

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Carolina García Morales

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Estudio aleatorizado de ligadura tardía versus ligadura precoz del cordón umbilical en recién nacidos entre la semana 24 y 34 de gestación

y dirigida por,

D./Dña. Catalina De Paco Matallana

D./Dña. María Teresa Prieto Sánchez

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 11 de noviembre de 2022

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Estudio aleatorizado de ligadura tardía versus ligadura precoz del cordón umbilical en recién nacidos entre las semanas 24 y 34 de gestación

D^a Carolina García Morales

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE

DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Estudio aleatorizado de ligadura tardía versus ligadura precoz
del cordón umbilical en recién nacidos entre las semanas 24 y
34 de gestación**

Autora: D^a Carolina García Morales

**Directores: Dra. Catalina De Paco Matallana
Dra. María Teresa Prieto Sánchez**

2022

A mi familia.

ÍNDICE

Índice

ÍNDICE.....	5
CAPÍTULO I	9
Agradecimientos	11
CAPÍTULO II	15
Abreviaturas.....	16
CAPÍTULO III	17
Introducción	19
1.- Anatomía y Fisiología	19
1.1.- El cordón umbilical.....	19
1.2.- Circulación fetal	20
2.- LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL	21
2.1.-Tiempo de ligadura del cordón umbilical	21
3.- Efectos beneficiosos de la ligadura tardía del cordón umbilical.....	29
4.- Posibles complicaciones de la ligadura tardía del cordón umbilical.....	31
4.1 Hiperviscosidad y Policitemia.....	31
4.2 Hiperbilirrubinemia	34
4.3 Taquipnea transitoria del recién nacido y Síndrome de dificultad respiratoria	36
5.- Factores fisiológicos que intervienen en el paso de sangre al neonato	37
5.1.- Transfusión placento-fetal:	37
6.- Adaptación del recién nacido al pinzamiento del cordón umbilical (83).....	41
6.1.-Fenómenos respiratorios:	41
6.2.- Fenómenos circulatorios.....	42
6.3.-Termoregulación	44
6.4- Regulación de la glucemia.....	46
6.5.- Modificaciones en otros órganos vitales:	47
7.- El recién nacido pretérmino.....	50
7.1.- Clasificación.....	50
7.2 Factores de riesgo para la prematuridad	52
7.3 Morbi-mortalidad de los prematuros.	55
7.4.- Principales complicaciones de los recién nacidos pretérmino:	56
8.-Ecocardiografía.....	61

8.1.- Ductus arterioso persistente.....	63
8.2.- Clasificación:.....	64
CAPITULO IV	67
Hipótesis del trabajo	69
CAPÍTULO V	71
Material y métodos	73
1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:.....	73
1.1.- Recién nacido:	73
1.2.- Madre:.....	74
2.- MATERIAL:.....	74
2.1.- SUJETOS A ESTUDIO:	74
2.2.- ALEATORIZACION	75
2.3.- Grupos a estudio:	75
2.4.- Características a estudiar en la muestra	78
2.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
CAPITULO VI	83
Resultados	85
CAPITULO VII	111
Discusión	113
CAPÍTULO VIII	119
Conclusiones	121
CAPÍTULO IX	123
Anexo 1.....	125
Anexo 2.....	127
Anexo 3.....	128
<i>CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	128
Anexo 4.....	129
CAPÍTULO X	131
Bibliografía	133

CAPÍTULO I

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

Cuando la Dra. Catalina de Paco (Katy de ahora en adelante), me ofreció la oportunidad de formar parte de un grupo de trabajo que estaba organizando no lo dudé ni un segundo, corría el año 2010 y yo iniciaba mi andadura por el mundo de la ginecología, no necesité que me explicara en lo que consistía el estudio, porque el sólo hecho de que contara conmigo lo consideré un honor, a sabiendas de la gran profesional e investigadora que es. En un principio se trataba de ayudar en la recogida de los casos y participar en las publicaciones que pudieran ir surgiendo de los datos recogidos, pero poco a poco nos fuimos dando cuenta del gran potencial que teníamos en nuestras manos, así que una vez más se dirigió a mí y me dijo: Carolina, de aquí sacamos tu Tesis doctoral.

Nos hemos enfrentado juntas a multitud de adversidades, en la recogida de la muestra, cambios de hospitales y domicilios y como no nombrarla: la pandemia, pero a pesar de todo y los bajones de ánimo porque el tiempo transcurría y no veíamos la luz al final del túnel logramos finalizar este trabajo del que estoy muy orgullosa. Por todo esto, por haber sido mi adjunta, mi directora, pero sobre todo mi amiga, Katy eres la primera a la que quiero agradecer, sin ti no hubiera sido posible.

