

El pinzamiento tardío del cordón en el recién nacido muy prematuro reduce la incidencia de hemorragia intraventricular y de sepsis tardía: ensayo aleatorizado controlado

Judith S. Mercer, DNSc, CNM^a, Betty R. Vohr, MD^b, Margaret M. McGrath, DNSc^a, James F. Padbury, MD^b, Michael Wallach, MD^b, y William Oh, MD^b

OBJETIVO: El estudio comparó los efectos del pinzamiento inmediato (PIC) o tardío (PTC) del cordón en el recién nacido de MBPN sobre dos variables principales: la displasia broncopulmonar (DBP) y la sospecha de enterocolitis necrosante (SECN). Otras variables fueron la sepsis tardía (ST) y la hemorragia intraventricular (HIV).

DISEÑO DEL ESTUDIO: Ensayo controlado aleatorizado, no enmascarado, en el que las mujeres en trabajo de parto con feto único de menos de 32 semanas de gestación fueron asignadas aleatoriamente a PIC (pinzamiento del cordón a los 5-10 segundos) o a PTC (30-45 segundos). Las razones de exclusión de las mujeres fueron: rechazo del obstetra a participar; anomalías congénitas mayores; embarazo múltiple; intento de abstención de la asistencia; enfermedad materna grave; placenta previa; desprendimiento placentario, o parto rápido tras el ingreso.

RESULTADOS: Se asignó aleatoriamente a 77 parejas madre/hijo. Los recién nacidos de los grupos PIC y PTC pesaron 1.151 (\pm 379) y 1.175 (\pm 346) gramos y su edad gestacional fue 28,2 (\pm 2,4) y 28,3 (\pm 2,1) semanas, respectivamente. Los análisis no descubrieron diferencias en las variables maternas y neonatales, demográficas, clínicas y de seguridad. No hubo diferencias en la incidencia de nuestras variables principales (DBP y sospecha de ECN). Sin embargo, encontramos diferencias significativas entre los grupos PIC y PTC respecto a la tasa de HIV (36 frente a 14%) y de ST (22 frente a 3%). Dos (9%) de los 23 recién nacidos varones del grupo PTC tuvieron HIV, frente a 8 (42%) de los 19 del grupo PIC. No hubo ca-

sos de sepsis entre los 23 niños del grupo PTC, mientras que seis (32%) de los 19 del grupo PIC tuvieron una sepsis confirmada. Se observó una tendencia a un mayor hematocrito inicial en los recién nacidos del grupo PTC (49 ± 6 frente a 46 ± 6 , $p = 0,06$).

CONCLUSIÓN: El pinzamiento tardío del cordón parece proteger a los recién nacidos de MBPN de la HIV y la ST, especialmente a los varones.

La práctica obstétrica actual en Estados Unidos consiste en pinzar el cordón umbilical del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) inmediatamente después del parto¹. Sin embargo, se ha demostrado que el retraso del pinzamiento del cordón y la colocación del recién nacido por debajo del periné o del punto de incisión de la cesárea aumenta significativamente la transferencia de sangre de la placenta al recién nacido^{2,3}. El retraso de 30 a 45 segundos en el pinzamiento del cordón de los recién nacidos pretérmino produce un aumento de la volemia del 8 al 24% (2 a 16 ml/kg tras una cesárea y 10 a 28 ml/kg tras el parto vaginal)⁴. El pinzamiento inmediato del cordón umbilical puede privar al recién nacido de MBPN de un volumen de sangre esencial y crear un estado de posible compromiso circulatorio⁵ que provoca hipotensión⁶⁻⁸, y mala perfusión tisular^{9,10}.

Durante la última década, nueve ensayos controlados aleatorizados han demostrado la seguridad y la eficacia del retraso del pinzamiento del cordón en el recién nacido de bajo o muy bajo peso al nacimiento¹¹. Los beneficios consisten en una mayor tensión arterial^{7,12}, mayor valor de hematocrito¹³⁻¹⁵, un mejor transporte de oxígeno con mayor flujo eritrocitario¹⁰, menos días de oxigenación y de ventilación¹⁶, menos transfusiones^{14,16}, y menores tasas de HIV^{17,18}. Sin embargo, los anteriores estudios de intervención en el pinzamiento del cordón habían estado limitados por el pequeño tamaño de la muestra, la inconstante definición de las variables y la carencia de seguimiento más allá de las 6 semanas¹¹.

En un estudio piloto anterior validamos la factibilidad y la seguridad del protocolo del pinzamiento tardío del cordón umbilical, así como las ventajas fisiológicas inmediatas y a corto plazo del PTC⁸. Los hallazgos fueron una mayor tensión arterial inicial, menor número de casos de sospecha de enterocolitis necrosante y menor nú-

^aUniversity of Rhode Island, Kingston, RI. ^bBrown Medical School, Providence, RI. Estados Unidos.

Consultores estadísticos: Jennifer Allsworth, PhD, Division of Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants Hospital, Providence, Rhode Island, y Yeong Kwak, RN, PhD, University of Connecticut School of Nursing, Storrs, Connecticut, Estados Unidos.

