



Estabilización temprana del recién nacido pretérmino menor de 1,200 gramos

José Reynaldo Nuñez del Prado Alcoreza,* Alberto Orozco Gutiérrez†

Resumen

Se establecen los objetivos de monitorización e intervención terapéutica durante las primeras 24 horas de vida en recién nacidos con peso menor de 1,200 g, los cuales son: diagnosticar bajo flujo sistémico y por órganos mediante detección de antecedentes y datos clínicos como asfisia perinatal, sepsis, sangrado, ventilación mecánica, hipotensión, hipoperfusión tisular, acidosis metabólica y falla renal. Establecer manejo ventilatorio adecuado obteniendo metas como pH 7.25-7.40, PCO₂ mayor de 35 hasta 55 mmHg y PO₂ entre 30 y 60 mmHg en muestras capilares. Mantenimiento de la perfusión cerebral adecuada mediante la obtención de presión arterial media óptima (15% por encima de la edad gestacional en semanas) a través de medidas como pinzamiento tardío u ordenamiento de cordón umbilical y el uso de fármacos vasoactivos en caso necesario. Monitorización de alteraciones cerebrales tempranas mediante electroencefalograma de amplitud integrada y ultrasonografía Doppler cerebral. La monitorización y conocimiento de límites fisiológicos de las constantes vitales y la estratificación de variaciones en este periodo modifica el curso clínico mediante el reconocimiento y manejo temprano de las alteraciones ventilatorias, hemodinámicas y de perfusión.

Palabras clave: Pretérmino extremo, primeras 24 horas de vida, objetivos terapéuticos del primer día, menor de 1,200 gramos, pinzamiento tardío del cordón umbilical, ordenamiento del cordón umbilical.

Summary

In newborns weighing less than 1,200 g, the objectives of monitoring and therapeutic intervention are established during the first 24 hours of life, which are: to diagnose low systemic flow and by organs by means of detecting background and clinical data such as perinatal asphyxia, sepsis, bleeding, mechanical ventilation, hypotension, hypoperfusion, metabolic acidosis and renal failure. To obtain adequate ventilatory management reaching goals as pH 7.25-7.40, pCO₂ higher than 35 and up to 55 mmHg and PO₂ between 30 and 60 mmHg in capillary samples. Maintaining adequate cerebral perfusion by obtaining optimal mean blood pressure (15% above the gestational age in weeks) through measures such as late clamping or arrangement of the umbilical cord and the use of vasoactive drugs if necessary. Monitoring early brain changes by amplitude-integrated electroencephalogram and cerebral Doppler ultrasonography. Monitoring and knowledge of physiological limits of vital signs and the stratification of variations in this period, changes the clinical course by early recognition and management of ventilatory, hemodynamic and perfusion problems.

Key words: Extreme preterm, first 24 hours of life, treatment goals of the first day, less than 1,200 grams, late clamping of the umbilical cord, umbilical cord arrangement.

* Pediatra y Neonatólogo.

† Coordinador del Departamento de Neonatología y Profesor Titular de Pediatría.

Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F.

Correspondencia:

José Reynaldo Nuñez del Prado Alcoreza

Correo electrónico: drjosenunezdelprado@gmail.com

Aceptado: 29-10-2015.

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

INTRODUCCIÓN

Durante las primeras 24 horas de vida de un prematuro los cambios fisiológicos que ocurren son múltiples, la adecuada adaptación a la vida extrauterina es un factor importante para la estabilización del recién nacido y puede determinar la evolución posterior evitando múltiples problemas. La intervención ventilatoria, hemodinámica y neurológica es la herramienta empleada para facilitar la adaptación a la vida extrauterina y por lo tanto, la estabilización.

OBJETIVOS DE LA INTERVENCIÓN VENTILATORIA, HEMODINÁMICA Y NEUROLÓGICA EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO EXTREMO

Objetivo 1: Diagnosticar bajo flujo sistémico y por órganos.

Objetivo 2: Asegurar buena ventilación.

Objetivo 3: Mantenimiento de la perfusión cerebral adecuada.