A mi otra directora, una de mis residentes mayores, la Dra. María Teresa Prieto (Mariate de ahora en adelante), te uniste a este trabajo en el momento justo, cuando necesitaba un empujón y poner claridad en la tesis, tu manejo de los datos, de las tablas, de las estadísticas me daban la calma y la tranquilidad para cuando estaba pérdida decirme a mí misma, seguro que Mariate sabe cómo hacerlo. Muchas gracias Mariate por ocuparte y preocuparte, eres parte fundamental de este trabajo.

Al Dr. Vicente Bosch, Jefe del Servicio de Pediatría y Catedrático de la universidad de Murcia, por su implicación en el desarrollo y la conformación de esta tesis doctoral, fue un verdadero honor trabajar con usted.

Como comentaba con anterioridad la recogida de la muestra fue muy dificultosa, hubiera sido imposible sin la implicación del grupo de matronas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que tras explicarles las directrices del estudio mostraron su compromiso en la realización de la ligadura del cordón umbilical según la aleatorización, así como los residentes y adjuntos del paritorio, en especial al Dr. Javier Herrera que al estar principalmente en la zona de partos, tenía la deferencia de avisarme cuando teníamos un posible caso para poder acercarme a hablar con la paciente y en muchos casos realizar el parto si era preciso.

A la Dra. Fuensanta Escudero, cardióloga infantil del servicio de pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por formar parte de este estudio en un área poco explorada como es la influencia del tiempo de ligadura del cordón umbilical en los cambios ecocardiográficos.

He querido dejar para el final a lo que considero el mejor regalo que me ha dado la vida, MI FAMILIA, pilares fundamentales de mi desarrollo. Gracias a mis padres Alfonso y Maru por su amor, educación y dedicación, a mi hermana por siempre estar ahí cuando la necesito, sin ellos no hubiera logrado convertirme en la persona que soy hoy. Gracias por las oportunidades que me han brindado y por darme las herramientas para saber cómo sacar el máximo provecho de las mismas. Gracias a la vida por poner gente maravillosa en mi camino, especialmente mi pareja Rubén, por aguantar mis subidas y bajadas y siempre, siempre hacerme sentir amada.

Queda Prohibido

Queda prohibido llorar sin aprender,
levantarte un día sin saber qué hacer,
tener miedo a tus recuerdos.

Queda prohibido no sonreír a los problemas,
no luchar por lo que quieres,
abandonarlo todo por miedo,
no convertir en realidad tus sueños.

Queda prohibido no buscar tu felicidad,
no vivir tu vida con una actitud positiva,
no pensar en que podemos ser mejores,
no sentir que sin ti este mundo no sería igual

Fragmento del poema

Alfredo Cuervo Barrero

CAPÍTULO II

ABREVIATURAS

Abreviaturas

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

LT: ligadura tardía

LP: ligadura precoz

FDA: Food and Drugs Administration

RN: Recién nacido

RPM: Rotura prematura de membranas

SNC: Sistema nervioso central

SDR: Síndrome de Distress Respiratorio

SDRI: Síndrome de dificultad respiratoria idiopática

OMS: Organización Mundial de la Salud

WHO: World Health Organization

HIV: Hemorragia intraventricular

BTS: Bilirrubina total sérica

CIR: Retraso de crecimiento intrauterino

TRA: Terapia reproducción asistida

VP: Valor predictivo

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

CAPÍTULO III

INTRODUCCIÓN

Introducción

1.- Anatomía y Fisiología

1.1.- El cordón umbilical

El cordón umbilical es una estructura tubular de aspecto blanquecino y brillante que mide al final del embarazo unos 50 cm de longitud y 2 cm de diámetro y pesa unos 100 gramos. Está envuelto por el líquido amniótico y se inserta próximo a la región central de la placenta. Su función principal es comunicar las circulaciones fetal y uterino-placentaria facilitando el intercambio de nutrientes entre la madre y el feto

En la estructura histológica del cordón umbilical se distinguen 3 elementos: el amnios, el estroma y los vasos. El amnios se encuentra en íntima correlación con el estroma formado por una sustancia mucosa conocida como la gelatina de Wharton, la cual envuelve y protege al tercer elemento del cordón, los vasos umbilicales formados por dos arterias y una vena, ésta última de mayor calibre, pero de paredes más finas que las arterias lo que le confiere una mayor posibilidad de aplastamiento. Las dos arterias adoptan una disposición en espiral alrededor de la vena lo que le otorga al cordón umbilical su aspecto helicoidal característico. Esta disposición en espiral, así como las paredes gruesas, la musculatura vascular, las numerosas fibras elásticas y la ya nombrada gelatina de Wharton, constituyen elementos protectores del mismo para resistir las presiones intrauterinas así como las tracciones y los movimientos fetales (1).

La formación del cordón umbilical ocurre entre la 5ª y 12ª semana de gestación. Es el resultado de la fusión del conducto onfalomesentérico y el alantoides. El alantoides originado de la extremidad caudal del intestino primitivo del embrión, contiene vasos que formarán la vena y las arterias umbilicales. El alantoides pasa a situarse ventralmente con el doblamiento caudal del embrión, quedando posterior al pedículo del saco vitelino. El pedículo embrionario es desplazado en dirección al pedículo del saco vitelino, con el desplazamiento embrionario y la expansión amniótica fusionando tales estructuras y formando así el cordón umbilical.