Correspondencia: Judith S. Mercer, DNSc, Professor, College of Nursing, University of Rhode Island, 2 Heathman Road, Kingston, RI 02881, Estados Unidos.

Correo electrónico: j Mercer@uri.edu

Financiado por el National Institute of Health, National Institute for Nursing Research, K23 NR00078.

mero de niños dados de alta con oxígeno. Según los datos de este estudio piloto, supusimos que los eritrocitos adicionales obtenidos mediante el pinzamiento tardío del cordón umbilical podrían producir una menor incidencia de displasia broncopulmonar (DBP).

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de DBP en recién nacidos de < 32 semanas de gestación asignados aleatoriamente a pinzamiento temprano (< 10 segundos) o tardío (30 a 45 segundos) del cordón umbilical. El estudio también fue diseñado para evaluar los efectos del pinzamiento tardío del cordón sobre otras morbilidades neonatales, como la sospecha de enterocolitis necrosante (SECN), la sepsis tardía (ST), la hemorragia intraventricular (HIV) y la retinopatía de la prematuridad (RP).

MATERIALES Y MÉTODOS

Este ensayo controlado aleatorizado se realizó entre agosto de 2003 y diciembre de 2004 en el Women's and Infants' Hospital de Rhode Island (WIH). Los comités de Ética del WIH y la University of Rhode Island aprobaron el estudio. Un comité independiente de seguridad y monitorización de los datos, compuesto por un obstetra perinatólogo, un neonatólogo, una enfermera fisióloga y una enfermera estadística, revisó los datos tras la inclusión de 14, y luego de 50, pacientes.

La variable principal fue la displasia broncopulmonar (DBP) y las secundarias SECN, HIV, ST y RP. Otras variables fueron: puntuaciones de Apgar, temperatura a la llegada a la UCIN, máxima concentración sérica de bilirrubina, tensión arterial inicial y horaria durante cuatro horas, hematocrito inicial y necesidad de transfusión sanguínea durante la estancia hospitalaria neonatal.

Todas las mujeres ingresadas con trabajo de parto pretérmino entre las 24 y las 31,6 semanas fueron candidatas a la inclusión en el estudio. Para determinar la elegibilidad para el estudio utilizamos la evaluación de la edad gestacional mediante la fecha de la última regla, la ecografía gestacional temprana, o ambos métodos. Los criterios de exclusión fueron: rechazo del obstetra a participar, anomalías congénitas mayores o embarazo múltiple, intención de abstenerse de la asistencia, placenta previa o desprendimiento placentario. Las mujeres debían haber ingresado en el hospital al menos 2 horas antes del parto para dar tiempo a la inclusión. Una vez identificado el posible sujeto se obtuvo el consentimiento del obstetra, se abordó a la madre y se obtuvo su consentimiento informado por escrito.

Un estadístico, no implicado en el ensayo, desarrolló un sistema informatizado de números aleatorios. Se utilizó una asignación aleatoria estratificada en bloques para administrar la intervención a los sujetos de más y de menos de 28 semanas con la misma probabilidad prefijada y evitar la desigualdad del número de participantes de cada grupo de edad gestacional. Dos juegos de tarjetas etiquetadas para la asignación aleatoria fueron colocados en sobres opacos, secuenciales, que contenían la asignación al grupo y se mantuvieron en la sala de partos. Los ayudantes de investigación, enfermeras tituladas, y el investigador principal (JSM) compartieron turnos de guardia para seleccionar a las mujeres potencialmente elegibles, incluirlas y asistir al parto. Tras la llamada por un parto inminente, el investigador principal o la enfermera de investigación abrió la siguiente tarjeta de asignación aleatoria, informó al personal de la asignación al grupo, revisó el protocolo con el obstetra, asistió al parto y cronometró el pinzamiento del cordón.

Las mujeres fueron asignadas al pinzamiento inmediato (PIC) o tardío (PTC) del cordón umbilical. En el grupo PIC el obstetra pinzó el cordón umbilical inmediatamente (< 10 segundos) después del parto. En el grupo PTC el obstetra pinzó el cordón umbilical al cabo de 30 a 45 segundos y mantuvo al recién nacido en una talla o manta estéril unos 25 cm por debajo del introito maternal en el parto vaginal o por debajo de la incisión en la cesárea. Se procuró no imponer tensión ni tracción sobre el cordón umbilical. Se utilizó un cronómetro para marcar el momento de la salida de las nalgas de la vagina o del útero (o la cabeza

en la presentación de nalgas), para luego contar, a intervalos de diez segundos, el tiempo transcurrido al obstetra. Al cabo de 30 a 45 segundos, el obstetra pinzó y cortó el cordón umbilical, y el recién nacido fue trasladado al calefactor radiante para recibir la asistencia. Los recién nacidos de ambos grupos contaron con un colchón calefactor adicional (Transwarmer Infant Mattress, Cooper Surgical, Trumbull, CT) que les ayudara a mantener la temperatura. Los obstetras pudieron modificar el protocolo según su juicio clínico, pero no hubo tales episodios en el curso del estudio. Si el momento del pinzamiento del cordón fue inferior a 30 segundos y el niño había sido asignado aleatoriamente al grupo PTC se cumplimentó un informe de violación del protocolo y el recién nacido permaneció en el grupo de pinzamiento tardío (intención de tratar).

