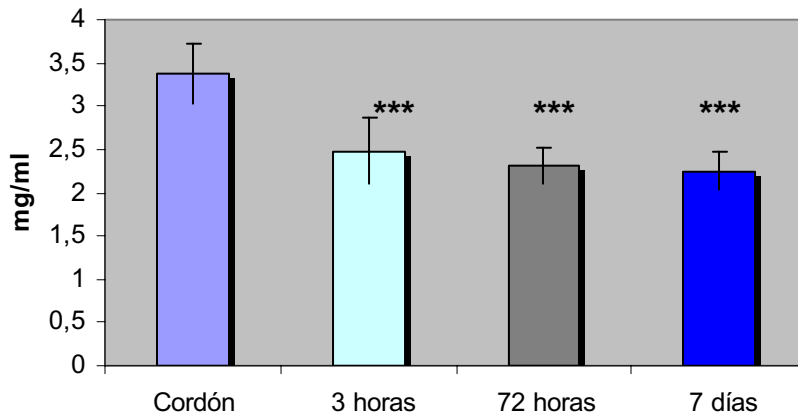


Figura 151. En recién nacidos enfermos de peso al nacer >1500 gramos, el análisis de la varianza de los valores en los cuatro momentos del estudio encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cordón y el resto de las determinaciones, con un valor de $p < 0,001$, en cada uno de los contrastes.

Proteínas de citosol: comparación entre <1500 gramos y >1500 gramos

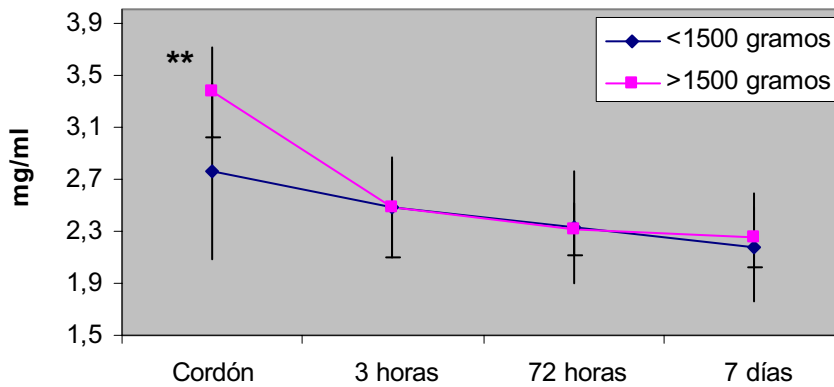


Figura 152. En cordón umbilical fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas, al existir un mayor nivel de proteínas de citosol en el grupo de neonatos enfermos de peso >1500 gramos. Posteriormente, en el resto de las determinaciones se igualan las cifras entre ambos grupos, que presentan a su vez un descenso progresivo.

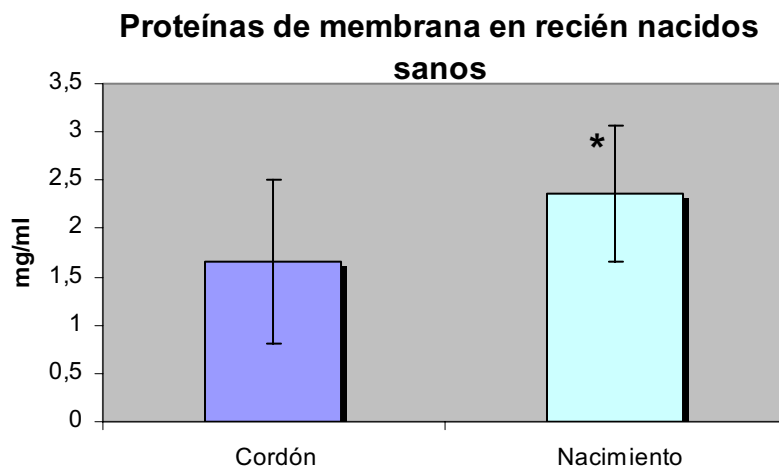


Figura 153. La comparación entre los valores medios de proteínas de citosol en el grupo control mostró diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones efectuadas en cordón y las realizadas a las 3 horas de vida ($p < 0,05$).

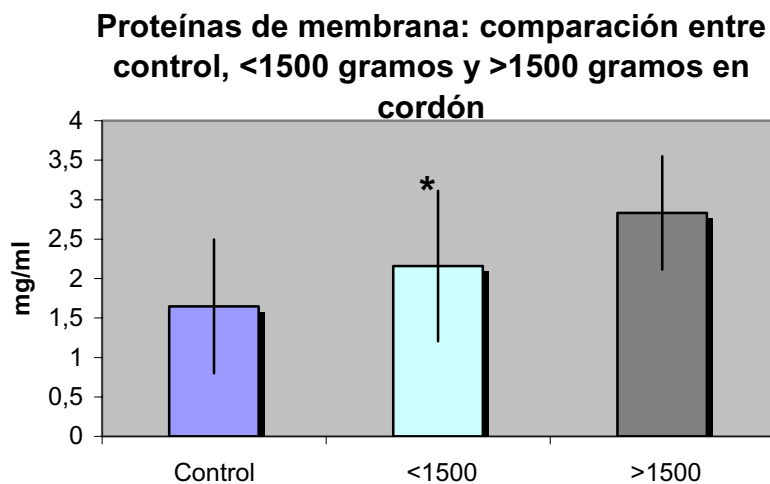


Figura 154. El ANOVA efectuado para conocer el grado de diferencias entre los valores de cordón de los tres grupos de estudio arrojó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los valores del grupo control y el grupo de recién nacidos patológicos con peso al nacer <1500 gramos.

Prot. de membrana: comparación entre control, <1500 gramos y >1500 gramos al nacimiento (3h)

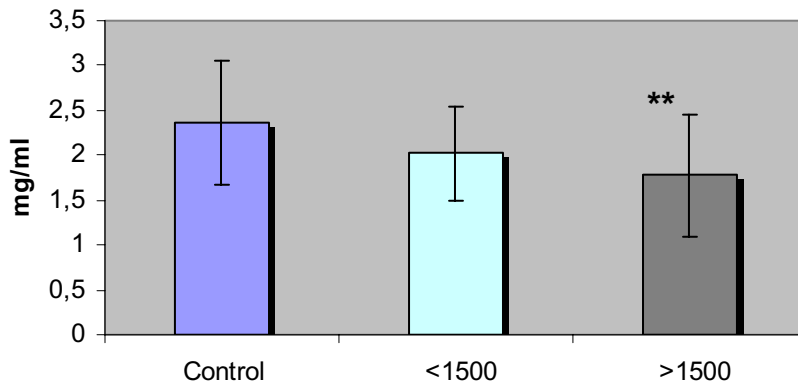


Figura 155. Entre los valores medios al nacimiento de las proteínas de membrana se comprobó la existencia de una media mayor en el grupo control que en los restantes grupos, que al realizar el análisis de la varianza se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los recién nacidos enfermos de peso al nacer >1500 gramos ($p=0,01$).

Proteínas de membrana: evolución en <1500 gramos

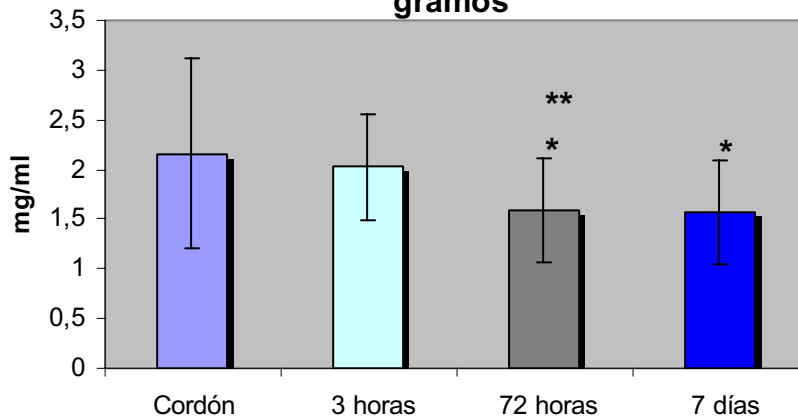


Figura 156. Al estudiar la evolución de los valores de proteínas de membrana en el grupo de recién nacidos enfermos de peso al nacer <1500 gramos, puede apreciarse un descenso progresivo de dichos valores; posteriormente se comprobó, tras realizar el ANOVA, la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los siguientes tiempos de estudio: cordón y 72 horas ($p=0,009$), cordón y valores a los 7 días de vida ($p=0,01$), valores a las 3 horas y a las 72 horas ($p<0,05$).

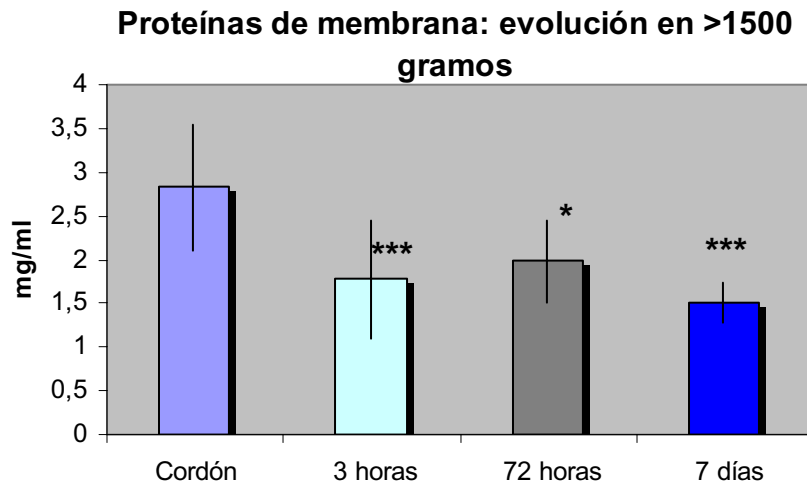


Figura 157. La evolución en el grupo >1500 gramos, también siguió un descenso de las cifras, más acusada entre los valores de cordón y los restantes. El análisis de la varianza mostró diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cordón y los restantes grupos ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectivamente).

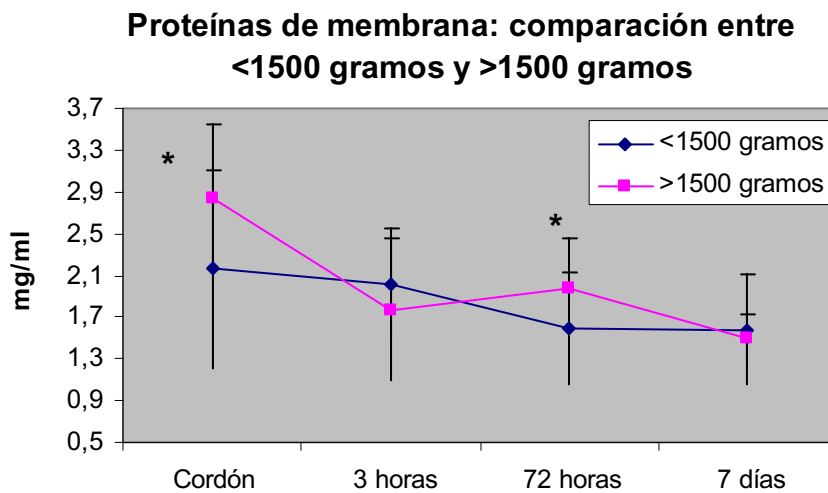


Figura 158. En la variable proteínas de membrana, comprobamos que el grupo B (recién nacidos enfermos de peso >1500 gramos al nacimiento) sigue un patrón heterogéneo en cuanto a los promedios referidos a los cuatro momentos del estudio, existiendo diferencias estadísticamente significativas a favor de dicho grupo en cordón y a las 72 horas de vida.

b) Análisis comparativo entre los grupos (test de la (t) de Student).

Una vez efectuado el análisis de la varianza entre las distintas variables fundamentales del estudio, ya expuesto en el apartado anterior, el siguiente paso en el análisis estadístico de los datos es comprobar si los hidroperóxidos de membrana (como indicadores de estrés oxidativo) y la actividad de las enzimas catalasa, SOD y GPX (como mecanismos antioxidantes enzimáticos) experimentan variaciones significativas en los neonatos afectos de patología en función de otras variables distintas a las que hasta el momento nos han permitido clasificar y relacionar a los niños incluidos en el presente estudio (peso al nacimiento). Las variables que hemos considerado de mayor interés han sido: sexo (varón/mujer), edad gestacional (25-30 semanas y 31-37 semanas), tipo de parto (eutócico/cesárea), Apgar 1 (0-5/6-10) Apgar 5 (0-5/6-10), presencia o ausencia de oxigenoterapia en el tratamiento de los recién nacidos enfermos. A su vez, en el apartado de edad gestacional se procedió al análisis comparativo entre los resultados del grupo control y los de los recién nacidos prematuros globalmente considerados en cordón y a las 3 horas de vida.

Una vez detallados y efectuados dichos procesos estadísticos, pasamos a la descripción de los resultados obtenidos. Inicialmente, se exponen los resultados del análisis mediante la (t) de Student para datos apareados entre las variables referidas (Tablas CXLVI a CLXXXI), para posteriormente expresar mediante gráficas los resultados más relevantes, es decir, aquéllos en los que el valor de (p) ha resultado ser significativo (<0,05).

Resultados

Tabla CXLVI. Variable hidroperóxidos.

Sexo	Varón		Mujer			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	33,534	6,954	29,804	6,053	0,985	N.S.
3 horas	28,566	7,584	27,206	4,672	0,624	N.S.
72 horas	26,593	4,762	25,355	4,589	0,741	N.S.
7 días	24,568	6,697	22,273	4,530	1,023	N.S.

Tabla CXLVII. Variable actividad de la catalasa.

Sexo	Varón		Mujer			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	1,525	0,385	1,713	0,147	1,033	N.S.
3 horas	1,558	0,652	1,333	0,359	-1,195	N.S.
72 horas	1,344	0,379	1,624	0,260	2,382	0,024/*
7 días	1,391	0,299	1,472	0,319	0,665	N.S.

Tabla CXLVIII. Variable actividad de la SOD.

Sexo	Varón		Mujer			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	3,952	0,459	3,996	0,437	-0,172	N.S.
3 horas	4,152	0,289	4,058	0,481	0,714	N.S.
72 horas	4,392	0,272	4,056	0,457	2,541	0,017/*
7 días	4,494	0,438	4,464	0,458	0,179	N.S.

Tabla CXLIX. Variable actividad de la GPX

Sexo	Varón		Mujer			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	4,220	0,510	4,322	0,614	-0,307	N.S.
3 horas	3,600	0,695	3,552	0,797	0,191	N.S.
72 horas	3,695	0,518	3,950	0,373	-1,602	N.S.
7 días	3,817	0,541	3,671	0,344	0,840	N.S.

Resultados

Tabla CL. Variable hidroperóxidos.

Edad gestacional (I)	RNT		Pretérminos			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	24,944	4,309	29,213	6,969	-3,037	0,004/**
3 horas	22,791	3,689	28,391	7,748	-4,178	0,000/***

Tabla CLI. Variable actividad de la catalasa.

Edad gestacional (I)	RNT		Pretérminos			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	-1,288	0,449	-1,508	0,346	2,417	0,018/*
3 horas	-1,217	0,200	-1,409	0,524	2,245	0,028/*

Tabla CLII. Variable actividad de la SOD.

Edad gestacional (I)	RNT		Pretérminos			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	4,388	0,600	4,010	0,491	3,121	0,003/**
3 horas	4,384	0,385	4,069	0,455	3,090	0,003/**

Tabla CLIII. Variable actividad de la GPX.

Edad gestacional (I)	RNT		Pretérminos			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	3,798	0,413	4,097	0,483	-2,813	0,007/**
3 horas	3,557	0,419	3,640	0,655	-0,663	N.S.

Tabla CLIV. Variable hidroperóxidos.

Edad gestacional (II)	25-30s		31-37ss			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	27,762	6,900	31,228	7,124	-1,195	N.S.
3 horas	27,367	4,942	29,377	9,799	-0,872	N.S.
72 horas	26,038	4,709	25,399	5,058	0,428	N.S.
7 días	22,430	3,957	24,460	5,646	-1,252	N.S.

Resultados

Tabla CLV. Variable actividad de la catalasa.

Edad gestacional	25-30s		31-37s			
(II)						
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	-1,370	0,321	-1,744	0,291	2,783	0,011/*
3 horas	-1,566	0,672	-1,279	0,336	-1,884	N.S.
72 horas	-1,478	0,389	-1,388	0,273	-0,846	N.S.
7 días	-1,496	0,324	-1,259	0,391	-0,201	0,05/*

Tabla CLVI. Variable actividad de la SOD.

Edad gestacional	25-30s		31-37s			
(II)						
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	4,091	0,632	3,980	0,410	0,464	N.S.
3 horas	4,099	0,437	3,997	0,466	0,768	N.S.
72 horas	4,182	0,419	4,361	0,216	-1,654	N.S.
7 días	4,429	0,459	4,597	0,420	-1,201	N.S.

Tabla CLVII. Variable actividad de la GPX.

Edad gestacional	25-30s		31-37s			
(II)						
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	3,967	0,480	4,137	0,528	-0,782	N.S.
3 horas	3,671	0,769	3,574	0,584	0,499	N.S.
72 horas	3,856	0,331	3,794	0,665	0,414	N.S.
7 días	3,668	0,382	3,860	0,477	-0,967	N.S.

Tabla CLVIII. Variable hidroperóxidos.

Tipo de parto	Eutócico		Cesárea			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	p
Cordón	23,232	4,947	32,966	5,405	-4,352	0,000/*
3 horas	28,868	3,382	28,523	9,422	0,088	N.S.
72 horas	26,096	2,072	25,754	4,954	0,283	N.S.
7 días	22,973	3,728	23,343	5,674	-0,172	N.S.

Resultados

Tabla CLIX. Variable actividad de la catalasa.

Tipo de parto	Eutócico		Cesárea		t	P
	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂		
Catalasa (ln)						
Cordón	-1,309	0,305	-1,645	0,331	2,353	0011/*
3 horas	-1,290	0,835	-1,420	0,541	0,493	0,029/*
72 horas	-1,539	0,457	-1,404	0,355	-0,801	N.S.
7 días	-1,389	0,574	-1,380	0,331	-0,052	N.S.

Tabla CLX. Variable actividad de la SOD.

Tipo de parto	Eutócico		Cesárea		t	P
	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂		
SOD (ln)						
Cordón	4,056	0,595	4,042	0,538	0,061	N.S.
3 horas	3,421	0,554	4,133	0,388	-3,837	0,000/*
72 horas	4,331	0,329	4,304	0,281	0,210	N.S.
7 días	4,504	0,505	4,444	0,442	0,326	N.S.

Tabla CLXI. Variable actividad de la GPX.

Tipo de parto	Eutócico		Cesárea		t	P
	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂		
GPX (ln)						
Cordón	3,917	0,553	4,120	0,455	-0,942	N.S.
3 horas	3,304	0,765	3,647	0,734	-1,043	N.S.
72 horas	4,060	0,479	3,821	0,539	1,070	N.S.
7 días	3,699	0,360	3,747	0,426	-0,292	N.S.

Tabla CLXII. Variable hidroperóxidos.

Apgar 1	0-5		6-10		t	P
	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂		
Hidroperóxidos						
Cordón	29,520	8,080	28,476	4,999	0,331	N.S.
3 horas	27,634	4,814	28,693	12,732	-0,363	N.S.
72 horas	25,896	4,001	24,844	5,633	0,621	N.S.
7 días	23,332	4,530	22,926	6,637	0,203	N.S.

Resultados

Tabla CLXIII. Variable actividad de la catalasa.

Apar 1	0-5		6-10			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	-1,500	0,337	-1,563	0,407	0,386	N.S.
3 horas	-1,424	0,391	-1,227	0,298	-1,618	N.S.
72 horas	-1,477	0,324	-1,411	0,414	-0,504	N.S.
7 días	-1,527	0,256	-1,192	0,299	-3,283	0,003/*

Tabla CLXIV. Variable actividad de la SOD.

Apar 1	0-5		6-10			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,983	0,614	4,168	0,402	-0,767	N.S.
3 horas	4,061	0,456	4,060	0,446	0,004	N.S.
72 horas	4,287	0,178	4,310	0,360	-0,223	N.S.
7 días	4,423	0,385	4,580	0,525	-0,972	N.S.

Tabla CLXV. Variable actividad de la GPX.

Apar 1	0-5		6-10			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	4,022	0,469	4,063	0,570	-0,186	N.S.
3 horas	3,485	0,873	3,763	0,397	-1,153	N.S.
72 horas	3,886	0,319	3,871	0,705	0,082	N.S.
7 días	3,599	0,341	3,980	0,437	-2,744	0,010/*

Tabla CLXVI. Variable hidroperóxidos.

Apar 1 (2)	0-5		Control (9-10)			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	29,520	8,080	24,944	4,309	10,594	0,005
3 horas	27,708	4,722	22,791	3,689	1,414	0,000

Tabla CLXVII. Variable actividad de la catalasa.

Apar 1 (2)	0-5		Control (9-10)			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	-1,500	0,337	-1,288	0,449	0,770	N.S.
3 horas	-1,217	0,200	-1,413	0,386	2,845	0,032

Resultados

Tabla CLXVIII. Variable actividad de la SOD.

Apgar 1 (2)	0-5		Control (9-10)			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,983	0,614	4,388	0,600	0,263	0,033
3 horas	4,015	0,501	4,384	0,385	0,698	0,006

Tabla CLXIX. Variable actividad de la GPX.

Apgar 1 (2)	0-5		Control (9-10)			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	4,022	0,469	3,798	0,413	1,092	N.S.
3 horas	3,470	0,419	3,557	0,858	8,899	N.S.

Tabla CLXX. Variable hidroperóxidos.

Apgar 5	0-5		6-10			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	31,953	7,096	28,569	7,093	0,867	N.S.
3 horas	29,439	2,812	27,622	9,826	0,543	N.S.
72 horas	28,093	2,505	24,902	4,981	1,928	0,014/*
7 días	23,796	4,247	23,106	5,644	0,294	N.S.

Tabla CLXXI. Variable actividad de la catalasa.

Apgar 5	0-5		6-10			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	-1,697	0,122	-1,496	0,374	-0,907	N.S.
3 horas	-1,368	0,519	-1,346	0,319	-0,150	N.S.
72 horas	-1,538	0,221	-1,425	0,390	-0,680	N.S.
7 días	-1,461	0,238	-1,412	0,326	-0,287	N.S.