Las alteraciones en las características del cordón umbilical en cuanto a tamaño, espesor número de vasos y sus diámetros, cantidad de gelatina de Wharton, tipo de inserción placentaria y patrones de flujo, son elementos que pueden revelar un riesgo significativamente aumentado para complicaciones prenatales y perinatales(1).

1.2.- Circulación fetal

La circulación que se establece a través de los vasos umbilicales ocurre en sentido contrario al habitual en el resto de las circulaciones sistémicas: en las arterias circula la sangre venosa y en la vena la sangre oxigenada. Por medio de ellas la sangre fluye a la placenta, alcanza el sistema sinciciocapilar de las vellosidades coriónicas, donde la sangre es oxigenada y retorna por la vena umbilical, transportando al feto los nutrientes necesarios para su adecuado desarrollo y metabolismo.

Las arterias umbilicales se continúan con las arterias ilíacas del feto.

La vena umbilical alcanza el hígado fetal (circulación portal) y se une al ductus venoso para desembocar en la vena cava inferior. La sangre oxigenada se mezcla con el resto de la sangre proveniente de las partes inferiores del cuerpo fetal y alcanza el corazón por la vena cava inferior. La mayor parte de la sangre oxigenada entra en la aurícula derecha y es dirigida a la aurícula izquierda a través del foramen oval. El resto se une a la sangre no oxigenada proveniente de la vena cava superior, alcanza el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y, a través del conducto arterioso, es desviada hacia la aorta y retorna hacia la placenta por las arterias umbilicales.

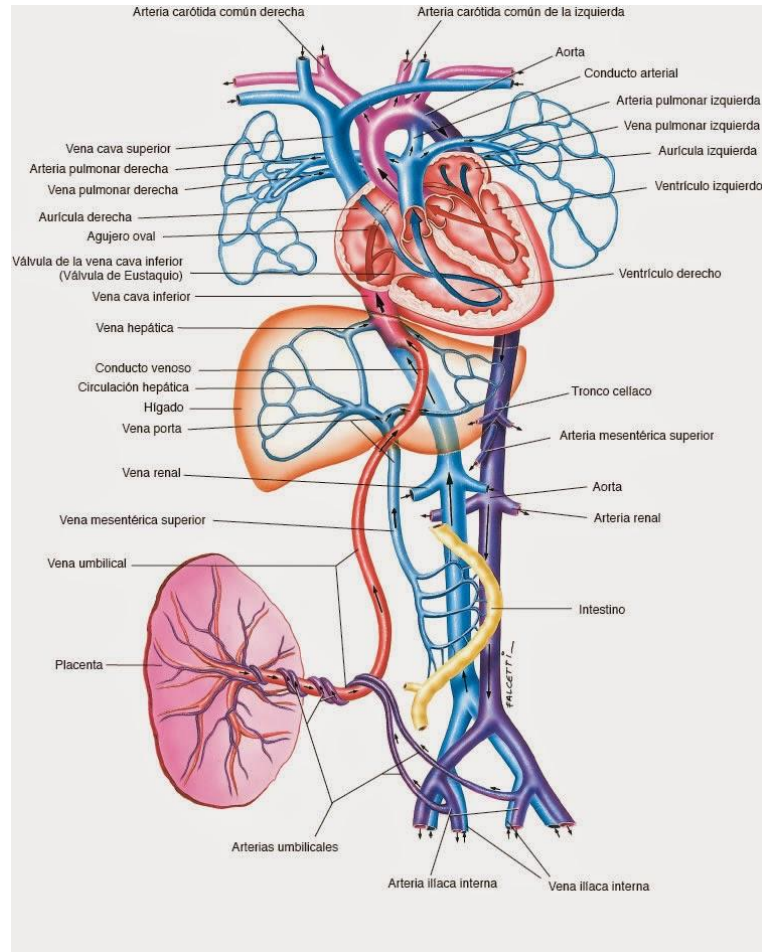


FIGURA1: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA CIRCULACIÓN FETAL

2.- LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL

2.1.-Tiempo de ligadura del cordón umbilical

El pinzamiento del cordón umbilical que se realiza normalmente tras la expulsión del feto y antes del alumbramiento de la placenta implica el cese completo y definitivo de la comunicación entre la circulación fetal y uterino-placentaria que existe en la vida intrauterina. Esta separación entre ambas circulaciones implica cambios hemodinámicos en el neonato que se producen inmediatamente tras el nacimiento y que suponen gran parte de la adaptación inicial del recién nacido a la vida extrauterina. Este pinzamiento se realiza la mayoría de las veces de forma mecánica y prácticamente inmediatamente después del nacimiento, sin tener en cuenta las posibles implicaciones que esta conducta puede tener en el recién nacido y en la madre.