El posterior tratamiento clínico de los recién nacidos quedó a discreción de los neonatólogos. Dada la evidente naturaleza de la intervención, el estudio no pudo realizarse a ciegas. Nuestra pauta institucional exige la presencia de un miembro del personal pediátrico en el parto prematuro. Sin embargo, el personal que asistió a los partos atendió la solicitud del IP de no revelar el grupo del recién nacido en la historia clínica.

Los datos prenatales y del parto se tomaron de la historia clínica materna. El momento del pinzamiento del cordón, la colocación del recién nacido, las puntuaciones de Apgar y la fecha y hora de nacimiento se tomaron en la sala de partos. Los datos del recién nacido se tomaron pasadas las 12 horas de edad y tras el alta. La definición de DBP fue necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad posmenstrual o al fallecer. La de SECN fue la impresión clínica al solicitar una radiografía para descartar la ECN y la orden de dieta absoluta al recién nacido durante, al menos, 24 horas. Las lecturas de la ecografía craneal utilizaron el sistema de clasificación de Papile: el grado 1 corresponde a la hemorragia de la matriz germinal; la de grado 2 a la extensión al ventrículo lateral con un llenado inferior al 50% del área ventricular; la de grado 3 a una HIV con distensión o dilatación de los ventrículos laterales por la sangre, y la de grado 4 a la HIV con afectación parenquimatosa. Un solo radiólogo pediátrico (MW), desconocedor de la asignación a grupo del recién nacido, leyó las ecografías. La sepsis tardía fue definida como un hemocultivo positivo en un recién nacido > 72 horas de edad. El diagnóstico de enterocolitis necrosante se basó en los criterios de Bell¹⁹ y la retinopatía de la prematuridad fue identificada por un oftalmólogo en las exploraciones oculares rutinarias realizadas durante la estancia del recién nacido en la unidad.

El análisis de potencia se basó en la tasa de episodios de displasia broncopulmonar (56%) del grupo de control de nuestro estudio piloto⁸ con una reducción relativa del 30%, que desembocaría en una tasa de episodios del 39%. Se utilizó un valor de alfa de 0,05, beta de 0,20 con un tamaño medio de efecto ($r = 0,30$), para determinar que eran necesarios 26 niños en cada grupo de intervalo de pinzamiento del cordón umbilical. Un exceso de muestra del 20% llevó a ambos grupos a 36 niños, 72 sujetos en total. Todos los datos fueron analizados según la intención de tratar. Pese a las hipótesis direccionales primarias, utilizamos *tests* bilaterales para ser lo más conservadores posible. Las variables continuas fueron examinadas con el *test* t de Student y las categóricas con los *tests* de χ^2 y exacto de Fisher si alguna de las celdas contenía menos de 5. Utilizamos la regresión logística para controlar respecto a la edad gestacional y obtener las razones de ventaja (*odds ratios*) de los hallazgos significativos.

RESULTADOS

La figura 1 muestra la distribución de las 296 mujeres ingresadas con trabajo de parto pretérmino estudiadas respecto a la elegibilidad para el estudio. Los demás análisis fueron realizados sobre los 72 sujetos asignados aleatoriamente.

Hubo 7 violaciones del protocolo. Seis correspondieron al grupo PTC, con un pinzamiento del cordón entre 2 y 18 segundos, en vez de 30. En su mayoría, fueron consecuencia de errores de comunicación durante el