Objetivo 4: Monitorización de alteraciones cerebrales.

Objetivo 1: Diagnosticar bajo flujo sistémico y por órganos

Detectar bajo gasto cardiaco o problemas de perfusión periférica permite tomar medidas para elevar el flujo sanguíneo, evitando el daño hipóxico y sus secuelas.¹

Factores que favorecen el bajo flujo sistémico

- El riesgo siempre es alto en las primeras 12 horas de vida.
- Uso de ventilación asistida en dificultad respiratoria severa.
- Antecedentes de excesiva pérdida de sangre intraparto o periparto.
- Asfixia perinatal.
- Sepsis.

Estrategias para identificar y prevenir la necesidad de uso de soporte cardiovascular

Signos que deben evaluarse

Hipotensión, datos de hipoperfusión tisular (retardo en el llenado capilar, extremidades frías), acidosis metabólica y falla renal (definida por oliguria o por alteración de pruebas de función renal para la edad).

Los parámetros que permiten la evaluación indirecta de bajo flujo en la vena cava superior son la presión arterial media y el retardo en el llenado capilar, las cuales se desglosan en el cuadro 1.

Puede realizarse ecocardiografía para determinar el bajo flujo sistémico o el bajo gasto cardiaco.³

Medidas preventivas para evitar hipovolemia, hipoperfusión e hipotensión arterial media

Pinzamiento tardío de cordón umbilical: el pinzamiento 15 segundos después del nacimiento llega a transferir

aproximadamente 5% del volumen sanguíneo neonatal de forma segura,⁴ con una morbilidad 27% menor comparada con el pinzamiento temprano (antes de los 10 segundos).⁵ Además de ser una medida segura, es una medida que no retarda la reanimación, no consume recursos y está disponible en todos los casos.⁶ Esta maniobra logra además disminuir la frecuencia de hemorragia intraventricular (14 versus 36% $p = 0.03$) y sepsis tardía (3 versus 22% $p = 0.03$) en recién nacidos pretérmino extremos si se compara con el pinzamiento inmediato.⁷

Ordeñar el cordón umbilical: consiste en tomar con dos dedos el cordón umbilical lo más cerca posible a la placenta, ordeñarlo hacia el recién nacido por un periodo de dos segundos, soltarlo para permitir que se llene de sangre nuevamente y repetir la maniobra en cuatro ocasiones, al terminar la cuarta repetición se pinza el cordón umbilical y se procede a la reanimación neonatal. Esta medida logra un incremento del flujo hacia la vena cava superior, mayor gasto de ventrículo derecho en las primeras 12 horas de vida, así como un aumento en niveles de hemoglobina,⁸ mejor regulación de temperatura en sala de parto, elevación de la presión arterial y gastourinaria en las primeras 24 horas de vida cuando el nacimiento es por cesárea en recién nacidos pretérmino extremos.⁹

Medir flujo sanguíneo sistémico y por órganos

En recién nacidos prematuros podemos utilizar tres alternativas para la medición del flujo sanguíneo sistémico (FSS):

1. Parámetros clínicos como palidez o piel marmórea, hipotensión arterial, taquicardia, llenado capilar lento, pulsos saltones o disminuidos, gasto urinario menor de 1 mL/kg/hora, alteración del estado de alerta, incremento en la necesidad de oxígeno suplementario.
2. Medir el retorno venoso de la cabeza y hemicuerpo superior (medir por ultrasonido el flujo en vena cava superior).¹⁰

La medición del flujo sanguíneo en la vena cava superior no se ve afectada por el conducto arterioso ni el foramen oval.¹¹

1. Medir el flujo sanguíneo en cada órgano mediante ultrasonografía Doppler, espectrocolorimetría cercana a infrarroja (NIRS) o aclaramiento de Xenón.

Valorar la necesidad real de tratamiento

El tratamiento de la hipotensión en prematuros extremos durante las primeras 72 horas de vida se ha asociado a

morbilidad a corto y largo plazo: retardo en el desarrollo motor y sordera,¹² el tratamiento debe instalarse cuando existan alteraciones de magnitud suficiente que pongan en peligro la vida (acidosis metabólica con pH menor de 7.25 o flujo urinario menor de 1 mL/kg/hora).