En algunas culturas es creencia popular que en el momento del nacimiento se debe transferir “la vida” de la placenta hacia el recién nacido o de lo contrario este podría morir, por lo cual el cordón umbilical no es seccionado hasta que cesan las pulsaciones o se desprende la placenta. En otras áreas geográficas el cordón es “ordeñado” especialmente si el recién nacido nace deprimido con el fin de devolverle su alma.

El hombre primitivo consideró al cordón umbilical como árbitro prenatal de vida o muerte, aquí interviene el aspecto mítico y mágico, que se manifiesta en tabúes y costumbres antiguamente difundidas en todo el planeta. En la actualidad aún se observan estas creencias entre los indígenas americanos y australianos. En el mito hindú y mesoamericano el cordón une las alturas celestes con las moradas terrestres, o sea el mundo de los dioses con el de los hombres, rebasando la realidad fisiológica limitada a la unión prenatal entre la mujer y sus hijos(2).

Erasmus Darwin (1731-1802), abuelo paterno de Charles Darwin y considerado como uno de los pioneros del evolucionismo, afirmaba en su libro *Zoonomia* (también conocido como “Las leyes de la vida orgánica), escrito en 1794 que: *“una cosa muy lesiva para el niño es pinzar y cortar el cordón umbilical muy pronto, el cual debe dejarse intacto no solamente hasta que el niño haya respirado repetidas veces, sino hasta que las pulsaciones cesen. De manera contraria el niño sería más débil de lo que debería ser y se dejaría en la placenta parte de la sangre que pertenece al niño; al mismo tiempo no se colapsaría naturalmente la placenta y no sería removida del útero con tanta seguridad y certeza”*(3).

A pesar de muchas décadas de discusión, actualmente no existe consenso acerca del momento óptimo para pinzar el cordón umbilical después del nacimiento. El American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) no considera que exista evidencia científica suficiente para atribuir los posibles efectos beneficiosos o perjudiciales en el recién nacido como consecuencia del tiempo de pinzamiento del cordón umbilical(4).

La guía del consenso europeo sobre el manejo del síndrome de distress respiratorio en infantes pretérmino(5) revisó en el año 2013 las mismas evidencias que tuvo disponible el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), en

contraste con la opinión del comité de la ACOG, la guía europea realizó una recomendación formal: si es posible, retrasar el pinzamiento del cordón al menos 60 segundos, sosteniendo al recién nacido por debajo de la madre para promover la transfusión desde la placenta al neonato

Por su parte el ACOG en diciembre de 2012 distingue los potenciales beneficios que esta medida podría tener en distintos medios como en países subdesarrollados frente a países desarrollados postulando que, actualmente no existe suficiente evidencia que apoye los beneficios de retrasar el pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos a término que han nacido en lugares con altos recursos como países del primer mundo. Reconoce que retrasar el pinzamiento del cordón por más de 60 segundos puede incrementar el nivel total de reservas de hierro y de volumen total de sangre, factores que pueden tener una importante repercusión en poblaciones donde esta deficiencia sea importante.(6)

Sin embargo, cada vez surgen más evidencias que apoyan la ligadura tardía del cordón umbilical en recién nacidos pretérmino. El mantener al recién nacido por debajo del nivel de la placenta 30-60 segundos antes de pinzar el cordón umbilical está asociado con beneficios para el neonato: mejora la transición de la circulación fetal, aumenta el volumen total de células rojas y disminuye la necesidad de transfusión sanguínea. El beneficio clínico más importante para este grupo en particular es la posibilidad de reducir hasta en un 50% la incidencia de hemorragia intraventricular(6).

En una encuesta realizada a los miembros del Colegio Americano de Matronas en el año 2001,(7) sobre el momento en el que realizaban el pinzamiento del cordón umbilical, se comprobó que el 35% esperaban al cese del latido del cordón umbilical, otro 26% lo efectuaba antes de transcurrido el primer minuto. Las razones que argumentaban en el primer caso eran que el neonato obtenía más sangre y nutrientes procedente de la placenta y por tanto oxigenaba mejor. El otro grupo que realizaba la ligadura precoz del cordón umbilical argumentaba que de esta forma se disminuía el riesgo de que el recién nacido presentara policitemia.

Más recientemente se ha publicado en la Cochrane (8) una revisión donde se recopilaron y analizaron datos de 40 estudios que proporcionaron información sobre 4884 recién nacidos pretérminos y sus madres donde como principal hallazgo

encontraron que en el grupo de recién nacidos a los que se les había realizado ligadura tardía presentaban una tasa menor de mortalidad previo al alta hospitalaria. Este dato también fue evidenciado por Fogarty et al en otra revisión en la cual se analizaron los datos de 18 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2834 recién nacidos prematuros obteniendo datos favorables en la reducción de la mortalidad hospitalaria al retrasar el clampaje del cordón umbilical al menos 30 segundos (9).