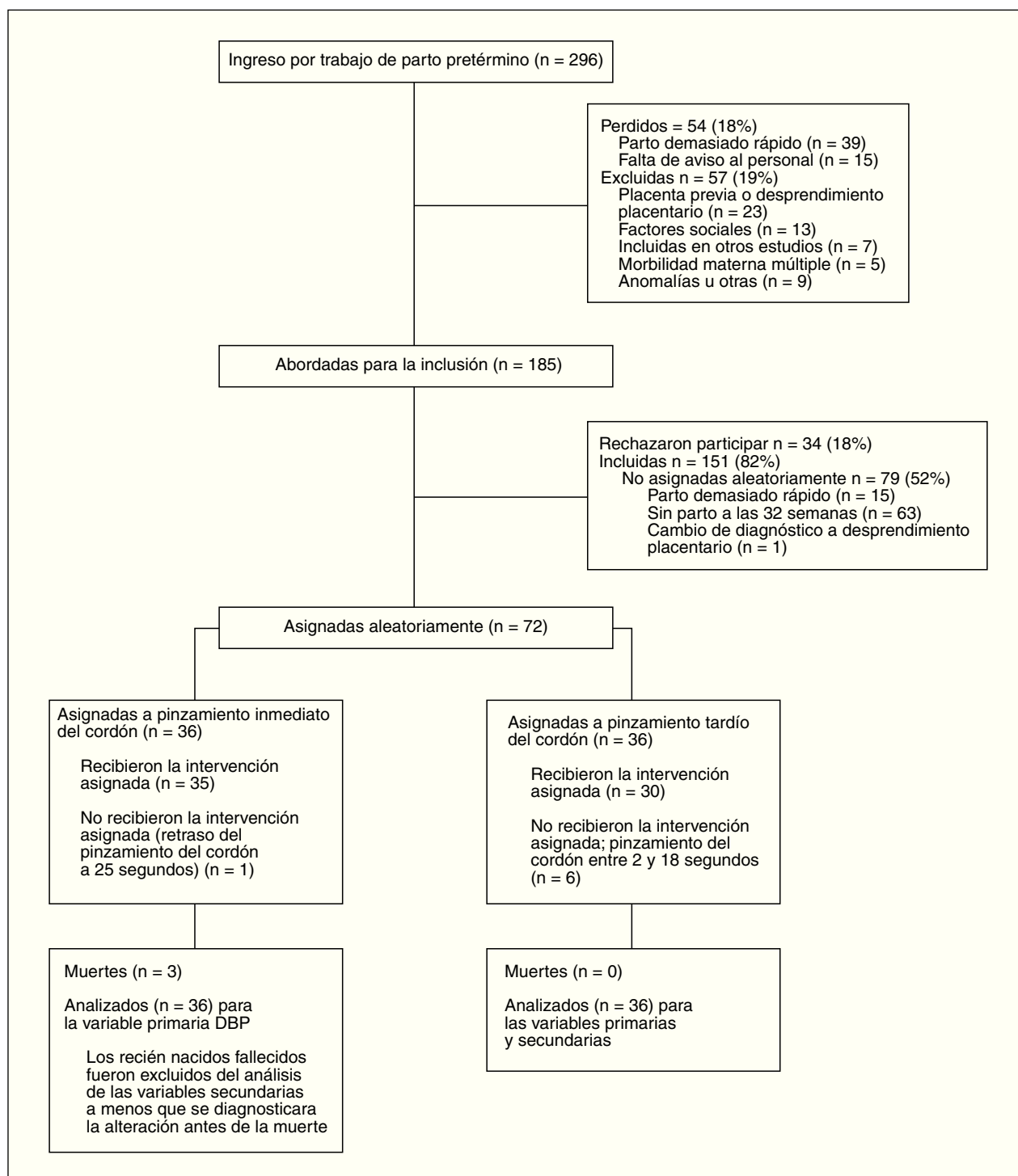


Fig. 1. Flujo de mujeres ingresadas por trabajo de parto pretérmino entre agosto de 2003 y noviembre de 2004, incluyendo a las participantes en el estudio de pinzamiento del cordón umbilical.

parto. En el grupo PIC hubo una violación del protocolo, un obstetra retrasó el pinzamiento 25 segundos por una mala comprensión del protocolo. Todos los recién nacidos permanecieron en sus grupos asignados en los análisis.

La tabla 1 muestra la ausencia de significación en la demografía, las características clínicas y el tratamiento médico de las madres.

La tabla 2 muestra la ausencia de diferencia significativa en las características demográficas y clínicas de los

TABLA 1. Características demográficas y clínicas y tratamiento médico prenatal de la madre

Característica	PIC (n = 36)	PTC (n = 36)
Edad materna (años) media ± DE	26,8 ± 6,5 ^a	27,1 ± 6,7
Primíparas	25 (69)	23 (64)
Raza		
Negra	4 (11)	5 (14)
Blanca	20 (56)	18 (50)
Latinoamericana	11 (30)	11 (31)
Otra	1 (3)	2 (6)
Seguro público	17 (47)	15 (42)
Recepción prenatal de corticoides	36 (100)	36 (100)
Recepción prenatal de MgSO ₄ en las 24 h previas	21 (58)	14 (39)
RPM en horas	40 ± 44 ^a	41 ± 47
Cesárea	14 (39)	15 (43)
Razones del parto pretérmino ^b		
RPM	19 (53)	18 (50)
Trabajo de parto pretérmino	19 (53)	16 (44)
Presunta corioamnionitis	10 (28)	11 (31)
Incompetencia cervical	5 (14)	7 (19)
HIE	5 (14)	5 (14)

DE: desviación estándar; HIE: hipertensión inducida por el embarazo; PIC: pinzamiento inmediato; PTC: pinzamiento tardío; RPM: ruptura prematura de membranas. () = %.