Objetivo 2: Asegurar buena ventilación

La ventilación neonatal temprana en recién nacidos menores de 1,200 gramos tiene diferentes estrategias que permiten alcanzar metas ventilatorias.

I. Uso profiláctico y uso temprano de surfactante: los esquemas de administración de surfactante actualmente utilizados en menores de 1,200 gramos son:¹³

Profiláctico (antes de los 15 minutos de vida): en todos los recién nacidos menores de 26 semanas y en todos los recién nacidos pretérmino con dificultad respiratoria que requieren intubación para su estabilización.¹⁴

Temprano: (en la primera hora de vida) se realiza por dificultad respiratoria¹⁵ si no recibieron esquema de esteroides antenatal o inmediatamente después de intubación.

II. Mantener pH entre 7.25 y 7.40: la frecuencia de enfermedad respiratoria y variedad en la severidad de las condiciones en menores de 1,200 gramos hacen que guiar la ventilación por el pH en ausencia de acidosis metabólica sea un enfoque terapéutico adecuado, lo que se suma a los mecanismos compensatorios eficientes de alcalosis metabólica en respuesta al incremento del CO₂.¹⁶

III. Mantener PCO₂ entre 35 y 55 mmHg:¹⁷ los niveles de CO₂ mayores de 55 mmHg se relacionan con un importante uso de esteroides postnatales y la hipercapnia permisiva, más allá de este valor, no ha demostrado beneficio en la reducción del uso de ventilación asistida o complicaciones tardías.¹⁸ La hipocapnia (PCO₂ menor de

35 mmHg) tiene riesgos comprobados de disminuir significativamente el flujo sanguíneo cerebral,¹⁹ de hemorragia intracraneana²⁰ y de leucomalacia periventricular.²¹

IV. Mantener PaO₂ entre 30 y 60 mmHg:²² con esta medida (que también puede ser evaluada en muestras capilares) puede obtenerse el máximo beneficio de la saturación de oxihemoglobina, considerando que la hemoglobina fetal (HbF) tiene una afinidad mucho mayor que la hemoglobina de adulto (Hb A) y que durante la etapa neonatal temprana de los recién nacidos pretérmino este tipo de hemoglobina constituye casi el total del transporte de oxígeno ligado a hemoglobina y que además el contenido de 2-3 difosfoglicerato (DPG) y la presión arterial de oxígeno necesaria para saturar la oxihemoglobina al 50% (p50) en estos recién nacidos son considerablemente más bajos, lo cual disminuye su capacidad de entrega de oxígeno hacia los tejidos, por lo que niveles mayores sólo llevan a la producción de radicales tóxicos de oxígeno sin obtener el beneficio de la oxigenación tisular adecuada.²³

Dos grandes preocupaciones durante la estabilización de un recién nacido pretérmino extremo son la hipertensión arterial pulmonar constante y la persistencia del conducto arterioso, estudios en modelos animales demuestran que la presión de oxígeno es determinante en recién nacidos de término para el cierre del conducto arterioso; sin embargo, la anatomía y fisiología en los prematuros es significativamente diferente y el oxígeno no tiene el mismo efecto.²⁴ En cuanto a la hipertensión arterial pulmonar persistente, un estudio *in vivo* que evalúa los cambios la presión pulmonar comparando una PaO₂ de 16 mmHg y una PaO₂ de 34 mmHg demuestra una caída significativa de la presión pulmonar y relajación del tono muscular capilar pulmonar en el grupo con PaO₂ de 34 mmHg, por lo que existe evidencia de que mantener una PaO₂ de 34

Cuadro 1. Precisión diagnóstica de la presión arterial y el retardo en el llenado capilar para el bajo flujo en vena cava superior en prematuros menores de 30 semanas de gestación en el primer día de vida.²

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo	
			Positivo	Negativo
PAM ≤ a 30 mmHg	59	77	36	90
PAM ≤ E.G. en mmHg	30	88	34	85
RLC ≥ 3 segundos	55	80	33	91
RLC ≥ 4 segundos	29	96	55	88