Tabla CLXXII. Variable actividad de la SOD.

Apgar 5	0-5		6-10			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,964	0,355	4,065	0,586	-0,326	N.S.
3 horas	3,884	0,520	4,116	0,415	-1,378	N.S.
72 horas	4,312	0,235	4,296	0,296	0,422	N.S.
7 días	4,584	0,149	4,465	0,477	0,491	N.S.

Resultados

Tabla CLXXIII. Variable actividad de la GPX.

Apar 5	0-5		6-10			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,721	0,201	4,107	0,517	-1,446	0,029/*
3 horas	3,135	0,763	3,729	0,678	-2,243	0,031/*
72 horas	3,879	0,294	3,879	0,567	0,000	N.S.
7 días	3,668	0,304	3,763	0,439	-0,416	N.S.

Tabla CLXXIV. Variable hidroperóxidos.

Apar 5 (2)	0-5		Control (9-10)			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	31,953	7,096	24,944	4,309	2,207	0,004
3 horas	29,076	2,668	22,791	3,689	1,228	0,000

Tabla CLXXV. Variable actividad de la catalasa.

Apar 5 (2)	0-5		Control (9-10)			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	-1,697	0,122	-1,288	0,449	2,483	0,004
3 horas	-1,473	0,559	-1,217	0,200	11,175	N.S.

Tabla CLXXVI. Variable actividad de la SOD.

Apar 5 (2)	0-5		Control (9-10)			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,964	0,355	4,388	0,600	1,346	N.S.
3 horas	4,384	0,385	3,885	0,470	0,154	0,007

Tabla CLXXVII. Variable actividad de la GPX.

Apar 5 (2)	0-5		Control (9-10)			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
Cordón	3,721	0,413	3,798	0,201	0,560	N.S.
3 horas	3,280	0,755	3,557	0,419	7,507	N.S.

Resultados

Tabla CLXXVIII. Variable hidroperóxidos.

Oxigenoterapia	NO		SÍ			
Hidroperóxidos	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
3 horas	30,954	11,534	26,543	6,254	1,275	N.S.
72 horas	25,093	5,320	25,692	4,519	-0,332	N.S.
7 días	24,062	5,689	23,065	4,122	0,369	N.S.

Tabla CLXXIX. Variable actividad de la catalasa.

Oxigenoterapia	NO		SÍ			
Catalasa (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
3 horas	-1,204	0,360	-1,297	0,362	0,697	N.S.
72 horas	-1,404	0,407	-1,550	0,290	1,008	N.S.
7 días	-1,292	0,385	-1,355	0,319	0,355	N.S.

Tabla CLXXX. Variable actividad de la SOD.

Oxigenoterapia	NO		SÍ			
SOD (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
3 horas	3,973	0,578	4,102	0,524	-0,642	N.S.
72 horas	4,319	0,341	4,316	0,205	0,023	N.S.
7 días	4,541	0,405	4,424	0,530	0,592	N.S.

Tabla CLXXXI. Variable actividad de la GPX.

Oxigenoterapia	NO		SÍ			
GPX (ln)	X ₁	DS ₁	X ₂	DS ₂	t	P
3 horas	3,613	0,549	3,358	0,956	0,916	N.S.
72 horas	3,867	0,653	3,921	0,299	-0,256	N.S.
7 días	3,782	0,441	3,616	0,446	0,820	N.S.

Catalasa en función del sexo

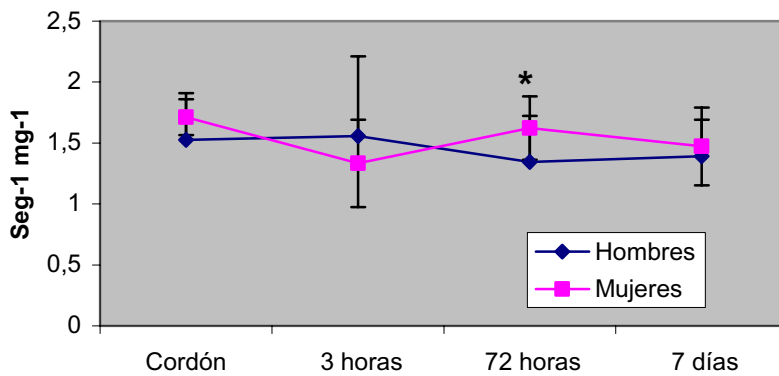


Figura 159: Evolución de la actividad catalasa en recién nacidos enfermos en función del sexo. Como se puede apreciar en la figura, a las 72 horas de vida, las mujeres tenían unos valores significativamente mayores ($p < 0,05$), mientras que en el resto de los momentos estudiados, los valores fueron muy similares ($p = N.S.$).

Catalasa a las 72h en función del sexo

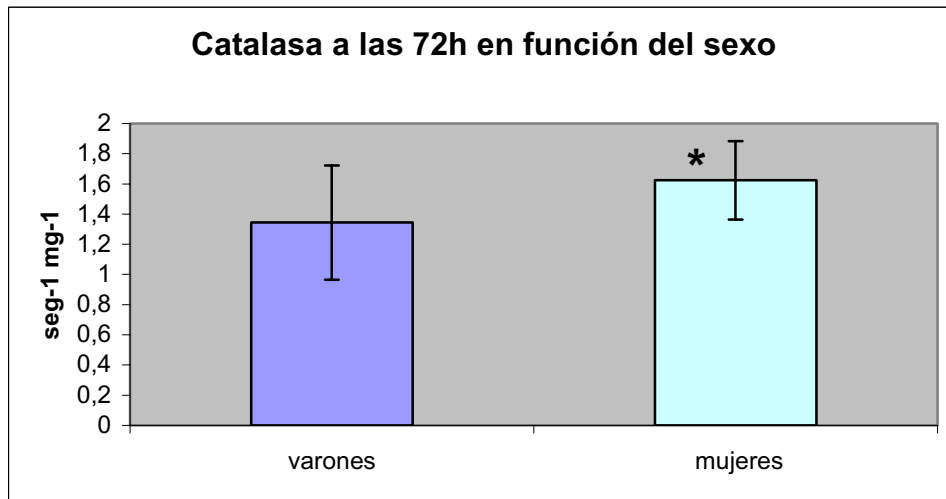


Figura 160: Como puede comprobarse, la actividad de la catalasa en varones fue significativamente mayor a la detectada en mujeres a las 72 horas de vida ($p = 0,024$).

SOD en función del sexo

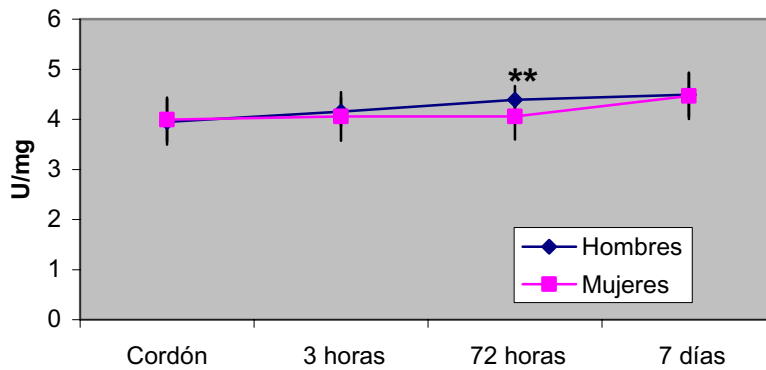


Figura 161. Evolución de la actividad de la SOD en recién nacidos enfermos en función del sexo. Como se puede apreciar, los valores de ambos grupos son prácticamente superponibles, a excepción de los valores encontrados a las 72 horas de vida, donde se encontraron unos valores medios de (media +/- DS): (hombres=4,392+/-0,272), (mujeres=4,056+/-0,457).

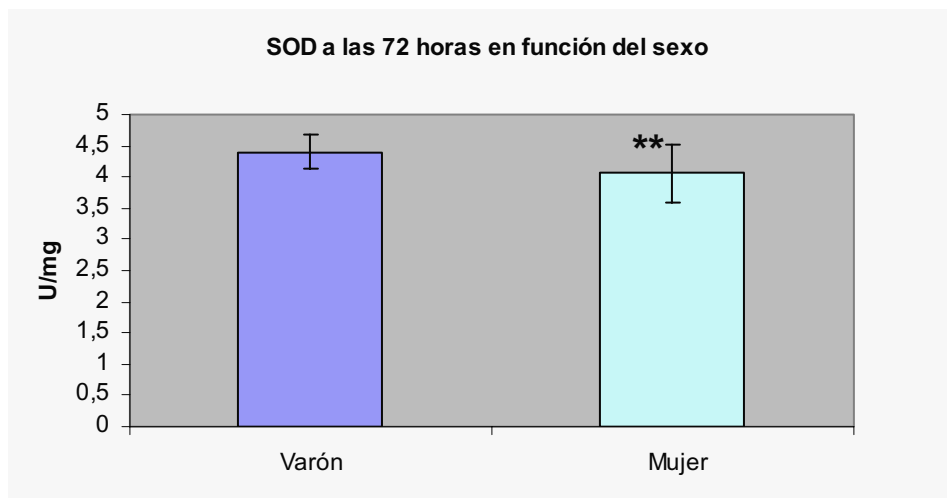


Figura 162. Al igual que la actividad catalasa, en recién nacidos varones la actividad SOD a las 72 horas fue significativamente superior que en recién nacidos de sexo femenino ($p=0,017$). Como ya anunciábamos en la (Fig.- 161) los valores medios fueron claramente superiores en el grupo de varones (4,392+/-0,272), frente a los valores (4,056+/-0,457) del grupo de mujeres.

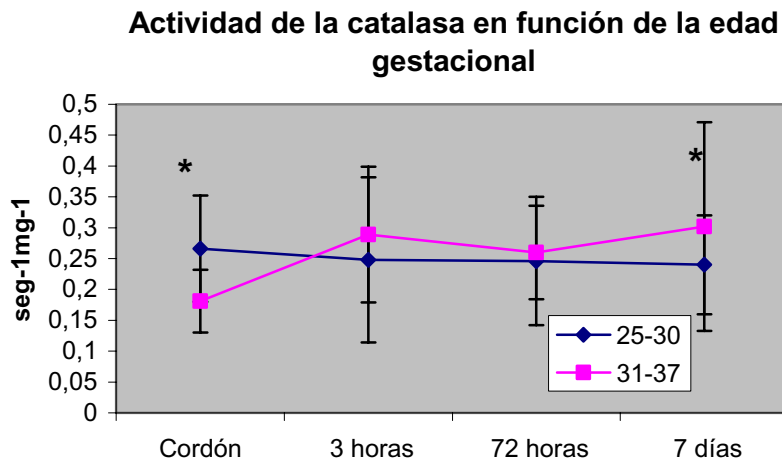


Figura 163: evolución de la actividad catalasa en recién nacidos enfermos en función de la edad gestacional. Como se puede observar, se parte inicialmente de situaciones muy distintas entre las distintas EG consideradas, ya que en cordón la actividad enzimática es mayor en el grupo de menor EG, para producirse una inversión de las situaciones posteriormente, llegándose a alcanzar a los 7 días incluso el nivel de significación estadística ($p < 0,05$).

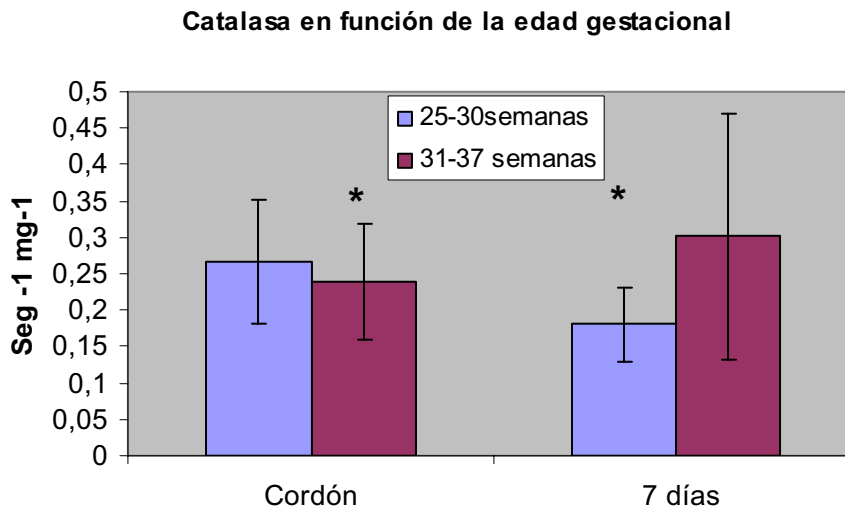


Figura 164. Como ya se ha comentado en la (Figura 163), es interesante comprobar como, en función de la edad gestacional, la tendencia de la variable actividad catalasa eritrocitaria experimenta una inversión de sus valores, con un predominio en cordón en el grupo de menor edad gestacional (25-30 semanas), tras el que se comprueba un mayor nivel a los 7 días en el grupo de 31 a 37 semanas, en ambos casos con un nivel de significación estadística expresado como una p inferior a 0,05.

Hidroperóxidos en función del tipo de parto

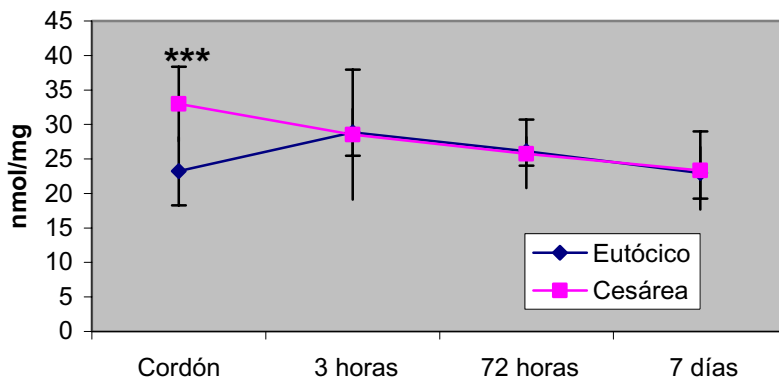


Figura 165. Evolución de los hidroperóxidos de membrana en recién nacidos enfermos en función del tipo de parto. Es evidente como a partir de las 3 horas de vida la presencia de hidroperóxidos se iguala en ambos grupos. Destacándose además en cordón umbilical un nivel significativamente mayor de hidroperóxidos en los partos por cesárea ($p < 0,001$).

Hidroperóxidos de membrana en cordón en función del tipo de parto

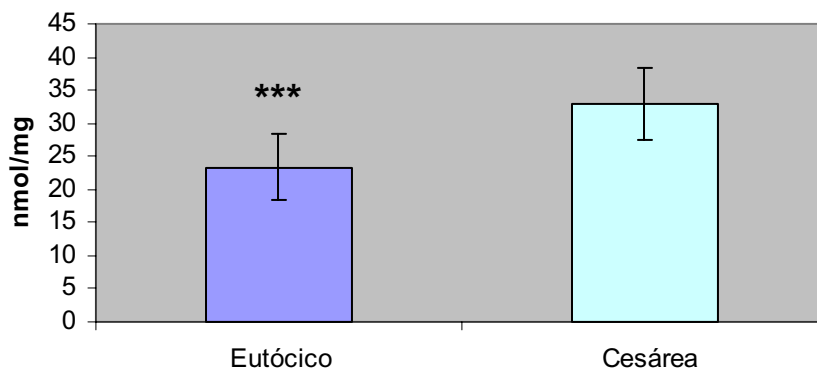


Figura 166: Al establecer la comparación entre los valores de la variable hidroperóxidos de membrana en función del tipo de parto, se comprueba como, en cordón, los recién nacidos de parto eutócico experimentaron un muy significativo ($p=0,000$) menor nivel de estrés oxidativo que los nacidos mediante cesárea.

Catalasa en función del tipo de parto

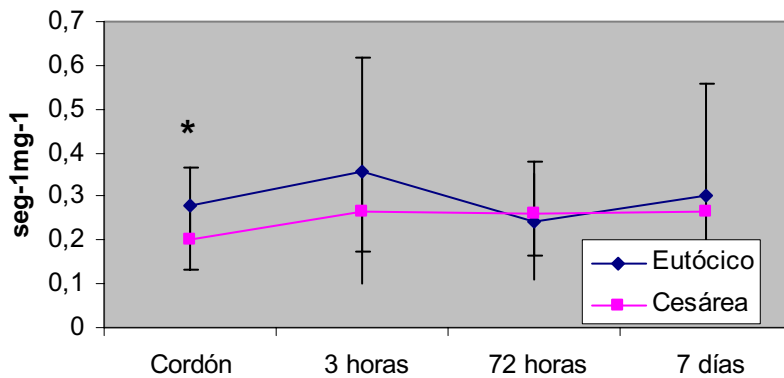


Figura 167. Evolución de la actividad catalasa en recién nacidos enfermos en función del tipo de parto. En este caso, la actividad enzimática en los partos por cesárea es inferior en cordón umbilical y a las 3 h. En el primer caso, incluso con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Catalasa en cordón en función del tipo de parto

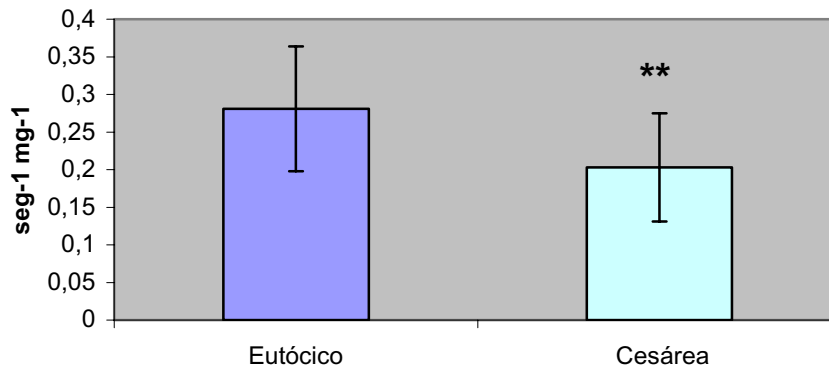


Figura 168. Como ya se describió en la (Figura 167), en cordón, los niveles de catalasa eritrocitaria en recién nacidos mediante cesárea fueron significativamente inferiores que los del grupo de recién nacidos mediante parto eutócico ($p = 0,011$). Resultados que de alguna manera habrá que interpretar en su conjunto, valorándose el resto de las variables y la indicación de la cesárea.

Catalasa a las 3 horas en función del tipo de parto

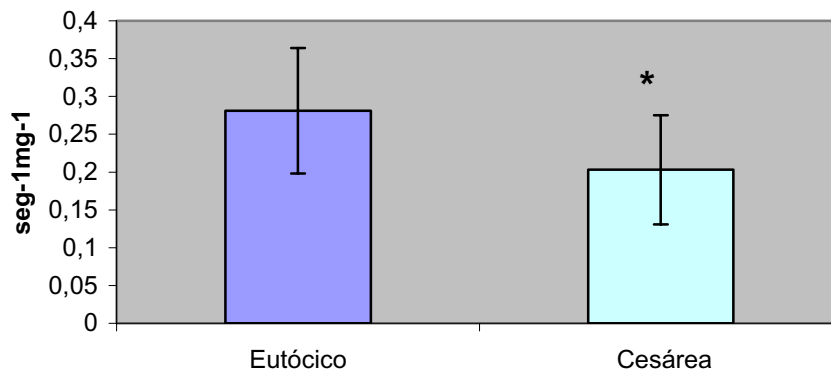


Figura 169. Al igual que en las muestras de cordón, a las 3 horas de vida los recién nacidos mediante cesárea presentaron unos niveles medios de actividad catalasa eritrocitaria significativamente inferiores que los de los recién nacidos mediante parto eutócico (0,029).

SOD en función del tipo de parto

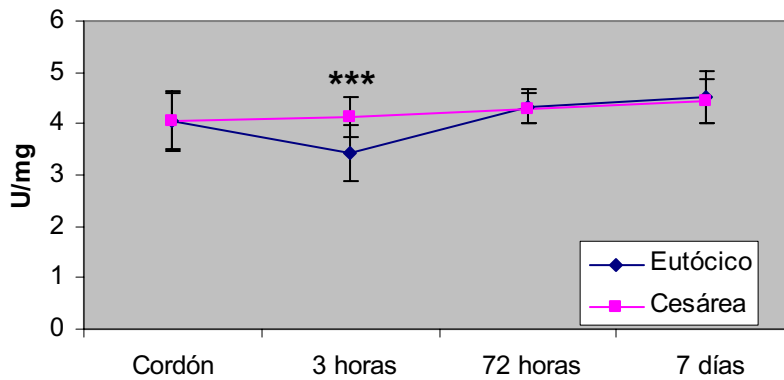


Figura 170. La evolución de la SOD en recién nacidos enfermos en función del tipo de parto, ofreció los resultados que se expresan en las próximas figuras. En ésta se pudo comprobar como la actividad de la SOD a las 3 h de vida fue significativamente mayor en los nacidos mediante un parto por cesárea ($p < 0,001$).

SOD a las 3 horas en función del tipo de parto

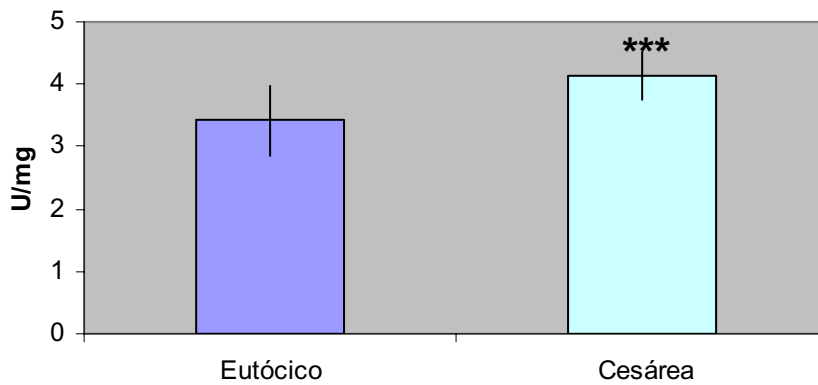


Figura 171. Contrariamente a lo acontecido con los niveles de catalasa eritrocitaria, la SOD en recién nacidos mediante cesárea a las 3 horas de vida presentaron un mayor nivel que los de recién nacidos mediante parto vaginal ($p < 0,001$).