^aMedia ± DE. ^bAlgunas madres presentaban más de una situación. Ninguna de las diferencias es estadísticamente significativa.

recién nacidos del estudio. El momento del pinzamiento del cordón fue significativamente distinto por el protocolo; los recién nacidos del grupo PTC tuvieron un tiempo de pinzamiento del cordón umbilical significativamente mayor (32 ± 13 frente a 7 ± 4 segundos, $p < 0,001$). El resto de variables, incluyendo las de seguridad (puntuaciones de Apgar a 1 y 5 minutos, temperatura al ingreso, concentración sérica de bilirrubina), no fueron significativamente distintas entre los grupos.

La tabla 3 muestra la ausencia de diferencias significativas en la incidencia de muerte o DBP, ECN, cantidad de pérdida de sangre y de transfusión y RP entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias entre los recién nacidos respecto al empleo de surfactante (27 frente a 24), los días de ventilación (39 frente a 35) y el empleo de oxígeno a los 28 días (11 frente a 13) en los grupos de PIC y PTC, respectivamente.

La tabla 4 muestra que los recién nacidos del grupo PTC presentaron menos HIV (5 [14%] frente a 13 [36%], $p = 0,03$) durante los 28 primeros días en la UCIN. La incidencia de HIV se dividió por igual en los grupos estratificados (< 28 semanas = 10; ≥ 28 semanas = 8), aunque la mayoría se produjo en los recién nacidos de menos de 30 semanas de gestación (datos no ofrecidos). En los recién nacidos de menos de 28 semanas, 7 (47%) de los 15 del grupo PIC presentaron HIV, frente a 3 (21%) de los 14 del grupo PTC (n.s.), y entre los nacidos pasadas las 28 semanas, 6 (29%) de los 21 del grupo PIC y 2 (10%) de los 22 del grupo PTC presentaron HIV.

El número de recién nacidos que recibió indometacina a dosis bajas durante las primeras 24 horas como profilaxis de la HIV fue similar en ambos grupos. Todos los recién nacidos entre 24 y 27 semanas recibieron indometacina, mientras que en los grupos PTC y PIC recibieron indometacina el 59 y el 62%, respectivamente. La HIV grado 4 no se observó hasta el día 12 de vida. Un recién nacido del grupo PTC con HIV correspondió a una violación del protocolo, con pinzamiento inmediato del cordón umbilical.

Comparamos a todos los recién nacidos con ($n = 18$) y sin HIV ($n = 54$). Los recién nacidos con HIV tuvieron menos tiempo entre el nacimiento y el pinzamiento del cordón (13 frente a 22 segundos, $p = 0,04$) y tuvieron menos probabilidades de haber nacido por cesárea (3 [17%] frente a 15 [48%], $p = 0,03$). No hubo relación entre HIV y sepsis.

La tabla 4 muestra que los recién nacidos del grupo PTC tuvieron menos probabilidades de presentar una sepsis demostrada por cultivo durante la estancia en la UCIN (3% frente a 22%, $p = 0,03$). Hubo 6 casos de sepsis confirmada en los recién nacidos de 24 a 27 semanas y 3 en los de 28 a 31 semanas. De los 9 recién nacidos con sepsis tardía, 7 (78%) sucedieron entre los 11 y 18 días de edad. Los recién nacidos con sepsis mostraron menores valores iniciales de hematocrito (48 ± 6 frente a 42 ± 5, $p = 0,03$), incluso tras controlar respecto a la edad gestacional.

TABLA 2. Variables demográficas, clínicas y de seguridad de los neonatos

	PIC (n = 36)	PTC (n = 36)	Valor de p
Peso al nacer, g*	1.151 ± 379	1.175 ± 346	n.s.
Edad gestacional (semanas)	28,2 ± 2,4	28,3 ± 2,1	n.s.
24 a 27 semanas ^a (n.°)	15	14	
28 a 31 semanas ^a (n.°)	21	22	
Varones/mujeres	19/17	23/13	n.s.
Mediana de puntuación de Apgar			
1 minuto	7 (1-9)	7 (1-9)	n.s.
5 minutos	8 (1-9)	8 (2-9)	
Temperatura al ingreso en la UCIN, °C (límites)	36 ± 0,8 (33,8-37,4)	36,2 ± 0,6 (34,4-37,4)	n.s.
Bilirrubina sérica máxima (mg/dl) (límites)	9,5 ± 2,10 (5,5-13,8)	10,1 ± 2,4 (6,6-15,1)	n.s.
Hematocrito inicial (%)	46 ± 6 (34-60)	49 ± 6 (37-62)	0,06
Media de la tensión arterial media en las 4 primeras horas	31,9 ± 6	33,8 ± 4,5	n.s.
Puntuaciones SNAP™	13,3 ± 12	12,3 ± 11	n.s.
Momento del pinzamiento del cordón (segundos)	6,9 ± 4,3 (1-25) (mediana = 5)	32,1 ± 12,6 (2-49) (mediana = 33)	< 0,001

n.s.: no significativo; PIC: pinzamiento inmediato; PTC: pinzamiento tardío; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; (límites).
*Media ± DE.