Abreviaturas: PAM = Presión arterial media, PA = Presión arterial, RLC = Retardo en el llenado capilar, EG = Edad gestacional en semanas. VCS = Vena cava superior. ≤ Menor o igual a, ≥ Mayor o igual a.

mmHg o mayor es un factor determinante que provoca la caída de la presión pulmonar; no obstante, los cambios entre 50 y 150 mmHg no demostraron ningún cambio en el tono vascular pulmonar, por lo que mantener PaO₂ a más de 50 mmHg no parece generar mayor beneficio en el cambio de la presión pulmonar.²⁴

V. Mantener saturación de oxígeno entre 90 y 95%:^{25,26} la mortalidad en recién nacidos pretérmino es mayor cuando la saturación es menor de 89% si se compara con saturación entre 91 y 95% (17.3 versus 14.4%),²⁷ las consideraciones fundamentales para evitar saturaciones mayores de 95% además de no incrementar los beneficios de oxigenación tisular son la retinopatía y la displasia broncopulmonar.²⁸⁻³¹

Objetivo 3: Mantenimiento de la perfusión cerebral adecuada

La perfusión cerebral adecuada previene el riesgo de hemorragia e isquemia cerebral en recién nacidos pretérmino. El factor determinante de mantenimiento de la perfusión cerebral es la presión arterial media.

I. Determinación de la presión arterial media óptima (PAM-Op)

Es la presión arterial media necesaria para mantener un flujo sanguíneo adecuado para la perfusión de los tejidos.³²

La cifra de presión arterial media (PAM) mínima que nos asegura buena perfusión cerebral en las primeras 24 horas de vida, puede calcularse empleando la edad gestacional (EG) en semanas. (Ej. RN de 31 semanas de gestación = presión arterial media fisiológica mínima esperada 31 mmHg).

La presión arterial media óptima (PAM-Op) es una PAM 15% mayor que la PAM mínima. Ej. PAM-Op = [EG x 1.15], 15% representa un incremento en el flujo de volumen de 0.3 mL por cada 100 g de tejido cerebral.³²

II. Uso de fármacos modificadores de hemodinámica y el flujo sanguíneo cerebral

Los dos fármacos utilizados cuando la PAM es inferior a la óptima son dopamina y norepinefrina en las siguientes dosis:

- Dopamina: de 5 a 10 µg/kg/minuto (logra llegar a PAM-Op en 96.3%).³³
- Norepinefrina de 0.125 a 0.500 µg/kg/minuto (logra llegar a PAM-Op en 93.7%).³⁴

Este tipo de fármacos se utiliza escalando dosis con medición de parámetros de respuesta en periodos de 20

minutos posteriores a la modificación de la dosis hasta alcanzar y mantener la presión arterial media óptima (PAM-Op).^{35,36}

III. Uso de medidores de evolución:

- Medición continua de valores de oxihemoglobina y desoxihemoglobina cerebral.³⁷
- Oxigenación intravascular cerebral (diferencia entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina) (HbD).³⁸
- Volumen sanguíneo cerebral (VSC).

Todos estos valores se miden mediante espectroscopia con luz cercana a infrarroja. (NIRS por sus siglas en inglés: *Near Infra Red Spectroscopy*).^{39,40}

La PAM, la frecuencia cardíaca, PCO₂, PO₂ y la saturación de oxígeno se miden de forma continua y son analizadas mediante una línea de base escrita en la que se registran los cambios producidos con los cambios de las dosis 20 minutos después de cada cambio y se registran como T1, T2, T3 y T4 hasta llegar a la PAM-Op y lograr mantenerla durante al menos una hora.

La HbD está significativamente relacionada con la PAM⁴¹ y cuando se utilizan los fármacos mencionados se obtienen resultados similares, excepto que con la epinefrina la frecuencia cardíaca incrementa a partir de 20 minutos posteriores a T2.

El VSC en menores de 28 semanas es más alto con la norepinefrina, mientras que los mayores de 28 semanas tienen un VSC más alto con la dopamina.