En líneas generales, los autores que respaldan la ligadura precoz del cordón umbilical argumentan que el neonato debe tener la misma cantidad de sangre que la placenta, que, al tratarse de un órgano con un flujo sanguíneo activo no constante, su contenido no sería necesario que pasara al neonato. Por otro lado, los que apoyan el pinzamiento tardío del cordón umbilical sostienen que el aporte suplementario de sangre proveniente de la placenta tendría importancia para el llenado de la circulación pulmonar del neonato, y concomitantemente ayudaría a aumentar sus reservas de hierro disminuyendo la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Diversos grupos, organizaciones y sociedades científicas se han postulado acerca de este tema tan controvertido:

- WHO: En recién nacidos pretérmino, retrasar el clampaje del cordón umbilical entre 30 y 120 sg parece estar asociado con menor necesidad de transfusiones sanguíneas y menor incidencia de HIV. Así también se ha visto que en gestaciones a término clampar el cordón tras conseguir una correcta contracción uterina aproximadamente 3 minutos tras el nacimiento disminuye el riesgo de hemorragia post parto, y en el recién nacido el efecto del aumento de los niveles del hierro en sangre se mantienen hasta los 6 meses de vida, hecho particularmente relevante en países poco desarrollados donde las deficiencias de hierro son más comunes.(10).
- La Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense también recomienda retrasar al menos 60 segundos el pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos menores de 37 semanas ya que disminuye el riesgo de presentar HIV y de precisar transfusiones sanguíneas (11).

- El panel de expertos de neonatología en su guía de consenso también recomiendan retrasar el pinzamiento del cordón al menos 30-45 segundos manteniendo al neonato por debajo de la pelvis materna para promover la transfusión de sangre de la placenta al recién nacido (12).
- El enlace internacional del comité de resucitación recomiendan retrasar el clampaje del cordón umbilical por al menos un minuto en aquellos neonatos que no requieran resucitación, (13), para los que la requieran no tienen suficiente evidencia para apoyar o refutarlo. En este apartado la OMS si ha realizado una recomendación con evidencia fuerte que indica que sólo está indicado clampar el cordón umbilical de forma precoz en los casos que el recién nacido presente asfixia severa y necesite ser trasladado inmediatamente para resucitación (14).

2.1.1.- Ligadura precoz

La práctica del pinzamiento temprano comenzó en el siglo XX con el aumento del número de mujeres que optaban por los partos hospitalarios. Antes de la década de los 50 , el término "clampaje precoz" se definía como pinzamiento alrededor de 1 minuto después del nacimiento, y " ligadura tardía", se solía reservar para el clampaje realizado tras más de 5 minutos después del nacimiento.

En una serie de estudios sobre los cambios de volumen de sangre después del nacimiento, se observó de que en los recién nacidos a término sanos, más del 90 % del volumen sanguíneo total normal se consigue después de las primeras respiraciones del mismo (15). Otra consideración que preocupaba era la posibilidad de obtener sangre del cordón del recién nacido para realizar el estudio de equilibrio ácido base y la fiabilidad de estos resultados si se retrasaba la obtención de la muestra. Ante la falta de recomendaciones específicas sobre el momento óptimo del clampaje, el intervalo entre el nacimiento y el pinzamiento del cordón comenzó a acortarse.

En la literatura encontramos una gran variedad de referencias acerca del tiempo que debe transcurrir desde el momento de la extracción fetal hasta el pinzamiento del cordón umbilical para ser considerado como ligadura precoz. Estos tiempos varían según los distintos autores entre rangos tan amplios que van desde el pinzamiento

inmediato (16,17), los primeros 5 segundos (18), 10 segundos (19–22), 15 segundos (23,25), llegando algunos autores a continuar considerándolo precoz si se realiza antes de los 30 segundos (26,27), inclusive hasta antes del minuto de vida (28–30). Para otros autores no es preciso considerar el tiempo sino realizar el clampaje antes de la primera respiración del recién nacido tras el parto (31), o antes de la segunda inspiración (32).

Entre las décadas de los 80 y los 90 se evidenció un aumento considerable en la realización de esta práctica principalmente en los hospitales del hemisferio norte por varias razones (33):

- Temor al desarrollo de policitemia, hiperviscosidad, hiperbilirrubinemia y taquipnea en el recién nacido.
- La necesidad de obtener sangre del cordón para el posterior estudio de parámetros como el pH fetal o los gases, o para la donación de sangre para los bancos de células madre.
- El manejo activo del alumbramiento como profilaxis de la hemorragia postparto.