Catalasa en función del Apgar 1

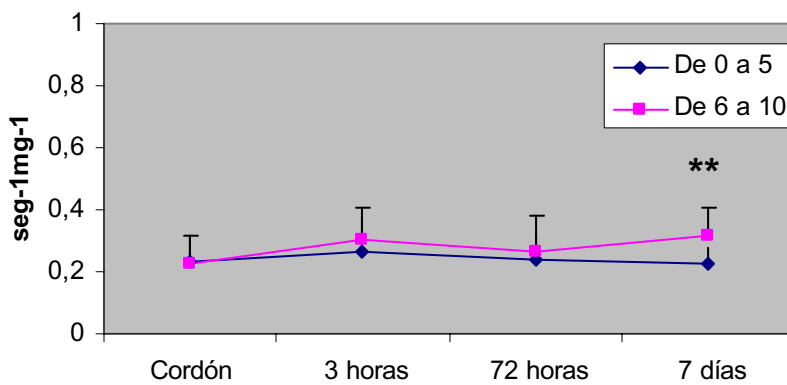


Figura 172. La evolución de la actividad catalasa en recién nacidos enfermos en función del test de Apgar al minuto de vida ofreció solamente en las determinaciones realizadas a los 7 días de vida diferencias entre los grupos formados con mayor o menor puntuaciones del test ($p = 0,003$).

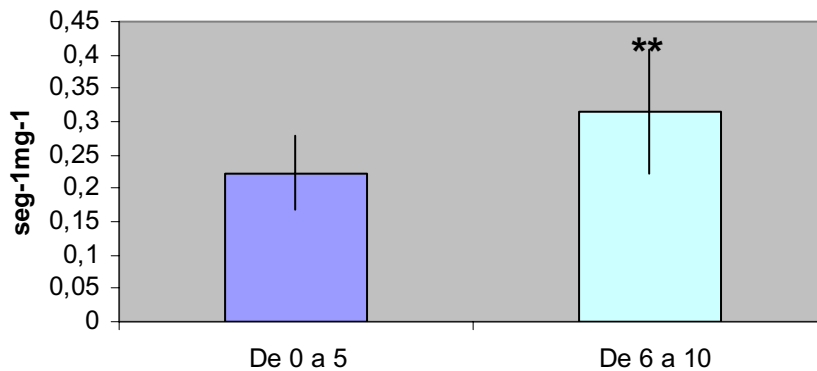
Catalasa a los 7 días en función del Apgar 1

Figura 173. Al establecer como elemento de comparación la puntuación de Apgar al primer minuto de vida, comprobamos que el nivel medio de catalasa eritrocitaria en aquellos recién nacidos cuyo Apgar fue mayor era significativamente superior que aquéllos niños que presentaron menor Apgar 1 ($p=0,003$).

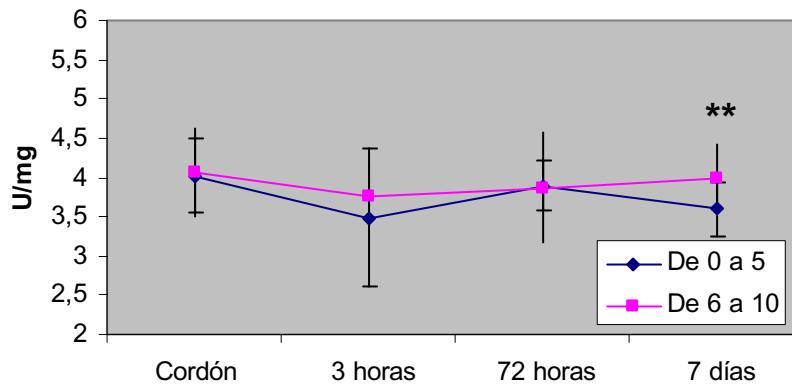
GPX en función del Apgar 1

Figura 174. La evolución de la GPX en función del Apgar 1 en recién nacidos enfermos ofreció un perfil evolutivo en cada uno de los momentos del estudio, parecido al descrito con anterioridad en relación a la catalasa. Encontrándose diferencias significativas solamente en las determinaciones realizadas al séptimo día.

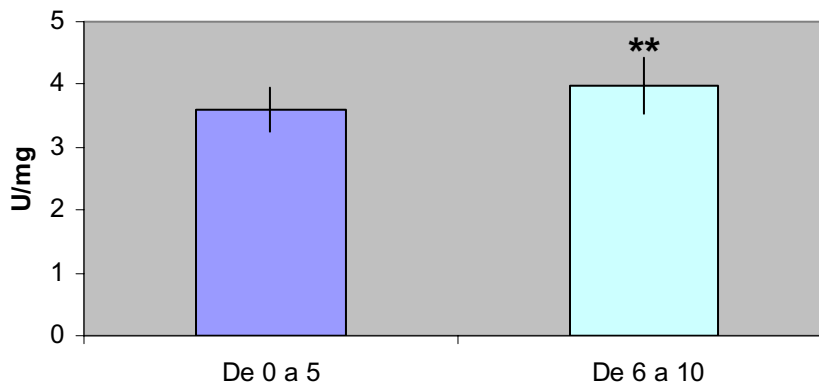
GPX a los 7 días en función del Apgar 1

Figura 175. Al igual que describíamos antes en relación a la catalasa eritrocitaria, las cifras de GPX a los 7 días en función del Apgar 1 fue significativamente superior ($p=0.01$) en neonatos cuyos puntajes fueron superiores.

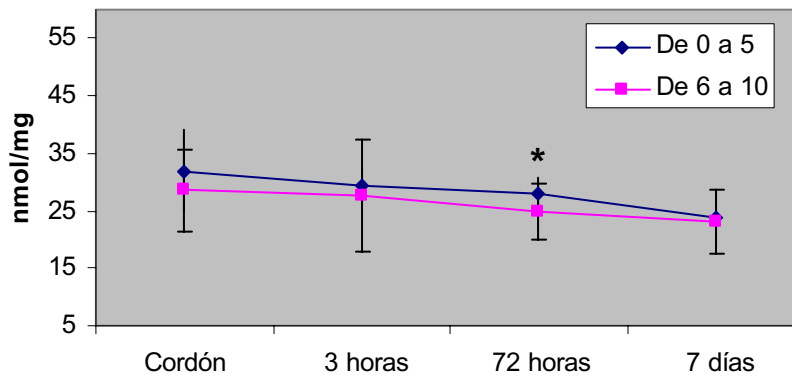
Hidroperóxidos en función del Apgar 5

Figura 176. La evolución de los hidroperóxidos de membrana en función del Apgar 5 fue muy similar en ambos grupos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a las 72 horas de vida, con un mayor nivel entre los que tuvieron una menor puntuación ($p<0,05$).

Hidroperóxidos de membrana a las 72 horas en función del Apgar 5

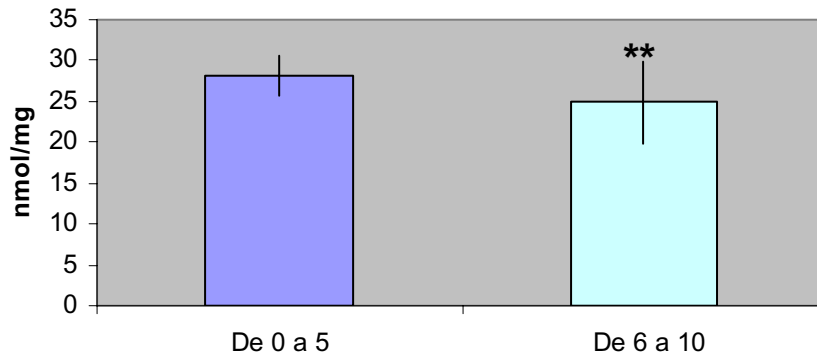


Figura 177. El nivel de estrés oxidativo reflejado mediante los niveles medios de hidroperóxidos de membrana fue mayor en aquellos niños cuyo Apgar a los 5 minutos fue inferior ($p=0,014$). Dato que parece lógico si atendemos a los mecanismos fisiopatológicos que subyacen bajo estos conceptos.

GPX en función del Apgar 5

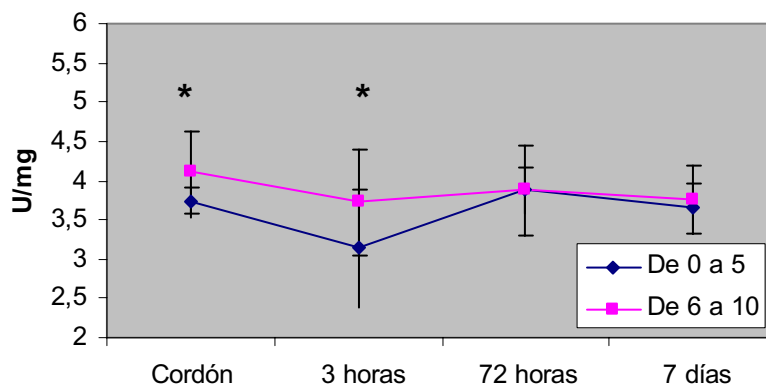


Figura 178. La evolución de la GPX en función del Apgar 5 en recién nacidos enfermos ofreció los valores que se recogen en la figura. Probablemente estos datos se adapten mejor a una interpretación fisiológica global de la situación, al encontrarse diferencias significativas en cordón y a las 3 horas de vida.

GPX en cordón en función del Apgar 5

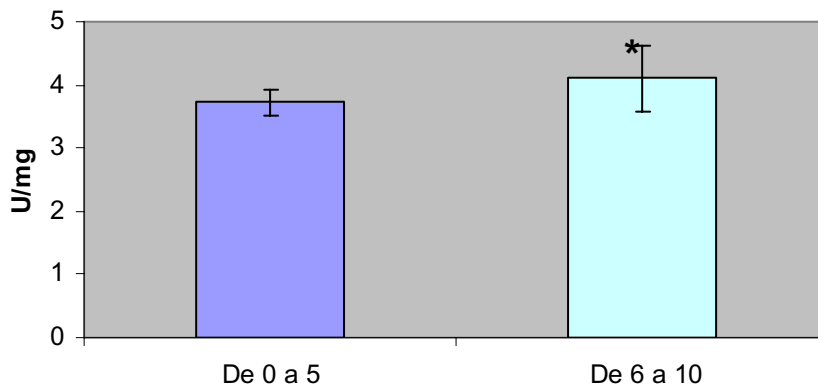


Figura 179. La actividad enzimática GPX en cordón, en recién nacidos cuyo Apgar a los 5 minutos de vida fue más elevado (6-10) fue significativamente superior que la de los neonatos con un Apgar 5 inferior (0-5) ($p=0,029$).

GPX a las 3 horas en función del Apgar 5

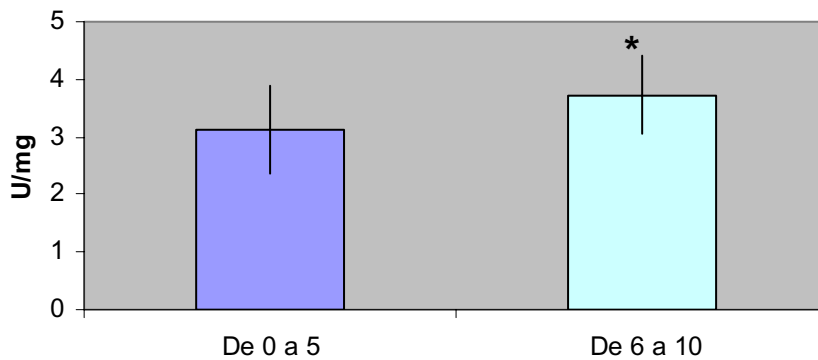


Figura 180. De forma paralela a lo comprobado en cordón en neonatos cuyo Apgar 5 fue más elevado (6-10) la GPX experimentó, a las 3 horas de vida, un promedio significativamente superior que en niños cuyo Apgar a los 5 minutos no superó la puntuación 5 ($p=0,031$).

C) Estudio de correlación y regresión entre las variables

En el siguiente apartado correspondiente a la inferencia estadística de los datos de la muestra se desarrolla una estrategia de análisis cuyo objetivo es definir relaciones y dependencias (análisis bivariante) entre pares de variables, partiendo de la hipótesis previa de que, aunque diferentes, puedan relacionarse entre sí en determinadas circunstancias.

Lo que se pretende, pues, es conocer el grado de relación, si existe, entre distintas variables, con objeto de establecer conclusiones acerca del grado de interrelación entre las mismas. Habitualmente, para variables normales, se emplea el coeficiente de correlación de Pearson, que no es sino una medida de asociación de variables. Al ser una medida de asociación lineal, aunque dos variables puedan estar relacionadas perfectamente entre sí, si la relación no es lineal dicho coeficiente puede no ser una medida totalmente fiable para valorar el grado de asociación. Si la relación entre dos variables es total (valor 1), se trataría de la misma variable, en tanto que el valor 0 nos indicaría que no existe ninguna relación entre las mismas. Entre estos valores se hallarán los datos del presente estudio. En general, se admite que una correlación de 0,50 suele ser aceptable; sin embargo, al haber un riesgo de que se deba al azar y no a un grado real de asociación entre las variables, se obvia dicho riesgo mediante el empleo de del coeficiente de determinación (R), que no es sino el cuadrado del coeficiente de correlación (r). Una vez determinados los referidos parámetros, se procede a cotejarlos en la tabla de la distribución (t) de Student para comprobar, en función del número n de datos estudiados, si existe una correlación estadísticamente significativa, lo que se realiza con $n-2$ grados de libertad.

Resultados

En la (Tabla CLXXXII) se detallan los resultados de mayor relevancia, una vez realizado el estudio de correlación y regresión con las principales variables de nuestro estudio. Resultados que a continuación se reflejan en las (Figuras.....).

Tabla CLXXXII. Resultados de mayor interés obtenidos del análisis de correlación y regresión efectuado sobre las variables de mayor interés de nuestro estudio.

DATOS DE ESTRÉS OXIDATIVO GRUPO CONTROL					
Variables relacionadas	r/p	R/p	y=a+bx	F	p
Cat_A-SOD_A	0,523/***	0,274	$y=0,179 + (1,326E-03)x$	17,354	0,000
DATOS DE ESTRES OXIDATIVO GRUPO A (R.N. ENFERMOS <1500 GRAMOS)					
GPX_D-Hidm_D	0,361	0,130	$y=7,115 + 4,090x$	8,394	0,005
Cat_C-SOD_C	0,345/**	0,119	$y=-2,746 + 0,313$	8,403	0,005
Cat_C-GPX_C	0,344/*	0,118	$y=-0,467 - 0,252x$	4,299	0,046
Cat_D-SOD_D	0,341	0,116	$y=-2,713 + 0,303x$	7,374	0,009
Cat_A-Cat_B	0,496	0,246	$y=-0,493 + 0,515x$	5,232	0,036
SOD_B-SOD_C	0,342	0,117	$y=5,321 - 0,268x$	7,659	0,008
GPX_A-GPX_B	0,416	0,173	$y=6,020 - 0,548x$	7,102	0,012
GPX_A-GPX_C	0,367	0,135	$y=2,495 + 0,325x$	5,286	0,028
GPX_A-GPX_D	0,593	0,351	$y= 5,598 - 0,419x$	8,663	0,010
Leuc_B-SOD_B	0,564	0,318	$y=4,240 + (-8,93E-06)x$	6,983	0,018
PMN_B-Cat_B	0,595	0,354	$y=-1,47 + (6,197E-05)x$	5,471	0,041
PMN_B-SOD_B	0,696	0,485	$y=4,608 + (-1,42E-04)x$	10,350	0,008
Peso_A-Hid_A	0,448	0,201	$y=17,69 + (9,706E-03)x$	7,027	0,013
Peso_D-Cat_D	0,767	0,588	$y=-2,92 + (6,716E-04)x$	8,562	0,026
EG_A-Hidme_A	0,472	0,223	$y=-7,339 + 1,232x$	8,021	0,008
EG_A-Cat_A	0,560	0,314	$y=1,228 + (-9,27E-02)x$	5,495	0,037
EG_D-Cat_D	0,410	0,168	$y=-3,16 + (6,126E-02)x$	5,247	0,030

Resultados

DATOS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN GRUPO B (R.N. ENFERMOS >1500 GRAMOS)					
Hidme _A -Cat _A	0,682	0,465	$y=-5,008 + (-22,368)x$	7,837	0,021
Cat _C -GPX _C	0,842	0,708	$y=-0,117 + (-2,735)x$	12,131	0,018
Cat _D -GPX _D	0,699	0,488	$y=-2,811 + 0,392x$	6,675	0,036
Hid _A -Hid _C	0,843	0,711	$y=16,778 + 0,353x$	14,781	0,009
Hid _A -Hid _D	0,786	0,618	$y=11,276 + 0,472x$	12,950	0,007
Cat _B -Cat _D	0,706	0,498	$y=-2,035 + (-0,452)x$	6,939	0,034
Cat _C -Cat _D	0,672	0,451	$y=-2,594 + (-0,809)x$	11,498	0,004
Leuc _B -GPX _B	0,559	0,313	$y=4,047 + (-3,59E-05)x$	5,467	0,038
PMN _B -GPX _B	0,734	0,538	$y=3,961 + (-7,42E-05)x$	13,993	0,003
pH _B -Hidme _B	0,609	0,371	$y=-93,417 + 17,115x$	5,909	0,035
pH _C -SOD _C	0,882	0,778	$y=18,043 + (-1,871)x$	10,497	0,048
Peso _A -Hidm _A	0,630	0,397	$y=66,54 + (-1,85E-02)x$	9,219	0,009
Peso _A -Cat _A	0,767	0,588	$y=-2,92 + (6,716E-04)x$	8,562	0,026
EG _A -GPX _A	0,543	0,295	$y=1,8 + (6,441E-02)x$	5,849	0,030

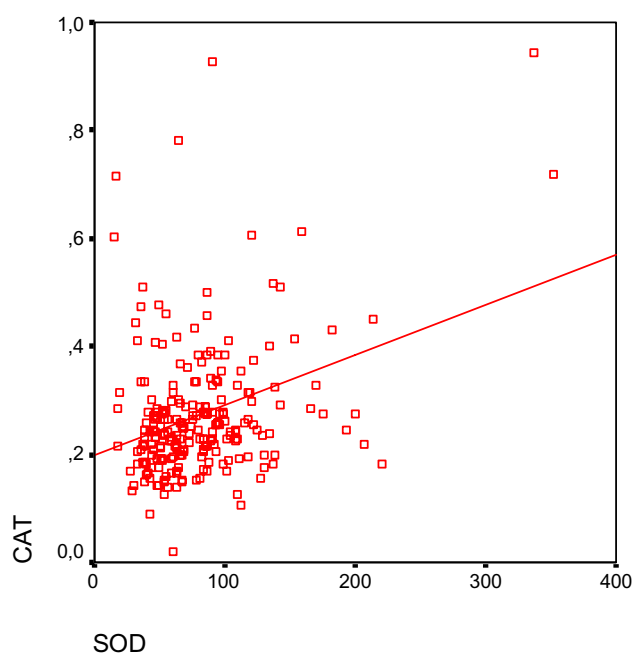


Figura 181: Recta de regresión entre las variables SOD (independiente) y Catalasa (dependiente) en cordón de Grupo Control. Representación gráfica que expresa por una parte el grado de relación existente entre ambas enzimas ($r=0,523$; $p<0,001$) y por otro la función que las liga ($y=0,179+(1,326E-03)x$).

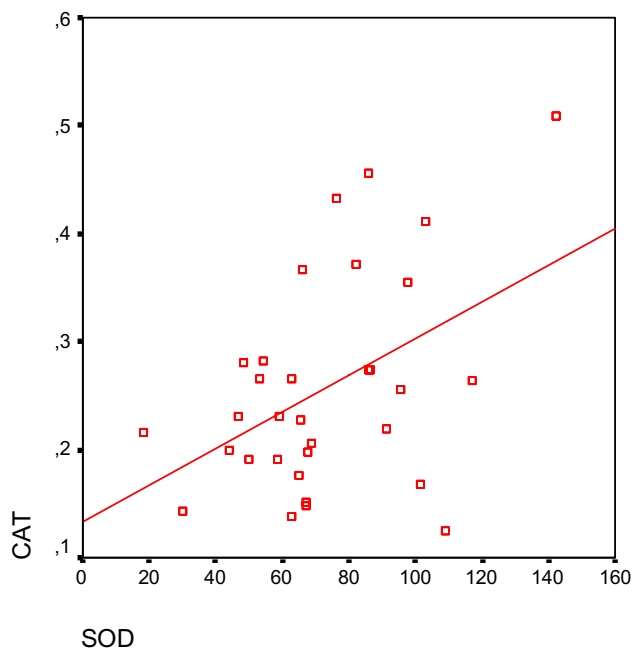


Figura 182: Recta de regresión entre las variables SOD (independiente) y catalasa (dependiente) en recién nacidos enfermos de peso al nacer <1500 gramos a las 72 horas. De forma semejante a lo expuesto en la anterior figura, se comprueba la relación existente entre ambas enzimas ($r=0,345$; $p<0,005$) ($y=-2,746+0,313x$).

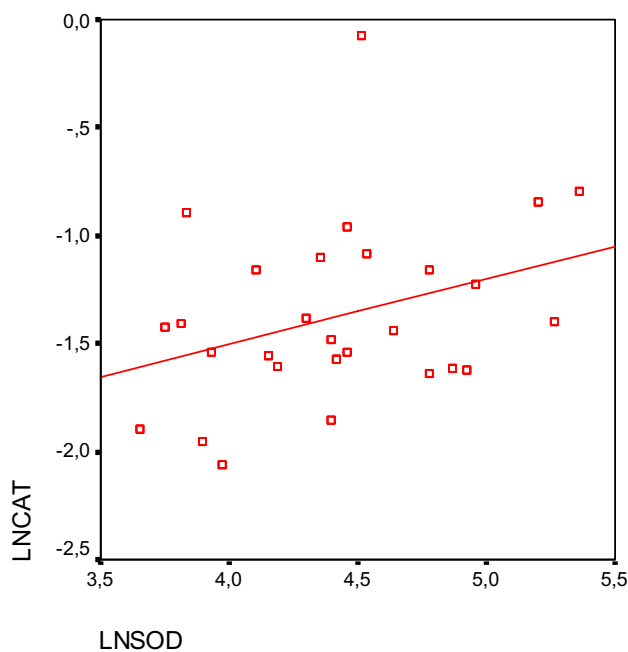


Figura 183: Recta de regresión entre las variables Catalasa (dependiente) y SOD (independiente) en recién nacidos de <1500 gramos a los 7 días de vida, manteniendo la relación existente entre ambas enzimas comprobada en las figuras anteriores ($r=0,341$; $p<0,05$) ($y=-2,273+0,303x$).