Estos fármacos pueden no tener el efecto deseado en recién nacidos con defectos congénitos con compromiso vital, hidrops congénitos, hipovolemia franca no corregida, hipotensión secundaria, fugas de aire, sobredistensión pulmonar o errores metabólicos.

El fármaco de elección ante recién nacidos resistentes a vasopresores es hidrocortisona (1 mg/kg/dosis, c/8 horas).⁴²

Algunos efectos de los fármacos en RN prematuros:

- Dopamina: disminuye los niveles finales de lactato, leve incremento del hematócrito.
- Epinefrina: disminuye el exceso de bases, incrementa la glucemia.

Objetivo 4: Monitorización de alteraciones cerebrales

La presencia de eventos hemorrágicos o isquémicos son frecuentes en prematuros, su evolución determina la respuesta neurológica a corto y largo plazo.

1. Datos clínicos: crisis convulsivas durante el primer día de vida, asimetría en extremidades, datos de focaliza-

ción, espasticidad, hipotonía muscular, aprehensión sostenida de pulgares, apnea y alteraciones de automatismo.

2. Electroencefalograma continuo de amplitud integrada (aEEG).⁴³⁻⁴⁵

3. Ultrasonido transfontanelar: revela datos de hemorragia intraventricular (HIV) y de hiperecogenicidad periventricular (HPV) y permite estratificar el grado de las mismas (Cuadro 2).⁴⁶

La importancia de este estudio radica en la detección de infartos periventriculares hemorrágicos, hidrocefalia posthemorrágica, ecogenicidad periventricular persistente y leucomalacia quística periventricular.

Se presenta a continuación un esquema de la estabilización temprana en menores de 1,200 gramos con los datos evaluados y las maniobras correctivas aplicables (Cuadro 3).

CONCLUSIONES

La vigilancia neurológica y hemodinámica del recién nacido pretérmino extremo no sólo ayuda a evaluar un posible daño orgánico, sino que además permite tomar medidas que pueden cambiar el curso clínico y el pronóstico neurológico e incluso vital del recién nacido.

Cuadro 2. Clasificación de la hemorragia intraventricular.⁴⁷

Grado	Dato
I	Hemorragia limitada al espacio periventricular
II	HIV sin dilatación ventricular
III	HIV con dilatación ventricular
IV	Hemorragia en el parénquima

HIV = Hemorragia intraventricular.

Cuadro 3. Estabilización neonatal temprana en menores de 1,200 gramos.

Dato	Conducta
Asfisia perinatal	Pinzamiento tardío de cordón umbilical (10 a 15 segundos) u ordeñamiento del cordón umbilical Obtener TAM, gasometría antes de una hora de vida
Sepsis	Obtener cultivos, BH, PCR, PCT Uso temprano de antibióticos ante factores de riesgo o sin datos clínicos
Sangrado (materno o neonatal)	Pinzamiento tardío de cordón umbilical (10 a 15 segundos) u ordeñamiento del cordón umbilical
Hipoperfusión distal 1. Extremidades frías 2. Llenado capilar $\geq 4''$	Evaluar si llega a presión arterial media óptima (edad gestacional en semanas $\times 1.15$) Carga de volumen solución fisiológica 10 mL/kg, pasar en media hora
Hipotensión arterial media (TAM \leq EG)	Carga de volumen 10 mL/kg Aminas vasoactivas: • Dopamina: 2.5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ • Norepinefrina 0.125 a 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$
Acidosis metabólica	Carga hídrica con solución fisiológica 10 mL/kg Aminas vasoactivas Bicarbonato de sodio si se tiene ventilación asegurada, con bicarbonato menor de 10 mEq/dL, déficit de bases mayor de -10 o acidosis mixta * En situaciones especiales como asfisia perinatal deben tomarse en cuenta otros factores, como el Anion Gap.
Oliguria: diuresis horaria menor de 1 mL/kg/h	Carga hídrica con solución fisiológica 10 mL/kg • Dopamina: 2.5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ Tomar química sérica (creatinina, BUN, urea)

Continúa Cuadro 3. Estabilización neonatal temprana en menores de 1,200 gramos.