TABLA 3. Morbilidad neonatal, pérdida de sangre y transfusiones

	PIC (n = 36) n (%)	PTC (n = 36) n (%)
Muerte o DBP (tratamiento con O ₂ a las 36 semanas)	9 (25)	8 (22)
Alta con O ₂ *	4 (12)	5 (14)
Sospecha de ECN	20 (56)	14 (39)
ECN, etapa de Bell ¹⁹		
Sin signos	25 (69)	27 (75)
1a	7	6
1b	0	2
2a	1	1
3b	2	0
Perforación	1	0
Pérdida de sangre, semana 1, ml	11,4 ± 5,8	11,3 ± 5,7
N.º de recién nacidos transfundidos	22 (61)	18 (50)
N.º de transfusiones	2,47 ± 3,7	1,94 ± 3,1
Cantidad total transfundida, ml	33 ± 45	27 ± 42
RP (de cualquier tipo)*	13 (40)	10 (28)
Muertes	3 (8)	0

DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrosante; PIC: pinzamiento inmediato; PTC: pinzamiento tardío; RP: retinopatía de la prematuridad.

*= n de 33 en el grupo PIC, ya que 3 neonatos del PIC murieron antes de 1 mes de edad.

Ninguna de las diferencias es estadísticamente significativa.

El análisis por sexo reveló que los varones obtenían ventaja con el PTC respecto a la HIV, la sepsis y la ECN. La tabla 5 muestra los efectos del sexo.

No hubo efectos adversos ni fallecimientos en el grupo PTC. Fallecieron tres recién nacidos del grupo PIC. Las causas de muerte fueron ECN fulminante (2) e insuficiencia respiratoria terminal con probable síndrome séptico.

Realizamos otros análisis multivariados para evaluar la asociación entre el pinzamiento del cordón y la HIV y la sepsis tardía. El impacto del pinzamiento del cordón umbilical sobre la HIV se evaluó mediante el ajuste por la edad gestacional y por la cesárea. El modelo final indicó que la tasa de HIV fue más de 3 veces mayor en el grupo PIC (OR 3,5, IC 95% 1,1-11,1). Un modelo similar para la sepsis tardía, ajustado respecto a la edad gestacional, demostró que los recién nacidos del grupo PTC tenían menos probabilidades de padecer sepsis (OR 0,10, IC 95% 0,01-0,84).

Las mujeres elegibles no incluidas del período de estudio no difirieron de las 72 participantes asignadas aleatoriamente en ninguna de las variables demográficas. Sólo difirieron de las mujeres asignadas aleatoriamente en el empleo prenatal de corticoides (87% frente a 100%, p = 0,01), las horas de RPM (20 ± 36 frente a 40 ± 45, p = 0,01) y la tasa de cesárea (64 frente a 40%, p = 0,01). Los hijos de las mujeres elegibles no incluidas sólo difirieron de los del estudio en la temperatura al

ingreso (35,6 ± 0,8 frente a 36,0 ± 0,8, p = 0,01). No hubo diferencia significativa en la incidencia global de HIV (25 frente a 18%, p = 0,35) o de sepsis (3 frente a 8%, p = 0,42) entre los sujetos y los hijos de mujeres elegibles no incluidas.

DISCUSIÓN

Nuestra hipótesis nula principal fue que los recién nacidos del grupo PTC tendrían la misma tasa de DBP que los resultados del estudio piloto. La hipótesis nula resultó ser cierta. Las razones para no rechazar la hipótesis nula es que la tasa de episodios de DBP en el grupo PIC (25%) resultó ser mucho menor que la utilizada en el cálculo del tamaño de la muestra (56%), lo que mermó la potencia de estimación. El hallazgo de que el PTC produjese menos HIV y menos sepsis fue imprevisto.

Nuestros datos indican que un breve retraso en el momento de pinzar el cordón umbilical, acompañado de la posición declive del recién nacido para acelerar la transfusión placentaria, protege de la HIV y de la sepsis tardía. Las casi idénticas características demográficas y basales de los grupos demuestran el éxito del proceso de asignación aleatoria. Como nuestro estudio piloto anterior, éste también aportó evidencia de que el protocolo no puso en riesgo de daño ni siquiera a los recién nacidos más pequeños⁸.

La base teórica del estudio fue que el volumen sanguíneo adicional recibido como consecuencia del PTC ayudaría a reducir la morbilidad neonatal al aportar más volemia y mejorar la estabilidad cardiovascular. El recién nacido pretérmino tiene menos volumen de sangre fetal-placentaria en el organismo en cualquier momento que el neonato a término, lo que sitúa en mayor probabilidad de presentar un déficit si el pinzamiento del cordón umbilical es inmediato²⁰. La gran presión de la circulación placentaria continúa unos instantes tras el parto y favorece la transferencia de sangre al recién nacido²¹.