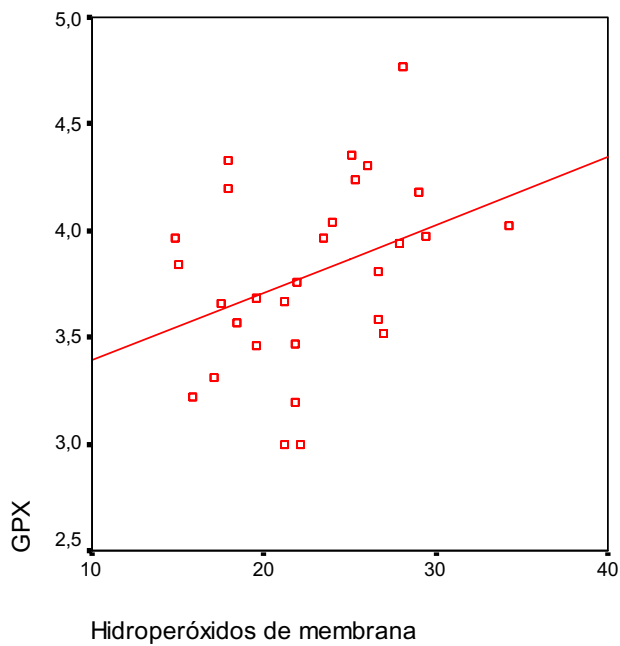


Figura 184: Recta de regresión entre las variables hidroperóxidos (independiente) y GPX (dependiente) en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos a las semana de vida. Representación gráfica que expresa por una parte el grado de relación existente entre ambas enzimas ($r=0,361$; $p<0,005$) y por otro la función que los liga ($y=7,115+4,090x$).

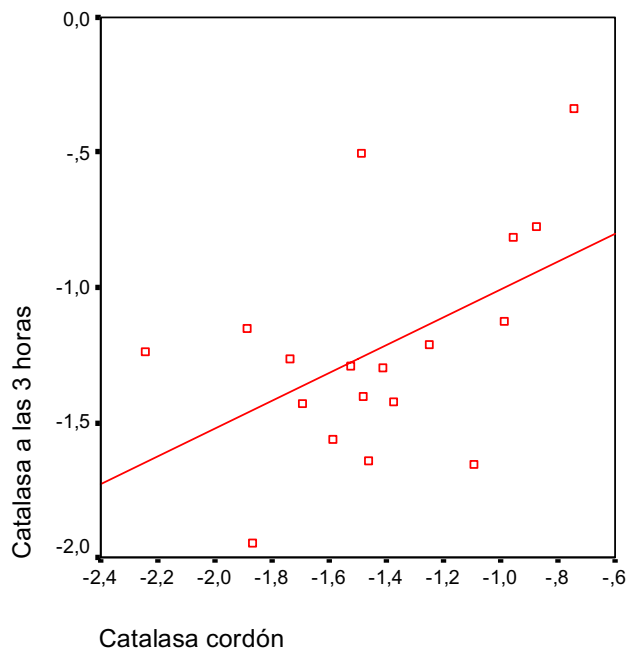


Figura 185: Recta de regresión entre las variables catalasa en cordón (independiente) y catalasa a las 3 horas de vida (dependiente) en recién nacidos enfermos de peso <1500 gramos al nacer. Esta representación gráfica expresa por una parte el grado de relación entre la actividad catalasa en ambos momentos del estudio ($r=0,496$; $p=0,036$) y por otra la función que los liga ($y=-0,493+0,515x$).

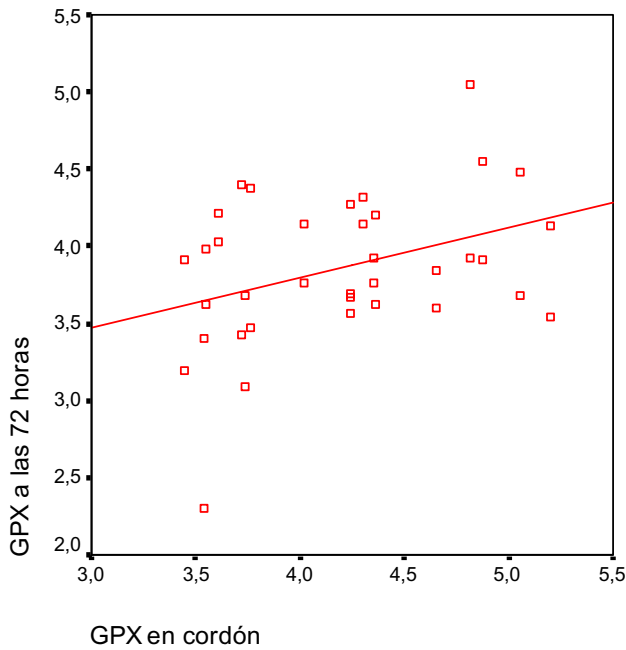


Figura 186: Recta de regresión de las variables GPX en cordón (independiente) y a las 72 horas de vida (dependiente) en recién nacidos enfermos de peso al nacer <1500 gramos. La presente representación gráfica expresa el grado de relación existente entre la actividad enzimática GPX en los momentos de estudio T0 y T2 ($r=0,367$; $p=0,028$), así como la función que los liga ($y=2,495+0,325x$).

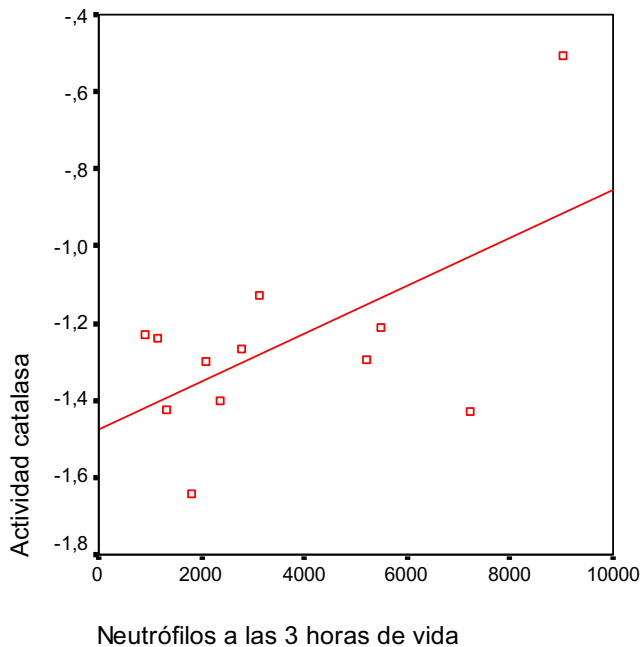


Figura 187: Recta de regresión entre la variable neutrófilos (independiente) y la actividad catalasa (dependiente) a las 3 horas de vida en recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos. Con esta representación gráfica puede comprobarse el grado de relación presente entre ambas variables de estudio ($r=0,595$; $p<0,05$) así como la función que los liga ($y=-1,476+(6,197E-05)x$).

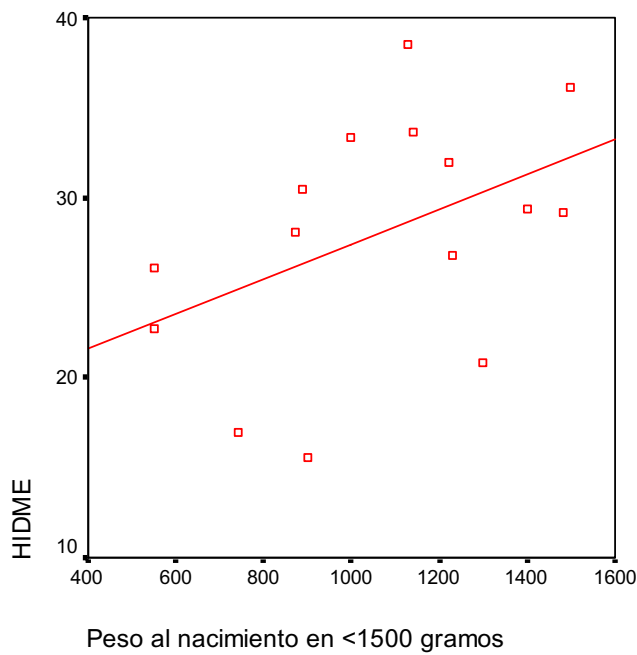


Figura 188: Recta de regresión entre la variable peso al nacimiento (independiente) y los hidropéroxidos de membrana (dependiente) en cordón de recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos ($r=0,448$; $p=0,013$) ($y=17,691+(9,706E-03)x$).

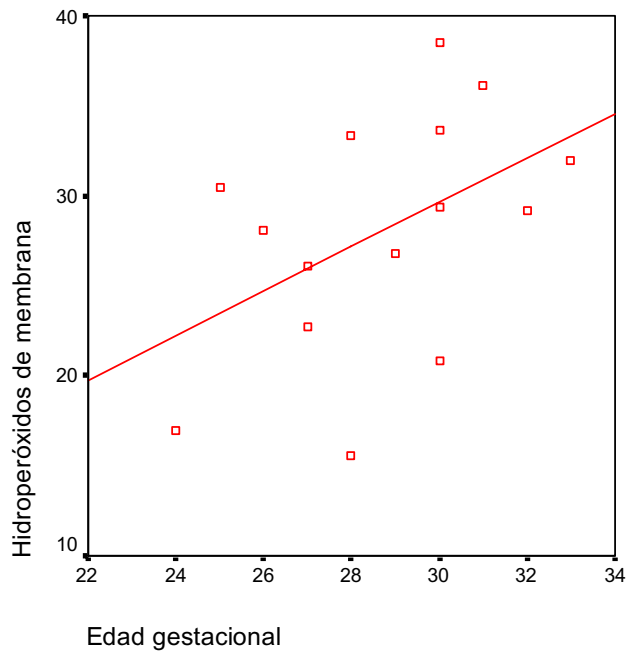


Figura 189: Recta de regresión entre la variable edad gestacional (independiente) y los hidropéroxidos de membrana (dependiente) en cordón de recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos ($r=0,472$; $p<0,005$); ($y=-7,339+1,232x$).

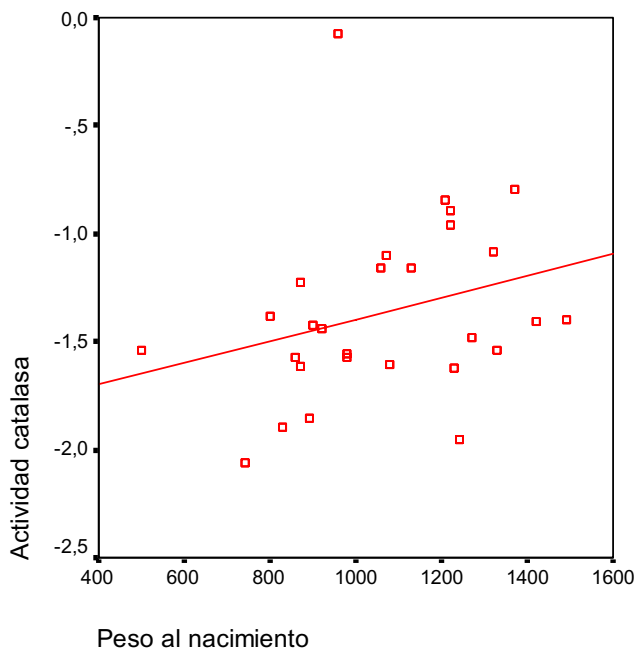


Figura 190: Recta de regresión entre la variable peso al nacimiento (independiente) y la actividad catalasa (dependiente) a los 7 días de vida en recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos. Representación gráfica que expresa por una parte el grado de correlación existente entre ambas enzimas ($r=0,767$; $p<0,05$) y por otra la función que las liga ($y=-2,926+(6,716E-04)x$).

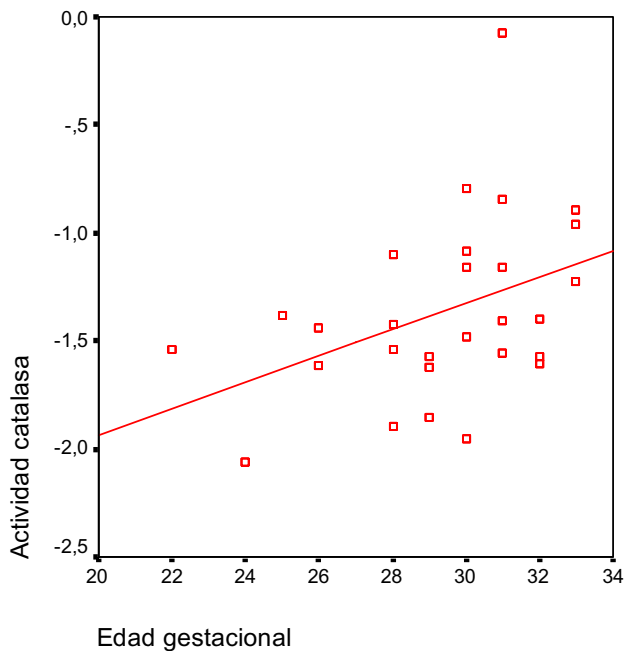


Figura 191: Recta de regresión entre la variable edad gestacional (independiente) y la actividad catalasa (dependiente) a los 7 días de vida en recién nacidos de peso al nacer <1500 gramos. De manera semejante a lo mostrado en la figura anterior con respecto al peso, a los 7 días de vida la EG y la actividad catalasa mostraron un grado de correlación estadísticamente significativo ($r=0,410$; $p<0,05$) con la siguiente función que los liga ($y=-3,163+(6,126E-02)x$).

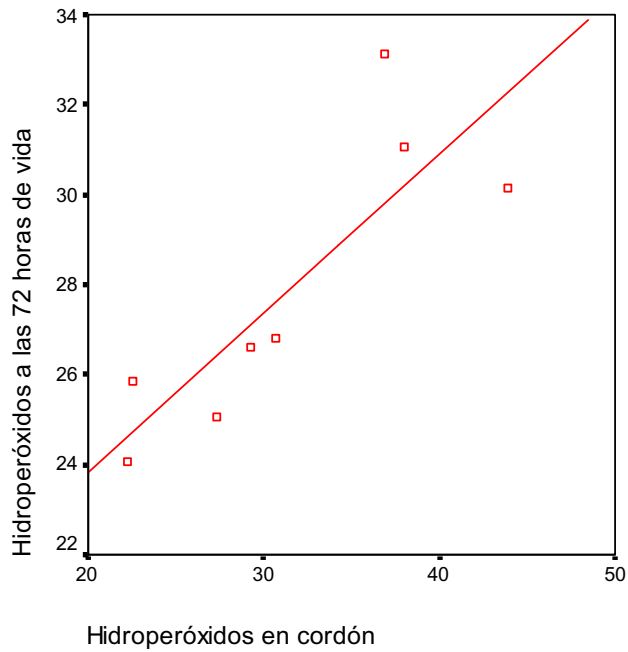


Figura 192: Recta de regresión entre la variable hidropéroxidos en cordón (independiente) e hidropéroxidos a las 72 horas de vida (dependiente) en recién nacidos de peso al nacer >1500 gramos.

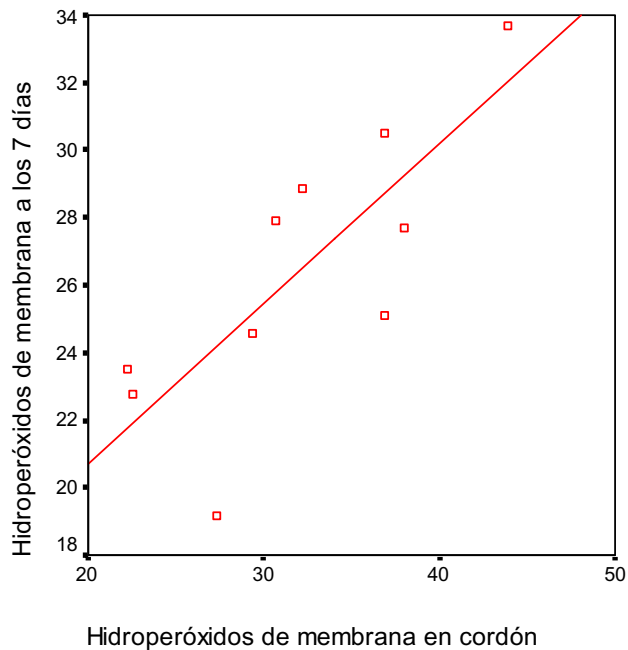


Figura 193: Recta de regresión entre la variable hidropéroxidos en cordón (independiente) e hidropéroxidos a las 72 horas de vida (dependiente) en recién nacidos de peso al nacer >1500 gramos. En esta representación gráfica se expresa, por un lado, el grado de relación que existe entre la variable hidropéroxidos de membrana en los momentos de estudio T₀ y T₃ (r=0,786; p=0,007) y por otro la función que los liga (y=11,276+0,472x).

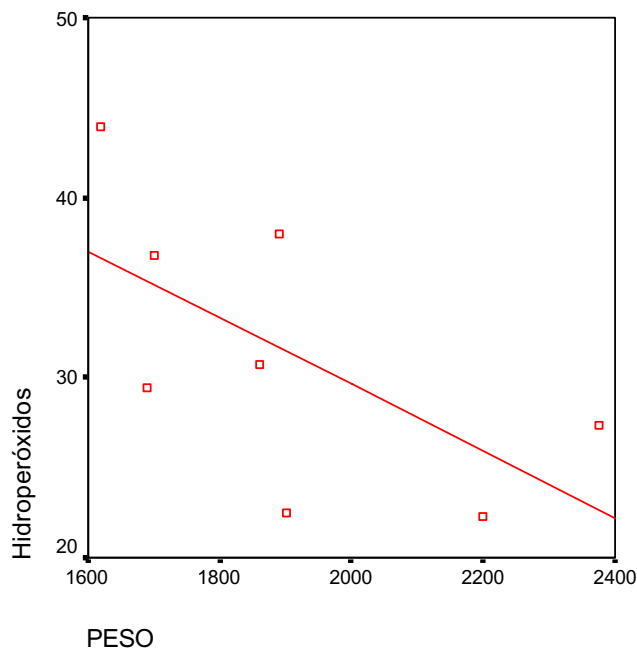


Figura 194: Recta de regresión entre la variable peso (independiente) e hidroperóxidos de membrana (dependiente) en cordón de recién nacidos de peso al nacer >1500 gramos ($r=0,630$; $p=0,009$); $(y=60,4547+(-1,85E-02)x)$.

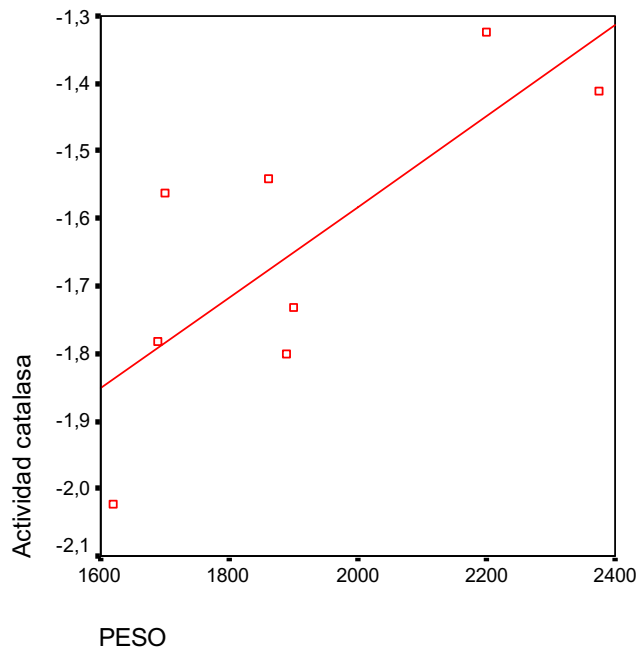


Figura 195: Recta de regresión entre la variable peso (independiente) y actividad catalasa (dependiente) en cordón de recién nacidos de peso al nacer >1500 gramos. Representación gráfica que expresa por una parte el grado de relación existente entre ambas variables ($r=0,767$, $p=0,026$) y por otra la función que los liga ($y=-2,926+(6,716E-04)x$).

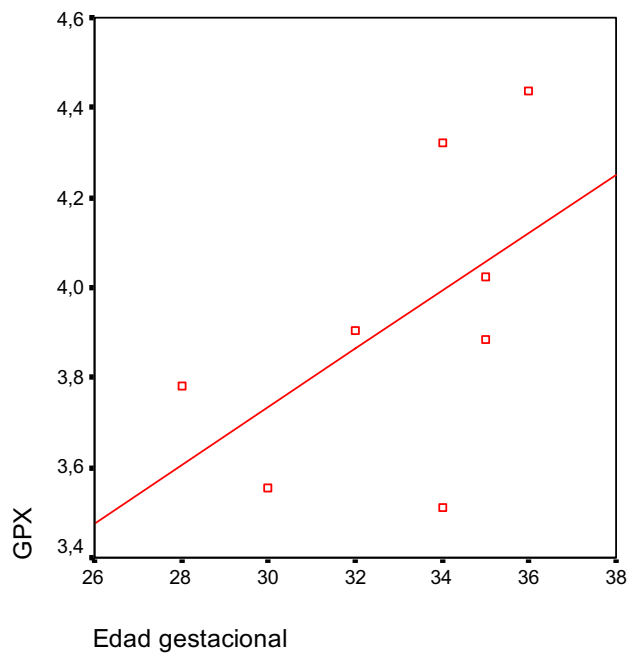


Figura 196: Recta de regresión entre la variable edad gestacional (independiente) y GPX (dependiente) en cordón de recién nacidos de peso al nacer >1500 gramos ($r=0,543$; $p=0,03$); ($y=1,802+(6,441E-02)x$).

CAPÍTULO 5.
DISCUSIÓN

Tras la exposición de los antecedentes, la hipótesis de trabajo inicial y el material y métodos empleados, procedemos, una vez expuestos los resultados obtenidos, y en función de lo publicado hasta el momento en la literatura científica sobre el tema a la discusión de los aspectos de mayor interés de cuantos se han sometido a estudio.

1) Estrés oxidativo: particularidades del período neonatal.