Existen situaciones especiales en las que podría ser aconsejable realizar la ligadura precoz del cordón umbilical como, por ejemplo:

- **El uso de anestesia general en la madre:** Erkkola (34) evidenció que los niños nacidos tras cesáreas con anestesia general presentaban disminución del pH y SPO₂ así como un aumento del ácido láctico cuando a estos se les practicaba ligadura tardía del cordón umbilical.
- **Crecimiento intrauterino retardado(CIR):** Una revisión sistemática ha establecido la seguridad de la ligadura tardía en recién nacidos con peso normal al nacer, pero existe poca información sobre esta práctica en recién nacidos que presentan CIR(35). En países industrializados a menudo los recién nacidos con CIR tienen una incidencia aumentada de policitemia debido a la hipoxia crónica en útero y que la eritropoyesis fetal está aumentada. En presencia de niveles de hierro suficientes puede conducir al aumento del volumen celular. La mayor parte de los recién nacidos con policitemia permanecen asintomáticos, aunque los recién

nacidos con CIR presentan mayor riesgo de síntomas y las consecuencias clínicas de la hiperviscosidad de la sangre (35). Georgieff evidenció un 22% más de casos de policitemia en aquellos neonatos en los que se había diagnosticado ecográficamente de CIR (36).

Sin embargo, en países subdesarrollados el riesgo base para policitemia e hiperviscosidad parece ser más bajo debido a que gran parte de los recién nacidos presentan concentraciones de hemoglobina menores debido a un aumento en la prevalencia de anemias tanto falciforme como ferropénica (37).

- **Madres con infección por enfermedades infecciosas tipo VIH, VHB, VHC:** Actualmente la infección materna por VIH puede ser una contraindicación relativa para realizar ligadura tardía del cordón umbilical en países desarrollados. En países subdesarrollados la OMS recomienda para la prevención de la hemorragia postparto: “la ligadura tardía del cordón umbilical es recomendable incluso en mujeres portadoras de HIV o con serología desconocida” (38).

No existe evidencia de que la ligadura tardía del cordón umbilical incremente la posibilidad de la transmisión materno fetal del virus.

- **Madres con infección COVID 19:** La pandemia a la que nos hemos tenido que enfrentar durante los últimos años, ha creado mucha incertidumbre a la hora de tomar decisiones sobre el manejo de la finalización de los partos de madres COVID positivas, la ACOG se ha pronunciado indicando que retrasar el clampaje del cordón umbilical es muy poco probable que incremente el riesgo de transmisión materno fetal del virus. Así también permite que se realice la recolección de sangre de cordón para bancos de sangre ya que a día de hoy no se ha confirmado la transmisión de la enfermedad por productos sanguíneos. (39), De igual forma desde España el Ministerio de Sanidad avalado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y otras instituciones también mantienen la recomendación de realizar ligadura tardía del

cordón umbilical del recién nacido al no estar demostrada la transmisión vertical de la infección (40).

2.1.2.- Ligadura tardía

Como se ha comentado con anterioridad, no existe aún consenso acerca del momento óptimo para pinzar el cordón umbilical tras el nacimiento.

En la mayoría de los estudios publicados, cuando se habla de ligadura tardía en recién nacidos a término, se refieren a no pinzar el cordón hasta pasados 3 minutos del nacimiento (41,42) o el cese de los latidos de la vena umbilical (41,43,44). En el caso de los recién nacidos pretérmino, el concepto de ligadura tardía se refiere al pinzamiento del cordón entre 30-45 segundos después del nacimiento.(45,46).

Recientemente en una revisión publicada por la Cochrane (8) que incluyó 40 estudios que proporcionaron datos sobre 4884 recién nacidos antes de la semana 37 de gestación y sus madres concluye que no hay pruebas suficientes para determinar cuál es el tiempo ideal al que debe realizarse la ligadura tardía, uno o varios minutos, y por lo tanto, el momento óptimo para pinzar el cordón umbilical sigue siendo incierto. La evidencia actual apoya la decisión de no pinzar el cordón umbilical antes de los 30 segundos en los nacimientos prematuros.

Nuevamente nos encontramos con un amplio abanico de criterios en cuanto a tiempo y procesos fisiológicos que utilizan los diferentes autores para categorizar la ligadura del cordón umbilical cordón como tardía. Para Taylor y Cruz es suficiente esperar un minuto tras el nacimiento(16,25), Tiisala y Linderkamp consideran esperar al menos 3 minutos, y Lind al 5º minuto de vida (21). Otros autores consideran necesario esperar a las dos primeras respiraciones del recién nacido (32), otros a que cesen los latidos del cordón umbilical (17,20,47), mientras que algunos esperan a que ocurra el alumbramiento para realizar el clampaje tardío(48), y a realizar de cuatro a cinco expresiones manuales del cordón postalumbramiento (24).

Recientemente en una revisión publicada por la Cochrane (8) que incluyó 40 estudios que proporcionaron datos sobre 4884 recién nacidos pretérmino y sus madres concluye que no hay pruebas suficientes para revelar cuál es la mejor duración del retraso, uno o varios minutos, y por lo tanto, el momento óptimo para pinzar el cordón

umbilical sigue siendo incierto. La evidencia actual apoya la decisión de no pinzar el cordón umbilical antes de los 30 segundos en los nacimientos prematuros.