Dato	Conducta
Datos de compromiso cerebral: (Gasometría con $p < 7.15$ déficit de bases > -16) Alteraciones en el aEEG Datos anormales en el USG transfontanelar	Levetiracetam 20 mg/Kg dosis c/12 horas. IV o VO Revisar plaquetas y pruebas de coagulación Controles seriados para hidrocefalia y hemorragia intraventricular
Ventilación: pH menor de 7.25	Gasometría con retención de CO_2 (acidosis respiratoria): manejo de hipercapnia Gasometría con acidosis metabólica (CO_2 bajo y HCO_3 bajo): datos de hipoperfusión descartar cardiopatía
pH mayor de 7.40	Con CO_2 bajo (alcalosis respiratoria): manejo de hipocapnia
$PaCO_2$ menor de 35 mmHg (hipocapnia)	Disminuir volumen corriente (disminuir FR, PEEP o tiempo inspiratorio) Cambiar de modo ventilatorio o a ventilación no invasiva
$PaCO_2$ mayor de 55 mmHg (hipercarbia)	Obtener Rx AP de tórax Incrementar el volumen minuto 1. Instalar CPAP (6 a 8 cmH_2O) o, 2. Ventilación mecánica: Incrementar FR, PEEP, tiempo inspiratorio 3. Surfactante exógeno (con ventilación mecánica o técnica INSURE) Cambio de estrategia ventilatoria Ej.: VAFO (si corresponde según el índice de oxigenación).
PaO_2 capilar menor de 30 mmHg	Incrementar FiO_2 o inicio de CPAP ^{48,49} Descartar cardiopatía versus hipertensión arterial pulmonar. (De acuerdo con diagnóstico iniciar PGE2 o iNO).
PaO_2 mayor de 60 mmHg	Disminuir FiO_2 ^{50,51}

\leq Menor o igual a, \geq mayor o igual a, EG = Edad gestacional (en semanas), TAM = Tensión arterial media, aEEG = Electroencefalograma de amplitud integrada, USG = Ultrasonido, VAFO = Ventilación de alta frecuencia oscilatoria, iNO = Óxido nítrico inhalado, PCO_2 = Presión arterial de dióxido de carbono, PaO_2 = Presión arterial de oxígeno, Rx AP = Radiografía anteroposterior, FiO_2 = Fracción inspirada de oxígeno.

REFERENCIAS

- Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005; 115 (6): 1501-1512.
- Osborn D, Evans N, Kluckow M; Diagnosis and Treatment of Low Systemic Blood Flow in Preterm Infants; *NeoReviews*. 2004; 5: 109.
- Pellicer A, Gaya F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 434-440.
- Aladangady N, Mc Hugh S, Aitchison T et al. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics*. 2006; 117: 93-98.
- Gutierrez A, Velasquez R, Iriarte M. Analysis of clinical course in term patients with early and delayed umbilical cord clamping after birth. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2009; 11(2).
- Singhal N, Niermeyer S. Neonatal resuscitation where resources are limited. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 219-228.
- Mercer J, Vohr B, McGrath M et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2006; 117: 1235-1242.
- Strauss RG, Mock DM, Johnson K et al. Circulating RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm neonates. *Transfusion*. 2003; 43 (8): 1168-1172.
- Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics*. 2015; 136: 61-69.

10. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82 (3): F188-F194.
11. Aladangady N, Aitchison TC, Beckett C, Holland BM, Kyle BM, Wardrop CA. Is it possible to predict the blood volume of a sick preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89 (4): F344-347.
12. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 1131-1135.
13. Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 1 (2): CD000510.
14. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1993; 92: 90-98.
15. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1999; (4): CD001456.
16. Durand D, Mickas N. *17 Blood gases: technical aspects and interpretation.* In: Goldsmith JP, Karotkin EH. *Assisted ventilation of the neonate.* 5th ed. Elsevier, 2011. pp. 292-305.
17. Ambalavanan N, Carlo WA. Hypocapnia and hypercapnia in respiratory management of newborn infants. *Clin Perinatol.* 28:517, 2001.
18. Varughese M, Patole S, Shama A, Whitehall J. Permissive hypercapnia in neonates: the case of the good, the bad, and the ugly. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33: 56-64.
19. Gleason CA, Short BL, Jones MD. Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypocapnia in newborn lambs. *J Pediatr.* 1989; 115: 309-314.
20. Fabres J, Carlo W, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics.* 2007; 119: 299-305.
21. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS et al. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics.* 1996; 98: 918-924.
22. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B et al. *Hematology.* In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, ed. *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn.* Philadelphia: J.B. Lippincott; 1994. pp. 972-973.
23. Guyton AC, Grainger HC, Coleman TJ. Autoregulation of the total systemic circulation and its relation to control of cardiac output and arterial pressure. *Circ Res.* 1971; 28 (Suppl 1): 93-97.
24. Dudell G, Cornish JD, Bartlett RH. What constitutes adequate oxygenation? *Pediatrics.* 1990; 85: 39-41.
25. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1680-1682.
26. Nijland R, Jongsma H, Nijhuis J et al. Arterial oxygen saturation in relation to metabolic acidosis in fetal lambs. *Am J Obstet Gynaecol.* 1995; 172: 810-819.
27. Tin W, Wariyar U. Giving small babies oxygen: 50 years of uncertainty. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 361-367.
28. Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics.* 2002; 110: 615-616.
29. Cole CH, Wright KW, Tarnow-Mordi W et al. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics.* 2003; 112: 1415-1419.
30. Sola A. Oxygen saturation in the newborn and the importance of avoiding hyperoxia-induced damage. *Neoreviews.* 2015; 16: e393-e405.
31. Claire N, Bancalari E. Oxygen saturation targeting by automatic control of inspired oxygen in premature infants. *Neoreviews.* 2015; 16: e406-e412.
32. Hegyi T, Carbone MT, Anwar M et al. Blood pressure ranges in premature infants, I: the first hours of life. *J Pediatr.* 1994; 124: 627-633.
33. Phillipos EZ, Robertson MA. A randomized blinded trial of dopamine versus epinephrine for inotropic support in the sick newborn. *Proc 2nd World Congress PCCS.* 1997: 897-899.
34. Seri I, Evans J. Addition of epinephrine to dopamine increases blood pressure and urine output in critically ill extremely low birth weight neonates with uncompensated shock. *Pediatr Res.* 1998; 43: 194A.
35. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): 1369-1376.
36. Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002; 3: CD003213
37. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res.* 2006; 173: 458-467.
38. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81: F110-F115.
39. Dietz V, Wolf M, Keel M, von Siebenthal K, Baenziger O, Bucher H. CO₂ reactivity of the cerebral hemoglobin concentration in healthy term newborns measured by near infrared spectrophotometry. *Biol Neonate.* 1999; 75: 85-90.
40. Menke J, Voss U, Moller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. *Biol Neonate.* 2003; 83: 6-11.
41. Tsuji M, Saul P, du Plessis A et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000; 106: 625-632.
42. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics.* 2001; 107: 1070-1074.
43. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics.* 2003; 112: 855-861.
44. Klebermass K, Kuhle S, Olischar M, Rucklinger E, Pollak A, Weninger M. Intra- and extrauterine maturation of amplitudeintegrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biol Neonate.* 2006; 89: 120-125.
45. Hellström-Westas L, Rose'n I, Svenningsen N. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatr.* 1991; 22: 27-32.
46. William D. Rhine, Francis G. Blankenberg; Cranial ultrasonography. *Neoreviews.* 2001; 2 (1): e3-e11.
47. Volpe JJ. *Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant.* In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn.* 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. pp. 428-493.
48. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J et al. Part 15: neonatal resuscitation 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010; 122 (18 suppl 3): S909-S919.
49. Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure? *Pediatrics.* 2005; 116: 1216-1217.
50. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303 (21): 2165-2171.
51. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003; 111 (2): 339-345.