Como ya se ha referido en la introducción, la transición entre el medio intrauterino, hipóxico, a un medio en comparación relativamente hiperóxico como es el extrauterino, con un porcentaje de oxígeno del 21%, supone un elevado nivel de estrés oxidativo, mayor que en otras etapas de la vida, para el que el neonato debe contar con los mecanismos minimizadores adecuados. De hecho, determinados sistemas antioxidantes enzimáticos parecen presentar una actividad mayor en el recién nacido que en la etapa adulta, como se ha podido demostrar en animales ⁽⁸⁾, por lo que la respuesta al daño oxidativo es mayor. Se ha detectado también en sangre de cordón umbilical la presencia de concentraciones significativamente más altas de uratos, grupos sulfidrilos y bilirrubina que en sangre materna ⁽²⁰³⁾, elementos que pueden contribuir al aumento de la resistencia por parte del plasma del recién nacido a la inducción de lipoperoxidación debida a iones Cu^{++} . En seres humanos, nuestro grupo de trabajo está desarrollando un estudio en el que la comparación del nivel de hidroperóxidos de membrana, catalasa, SOD y GPX en eritrocitos entre recién nacidos sanos y adultos están confirmando este aspecto. La experiencia que presentamos, de alguna manera es coincidente con la idea que estamos exponiendo, al comprobarse como en la (Figura

124) la presencia de H₂O₂ en cordón umbilical es significativamente superior en recién nacidos prematuros, como son los grupos GA y GB, respectivamente.

Actualmente la literatura ha descrito con claridad un amplio grupo de enfermedades en las que de alguna manera el daño por radicales libres (estrés oxidativo) está presente (Tabla VII), destacando especialmente en relación al proyecto que presentamos las que se relacionan con trastornos del embarazo, parto y período neonatal. Recientemente varios estudios han sido publicados mostrando la relación entre los radicales libres de oxígeno y determinadas enfermedades propias del embarazo, como la rotura prematura de membranas, la preeclampsia o incluso el parto pretérmino (7,5,22). Por otra parte, son muchos los trabajos que en los últimos años han demostrado la implicación del daño por estrés oxidativo en la patogénesis de multitud de enfermedades del ámbito pediátrico en general, y del neonatal en particular. De hecho, se está empezando a desarrollar como línea de investigación la terapéutica coadyuvante en el período neonatal con diversas sustancias antioxidantes, como la melatonina para el tratamiento de la sepsis neonatal y el SDR en prematuros^(204,205), aunque con resultados aún dispares⁽¹⁷⁾.

Actualmente se ha mostrado la implicación de un exceso de radicales libres en procesos tales como la displasia broncopulmonar, la encefalopatía hipóxico-isquémica, la enterocolitis necrotizante, la fibroplasia retrolental, parálisis cerebral, etc (1,2,3,206,207,208). En aire espirado, en recién nacidos prematuros que precisan cuidados intensivos se ha observado una mayor eliminación de etano y pentano, reflejo de la mayor lipoperoxidación, sobre todo en aquellos niños que reciben aporte de grasas por vía intravenosa mediante alimentación parenteral⁽²⁰⁹⁾. La mayor eliminación del pentano se ha asociada con mayores tasas de mortalidad en niños de bajo peso, así como con el

desarrollo de hemorragia ventricular y retinopatía del prematuro⁽²¹⁰⁾. Algunos de estos procesos son característicos o cuanto menos más frecuentes en recién nacidos prematuros, por lo que han ido apareciendo trabajos de investigación en los que se valoraba tanto el estrés oxidativo en prematuros como la capacidad antioxidante de los mismos^(4,23,100,137,142). Se ha observado en la prematuridad un mayor nivel de estrés oxidativo, tanto en animales de experimentación⁽¹⁵²⁾ como en seres humanos⁽¹³⁷⁾, debido, en principio a una mayor inmadurez de los mecanismos antioxidantes⁽⁸⁾, o al déficit de determinadas sustancias necesarias para la optimización de la actividad enzimática. Tal es el caso, como describen Darlow et al⁽²¹¹⁾, de la estrecha correlación existente entre la GPX y las concentraciones de selenio, que motiva, la asociación entre un peor pronóstico respiratorio en RNMBP y la deficiencia de este oligoelemento. De hecho, la prematuridad como tal puede ser considerada desde el punto de vista que nos ocupa, el daño oxidativo, como una enfermedad en sí^(2,137), debido a la menor capacidad de respuesta frente al mismo por parte del pretérmino y las consecuencias que ello puede acarrear, como previamente se ha comunicado por miembros de nuestro Departamento, concretamente Palomino en su tesis doctoral que recoge los datos obtenidos del estudio comparativo sobre el estrés oxidativo y capacidad antioxidante entre un grupo control de 10 recién nacidos a término sanos y un grupo de 10 pretérminos sanos con un rango de peso al nacimiento de 1520-2120 gramos⁽²¹²⁾.

Sin embargo, es escaso aún el nivel de conocimientos que se tiene sobre el tema, ya que la mayoría de los trabajos publicados sobre prematuros se centran en neonatos con un peso al nacimiento entre 1500 y 2500 gramos, y/o sin patologías concomitantes^(23,137,213), por lo que el conocimiento de la evolución de los mecanismos antioxidantes en las distintas etapas de gestación, el papel protector de los sistemas antioxidantes

maternos o la repercusión que puedan tener diversos aspectos concomitantes, como la presencia o no de distrés respiratorio, la respuesta neonatal inmediata (valorada v.g. por el puntaje de Apgar), el tipo de parto, el sexo, etc, permanecen aún sin ser verdaderamente dilucidado. En consecuencia, y en esta línea argumental creemos que los datos que aportamos en esta proyecto pueden ser considerados como originales puesto que la muestra objeto de estudio ofrece un número de sujetos significativamente superior a la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, mejorando así el perfil que se obtiene de la misma. Probablemente, por la complejidad del tema las cuestiones fundamentales no lleguen a ser totalmente aclaradas, pero sin duda se dará un paso más en el conocimiento de la fisiopatología perinatal propia del estrés oxidativo.

2) Principales factores relacionados con alteraciones en el balance estrés oxidativo/mecanismos antioxidantes enzimáticos en nuestro estudio.

El equilibrio entre mecanismos productores de estrés oxidativo y sistemas reparadores del mismo puede verse alterado por diversos elementos inherentes al propio recién nacido, a la madre, o bien a las condiciones de desarrollo del parto. Por otra parte, la correcta interpretación de un valor en un momento determinado puede tener una doble vertiente en un sentido de exceso o defecto. En consecuencia vamos intentar discutir los resultados obtenidos más relevantes en función de aquellas situaciones o factores que a priori más fácilmente puedan modificarlo.

2.1) Edad gestacional

Sin duda, y como ya se ha referido en anteriores apartados, la edad gestacional, o mejor dicho, el grado de maduración fetal juega un papel fundamental en la susceptibilidad al desarrollo de diversos procesos que afectan al recién nacido, y que condicionan de manera decisiva la mayor morbimortalidad de estos pacientes frente a los neonatos a término. Por otra parte, si en general puede afirmarse que el recién nacido a término está expuesto a un mayor grado de estrés oxidativo, esta aseveración se hace aún más evidente en el recién nacido pretérmino, cuyo grado de estrés oxidativo es si cabe mayor, ya que, a la inmadurez de sus sistemas antioxidantes se le añade la procedencia aún más variada y cuantitativamente más importante de radicales libres oxigenados⁽⁸⁾, procedentes de la propia inmadurez de órganos y sistemas enzimáticos, de fenómenos de hipoxia-reperfusión que acontecen ya desde el mismo momento de la reanimación neonatal (con la subsecuente alteración del pH del medio interno, de la oxemia, etc), y finalmente de procesos concomitantes, como las frecuentes infecciones que debe soportar el pretérmino, que conllevan una hiperproducción de radicales libres debida a la activación de los leucocitos. De hecho, algunos autores, al observar una mayor presencia de hidroperóxidos y otros productos derivados del estrés oxidativo tanto en cordón como a la semana de vida en prematuros no afectados por otra parte de ninguna patología concomitante, apuntan hacia la posibilidad que pueda de hecho ser un evento fisiológico⁽¹⁴²⁾.

El exceso de radicales libres produce daños en las macromoléculas biológicas, siendo especialmente vulnerables los ácidos grasos poliinsaturados mediante mecanismos de peroxidación lipídica, dañando la función de las membranas y provocando la muerte celular^(214,215). Teniendo en cuenta que la mayor concentración de

PUFA se da en el tejido cerebral, así como la menor capacidad antioxidante de todo el organismo, se puede entender la implicación del daño por radicales libres en la patogenia de la hemorragia intraventricular del pretérmino ^(147,148).

Ya ha sido mencionada anteriormente la mayor resistencia del recién nacido al daño oxidativo frente al individuo adulto. Este hecho ha sido demostrado inicialmente en distintas especies animales ⁽²¹⁶⁾, constatándose como, en ratas y conejos, de tres a cinco días antes del parto se producen elevaciones de la concentración de antioxidantes enzimáticos, como la SOD y la catalasa. En el prematuro esta “prevención adaptativa” teóricamente no tendría lugar, lo que, sumado a los factores descritos en párrafos anteriores, determinaría el mayor daño debido a los radicales libres. Buhimschi et al ⁽²¹⁷⁾ valoraron la reserva antioxidante no enzimática, cuantificada mediante el contenido de glutathione, tanto en madres como en cordón umbilical de recién nacidos a término y pretérmino, contrastando la presencia de trabajo de parto vs cesárea y la edad gestacional como factores que pudieran influir sobre la reserva antioxidante fetal perinatal. Obtuvieron un contenido de glutathione superior en recién nacidos que en las madres, con independencia del tipo de parto, así como en recién nacidos a término con respecto a los pretérmino.

El delicado equilibrio existente entre la producción de radicales libres y los sistemas antioxidantes encargados de su eliminación puede verse alterado por multitud de factores, como la hipoxia, la sepsis neonatal etc ^(22, 99, 100, 218), e incluso determinadas actuaciones terapéuticas pueden aumentar el grado de estrés oxidativo. Así se ha determinado en el artículo publicado por Gathwala y Sharma ⁽²¹⁹⁾, en el que se demuestra cómo un elemento de uso tan extendido y necesario como la fototerapia de luz azul puede incrementar el grado de estrés oxidativo (cuantificado en este caso

mediante el nivel de TBARS) en recién nacidos pretérminos. No obstante, cabe señalar que los estudios realizados en humanos son, comparativamente, menos numerosos que los procedentes de la experimentación animal. En relación a los realizados en animales. Algunos de los más relevantes han sido desarrollados y publicados recientemente por nuestro grupo de investigación. Con ellos, y con lo publicado por otros autores, discutiremos a continuación los datos más relevantes referidos tanto a los datos obtenidos con el material del presente estudio como a lo publicado hasta el momento en dichos artículos, en relación al grado de estrés oxidativo en función de la edad gestacional cuantificado mediante el nivel de H₂O₂ de membrana eritrocitaria, y a la actividad antioxidante enzimática eritrocitaria (catalasa, SOD, GPX).

Hidroperóxidos de membrana eritrocitaria

La relación entre la edad gestacional y el grado de hidropoxidación ha sido referida en algunos artículos, como los publicados por Ochoa et al ⁽¹³⁷⁾, Huertas et al ⁽²²⁰⁾ y Buonocuore et al ⁽¹⁴⁷⁾. En los dos primeros se compararon un grupo control de recién nacidos a término sanos frente a un segundo grupo de recién nacidos prematuros, apreciándose unas cifras de H₂O₂ superiores en los pretérminos frente a los recién nacidos a término sanos, tanto al nacimiento como a las 3 y 72 horas de vida. Al analizar la evolución en función del tiempo en cada grupo por separado las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas. Buonocuore comparó dos grupos de pretérminos, uno compuesto por prematuros sanos y el segundo por prematuros afectados de problemas relacionados con la hipoxia. En dicha experiencia el grado de hidropoxidación, determinado en cordón y a los siete días de vida fue mayor en RNPT con hipoxia.

En nuestro estudio, el grado de hidropoxidación eritrocitaria fue significativamente superior en los dos grupos estudiados de RNPT frente al grupo control de recién nacidos a término sanos tanto en cordón como a las tres horas de vida ($p < 0,05$), lo que coincide con las experiencias científicas realizadas y publicadas hasta la fecha. Sin embargo, los estudios efectuados hasta el momento se basan fundamentalmente en prematuros de edad gestacional superior a las 30 semanas; concretamente el grupo de pretérminos del estudio de Ochoa et al ⁽¹³⁷⁾ se componía de 10 pacientes, con edades gestacionales comprendidas entre 32,9 y 35,7 (media:33,1s), por lo que las edades gestacionales de algunos de los pacientes incluidos en nuestra experiencia de estudio permite una mayor precisión a la hora de valorar este aspecto. Así, se procedió a la división de los RNPT en dos grupos en función de su edad gestacional un primer grupo compuesto por RNPT con edades gestacionales comprendidas entre 25 y 30 semanas (inclusive), y un segundo grupo compuesto por neonatos pretérmino de edad gestacional entre 31 y 37 semanas. El nivel de hidropoxidación en ambos grupos siguió un descenso peculiar, desde unos elevados niveles iniciales, prácticamente en paralelo, reflejando una respuesta adaptativa y evolutiva similar; sin embargo, fue llamativo el hallazgo de unas mayores cifras medias de H_2O_2 en el grupo de neonatos de entre 31 y 37 semanas en cordón, a las 3 horas de vida y a los 7 días, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre sí, quizá por la gran variabilidad de las cifras obtenidas, lo que motivó una elevada desviación estándar. Las razones de estos hallazgos pueden ser múltiples, como una posible mayor protección a menores edades gestacionales conferida por los sistemas antioxidantes maternos (aspecto éste no bien estudiado hasta el momento), o bien por la patología concomitante de los recién nacidos incluidos en el estudio. En cualquier caso,

este hallazgo merece sin duda una mayor profundización en sucesivos estudios, para una mejor comprensión de la respuesta oxidativa en función de la edad gestacional del recién nacido. Estamos convencidos de que en los próximos años la mejor interpretación de gran cantidad de problemas que afectan al cerebro del recién nacido pretérmino encontrarán una explicación más satisfactoria con el conocimiento de estos mecanismos y seguramente se podrán aplicar técnicas y procedimientos para prevenir las importantes secuelas a corto, medio y largo plazo del recién nacido pretérmino.

Sistemas antioxidantes enzimáticos

En referencia a la interrelación entre la edad gestacional y los principales sistemas enzimáticos encargados de eliminar el exceso de radicales libres, sí abundan más en la literatura científica los artículos y trabajos relacionados con el tema. La mayoría de ellos coinciden en atribuir a los recién nacidos prematuros una menor capacidad antioxidante tanto en los mecanismos no enzimáticos como en los enzimáticos ^(23,100,217), lo que contribuiría a explicar el mayor grado de estrés oxidativo de estos pacientes. Palomino ⁽²¹²⁾ desarrolla este concepto, y concluye que los eritrocitos de los recién nacidos presentan una menor actividad antioxidante, lo que se acentúa en el grupo de prematuros que estudia, tanto para mecanismos enzimáticos (sobre todo la actividad SOD) como no enzimáticos (fundamentalmente el déficit en el contenido de α -tocoferol). De nuevo haciendo referencia al excelente trabajo de Georgeson et al ⁽²³⁾, en sangre de cordón se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la actividad catalasa, SOD y Cu/Zn SOD entre prematuros y recién nacidos a término a favor de estos últimos. En otros tejidos se han hallado también diferencias. Bazowska ⁽²¹⁸⁾, analizando tejido pulmonar obtenido de fetos y neonatos muertos por SDR y/o

cardiopatías congénitas, observó cómo la actividad catalasa, SOD y GPX aumentaban conforme lo hacía la edad gestacional.

Otros trabajos, sin embargo, difieren o matizan lo referido anteriormente. Ripalda ⁽⁹⁸⁾ analizó diversos parámetros de defensa antioxidante en muestras de sangre de 65 neonatos con un peso al nacimiento comprendido entre 520 y 4210 gramos, comparándolos a su vez con muestras de adultos sanos. En este trabajo no se hallaron cambios significativos en la actividad SOD eritrocitaria con el aumento de edad gestacional, aunque sí se hallaron diferencias significativas conforme aumentaba la edad gestacional en la actividad catalasa y GPX eritrocitaria, así como en los niveles plasmáticos de vitamina E, siendo de hecho la actividad catalasa eritrocitaria al nacimiento en neonatos a términos similar a la obtenida en el grupo de adultos sanos. En función de la muestra estudiada, se sugiere que la estimulación para el proceso de maduración de los sistemas antioxidantes enzimáticos comenzaría entre la semana 28 y 31. Zima et al ⁽²²¹⁾ estudiaron la ontogenia de la SOD y GPX en muestras hemáticas fetales, comparándolas con la actividad de voluntarios donantes sanos. La actividad SOD a las 17 semanas de gestación fue similar a la del grupo control, en tanto que la actividad GPX entre la semana 17-25 fue significativamente inferior a la del nacimiento y a la del grupo de adultos sanos. Concluyen que a nivel eritrocitario, la madurez en la actividad SOD se alcanza antes de las 17 semanas de gestación, en tanto de la GPX entre la semana 26 y 35.

En nuestra experiencia, los resultados del análisis comparativo entre el grupo control compuesto de RNT sanos y el comprendido de recién nacidos pretérmino globalmente considerado ofreció diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo control en la actividad catalasa y SOD tanto en cordón, como a las 3 horas de

vida, lo que sin duda concuerda con la idea de una menor capacidad antioxidante en el recién nacido prematuro. Sin embargo, la actividad GPX ofreció una respuesta divergente, siendo de hecho sus valores medios superiores en el grupo de recién nacidos prematuros (diferencia estadísticamente significativa en la determinación efectuada en cordón). En cordón los resultados obtenidos estarían en consonancia con los datos de Ochoa et al ⁽¹³⁷⁾ en cuanto a una superior actividad SOD en RNT, en tanto que en dicho estudio las cifras de actividad GPX y catalasa no ofrecieron resultados estadísticamente significativos. La explicación de la superior actividad GPX en cordón (significativa) y a las 3 horas (no significativa) puede radicar en los diversos estadios evolutivos en cuanto a la ontogenia y maduración de la actividad enzimática, ya referidas anteriormente en el artículo de Zima et al ⁽²²¹⁾, que coincide en obtener unos niveles de actividad GPX máximos entre las semanas 26 a 35, y superiores al momento del nacimiento.

En cuanto a las posibles diferencias en el grupo de pretérminos en función de la diferente edad gestacional, al efectuar el análisis comparativo entre el grupo de mayor prematuridad (edad gestacional 25-30 semanas) y el de menor grado de inmadurez (31-37 semanas) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque sí se pudo comprobar cómo a los 7 días de vida los valores medios tanto de la actividad catalasa, como de la SOD y GPX eran superiores en el grupo de edad gestacional comprendida entre la 31 y 37 semanas. Este hecho podría ser el resultado de una mayor capacidad de respuesta en el tiempo en cuanto a la actividad enzimática antioxidante conforme avanza la edad gestacional, y por tanto la madurez orgánica y funcional del nuevo ser, lo que podría facilitar una mayor comprensión de la compleja interrelación entre estrés oxidativo y los mecanismos antioxidantes en el recién nacido prematuro, por encima de la mayoría de los estudios publicados a este respecto,

centrados sobre todo en los valores obtenidos en sangre de cordón o al nacimiento, y que, por consiguiente, ofrecen una visión más “estática” sobre lo que verdaderamente puede acontecer en el recién nacido. Sin duda, de nuevo en este caso serán necesarios nuevos estudios que ayuden a aportar un mayor nivel de conocimiento a partir de lo ya referido.

Aunque no se trata de un sistema enzimático, Muñoz et al ⁽²²²⁾ refirieron en su día que los niveles circulantes de melatonina en cordón umbilical son significativamente inferiores en RNPT que en RNT, idea que no precisa de una ontogenia o desarrollo específico, y en consecuencia no guarda un paralelismo lógico con los resultados encontrados en este trabajo en relación a la actividad de la catalasa y la SOD.

2.2 Peso al nacimiento

Aunque se trata de un dato directamente relacionado con la edad gestacional, adquiere suficiente relevancia clínica como para ser considerado un elemento diferenciado de estudio al que se sumaría el análisis de los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional. Cabe señalar, llegados a este punto, pese al número de artículos publicados al respecto, la escasez de datos disponibles hasta la fecha que clarifiquen fehacientemente la relación entre el peso al nacimiento y el nivel de radicales libres o actividad antioxidante, siendo aún más escasos los trabajos referidos a recién nacidos cuyo peso al nacimiento se sitúe por debajo de los 1500 gramos, punto de corte a partir del cual se denomina al neonato recién nacido de muy bajo peso. Oshiro et al ⁽²²³⁾, estudiaron a 13 recién nacidos sanos de bajo peso al nacimiento (1520+/-293 gramos), sin patologías crónicas concomitantes, para averiguar la relación entre la actividad antioxidante enzimática y determinados elementos-traza en el período

neonatal precoz, llegando a la conclusión de que el déficit de selenio (y su no suplementación en los lactados por fórmula) se relacionaba en este tipo de pacientes con un descenso en la actividad GPX eritrocitaria, sin modificaciones significativas en la actividad catalasa y SOD. Weinberg et al ⁽¹⁴⁵⁾ desarrollaron una línea de investigación en aras a determinar si la colestasis inducida por la nutrición parenteral total (NPT) en RNPT se asociaba a un incremento del estrés oxidativo, medido en base a los niveles de TBARS. En este sentido sus hallazgos sugieren una relación entre el daño hepatocelular y el aumento de estrés oxidativo, pero no una correlación entre éste y el grado de colestasis hepática. Ripalda et al ⁽⁹⁸⁾ en su trabajo ya mencionado anteriormente, encuentran una correlación altamente significativa entre el aumento de edad gestacional y peso al nacimiento y los niveles de actividad catalasa y GPX eritrocitarias, en tanto que la actividad SOD no mostraba diferencias estadísticamente significativas con el aumento de peso al nacimiento. Por ello, la presencia en nuestro estudio de un número apreciable de muestras de pacientes de peso inferior a esta cifra (e incluso inferior a 1000 gramos, es decir, pretérminos de muy muy bajo peso) ⁽²²⁴⁾ añade un mayor interés a esta exposición.

En nuestro estudio, de manera semejante a lo ya expuesto en otros ítems (v.g. edad gestacional), se procede con la siguiente sistemática: inicialmente se comparan los datos de cordón y a las 3 horas de vida referentes tanto al grado de hidroxidación eritrocitaria como a la actividad antioxidante enzimática eritrocitaria, en recién nacidos sanos de peso igual o superior a 2500 gramos, y en pacientes de peso inferior a dicha cifra, subclasificando a su vez a este grupo en grupo A (<1500 gramos) y B (1500-2499 gramos). En un segundo momento se compara la evolución de las cifras de los

elementos referidos anteriormente entre los grupos A y B en cordón, y a las 3h, 72h y 7 días de vida extrauterina.