Otra forma de obtener beneficio del paso de la sangre retenida en la placenta al recién nacido sin demorar el tiempo de cuidados neonatales específicos es realizar compresión del cordón o “milking”. Diversos estudios demuestran que no existen diferencias significativas en los resultados neonatales al realizar cualquiera de las dos técnicas (49)

3.- Efectos beneficiosos de la ligadura tardía del cordón umbilical

En cuanto a los efectos beneficiosos de la ligadura tardía se han descrito numerosos a nivel de los distintos sistemas de la economía del recién nacido.

A nivel hematológico la ligadura tardía favorece la transfusión de aproximadamente 35ml de sangre por kilo de peso corporal desde la placenta hacia el recién nacido cuando este es mantenido por debajo del introito vaginal y se realiza el clampaje del cordón umbilical transcurridos 3 minutos(22). Esto supone un incremento en la serie roja que algunos autores han estimado en un 21% para el hematocrito, un 23% para la hemoglobina y un 21% para el número de hematíes en comparación con el grupo de ligadura precoz (45).

Además, estos beneficios se extienden más allá de los primeros días de vida, habiéndose demostrado una reducción significativa de los requerimientos de transfusiones sanguíneas así como de transfusiones de albúmina a las 4 semanas de vida (45). Otros autores incluso valoran el incremento del hematocrito en un 65% junto con una menor frecuencia de anemia (50). Además la ligadura tardía se ha asociado a incrementos significativos en el volumen sanguíneo del recién nacido y un volumen residual placentario menor en comparación con los que se les practica la ligadura precoz (51).

En cuanto a los recién nacidos prematuros, algunos estudios aleatorizados han demostrado disminución de la necesidad de transfusiones a las 6 semanas de vida en pretérminos menores de 30 semanas al realizarles clampaje tardío (más de 45 segundos) en comparación con el grupo de clampaje precoz (menos de 20 segundos), sin evidenciarse diferencias en la necesidad de fototerapia o en la viscosidad de la sangre

entre ambos grupos (52). Con estos resultados llegaron a la conclusión que el retrasar el pinzamiento del cordón umbilical 45 segundos en recién nacidos pretérmino, no sólo es seguro, sino también resulta beneficioso. Otros grupos con diseño de estudio similares han reportado resultados parecidos con respecto al aumento significativo del volumen de glóbulos rojos en recién nacidos pretérmino menores de 36 y 30 semana en los grupos a los que aleatoriamente se les realizaba ligadura tardía del cordón umbilical (53). Sin embargo, este incremento no se vio reflejado inmediatamente en las cifras de hematocrito, pero si se pudo constatar su aumento a los 7 días del nacimiento manteniéndose hasta el día 28.

A nivel cardiopulmonar la ligadura tardía del cordón umbilical ha demostrado efectos beneficiosos tanto en recién nacidos a término como en pretérminos.

Según algunos autores los recién nacidos pretérminos a los que se les realizó ligadura tardía del cordón umbilical presentan un flujo sanguíneo en la vena cava superior considerablemente superior con un mejor desarrollo del ventrículo derecho (54). También se ha evidenciado un incremento de la presión arterial así como una mejor adaptación cardiopulmonar tras el nacimiento lo que implica menores necesidades de oxígeno y menos días de ventilación asistida (7).

Según Hutchon,(55) el retrasar el clampaje del cordón umbilical por 40 segundos proporciona un aumento de la transfusión placentaria que puede ser inmensamente beneficiosa para los recién nacidos que presentan distress respiratorio agudo secundario a compresión del cordón durante el parto. De hecho, según el consenso europeo, retrasar la ligadura del cordón umbilical es el primer paso en la resucitación de los recién nacidos con riesgo de presentar síndrome de distress respiratorio (12). Como se mencionó anteriormente, la OMS sólo recomienda la ligadura precoz en caso asfixia severa y necesidad de resucitación (14).

En cuanto al SNC Baenziger et al demostraron en su estudio niveles superiores de oxigenación en el tejido cerebral a las 4 horas de vida al realizar la ligadura tardía del cordón umbilical (69.9 % Vs 65.5%), lo cual se mantenía durante las primeras 24 horas de vida (56).

En una revisión sistemática que incluyó 10 estudios se reportó en 7 de ellos que la incidencia de HIV grave era significativamente menor en los grupos de neonatos a los que se les realizaba ligadura tardía del cordón umbilical (57).