El aumento del gasto cardíaco al pulmón, del 8% durante la vida fetal al 45% inmediatamente después del parto, necesita de la transferencia de un volumen adecuado de sangre²⁰. Cuando se pinza el cordón umbilical antes de que se haya producido una transfusión placentaria adecuada al recién nacido, el volumen de sangre puede ser tomado de otros lechos capilares, provocando una hipoperfusión relativa²². El posible efecto circulatorio de la hipoperfusión relativa puede consistir en la alteración de la autorregulación necesaria para estabilizar el flujo sanguíneo cerebral y prevenir una circulación por presión pasiva²³. Si el niño no está hemodinámica-

TABLA 4. HIV y ST en los recién nacidos del estudio

	PIC (n = 36)	PTC (n = 36)	Valor de p	Odds ratio	IC 95%
HIV					
Cualquiera	13 (36%)	5 (14%)	0,03	3,5	1,1 a 11
Grado 1	4 (11%)	3 (8%)			
Grado 2	8 (22%)	2 (6%)			
Grado 4	1 (3%)	0 (0%)			
Sepsis	8 (22%)	1 (3%)	0,03	0,01	0,01 a 0,84

HIV: hemorragia intraventricular; PIC: pinzamiento inmediato; PTC: pinzamiento tardío; ST: sepsis tardía.

TABLA 5. Diferencias de sexo en HIV, ST y ECN entre los recién nacidos con PIC y PTC

	PIC		PTC	
	Niños (n = 19)	Niñas (n = 17)	Niños (n = 23)	Niñas (n = 13)
HIV	8 (42%)*	5 (29%)	2 (9%)	3 (23%)
Sepsis	6 (32%)*	2 (12%)	0	1 (8%)
ECN	3 (16%)*	1 (6%)	0	2 (15%)

ECN: enterocolitis necrosante; HIV: hemorragia intraventricular; PIC: pinzamiento inmediato; PTC: pinzamiento tardío; ST: sepsis tardía.

*Diferencias de los niños entre los grupos, p < 0,05, test exacto de Fisher.

mente estable puede observarse una lesión isquémica del cerebro²⁴, el tracto GI y el pulmón.

El menor volumen sanguíneo no produce necesariamente una disminución inmediata de la tensión arterial o un menor hematocrito, porque el sistema cardiovascular del recién nacido aumenta la resistencia vascular para estabilizar la tensión arterial²⁵. El aumento de la permeabilidad cardiovascular en el neonato pretérmino permite unos rápidos intercambios de líquidos⁵. Estos factores, y la carencia de técnicas de medición exactas de la volemia, dificultan la verificación de la hipovolemia en el neonato, incluso cuando su efecto puede ser intenso. El PTC permite una transfusión placentaria que abastezca de un volumen sanguíneo esencial al recién nacido y la colocación del neonato en declive acelera la transferencia del volumen sanguíneo²⁶.

El hallazgo de un mayor número de casos de HIV en el grupo con pinzamiento inmediato concuerda con un reciente metaanálisis de ECA de PTC en el recién nacido pretérmino¹¹. Otros autores han informado de la disminución del volumen de sangre cerebral antes del desarrollo de una HIV^{27,28}. Cualquier reducción de la HIV es importante por su asociación con morbilidad posterior, mortalidad, retraso del desarrollo, o una combinación de estos episodios²⁹. Ni siquiera los grados 1 y 2 están exentos de secuelas³⁰.

Nuestra unidad administra indometacina profiláctica para prevenir la HIV basándose en el estudio de Ment et al³¹. Sin embargo, el número de recién nacidos que recibió esta intervención fue similar en los dos grupos de estudio.

Todos los recién nacidos con sepsis tardía (ST) confirmada pertenecían al grupo de pinzamiento inmediato del cordón umbilical. El perteneciente al grupo PTC era una violación del protocolo, y su cordón fue pinzado a los 3 segundos. Este hallazgo es importante porque la ST sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en la UCIN, y de retraso del desarrollo neurológico³². Suponemos que la sepsis puede ser consecuencia de la inmunodepresión secundaria a la pérdida de las protectoras células progenitoras hematopoyéticas primitivas, además del volumen de sangre, al nacer. La sangre de cordón de los recién nacidos pretérmino (24-31 semanas) contiene la máxima concentración de células progenitoras hematopoyéticas primitivas y de células iniciadoras de cultivo a largo plazo, comparada con la sangre de cordón de recién nacidos más próximos al término³³.

El aparente efecto protector del retraso del pinzamiento del cordón umbilical en los varones sugiere que el volumen de sangre adicional que obtiene el recién nacido puede tener efectos neuroprotectores e inmunoprotectores específicos de sexo. Este hallazgo es interesante por la creciente evidencia de diferencias específicas de sexo en los neonatos. Por ejemplo, se ha demostrado que la indometacina ejerce efectos específicos de sexo sobre la reactividad vascular cerebral, asociados con una significativa disminución de la tasa de HIV en los niños³⁴.