A continuación se comentarán los resultados más relevantes obtenidos tras el análisis de las cifras de hidropéroxidos de membrana eritrocitaria y la actividad catalasa, SOD y GPX eritrocitarias.

Hidropéroxidos de membrana eritrocitaria

En el grupo control, compuesto por recién nacidos sanos sin patología previa o concomitante, los niveles de hidroperoxidación eritrocitaria fueron medidos en cordón y a las 3 horas de vida extrauterina. Se detectaron unos niveles medios en cordón superiores a los obtenidos a las 3 horas, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Probablemente, este hecho refleja el descenso adecuado del nivel de estrés oxidativo tras el parto, por la puesta en marcha de los mecanismos adaptativos presentes en un organismo maduro y preparado para la eliminación del exceso de especies reactivas del oxígeno producidas por el nacimiento.

Al comparar los niveles medios de hidropéroxidos de membrana eritrocitaria en cordón entre el grupo control, el grupo A (<1500 gramos) y el grupo B (>1500gramos), se pudo comprobar un menor nivel de H_2O_2 en el grupo control, frente a los grupos A y B, diferencia que fue estadísticamente significativa entre el grupo control y el de peso >1500 gramos ($p < 0,001$) y entre el grupo A y el B ($p < 0,05$). Esta tendencia, al analizar los datos a las 3 horas de vida, se confirma, por cuanto que también las cifras de H_2O_2 de membrana eritrocitaria son menores en el grupo control que en los grupos A y B, diferencias estadísticamente significativas, aunque en este caso, entre <1500 gramos y >1500 gramos el estudio comparativo no ofreció diferencias significativas. Cabe señalar

dos observaciones con respecto a este análisis: la primera, previsible, es el menor nivel de hidroperóxidos de membrana, y por tanto, de estrés oxidativo, en recién nacidos de >2500 gramos, de peso adecuado a la edad gestacional, frente a los recién nacidos de bajo peso al nacer, con independencia de su edad gestacional, según definición de la OMS⁽²²⁵⁾. El segundo, y relevante aspecto es el menor nivel medio de H₂O₂ en el grupo de recién nacidos de muy bajo peso frente al de recién nacidos de bajo peso moderado, con diferencias estadísticamente significativas entre sí. Este hecho puede dar lugar a diversas interpretaciones: a) Un mayor grado de protección antioxidante materna en estos niños; b) Un mayor grado de estrés oxidativo materno, por diversas causas, en el grupo de los >1500 gramos; c) La presencia de patologías concomitantes, el tipo de parto y de reanimación, etc, pudieran ser factores de confusión en esta comparación, ya que no hay que olvidar que, por ejemplo, las cifras medias de Apgar 1/5 en el grupo A fueron superiores a las del grupo B. La falta de estudios realizados en recién nacidos de <1500 gramos al nacimiento, sobre todo acerca de los niveles de hidroperoxidación sugieren sin duda la necesidad de una mayor profundización con nuevos trabajos que pudieran confirmar o matizar este hecho.

Posteriormente se procedió a valorar la evolución que los niveles de H₂O₂ experimentaron en el tiempo en los recién nacidos de los grupos A (<1500 gramos) y B (>1500 gramos), en las determinaciones base de este estudio, es decir, cordón, 3 horas de vida, 72 horas y 7 días. Tanto en el grupo de <1500 gramos como en recién nacidos de 1500 a 2500 gramos, las cifras medias de hidroperóxidos de membrana eritrocitaria experimentaron un descenso progresivo y sostenido entre los valores obtenidos en cordón y los determinados a la semana de vida extrauterina. Al realizar un ANOVA con estos datos, en ambos grupos de obtuvieron diferencias estadísticamente significativas

entre los valores de cordón y los medidos a los 7 días ($p < 0,05$). Al comparar la evolución entre ambos grupos, puede observarse cómo los niveles de H_2O_2 en el grupo B (>1500 gramos al nacimiento) en las cuatro determinaciones realizadas en el estudio fueron mayores que en los RN con peso <1500 gramos reflejando un mayor grado de estrés oxidativo en dicho grupo. Esta diferencia, de hecho, fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en las determinaciones efectuadas a las 72 horas y a los 7 días de vida. La evolución en cuanto al descenso de los niveles de hidroperóxidos de membrana fue semejante a lo largo de los 7 primeros días de vida.

En general, la evolución de los niveles de hidroperóxidos de membrana eritrocitaria es, en cuanto a la comparación entre las cifras de H_2O_2 entre recién nacidos a término y pretérmino, coincidente con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en un trabajo desarrollado anteriormente y ya mencionado en otros apartados, recientemente publicado ^(137,212). En ambos casos, las cifras medias de hidroperóxidos de membrana fueron inferiores en los recién nacidos a término sanos frente a los recién nacidos prematuros. En la investigación desarrollada por Palomino ⁽²¹²⁾, el grupo de recién nacidos de bajo peso al nacimiento estaba compuesto por 10 pacientes cuyo peso al nacimiento oscilaba entre los 1520 y los 2400 gramos, y las diferencias entre éstos y el grupo de recién nacidos de peso superior a los 2500 gramos fue estadísticamente significativa en las tres determinaciones efectuadas, es decir, cordón, a las 3 horas y a las 72 horas. El citado grupo de recién nacidos de bajo peso es análogo a nuestro grupo B (peso al nacer entre 1500 y 2500 gramos), siendo las diferencias halladas entre el grupo B y el control igualmente significativas, en cordón y a las 3 horas de vida. En cambio, y como ya se ha referido anteriormente, el grado de estrés oxidativo reflejado mediante los niveles de H_2O_2 de membrana eritrocitaria en

nuestro grupo de recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) ofreció cifras mayores que en el grupo control tanto en cordón como a las 3 horas, pero con diferencias que sólo fueron significativas en la determinación de cordón, y con menores niveles medios que en el grupo B.

Sistemas antioxidantes enzimáticos

El análisis de la actividad enzimática catalasa, SOD y GPX en el grupo control, entre los valores de cordón y a las 3 horas de vida arrojó unos valores medios discretamente superiores en cordón de catalasa y SOD, en tanto que el valor de la (t) de Student de la actividad SOD sí ofreció diferencias estadísticamente significativas a favor de la actividad enzimática de cordón.

En cuanto al estudio de las posibles diferencias entre los tres grupos de neonatos en cordón y a las 3 horas de vida extrauterina, se detecta un mayor nivel medio de actividad catalasa en el grupo de recién nacidos de peso adecuado frente a los recién nacidos de bajo peso, con diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre el grupo control y el grupo de recién nacidos de peso al nacer 1500-2499 gramos. A su vez, encontramos diferencias entre los niveles de actividad enzimática catalasa entre los dos grupos de recién nacidos de bajo peso, a favor del grupo A (<1500 gramos).

Una lectura francamente semejante y paralela presentaron los datos de actividad SOD. En análisis de la actividad GPX, en cordón los niveles medios en el grupo de <1500 gramos fueron superiores al resto, con diferencia estadísticamente significativa entre aquel grupo y el de <1500 gramos. En cuanto a la actividad a las 3 horas de vida, aunque los resultados no ofrecieran diferencias significativas, sí se pudo apreciar, al igual que en cordón, un mayor nivel medio de actividad catalasa y SOD en el grupo

control, y de actividad GPX eritrocitaria en el grupo A (<1500 gramos al nacimiento). El menor nivel al nacimiento, en prematuros y recién nacidos de bajo peso en general, de enzimas como la SOD a nivel eritrocitario ha sido ya descrito por autores como Phylactos et al, en su artículo publicado en 1995 ⁽²²⁶⁾.

Cabe ofrecer una perspectiva, llegados a este punto, integradora de los datos ofrecidos hasta el momento, por cuanto que ya en el apartado anterior comentábamos el menor nivel de hidroxidación en el grupo de recién nacidos de muy bajo peso al nacer frente al grupo de recién nacidos de bajo peso moderado. En este sentido, los datos que indican una mayor actividad enzimática en los recién nacidos de menor peso vienen a subrayar la verosimilitud del planteamiento de una mayor capacidad de defensa antioxidante en los recién nacidos de muy bajo peso, al menos en cordón y en los primeros momentos de vida extrauterina, que se traduciría en un menor nivel de estrés oxidativo, en concreto y en este caso de radicales hidroxidados. El análisis de la evolución durante los primeros 7 días de vida de la actividad antioxidante enzimática ofreció una lectura diversa: en tanto que los niveles de catalasa y GPX siguieron una evolución paralela tanto en el grupo A como en el B, en general con unas menores cifras medias en el grupo de recién nacidos de peso >1500 gramos (con diferencias que no alcanzan el nivel de significación estadística), la actividad SOD sí experimentó un cambio evolutivo significativo, pasando de unos niveles inferiores ($p < 0,05$) en el grupo B, con respecto al A, a un aumento progresivo en ambos grupos, pero más acentuado en el grupo de recién nacidos de peso al nacimiento entre 1500-2499 gramos con $p < 0,01$ a los 7 días de vida.

Los resultados publicados por Ochoa et al ⁽¹³⁷⁾ sobre la evolución de las enzimas antioxidantes refieren un mayor nivel de actividad en cordón, con posterior descenso en

las tres enzimas (más acentuado en la actividad catalasa) en las determinaciones realizadas a las 3 horas y a las 72 horas de vida, tanto en el grupo de recién nacidos a término como en el grupo de prematuros. En nuestro estudio la evolución de la actividad catalasa fue semejante, sin oscilaciones significativas, en tanto que sí existe una marcada tendencia al alza en los niveles de actividad SOD en ambos grupos de recién nacidos de bajo peso a lo largo de su primera semana de vida.

2.3 Tipo de parto

En los últimos años se ha producido un progresivo aumento del porcentaje de recién nacidos por cesárea en nuestro medio. Las razones son múltiples, y entre ellas destacan: el mayor número de partos prematuros, el aumento de las medidas de control de bienestar fetal, la mejora de los materiales, técnicas y recursos humanos empleados en cirugía obstétrica (con la consiguiente disminución de las tasas de morbimortalidad en la madre y el recién nacido), aspectos médico-legales, etc. Se hace, pues necesario un análisis de la repercusión que sobre el estrés oxidativo pueda tener el parto por cesárea en los recién nacidos, así como el efecto que otros elementos empleados en la intervención puedan tener sobre el feto, tal y como recoge Littleford ⁽²²⁷⁾ en su revisión acerca de los efectos que la anestesia, la analgesia o la suplementación de oxígeno a la madre tiene sobre el recién nacido.

Son escasos los artículos publicados a este respecto, centrados fundamentalmente en la capacidad antioxidante del recién nacido en función del tipo de parto. En este sentido, los datos obtenidos en nuestro estudio reflejan un nivel de actividad catalasa en cordón y a las 3 horas de vida inferior en recién nacidos mediante parto por cesárea, lo que coincide con lo publicado por autores como Georgeson et al ⁽²³⁾

en muestras de cordón. Dicho estudio también muestra una menor actividad GPX, sin diferencias estadísticamente significativas en la determinación de la actividad Cu/Zn-SOD en cordón. En el presente estudio, en cambio, los niveles de GPX y SOD no experimentaron diferencias significativas, a excepción, paradójicamente, de una mayor actividad SOD en recién nacidos mediante cesárea a las 3 horas, dato que quizá obedezca en realidad a la gran variabilidad en las cifras obtenidas. Es interesante el análisis de Buhimschi et al ⁽²¹⁷⁾, ya referido anteriormente, en cuanto al hallazgo de mecanismos compensatorios en la capacidad antioxidante no enzimática en hematíes de cordón, que conllevan a un mayor nivel de glutatión en aquellos recién nacidos a término mediante parto eutócico, lo que les protegería frente a la relativa hiperoxia que experimentan los recién nacidos al nacimiento, frente a los nacidos mediante cesárea y/o los prematuros.

De forma paralela, en nuestro estudio se determinó el nivel de estrés oxidativo cuantificado por las cifras de hidropéroxidos de membrana eritrocitaria para valorar la posible existencia de diferencias en función del tipo de parto en recién nacidos, aspecto obviado en la inmensa mayoría de estudios publicados hasta la fecha, a excepción de algunos trabajos, como el publicado por Rogers et al en 1998 ⁽²²⁸⁾, en el que se compararon dos grupos de recién nacidos a término, uno compuesto por RNT procedentes obtenidos mediante cesárea electiva y un segundo grupo compuesto de neonatos nacidos por vía vaginal, midiendo en sangre de cordón parámetros de peroxidación lipídica, concretamente hidropéroxidos y malonilaldehído. Los resultados obtenidos fueron francamente llamativos, por cuanto que se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ambos parámetros, a costa de un mayor grado de lipoperoxidación en los recién nacidos mediante parto eutócico.

En este sentido, nuestros resultados fueron diferentes a lo referido anteriormente: se comprobó, en sangre de cordón unos niveles de H₂O₂ significativamente inferiores en el grupo de neonatos nacidos mediante parto eutócico, frente al grupo de los nacidos por cesárea. Sin duda, las cesáreas incluidas en nuestro trabajo han sido indicadas por causas muy diferentes a las referidas por Rogers ⁽²²⁸⁾. Sin embargo, en las determinaciones posteriores los niveles prácticamente se igualan entre sí, experimentando un descenso progresivo coincidente. Estos datos confirmarían sin duda un mayor grado de estrés oxidativo inicial en los partos por cesárea, algo que por otra parte puede sin más ser explicado simplemente por el estrés que conlleva un proceso quirúrgico, que sin embargo con posterioridad sería bien “compensado” por el neonato, mediante los diversos sistemas antioxidantes presentes en su medio interno. No olvidemos que actualmente debe contemplarse como un factor importante el concepto de estrés quirúrgico, que representa un conjunto de noxas (miedo materno, indicación de la cesárea, herida quirúrgica, efecto de fármacos, etc) que se traducen finalmente en una doble respuesta; por una parte una respuesta neurológica, que modificará las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y modificaciones hemodinámicas consiguientes), y por otra parte una respuesta hormonal, que va a tener como consecuencia final un hipermetabolismo con claras modificaciones sobre la obtención de energía.

2.4 Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida

Es de todos bien conocido y universalmente utilizado el test de Apgar para valorar la condición clínica inicial del neonato, en función de diferentes parámetros clínicos (Tabla CLXVII). Este sistema de valoración fue descrito originariamente por la

anestesiista Virginia Apgar, en 1953. Más de cincuenta años después se sigue empleando sin apenas modificaciones como útil herramienta de valoración clínica inicial en el recién nacido. Valores bajos en la puntuación de Apgar se utilizan como elementos definitorios por la American Academy of Pediatrics y el American College of Obstetricians and Gynecologists para el diagnóstico de asfixia perinatal ⁽²²⁹⁾, pudiendo también presentar valores bajos en otras patologías como la sepsis neonatal, la prematuridad, depresión farmacológica, y un largo etcétera ⁽²³⁰⁾.

Al realizar una búsqueda mediante Medline y Embase de trabajos de investigación publicados que relacionen *directamente* el grado de estrés oxidativo con el puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida, aparecen escasos artículos publicados al respecto, valorando sólo de manera indirecta el Apgar en función de otros datos, como la prematuridad, la hipoxia, acidosis fetal ^(99,100,137,231), o el nivel de estrés oxidativo materno ⁽²³³⁾, salvo algunos artículos, como el publicado por Parmigiani et al ⁽¹⁴⁾, en el que se analiza el nivel de especies reactivas del oxígeno en 80 neonatos nacidos a término sin patología aparente. Sin embargo, este criterio de selección imposibilita el análisis de la repercusión real que puntajes de Apgar bajos pudieran tener sobre el grado de estrés oxidativo del neonato, ya que todos los niños incluidos en el estudio presentaron puntuaciones de Apgar medias al minuto de 9 (7-10) y a los 5 minutos de 10 (9-10). En el trabajo publicado por Rogers et al ⁽²³¹⁾, los niveles séricos de antioxidantes en cordón en prematuros de menos de 32 semanas de EG no se correlacionaron con los puntajes de Apgar al nacimiento.

Tabla CLXVII. Score de Apgar.

Signo	0	1	2
<i>Color (Appearance)</i>	Azul o pálido	Cianosis de extremidades	Totalmente rosado
<i>Frecuencia cardíaca (Pulse)</i>	Ausente	Lenta (<100 lpm)	Normal (>100 lpm)
<i>Irritabilidad refleja (Grimace)</i>	Sin respuesta	Gestos	Tos o estornudos
<i>Actividad o tono muscular (Activity)</i>	Flácido	Cierta flexión	Movimientos activos
<i>Respiración (Respiration)</i>	Ausente	Irregular y lenta	Buena, llanto

En nuestro estudio, al realizar el análisis comparativo tanto del nivel de hidroperóxidos de membrana como de las actividades enzimáticas catalasa, SOD y GPX, y establecer como elemento comparativo la puntuación obtenida mediante el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, consideramos preferible el análisis mediante la (t) de Student para datos independientes, en los distintos momentos del estudio (cordón, 3 horas de vida, 72 horas, y 7 días), agrupando a los recién nacidos enfermos (grupos A y B) en dos grupos: Apgar 0-5 y Apgar 6-10 (tanto al minuto como a los 5 minutos de vida). De esta manera conseguimos una (**n**) muestral en cada grupo suficiente y equiparable entre sí. Los datos más interesantes sobre estrés oxidativo y relación con el puntaje de Apgar 1/5 en nuestro estudio fueron los que a continuación se detallan:

Hidroperóxidos de membrana eritrocitaria

El nivel medio de hidroperoxidación fue mayor en recién nacidos con Apgar 1 y 5 entre 0-5 que en aquellos niños que obtuvieron puntajes de Apgar mayores. Estas

diferencias entre grupos fueron más significativas a la hora de valorar el Apgar 5, ya que de hecho se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la determinación efectuada a las 72 horas de vida. Si no se obtuvieron otras diferencias fue debido fundamentalmente a la gran variabilidad de datos, lo que influyó sobre la desviación estándar. Parece lógico pensar que una puntuación baja de Apgar a los cinco minutos de vida influya de manera más decisiva sobre el grado de estrés oxidativo que una baja cifra al minuto de vida, ya que refleja un deterioro clínico más sostenido, en unos momentos tan determinantes para el neonato.

Al comparar las cifras de hidroperóxidos de membrana eritrocitaria en recién nacidos sanos (grupo control), cuyo Apgar 1/5 es de 9/10, y aquellos RNPT que presentaron un menor puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida (inferior o igual a 5) en cordón y las 3 horas de vida, se obtuvieron diferencias apreciables entre ambos grupos, evidenciándose un mayor nivel de estrés oxidativo en RNPT cuyo Apgar 1/5 se situó entre 0 y 5, frente al grupo control de RNT sanos de Apgar 9 o 10. Estos datos permiten deducir la posibilidad de un efecto sinérgico entre dos noxas que afectan al neonato pretérmino: de un lado su propia inmadurez orgánica y funcional, y de otro las distintas circunstancias que pueden motivar un deterioro clínico en el período perinatal, reflejado en un bajo score de Apgar. Los datos obtenidos concuerdan con lo obtenido por Buonocuore et al ⁽¹⁴²⁾, cuyo grupo de recién nacidos pretérmino con Apgar a los 5 minutos de vida < 5 también presentó mayores niveles de hidroperóxidos plasmáticos, en este caso en cordón y a los 7 días de vida. El hallazgo en dicho trabajo de un mayor nivel de estrés oxidativo en RNPT no afectados de patología hipóxica, ya citado anteriormente, que en RNT sanos, concuerda a su vez con nuestros datos al comparar el grupo control, con RNPT de Apgar 6-10.

Sistemas antioxidantes enzimáticos

La actividad catalasa en el grupo de recién nacidos con un Apgar 6-10 en líneas generales presentó unos niveles medios superiores a la de los niños cuyo Apgar fue menor (0-5). De hecho en la determinación efectuada a los 7 días de vida se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) a favor del grupo de mayor Apgar en el primer minuto de vida. Esta diferencia se acentuó más a la hora de valorar el Apgar a los 5 minutos, aunque las diferencias no alcanzaran significación estadística, debido a la gran variabilidad en el rango de datos obtenidos.

La actividad SOD no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados; no obstante, los valores medios en el Apgar 1 en los cuatro momentos del estudio fueron superiores en el grupo de mayor puntuación, en tanto que en el Apgar a los 5 minutos la respuesta fue distinta.

La actividad GPX sí se vio influenciada de manera más clara por los valores de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida. Así, todos los valores medios, tanto en Apgar 1 como en Apgar 5, fueron superiores en el grupo con mayores puntuaciones (6-10) que en el grupo con Apgar 0-5. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a los 7 días de vida ($p < 0,05$) al considerar el Apgar 1, y en cordón y a las 3 horas de vida ($p < 0,05$) en el Apgar 5.

Cabe deducir, pues, que al igual que en el nivel de hidroxidación, el estado clínico inicial del neonato enfermo, reflejado por la puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida puede influir en el nivel y actividad de los sistemas antioxidantes, en este caso los enzimáticos, con una repercusión negativa en aquellos niños cuyo Apgar se sitúa en valores más bajos, y que por tanto reflejan un estado clínico sensiblemente peor, con respecto a los pacientes cuyo Apgar se mantiene en

unas cifras aceptables, en los que no repercute, por tanto, sobre la actividad enzimática antioxidante. Dicha hipótesis puede verse corroborada al realizar el análisis comparativo entre la actividad antioxidante enzimática en el grupo control (RNT cuyo score de Apgar fue 9 ó 10 tanto al minuto como a los 5 minutos) frente a los RNPT de Apgar inferior (0-5). En dicho análisis, la actividad catalasa y SOD fue superior en el grupo control, aunque la actividad GPX no ofreció diferencias significativas.

2.5 Otros elementos: pH, oxigenoterapia

En diversos trabajos de investigación ha sido claramente demostrada la relación entre el daño producido por la hiperoxia motivada por la terapia con oxígeno en sus diversas modalidades y el mayor nivel de estrés oxidativo, así como su relación con determinadas patologías características del período neonatal, y sobre todo de la prematuridad, como la fibroplasia retrolental ^(15,17,151). De hecho estamos asistiendo en la actualidad a un cambio en el concepto de reanimación en el período neonatal, que promueve el empleo de aire ambiente en sustitución de oxígeno al 100%. Sin embargo, en nuestro estudio no se pudieron constatar modificaciones apreciables desde un punto de vista estadístico ni en el nivel de hidropoxidación ni en la actividad enzimática eritrocitaria en función de la aplicación o no de oxígeno en sus diversas modalidades.

A su vez, los niveles de pH como parámetro de clasificación no permitieron, en el grupo de RNPT globalmente considerado, la obtención de diferencias en las cifras de H₂O₂ o en la actividad enzimática. En este sentido, este aspecto coincide con lo publicado por Rogers et al ⁽²³²⁾, cuya investigación no encuentra correlación entre los niveles de antioxidantes en cordón y el pH de cordón, en tanto que otros autores, como Buonocuore et al ⁽¹⁴²⁾ sí hallaron elevación del nivel de hidroperóxidos en cordón y a los

siete días de vida en prematuros hipóxicos, cuyo pH umbilical fue menor de 7,15. Sin embargo, el aumento de hidroperóxidos en pretérminos no afectos de hipoxia con curso clínico favorable sugiere que el estrés oxidativo también ocurre en este grupo de pacientes, de forma relativamente independiente, lo que puede guardar concordancia a lo publicado recientemente por Tsukahara et al ⁽²³³⁾, que no encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores urinarios indicativos de estrés oxidativo entre neonatos pretérminos estables clínicamente y RNT sanos, en tanto que sí detectaron niveles estadísticamente diferenciables entre RNPT enfermos y los dos grupos anteriormente referidos.

CAPÍTULO 6.
CONCLUSIONES

En base a las experiencias previas de nuestro grupo de trabajo y fundamentalmente a los resultados obtenidos en la presente investigación se está en disposición de afirmar que:

1- El estudio e interpretación de la fisiopatología perinatal deberá contemplar los problemas derivados del estrés oxidativo como un aspecto esencial para interpretar la patología y en consecuencia el enfoque terapéutico de los múltiples problemas que presenta el neonato con estas situaciones.

2- Como ya ha sido referido con anterioridad en la literatura, con los datos aportados en el presente proyecto podemos concluir que el recién nacido pretérmino presenta un mayor grado de estrés oxidativo en relación al recién nacido a término.

3- Los diferentes grupos de estudio considerados en función del peso (superior e inferior a 1500 gramos) no permiten distinguir, a grandes rasgos, situaciones diferentes, idea que en cierta medida se puede confirmar mediante el análisis del perfil evolutivo de los niveles de estrés oxidativo durante el período neonatal inmediato, el cual sigue un curso paralelo y similar con las mismas variaciones y tendencias en ambos grupos de pretérminos.

4- Considerando los resultados de la experiencia que aportamos, podemos afirmar que la actividad enzimática antioxidante relacionada con el nacimiento a término o pretérmino ofrece un perfil característico que guarda una estrecha e íntima relación con la ontogenia y maduración de los sistemas enzimáticos durante la gestación y el período neonatal inmediato. Sólo de esta manera se puede explicar que la actividad de la catalasa y SOD sea mayor en el RNT, mientras que la GPX ofrezca un nivel de actividad superior en el recién nacido pretérmino.

5- Con respecto al significado de los hidroperóxidos de membrana en los grupos de neonatos objeto del presente estudio, y en función de los datos que se aportan, se puede afirmar que de forma análoga a lo que ya se describió con respecto al grado de estrés, que el RNPT presenta mayor presencia de hidroperóxidos que el recién nacido a término, fenómeno que probablemente se relacione con las causas y consecuencias fisiopatológicas de la prematuridad.

6- Determinados procesos o situaciones inherentes al período perinatal pueden actuar como factores sinérgicos a la propia inmadurez del recién nacido pretérminos como causantes o agravantes de un mayor nivel de estrés oxidativo. Así, elementos como el tipo de parto o el estado clínico en los primeros minutos de vida extrauterina, reflejado en el score de Apgar, pueden modificar sustancialmente tanto el nivel de hidroperoxidación como la actividad antioxidante enzimática.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

- 1- Welty, S.E. Is there a role for antioxidant therapy in bronchopulmonary displasia?.
J. Nutr. 2001;131:947S-950S.
- 2- Kelly, F.J. Free radical disorders of preterm infants. In: Cheeseman, K.H; Slater,
T.F. (eds): Free Radicals in Medicine. Churchill Livingstone, London, 1993;pp
669-678.
- 3- Papp, A.; Nemeth, I.; Karg, E.; Papp, E. Glutathione status in retinopathy of
prematurity. Free. Radic. Biol. Med. 1999;27(7-8):738-743.
- 4- O'Donovan, D.J.; Fernandes, C.J. Free radicals and diseases in premature infants.
Antioxid. Redox. Signal. 2004;6(1):169-176.
- 5- Buhimschi, I.; Weiner C.P. Oxygen free radicals and disorders of pregnancy. Fetal.
Maternal. Med. Rev. 2001;12:273-298.
- 6- Beckman, J.S.; Crow, J.P. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and
peroxynitrite formation. Biochem. Soc. Trans. 1993;21:330-334.
- 7- Rossal, L.P.; Gaytán, J.; Bellver, J. et al. Radicales libres de oxígeno y su relación
con enfermedades específicas del embarazo. Prog. Obstet. Ginecol.
2003;46(3):122-135.
- 8- Molina, A.; Muñoz, A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en
pediatría. En: Muñoz, A; Molina,
A.; Molina, J.A.; Fernández, J.M.; Acuña, D (eds). Melatonina. Realidad actual y
posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá 2002;pp:619-679.
- 9- Sosenko, I.R.S.; Chen, Y.; Price, L.T.; Frank, L. Failure of premature rabbits to
increase lung antioxidant enzyme activities after hyperoxic exposure: antioxidant
enzyme gene expression and pharmacological intervention with endotoxin and
dexamethasone. Pediatr. Res. 1995;37:469-475.

- 10- Keeney S.E.; Cress, S.E.; Brown, S.E.; Bidani, A. The effect of hyperoxic exposure on antioxidant enzyme activities of alveolar type II cells in neonatal and adult rats. *Pediatr. Res.* 1992;31:441-444.
- 11- Frank, L.; Price, L.T.; Whitney, P.L. Possible mechanism for late gestational development of the antioxidant enzymes in the fetal rat lung. *Biol. Neonate.* 1996;70:116-127.
- 12- Keeney, S.E.; Mathews, M.J.; Rassin, D.K. Antioxidant enzyme responses to hyperoxia in preterm and term rats after prenatal dexamethasone administration. *Pediatr. Res.* 1993;33:170-180.
- 13- Guan, P.; Ai, X.M.; Yu, R.T. Study of the mechanism of cultured injury mediated nitric oxide during hypoxia and oxidative stress. *Fa. Yi. Za. Zhi.* 2001;17(2):79-81,85.
- 14- Parmigiani, S.; Payer, C.; Massari, A.; Bussolati, G.; Bevilacqua, G. Normal values of reactive oxygen metabolites on the cord-blood of full-term infants with a colorimetric method. *Acta. Biomed. Ateneo. Parmense.* 2000;71(1-2):59-64.
- 15- Vento, M.; Asensi, M.; Sastre, J.; García, F.; Pallardo, F.V.; Vina J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001; 107(4):642-647.
- 16- Sehgal, A.; Saili, A.; Gupta, R.P.; Bajaj, P. Free oxygen radicals and immune profile in newborns with lung diseases. *J.Trop. Pediatr.* 2000; 46(6):335-337.
- 17- Dennery, P.A. Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid. Redox. Signal.* 2004;6(1):147-153.
- 18- Kamath, U.; Rao, G.; Raghothama, C.; Rai, L.; Rao, P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta. Paediatr.* 1998;87(6):676-679.

- 19- Davis, J.M. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta. Paediatr. Suppl.* 2002;91(437):23-25.
- 20- Yamamoto, T.; Shibata, N.; Muramatsu, F.; Sakayori, N.; Kobayashi, M. Oxidative stress in the human fetal brain: an immunohistochemistry study. *Pediatr. Neurol.* 2002;26(2):116-122.
- 21- Schroder, A.; Herting, E.; Speer, C.P. Superoxide dismutase and catalase activity in trachobronchial secretions after surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome. *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* 1999;203(5):201-206.
- 22- Batra, S.; Kumar, R.; Seema.; Kapoor, A.K.; Ray, G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Ann. Trop. Paediatr.* 2000;20(1):27-33.
- 23- Georgeson, G.D.; Szony, B.J.; Streitman, K.; et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;103(2):136-139.
- 24- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C.; Cross, C.E. Free radical, antioxidants, and human disease: where are we now?. *J. Labo. Clin. Med.* 1992. 119(6):598-620.
- 25- Cheeseman, K.H.; Slater, T.F. An introduction to free radical biochemistry. *British medical Bulletin.* 1993. 49(3):481-493.
- 26- Davies, K.J. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995;61:1-31.
- 27- Coghlan, J.G.; Flitter, W.D.; Holley, A.E. et al. Detection of free radicals and cholesterol hydroperoxides in blood taken from the coronary sinus of man during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Free Radic. Res. Commun.* 1991;14(5-6):409-417.

- 28- Reiter, R.J.; Guerrero, J.M.; García, J.J.; Acuña-Castroviejo, D. Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging. Relation to melatonin. *Biochem. Pharmacol.* 1998;56(10):1265-1272.
- 29- Halliwell, B.; Chirico, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57(S):715S-722S.
- 30- Nevado Jiménez, A. Valoración del papel antioxidante de la melatonina frente a la intoxicación por adriamicina. Estudio a nivel de hepatocito y eritrocito en ratas wistar (tesis doctoral). 2001,; 3-91.
- 31- Molina, A.; Muñoz,A.; Seiquer,I.; Valenzuela,A. Radicales libres: Consideraciones generales. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 243-244.
- 32- Stubbe,J. Ribonucleotide reductase; amazing and confusing. *J.Biol.Chem.* 1990:265:5329-5332.
- 33- Murrell,G.A.C.; Francis,M.J.O.; Bromley,L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen Free radicals. *Biochem. J.* 1990;265:659-665.
- 34- Meier,B.; Radeke,H.; Selle,S.Human fibroblasts release oxygen species in response to treatment with synovial fluids from patient suffering from arthritis. *Free Radic. Res. Commun.* 1990;8:149-160.
- 35- Sevanian,A.; Hochstein,P. Mechanisms and consequence of lipid peroxidation in biological systems. *Ann.Rev.Nutr.*5:365-390.
- 36- Fardy,H.; Silverman. Localización celular y lugar específico de acción de cada antioxidante. *Arch. Dis. Child.* 1995;73:F112-117.

- 37- Molina, A.; Muñoz, A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 626.
- 38- Babior, B.M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 1978;298:659-668.
- 39- Boreis, A.; Cadenas, E. Mitochondrial production of superoxide anions and its relationship to the antimycin-insensitive respiration. *FEBS Lett.* 1975;54:311-314.
- 40- Borevis, A.; Chance, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: General properties and effects of hyperbaric oxygen. *Biochem. J.* 1973;134:707-716.
- 41- Litarru, G. P. Energy and defense. Facts and perspective on coenzyme Q10 in biology and medicine. Casa Editrice Scientifica Internazionali. Roma 1994.
- 42- Aw, T.Y.; Andersson, B.S.; Kennedy, F.G.; Jones, D.P. Intracellular O₂ supple to support mitochondrial generation of hydrogen peroxide: General properties and effects of hyperbaric oxygen. *Biochem. J.* 1996;143:707-716.
- 43- McCord, J.M. Free radical and heart disease. In: Somogy, J.C.; Muller, H.R. Eds. *Nutritional Impact of Food Processing. Bibli. Nutr. Dieta.* 1989; Basel. Karger. 43:327-337.
- 44- Flitter, W.D. Free radical and myocardial reperfusion injury. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):545-555.
- 45- Bracci, R. Calcium Involvement in Free Radical Effects (editorial). *Calcif. Tissue Int.* 1992;51:401-405.

- 46- Roy, R.S.; McCord, J.M. Superoxide and ischaemia: Conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. In: Oxy radicals and their scavenger systems, Vol II. Greenwald and Cohen (eds) 1983;145-153.
- 47- Friedl, H.P.; Smith, D.J.; Till, G.D. Ischaemia reperfusion in humans. Appearance of xanthine oxidase activity. *Am. J. Pathol.* 1990;136:491-495.
- 48- Granger, D.N.; Rutillo, G.; McCord, J.M. *Gastroenterology* 1980;81:282-291.
- 49- Grum, C.M; Ragsdale, R.A.; Ketaj, L.H.; Simon, R.H. Plasma xanthine oxidase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *J. Crit. Care.* 1987;2:22-26.
- 50- Friedl, H.P.; Till, G.O.; Trentz, O.; Ward, P.A. Roles of histamine complement and xhantine oxidase in thterminal injury of skin. *Am. J. Pathol.* 1989;135:491-495.
- 51- Redl, H.; Gasser, H.; Schlag, G.; Marzi, I. Involvement of oxygen radicals in shock related cell injury. *British medical Bulletin* 1993;9(3):556-565.
- 52- Kukreja, R.C.; Konotos, H.A.; Hess, M.L.; Ellis, F.F. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ. Res.* 1986; 59:612-619.
- 53- Duran, N.; Farias Furtado, S.T.; Faljoni-Alario, A.; Campa, A.; Brunet, J.E.; Freer, J. Singlet oxygen generation from the peroxidase-catalyzed aerobic oxidation of an actived CH₂ substrate. *J. Photochem.* 1984;25:285-289.
- 54- Flitter, W.D. Free radical and myocardical reperfusion injury. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):545-555.
- 55- Babior, B.M. The respiratory burts of phagocytes. *J. Clin. Invest.* 1984;73:599-601.

- 56- Winrow, V.R.; Winyard, P.G.; Morris, C.J.; Blake, D.R. Free radical in infammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):507-522.
- 57- De Vitta, V.T. Principios de quimioterapia. En: *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. Barcelona, 1988. Ed. Salvat (2ª ed). 238-265.
- 58- Lown, J.M.; Sim, S.; Majumdar, K.C.; Chung, K. Strand scission of DNA by bound adriamycin and dounomycin in the presence of reducing agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;79:705-710.
- 59- Minotti, G.; Aust, D. The role of iron in the initiation of lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lipids.* 1987;44:191-208.
- 60- Anuona, O.L.; Halliwell, B.; Gajewski, E.; Dizdaroglu, M. Cooper ion-dependent damage to the bases in DNA in the presense of hydrogen peroxide. *Biochem. J.* 1991;273:601-604.
- 61- Guyton, K.Z.; Kensler, T.W. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):523-544.
- 62- Saran, M.; Bors, W. Radical Reactions in vivo-an overview. *Rad. Env. Biophys.* 1990;29:249.
- 63- Ryrfeldt, A.; Bammenberg, G.; Moldius, P. Free radical and lung disease. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):588-603.
- 64- Singh, S.V.; Iqbal, J.; Krisham, A. Cytochrome P450-reductasa, antioxidant enzymes and cellular resistance to doxorubicin. *Biochemical Pharmacology* 1990;40:385-387.
- 65- Hoban, P.R.; Walton, M.L.; Robson, C.N. et al. Decreased NADPH: Cytochrome P450 reductase activity and impaired drug activation in a mammalian cell line

- resistent to mitomucin C under aerobic by not hypoxic conditions. *Cancer Research* 1990;50:4692-4697.
- 66- Foote, Ch.S. Light, oxygen and toxicity. In: *Pathology of oxygen*. Anne, P (eds) 1982. Academia Press. Londres. 21-44.
- 67- Fridovich, I. Superoxide dismutase: An adaptation to a paramagnetic gas. *J. Biol. Chem.* 1989;264:7761-7764.2
- 68- Fridovich, I. *Free radicals in Biology*. Ed. Pryor. Academic Press, 1976. New York. Vol 1; 239.
- 69- Bielski, B.H.J.; Arudi, R.L.; Sutherland, M.W. A study of the activity of $\text{HO}_2^{\cdot-}$ / $\text{O}_2^{\cdot-}$ with unsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 1983;258:4759-4761.
- 70- Chance, B; Sies, H.; Boveris, A. *Physiol. Rev.* 1979;59:577-605.
- 71- Czapski, G.; Aronovitch, G.; Samoni, A.; et. al. The sensitization of the toxicity of superoxide and vitamin C by cooper and iron. A site specific mechanism. *Elsevier Biomedical* 1983;1:111-118.
- 72- Ursini, F.; Maiorino, M.; Valente, M.; Ferri, L.; Gregolin, C. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation. *Biochem. Biophys. Acta.* 1982;710:197-211.
- 73- Kanofsky, J.P.; Sigma, P. Singlet oxygen production from reactions of ozone with biological molecules. *J. Biol. Chem.* 1991;266:9039-9042.
- 74- Sevanian, A; Hochstein, P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems. *Ann. Rev. Nutr.* 1985;5:365-390.
- 75- Wolf, S.P. Diabetes Mellitus and free radicals. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):642-652.

- 76- Greenwald, R.A.; Moy, W.W. Effect of oxygen derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Rheum.* 1988;23:455-463.
- 77- Wolff, S.P.; Dean, R.T. Glucose autoxidation and protein oxidation: the role of autoxidative glycosilation in diabetes mellitus and ageing. *Biochem. J.* 1987;245:243-250.
- 78- Wolf, S.P.; Crabba, M.J.C.; Thornalley, P.J. The autoxidation of simple monosaccharides. *Experientia.* 1984;40:244-246.
- 79- Grandhee, S.K.; Monnier, U.M. Mechanism of formation of the maillard protein cross-link pentosidine; glucose, fructose and ascorbate as pentosidine precursors. *J. Biol. Chem.* 1991;266:11649-11653.
- 80- Roche, E.; Romero-Alvira, D. Alteraciones del DNA inducidas por el estrés oxidativo. *Med. Clin.* 1996;106:144-153.
- 81- Nassi-Caló, L.; Mello-Filho, A.C.; Meneghini, R. O-phenanthroline protects mammalian cells from hydrogen peroxide-induced gene mutation and morphological transformation. *Carcinogenesis* 1989;10:1055-1057.
- 82- Breimer, L.H. Molecular mechanisms of oxygen radical carcinogenesis and mutagenesis: The role of ADN base damage. *Mol. Carcinog.* 1990;3:188-197.
- 83- Richter, C.; Park, J.W.; Arnes, B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;85:6465-6467.
- 84- Miquel, J. Historical introduction to free radical and antioxidant biomedical research. In: *CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine.* Miquel, J.; Quintanilha, A.T.; Weber, H. (eds), 1989. Boca Raton, Florida. CRC press. 1:3-13.

- 85- Gillery, P.; Monboisse, J.C.; Marquat, F.X.; Borel, J.P. Mecanismos de veillesment des proteines. *Diabetes Metabolisme* 1991;17:1-15.
- 86- Díaz, J.; Sánchez, M.J.; Navarro, A. Peroxidación lipídica en neonatología. *Pediátrika* 1998;8(6):221-232.
- 87- Paraidathalu, T.; de Grot, H.; Kehrer, J.P. Production of reactive oxygen by mitochondria from normoxic and hypoxic rat heart tissue. *Free Rad. Biol. Med.* 1992;13:289-298.
- 88- Porter, N.A. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: Initiation, propagation and product distribution (basic chemistry). In: *Membrane lipids oxidation*. Vigo-Pelfrey, C (eds). 1990 CRC Press, Boca Raton, Florida;I:33-62.
- 89- Cheeseman, K.H. Slater, T.F. An introduction to free radical biochemistry. *British medical Bulletin* 1993;49(3):481-493.
- 90- Orrenius, S.; McConkey, D.J.; Bellomo, G.; Nicotera, P. Role of Ca²⁺ in toxic cell killing. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1989;10:281-285.
- 91- Winterbourn, C.C. Free Radical Toxicology and Antioxidant Defense. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:877-880.
- 92- Nieto, N. Perfil lipídico y defensa antioxidante del corazón de ratas alimentadas con diferentes dietas lipídicas. Memoria de licenciatura, 1993. Universidad de Granada. Facultad de Farmacia.
- 93- Ramon, J.R. Protocolos: Radicales libres y antioxidantes en clínica humana. Editorial IDEPSA 1993.
- 94- Casado A, López-Fernández ME. Age-correlated changes of the erythrocyte catalase activity in Spanish population. *Gerontology* 2003;49 (4):251-254.

- 95- Friel, J.K.; Martin, S.M.; Langdon, M.; Herzberg, G.R.; Buettner, G.R. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infants formulas. *Pediatr. Res.* 2002;51(5):612-618.
- 96- Aebi, H. Catalase in vitro. *Methods in enzymology* 1984;150:121-127.
- 97- Monte, M.; Sacerdote de Lusting, E. Radicales libres del oxígeno y superóxido dismutasas: Aspectos biológicos y médicos. *Medicina (Buenos Aires)* 1994;54:61-68.
- 98- Ripalda, M.J.; Rudolph, N.; Wong, S.L. Developmental patterns of antioxidant defense mechanisms in human erythrocytes. *Pediatr. Res.* 1989;26(4):366-369.
- 99- Li, X.; Pan, M.; Zhuang, Y.; Liu, W. Effects of fetal anoxia and acidosis on superoxide dismutase. *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* 2002;37(4):205-207.
- 100- Litvinenko, L.A.; Danilova, L.A.; Shabalov, N.P. Changes in the system of antioxidant blood defence in newborns with different pathology. *Vopr. Med. Khim.* 2002;48(5):513-518.
- 101- Suresh, G.K.; Davis, J.M.; Soll, R.F. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2001;(1):CD001968.
- 102- Warholm, M.; Cuthenberg, C.; Von Barh, C.; Mannervick, B. Glutathione transferases from human liver. *Methods in enzymology* 1985;113:499-504.
- 103- Aniya, Y.; Nieto, A. Oxidative stress induced activation of microsomal glutathione 5-transferase in isolated rat liver. *Biochemical Pharmacology* 1993;45(1):37-42.
- 104- Batra, S.; Kumar, R.; Seema.; Kapoor, A.K.; Ray, G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Ann. Trop. Paeditr.* 2000;20(1):27-33.