Las limitaciones de este estudio son la aceptación de la hipótesis nula, debida a la escasa potencia del estudio originada por la gran tasa de episodios de nuestro estudio piloto, y el rechazo de la hipótesis nula secundaria, que resultó imprevisto. No obstante, como nuestros hallazgos concuerdan con el resultado de un metanálisis reciente¹¹, resulta reforzada la idea de la posible generalización de

estos hallazgos a la población de recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento¹¹. Pudiera resultar que la pequeña cantidad de sangre adicional que obtienen los recién nacidos pretérmino al retrasar el pinzamiento del cordón umbilical ayude a estabilizar el flujo sanguíneo cerebral, la autorregulación, aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos vulnerables, prevenir la isquemia, liberar citoquinas y ofrecer células progenitoras adicionales para establecer una adecuada inmunocompetencia.

Hemos demostrado que un breve retraso en el momento de pinzar el cordón umbilical, acompañado de la posición declive del recién nacido para acelerar la transfusión placentaria, ofrece protección respecto a la HIV y a la sepsis tardía. La innovación de este estudio consiste en la sencillez de la intervención de retrasar de 30 a 45 segundos el pinzamiento del cordón umbilical y colocar al recién nacido en posición declive. El volumen de sangre adicional recibido parece contribuir a los mejores resultados de los livianos recién nacidos prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bloom RS, Cropley C, Committee AANRPS. Textbook of neonatal resuscitation. Chicago, IL: American Academy of Pediatrics; 1995.
2. Yao AC, Lind J, Tiisala R, Michelsson K. Placental transfusion in the premature infant with observation on clinical course and outcome. *Acta Paediatr Scand*. 1969;58:561-6.
3. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*. 1969;2(7626):871-3.
4. Narenda A, Beckett CAT, Kyle E, et al. Is it possible to promote placental transfusion at preterm delivery? *Pediatr Res*. 1998;44:453.
5. Wardrop CAJ, Holland BM. The roles and vital importance of placental blood to the newborn infant. *J Perinat Med*. 1995;23:139-43.
6. Buckels LJ, Usher R. Cardiopulmonary effects of placental transfusion. *J Pediatr*. 1965;67:239-46.
7. Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, Homig-Franz I, Jorch G. Late cord clamping benefits extrauterine adaptation. *Pediatr Res*. 1998;44:454.
8. Mercer J, McGrath M, Hensman A, Silver H, Oh W. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2003;23:466-72.
9. Pietra GG, D'Amodio MD, Leventhal MM, Oh W, Braudo JL. Electron microscopy of cutaneous capillaries of newborn infants: effects of placental transfusion. *Pediatrics*. 1968;42:678-83.
10. Nelle M, Fischer S, Conze S, Beedgen B, Brischke EM, Linderkamp O. Effects of later cord clamping on circulation in prematures [resumen]. *Pediatr Res*. 1998;44:420.
11. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003248.
12. Ibrahim H, Krouskop R, Lewis D, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. *J Perinat*. 2000;20:351-4.
13. Oh W, Carlo W, Fanaroff AA, et al. Delayed cord clamping in extremely low birth weight infants: a pilot randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2002;51(suppl):365-6.
14. Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, et al. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2000;159:775-7.
15. McDonnell M, Henderson-Smith DJ. Delayed umbilical cord clamping in preterm infants: a feasibility study. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:308-10.
16. Kimmond S, Aitchison TC, Holland BM, Jones JG, Turner TL, Wardrop CA. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *BMJ*. 1993;306:172-5.

17. Hofmeyr GJ, Bolton KD, Bowen DC, Govan JJ. Periventricular/intraventricular haemorrhage and umbilical cord clamping. Findings and hypothesis. *S Afr Med J*. 1988;73:104-6.
18. Hofmeyr GJ, Gobetz L, Bex PJ, et al. Periventricular/intraventricular hemorrhage following early and delayed umbilical cord clamping: a randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials*. 1993;doc. n.º 110.
19. Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160:20-6.
20. Linderkamp OL. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol*. 1982;9:599.
21. Stempera ZK, Hodr J, Janda J. Umbilical blood flow in healthy newborn infants during the first minutes after birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1965;91:568-74.
22. Nelle M, Zilow EP, Bastert G, Linderkamp O. Effect of Leboyer childbirth on cardiac output, cerebral and gastrointestinal blood flow velocities in full-term neonates. *Am J Perinatol*. 1995;12:212-6.
23. Papile LA, Rudolph AM, Heymann MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res*. 1985;19:159-61.
24. Volpe J. *Neurology of the newborn*. 4.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001.
25. Wallgren G, Lind J. Quantitative studies of the human neonatal circulation. IV. Observations on the newborn infants peripheral circulation and plasma expansion during moderate hypovolemia. *Acta Paediatr Scand*. 1967;(suppl 179):57.
26. Yao AC, Lind J. Effect of gravity on placental transfusion. *Lancet*. 1969;2(7619):505-8.
27. Meek JH, Tysczuk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F15-8.
28. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003;112:33-9.
29. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003;111(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/4/e340
30. Van de Bor M, Den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Semin Perinatol*. 2004;24:295-303.
31. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1994;93:543-50.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.
33. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 1996;39:820-5.
34. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage in male preterm infants. *J Pediatr*. 2004;145:832-4.