- 105- Beutler, E. Nutritional and metabolic aspects of glutathion Ann. Res. Nutr. 1989;9:278-282.
- 106- Carlberg, I.; Mannervik, B. Glutathione reductase. Methods in enzymology 1995;113:484-490.
- 107- Burton, G.W.; Joyce, A.; Ingoldy, K.U. First Proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma. Lancet 1982;11:327-328.
- 108- Tappel, A. Will antioxidant nutrients slow ageing process?. Geriatrics 1968;23:97-105.
- 109- Chow, C.K. Vitamin E and oxidative stress. Free Rad. Biol. Med. 1991;11:215-232.
- 110- Liebler, D.C. The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. Crit. Rev. Toxicol. 1993;23:147-169.
- 111- Sies, H. Strategies of antioxidant defense. Eur. J. Biochem. 1993;215:213-219.
- 112- Machlin, L.J. Vitamin E. In: Handbook of Antioxidants. Packer, L. and Cadenas, E. Eds. 1991 Marcel Dekker, Inc. New York. 99-144.
- 113- Niki, E. α - tocoferol. In: Handbook of Antioxidants. Packer, L. and Cadenas, E. Eds. 1995. Marcel Dekker, Inc. New York.. 3-25.
- 114- Kagan, V.E.; Nohl, H.; Quim, P.L. Coenzyme Q: Its role in scavenging and generation of radicals in membranes. In: Handbook of Antioxidants. . Packer, L. and Cadenas, E. Eds. 1991 Marcel Dekker, Inc. New York. 157-201.
- 115- Mataix, J.; Mañas, M.; Quiles, J. Et al. Coenzyme Q content depends upon oxidative stress and dietary fat unsaturation. Mol. Aspects. Med. 1997;18:129S-135S.

- 116- Handelman, G.J. Carotenoids as scavenger of active oxigens species. In: Handbook of Antioxidants. Packer, L. and Cadenas, E. Eds. 1991 Marcel Dekker, Inc. New York. 259-313.
- 117- Weitberg, A.B.; Weitzman, S.A.; Clarke, E.P. Effects of antioxidant-induced sister chromatid exchange formation. *J. Clin. Invest.* 1995;75:1835.
- 118- Kellog, E.W.; Fridovich, I. Superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 1975;250:8812-8821.
- 119- Dixit, R.; Mukhart, H.; Bickers, D.R. Studies on the role of reactive oxygen species in mediating lipid peroxidation formation in epidermal microsomes of rat skin. *J. Invest. Dermatol.* 1983;81:369-375.
- 120- Searle, A.J.F.; Willson, R.L. Stimulation of microsomal lipid peroxidation by iron and cysteine characterization and the role of free radicals. *Biochem.* 1983;212:549-564.
- 121- Krinsky, N.I. Actions of carotenoids in biological system. *Ann. Rev. Nutr.* 1993;13:561-587.
- 122- Stadtman, E.R. Ascorbic Acid and oxidative inactivation of protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;54:1125S-1128S.
- 123- Buettner, G.R.; Jurkiewicz, B.A. Chemistry and biochemistry of ascorbic acid. In: Handbook of Antioxidants. Packer, L. and Cadenas, E. Eds. 1991 Marcel Dekker, Inc. New York. 91-115.
- 124- Tan, D.X.; Poeggeler, B.; Reiter, R.J.; Chen, S.; Manchester, L.C.; Barlow-Walden, L.R. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett.* 1993;70:65-71.

- 125- Ebadi, M. In the pineal gland. 1984, Reiter, R.J. (eds). Raven Press. New York. 1-38.
- 126- Reiter, R.J. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.* 1991;12:11-180.
- 127- Matuszak, Z.; Reszka, K.J.; Chignell, C.F. Reaction of melatonin and related indoles with hydroxyl radicals: EPR and spin trapping investigations. *Free Radical Biology and Medicine* 1997;23(3):367-372.
- 128- Wetterberg, L. Melatonin in humans: Physiological clinical studies. *J. Neural. Trnasm.* 1978; suppl 13:289-310.
- 129- Muñoz-Hoyos, A.; Rodríguez, T.; Molina, A.; García, J.; Escames, G.; Martín, M. Regulación de la síntesis de melatonina. En: Muñoz, A. *Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría.* Ed. Formación Alcalá, 2002.93-94.
- 130- Brownstein, M.; Saavedra, J.M.; Axelrod, J. Control of pineal N-acetylserotonin by a beta-adrenergic receptor. *Mol. Pharmacol.* 1972;9:605.
- 131- Escames, G.; León, J.; Khaldy, H.; Bikjdaouene, L.; Román, E.; Galindo, R.; Acuña D. Bioquímica pineal. En: Muñoz, A. *Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría.* Ed. Formación Alcalá, 2002. 73.
- 132- Hardeland, R.; Poeggeler, B.; Balzer, I.; Behrmann, G. In: *Crhronobiology and chronomedicine.* Gutenbrunner, C.; Hildebrandt, G.; Moog, R. (eds). Peter Landg, Frankfurt,1993; 113-120.
- 133- Pieri, C.; Marra, M.; Moroni, F.; Recchioni, R.; Marcheselli, F. Melatonin: A peroxil radical scavenger more potent than vitamin E. *Life Sci.* 1994;55:271-276.
- 134- Scaiano, J.C. Exploratory laser flash photolysis study of free radical reactions and magnetic field effects in melatonin chemistry. *J. Pineal. Res.* 1995;19:189-195.

- 135- Antolín, L.; Rodríguez, C.; Sainz, R.M. et al. Neurohormone melatonin prevents cell damage: Effect on gene expression of antioxidative enzymes. *FASEB J* 1996;10:882-890.
- 136- Barlow-Walden, L.R.; Reiter, R.J.; Abe, M. et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem. Int.* 1995;26:497-502.
- 137- Ochoa, J.J.; Ramírez, M.C.; Quiles, J.L.; Palomino, N.; Robles, R.; Mataix, J.; Huertas, J.R. Oxidative stress in erythrocytes from prematures and full-term infants during their first 72 h of life. *Free. Radic. Res.* 2003;37(3):317-322.
- 138- Romero-Alvira, C.; González Martínez, F. Estrés oxidativo y su relación con la patología pediátrica. *An. Esp. Pediatr.* 1992;36(2):85-97.
- 139- Ramotar, D.; Demple, B. Enzymes that repair oxidative damage to DNA. In: *DNA and Free Radicals*. Halliwell, B and Auroma. O.L. (eds). 1993 Ellis Horwood, New York;165-191.
- 140- Molina, A.; Muñoz, A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. *Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría*. Ed. Formación Alcalá, 2002. 619.
- 141- Wiedemann, M.; Kontush, A.; Finckh, B.; Hellwege, H.H.; Kohlshutter, A. Neonatal blood plasma is less susceptible to oxidation than adult plasma owing to its higher content of bilirubin and lower content of oxidizable fatty acids. *Pediatr. Res.* 2003;(epub ahead of print).
- 142- Buonocore ,G.; Perrone, S.; Longini, M.; Vezzosi, P.; Marzocchi, B.; Paffeti.; Bracci, R. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr. Res.* 2002;52(1):46-49.

- 143- Saugstad O.D. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2001;13:147-153.
- 144- Saugstad, O.D. Chronic lung disease: oxigen dogma revisited. *Acta Paediatr.* 2001;90:113-115.
- 145- Weinberger, B.; Watorek, K.; Strauss, R.; Witz, G.; Hiatt, M.; Hegyi, T. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants. *Crit. Care.* 2002;6(6):521-525.
- 146- Varsila, E.; Pitkanen, O.; Hallman, M.; Andersson, S. Immaturity-dependent free radical activity in premature infants. *Pediatr. Res.* 1994;36:55-59.
- 147- Borok, Z.; Buhl, R.; Grimes, G.J.; Bosker, A.D.; Hubbard, R.C.; Holroyd, K.J. Effect of glutathione aerosol in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1991;338:215-216.
- 148- Lackmann, G.M.; Hesse, L.; Tollner, U. Reduced iron-associated antioxidants in premature newborns suffering intracerebral hemorrhage. *Free Radic Biol Med* 1996;20:407-409.
- 149- Kelly, F.J.; Lubec, G. Hyperoxic injury of immature guinea pig lung is mediated with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001;107:642-647.
- 150- Saugstad O.D. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. *Semin. Neonatol.* 2001;6:233-239.
- 151- Donough, J.O'Donovan; Caraciolo, J. Fernandes. Free radicals and diseases in premature infants. *Antioxid. Redox Signal.* 6,169-176.

- 152-Frank, L.; Price, L.T.; Whitney, P.L. Possible mechanism for late gestational development of the antioxidant enzymes in the fetal rat lung. *Biol Neonate* 1996;70:116-127.
- 153-Hayashibe, H.; Asayama, K.; Dobashi, K.; Kato, K. Prenatal development of antioxidant enzymes in rat enzymes in rat lung, kidney and heart: marked increase in immunoreactive superoxide dismutases, glutathione peroxidase, and catalase in the kidney. *Pediatr Res* 1990;27:472-475.
- 154-Torbati, D.; Wafapoor, H.; Peyman, G.A. Hyperbaric oxygen tolerance in newborn mammals-hypothesis on mechanisms and outcome. *Free Radic Biol Med* 1993;14:695-703.
- 155-Warshaw, J.B.; Wilson, C.W.; Saito, K.; Prough R.A. The responses of glutathione and antioxidant enzymes to hyperoxia in developing lung. *Pediatr Res* 1985;19:819-823.
- 156-Molina, A.; Muñoz, A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 625.
- 157-Sullivan, J.L.; Newton, R.B.; Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child* 1988;63:748-750.
- 158-Van Zoeren-Grobbe, D.; Lindeman J.H.N.; Houdkamp, E.; Brand, R.; Schrijver, J.; Berger, H.M. Postnatal changes in plasma chain-breaking antioxidants in healthy preterm infants fed formula and/or human milk. *Am J Clin Nutr* 1994;60:900-906.
- 159-Russell, G.A.B. Antioxidants and neonatal lung disease. *Eur J Pediatr* 1995;153:S36-41.

- 160- Jackson, R.M. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985;88:900-905.
- 161- Martin R.J.; Fanaroff, A.A.; Klaus, M.H. Respiratory problems. In: Klaus, M.H.; Fanaroff, A.A. (eds). *Care of the high-risk neonate*. Saunders, Philadelphia, 1993:228-259.
- 162- Zimmerman J.J. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995;22:429-456.
- 163- Davis, J.M. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(437):23-25
- 164- Merritt, T.A.; Cochrane, C.G.; Olcomb, K. Elastase and alpha-1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome: role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1983;72:656-666.
- 165- Revenis, M.E.; Kaliner, M.A. Lactoferrin and lysozyme deficiency in airway secretions: association with the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:262-270.
- 166- Pierce, M.R.; Bancalari, E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulm* 1995;19:371-378.
- 167- Mak, I.T.; Weglicki, W.B. Antioxidant activity of calcium channel blocking drugs. *Methods in Enzymology*. Academic Press, New York, 1994:620-630.
- 168- Berger, H.M.; Lindeman, J.H.; van Zoeren-Grobbe, D.; Houdkamp, E.; Schrijver, J.; Kanhai, H.H. Iron overload, free radical damage, and rhesus haemolytic disease. *Lancet* 1990;335:933-936.

- 169- Molina, A.; Muñoz,A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 635.
- 170- Haddad, I.Y.; Pakati, G.; Hu, P.; Galliani, C.; Beckman, J.S.; Malaton, S. Quantitation of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J Clin Invest* 1994;94:2407-2413.
- 171- Molina, A.; Muñoz,A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 639.
- 172- Orvig, C.; Thompson, K.H.; Battell, M.; McNeill, J.H. Vanadium compounds as insulin mimics. In: Sigel, H.; Sigel, A. (eds): *Vanadium and its role in life*. 73 ed. Dekker, New York, 1995:575-593.
- 173- Kneepkens, C.M.; Lepage, G.; Roy, C.C. The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1994;17:127-160.
- 174- Martínez-Cruz, F.; Pozo, D.; Osuna, C., Espinar, A.; Marchante, C.; Guerrero, J.M. Oxidative stress induced by phenylketonuria in the rat: Prevention by melatonin, vitamin E, and vitamin C. *J. Neurosci. Res.*2002;69(4):550-558.
- 175- Wang, Z.; Ciabattoni, G.; Creminon, C.; Lawson, J.; Fitzgerald G.A.; Patrono, C.; Maclouf, J. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:94-100.
- 176- Clyman, R.I.; Saugstad, O.D.; Mauray, F. Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production. *Circ Res* 1989;64:1-86.

- 177- Johnson, L.; Qinn, G.E.; Abbasi, S. et al. Severe retinopathy of prematurity in infants with weights less than 1250 grams: Incidence and outcome of treatment with pharmacological serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediat* 1995;127:632-639.
- 178- Bossi, E.; Koerner, F. Retinopathy of Prematurity. *Intens Care Med* 1995;21:241-246.
- 179- Caddell, J.L. Hypothesis: the possible role of magnesium and copper deficiency in retinopathy of prematurity. *Magnes Res* 1995;8:261-270.
- 180- Johnson, L.; Quinn, G.E.; Abbasi, S.; et al. Effects of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: A controlled clinical trial. *J Pediatr* 1989;114:827-838.
- 181- Heyman, L.; Ohlsson, A.; Girscher, P. Retinopathy of prematurity and bilirubin. *N Engl J Med* 1989;315:256.
- 182- Benaron, D.A.; Bowen, F.W. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. *Lancet* 1991;338:78-81.
- 183- Gatton, D.D.; Gold, J.; Axer-Sieger, R.; Wielunsky, E.; Naor, N.; Nissenkorn, I. Evaluation of bilirubin as possible protective factor in the prevention of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1991;75:532-534.
- 184- Pauly, T.H.; Smith, M.; Gillespie, M. Bilirubin as an antioxidant: effect on group B streptococci- induced pulmonary hypertension in infant piglets. *Biol Neonate* 1991;60:320-326.
- 185- Molina, A.; Muñoz, A.; Uberos, J.; Contreras, F. Patología por radicales libres en Pediatría. En: Muñoz, A. Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría. Ed. Formación Alcalá, 2002. 650.

- 186- Cassutto, B.H.; Misra, H.P.; Pfeiffer, C.J. Intestinal post-ischemic reperfusion injury: studies with neonatal necrotizing enterocolitis. *Acta Physiol Hung* 1989;73:363-369.
- 187- Clyman, R.I. Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 1987;11:64-71.
- 188- Okur, H.; Kucukaydin, M.; Kose, K.; Kontas, O.; Dogam, P.; Kazez, A. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. *J Pediatr Surg* 1995;30:1416-1419.
- 189- Guan, P.; Ai, X.M.; Yu, R.T. Study of the mechanism of cultured neuron injury mediated by nitric oxide during hypoxia and oxidative stress. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2001;17(2):79-81,85.
- 190- Armstead, W.M. Influence of brain injury on vasopressin induced pial artery vasodilatation role of superoxide anion. *Amer J Physiol-Heart Circ Phy* 1996;39:H1272-H1278.
- 191- Leffler, C.W.; Thompson C.C.; Armstead; W.M.; Mirro, R.; Shibata, M.; Busija, D.W. Superoxide scavengers do not prevent ischemia-induced alteration of cerebral vasodilation in piglets. *Pediatr Res* 1993;33:164-170.
- 192- Ferriero, D.M. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci* 2001;23:198-202.
- 193- Kattwinkel, J.; Niermeyer, S.; Nadkarni, V.; et al. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liason Committee on Resuscitation. *Circulation* 1999;99:1927-38.

Bibliografía

- 194- International Guidelines for Neonatal Resuscitation; An excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International Consensus on Science. *Pediatric* 2000;106:e29.
- 195- Planificación de recursos y prestaciones de los servicios de Neonatología de los Hospitales del Insalud (año 2000). Dotaciones e infraestructura y aparataje de las unidades. Cartera de Servicios. Madrid: Insalud, 2002.
- 196- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 5^a ed. 2002.
- 197- Hanahan, D.J.; Ekholm, J.E. The preparation of red cell ghosts (membranes). *Methods Enzymol* 1974;31:168-172.
- 198- Lowry, O.H.; Roserbrough, N.J.; Farr, A.L.; Randall, R.G. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem* 1951;193:265-275.
- 199- Jiang, Z.Y.; Woolard, A.C.S.; Wolff, S.P. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids* 1992;26:853-856.
- 200- Aebi, H. Catalase in vitro. *Methods in enzymology* 1984; 150:121-127.
- 201- Fridovich, I. Superoxide dismutase. *Ann. Rev. Biochem* 1975;44:147-159.
- 202- Flohe, L.; Wolfgang, A.G. Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology* 1984;105:114-121.
- 203- Pearsons H.G.; Beauday, P.; Dumas, A. Energy needs and growth in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1983;2:44-50.
- 204- Gitto, E.; Reiter, R.J.; Cordaro, S.P.; et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am. J. Perinatol.* 2004;21(4):209-216.

- 205- Gitto, E.; Karbownik, M.; Reiter, R.J.; et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.* 2001;50(6):756-760.
- 206- Penn, J.S.; Thum, L.A.; Naash, M.L. Oxygen-induced retinopathy in the rat. Vitamins C and E as potential therapies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33:1386-1845.
- 207- Gerber, C.E.; Bruchelt, G.; Gotze-Speer, B.; Speer, C.P. Detection by ELISA of low transferrin levels in bronchoalveolar secretions of preterm infants. *J. Immunol. Methods.* 2000;233:41-45.
- 208- Granger, D.N.; Rutili, G.; McCord, J.M. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 1981;81:22-29.
- 209- Wispe, J.R.; Bell, E.F.; Roberts, R.J. Assessment of lipid peroxidation in newborn infants and rabbits by measurements of expired ethane and pentane: Influence of parenteral lipid infusion. *Pediatr. Res.* 1985;19:374-379.
- 210- Nycyk, J.A.; Drury, J.A.; Cooke, R.W.I. Breath pentane as a marker for lipid peroxidation and adverse outcome in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 1998;79:F67-F69.
- 211- Darlow, B.A.; Inder, T.E.; Graham, P.J.; Sluis, K.B.; Malpas, T.J.; Taylor, B.J. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birthweight infant. *Pediatrics* 1995;96:314-319.
- 212- Palomino Urda, N. Estudio comparativo del estrés oxidativo en recién nacidos. Tesis Doctoral. Departamento de Pediatría, Universidad de Granada, 1998.
- 213- Tsukahara, H.; Jiang, M.Z.; Ohta, N.; et al. Oxidative stress in neonates: evaluation using specific biomarkers. *Life. Sci.* 2004;9;75(8):933-938.

- 214- Tomsits, E.; Rischak, K.; Szollar, L. Long-term effects of unsaturated fatty acid dominance on the release of free radicals in the rat. *Pediatr. Res.* 1994;36:278-282.
- 215- Varsila. E.; Hallman, M.; Andersson, S.; Free-radical-induced lipid peroxidation during the early neonatal period. *Acta. Paediatr.* 1994;83:692-695.
- 216- Chen, Y.; Whitney P.L.; Frank, L. Comparative responses of premature versus full-term newborn rats to prolonged hyperoxia. *Pediatr. Res.* 1994;35:233-237.
- 217- Buhimschi, I.A.; Buhimschi, C.S.; Pupkin, M.; Weiner, C.P. Beneficial impact of term labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am. J. Obstetrics. Gynecol.* 2003;189(1):181-188.
- 218- Bazoswka, G.; Jendryczko, A. Antioxidant enzyme activities in fetal and neonatal lung: lowered activities of these enzymes in children with RDS. *Ginekol. Pol.* 1996;67(2):70-74.
- 219- Gathwala, G.; Sharma, S. Phototherapy induces oxidative stress in premature neonates. *Indian. J. Gastroenterol.* 2002;21(4):153-154.
- 220- Huertas, J.R.; Palomino, N.; Carrasco, R.; et al. Lipid peroxidation and antioxidants in newborns. *Mol. Aspects. Med.* 1998;18(Suppl):S229-S232.
- 221- Zima, T.; Stipek, S.; Crkovska, J.; Doudova, D.; Mechurova, A.; Calda, P. Activity of the antioxidant enzymes superoxide dismutase and glutathione peroxidase in fetal erythrocytes. *Prenatal. Diagn.* 1996;16(12):1083-1085.
- 222- Muñoz-Hoyos, A.; Rodríguez-Cabezas,, T.; Molina-Carballo, A.; Martínez-Sempere, J.J.; Ruiz-Cosano, C.; Acuña-Castroviejo, D. Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonates and neonates with acute fetal distress. *J. Pineal. Research.* 1992;13(4):184-191.

- 223- Oshiro, M.; Mimura, S.; Hayakawa, M.; Watanabe, K. Plasma and erythrocyte levels of trace elements and related antioxidant enzyme activities in low-birthweight infants during early postnatal period. *Acta. Paediatr.* 2001;90(11):1283-1287.
- 224- Cañete, R.; Guzmán, J. Concepto y clasificación del retraso de crecimiento intrauterino. En: *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica*. Ergón eds. Madrid 2002;95.
- 225- OMS Expert Committee on Maternal and Child Health. Public health aspects of low birth weight. *Technical Report Series*. Geneva. Suiza 1961;3:217-220.
- 226- Phylactos, A.C.; Leaf, A.A.; Costeloe, K.; Crawford, M.A.; Erythrocyte cupric/zinc superoxide dismutase exhibits reduced activity in preterm and low-birthweight infants at birth. *Acta. Paediatr.* 1995;84:1421-1425.
- 227- Littleford, J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can. J. Anaesth.* 2004;51(6):586-609.
- 228- Rogers, M.S.; Mongelli, J.M.; Tsang, K.H.; Wang, C.C.; Law, K.P. Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *Br. J. Gynaecol.* 1998;105(7):739-744.
- 229- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In: Poland, R.L.; Freeman, R.K. (eds), *Guidelines for Perinatal Care*, 3rd ed. American Academy of Pediatrics;1992:221.
- 230- Ringer, S.A. Reanimación en la sala de partos. En: Cloherty, J.P.; Stark, A.R. *Manual de cuidados neonatales*. Masson, S.A.; 2002:70.

Bibliografía

- 231- Rogers, S.; Witz, G.; Anwar M.; Hiatt, M.; Hegyi, T. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2000 ;154(6):544-548.
- 232- Cruz, A.S. ; Neves, J.S. ; Cano, J. et al. Erythrocytic enzymatic systems and their antioxidative potential in pregnant women undergoing labor induction with intracervical PGE2. Acta. Med. Port. 1995;8(7):415-418.
- 233- Tsukahara, H.; Jiang, M.Z.; Ohta, N. et al. Oxidative stress in neonates: evaluation using specific biomarkers. Life. Sci. 2004;75(8):933-938.