4.- Posibles complicaciones de la ligadura tardía del cordón umbilical

Sin embargo, a pesar de todos los efectos beneficiosos que la ligadura tardía de cordón umbilical ha demostrado a distintos niveles tanto en recién nacidos a término como pretérmino, su práctica sigue siendo controvertida en ocasiones debido a que tradicionalmente se le han atribuido potenciales complicaciones como la hiperviscosidad sanguínea, la policitemia, la hiperbilirrubinemia e ictericia y la taquipnea transitoria del recién nacido. No obstante, muchas de estas desventajas no han sido demostradas en estudios bien diseñado, y aunque tienen una base fisiopatológica lógica a día de hoy, se pueden considerar excepcionales.

4.1 Hiperviscosidad y Policitemia

Refiriéndonos a la **viscosidad** de la sangre, sabemos que se incrementa a medida de la cantidad de células disueltas en ella aumenta, así como cuando aumenta la cantidad de proteínas. Una sangre más viscosa es más resistente al movimiento, lo cual implica que se requiere una mayor presión sanguínea para que esta se mueva a través de los vasos sanguíneos.

La hiperviscosidad de la sangre se ve influenciado por múltiples factores como son: el aumento de la viscosidad plasmática y del hematocrito, de la agregación y la rigidez eritrocitaria, de la concentración de leucocitos y plaquetas, así como el descenso del pH sanguíneo y de la temperatura corporal.

El aumento de la viscosidad de la sangre se asocia a aparición de policitemia. Tanto las transfusiones sanguíneas como la transfusión placentaria fisiológica, incrementan la viscosidad sanguínea en los recién nacidos, lo que se acompaña de una disminución significativa de las resistencias vasculares, que produce mayor vasodilatación pulmonar y sistémica, componentes esenciales de la adaptación neonatal a la vida extrauterina (58).

En el neonato los valores del hematocrito sufren modificaciones dinámicas desde el nacimiento y en las horas siguientes al pinzamiento del cordón umbilical. Las cifras más elevadas de hematocrito se obtienen a las 4 horas del nacimiento, incrementándose hasta en un 20%; estas cifras se estabilizan aproximadamente a las 12-18 horas de vida siendo sólo un 2% superiores a las del momento del nacimiento (59).

Cuando el hematocrito en el adulto alcanza valores del 50% parece existir un aumento significativo de la viscosidad, mientras que en el recién nacido parece que esto no sucede hasta que se alcanzan cifras del 65% (60).

El concepto de **policitemia** se suele utilizar erróneamente de forma indistinta al de hiperviscosidad. El término hiperviscosidad se relaciona con la fuerza requerida para lograr el flujo sanguíneo correcto, mientras que la policitemia se define como el aumento normal de glóbulos rojos traducido por un hematocrito venoso central mayor o igual a 65%.

La elevación del hematocrito se asocia en algunos casos con hiperviscosidad sanguínea que produce simultáneamente alteraciones en el flujo sanguíneo de otros órganos.(61). Según su etiología la policitemia puede deberse a un exceso en la producción de glóbulos rojos condicionado por el incremento de la eritropoyetina fetal en respuesta a eventos hipóxicos, o bien a un incremento del volumen sanguíneo fetal como consecuencia de una transfusión durante la gestación o durante el parto (transfusiones feto-maternas, transfusiones feto-fetales, dinámica uterina intensa antes de la ligadura, ligadura tardía del cordón, sujeción del recién nacido por debajo de la madre tras el parto).

Las manifestaciones clínicas de la policitemia suelen ser secundarias a la hiperviscosidad de sanguínea y son muy variables desde recién nacidos asintomáticos, hasta complicaciones muy graves que pueden afectar el sistema nervioso central, el aparato cardiovascular, renal, gastrointestinal y respiratorio (61,62).

Los eritrocitos envejecidos o dañados son eliminados de la circulación por las células reticuloendoteliales, que convierten el hemo en bilirrubina (1g de hemoglobina produce 35mg de bilirrubina). Esta bilirrubina es transportada al hígado, donde es transferida a los hepatocitos. Después, por acción de la enzima glucuronil transferasa la bilirrubina se conjuga con el ácido uridindifosfoglucurónico (UDPGA) para formar

diglucurónido de bilirrubina (bilirrubina conjugada), que es secretado activamente hacia los conductos biliares. El diglucurónido de bilirrubina llega al meconio del tubo digestivo pero no puede ser eliminado del cuerpo porque, en condiciones normales, el feto no defeca. La enzima beta-glucuronidasa, presente en el ribete en cepillo luminal del intestino delgado, es liberada a la luz intestinal, donde desconjuga el glucurónido de bilirrubina; luego, la bilirrubina libre (no conjugada) es reabsorbida del tubo digestivo y reingresa en la circulación fetal. La bilirrubina fetal se elimina de la circulación por transferencia placentaria al plasma de la madre en favor de un gradiente de concentración. Después, el hígado materno conjuga y excreta la bilirrubina fetal.

En el momento del nacimiento, se termina la conexión placentaria y, aunque el hígado del recién nacido continúa captando, conjugando y excretando bilirrubina a la bilis para que pueda ser eliminada por la materia fecal, los recién nacidos carecen de las bacterias intestinales apropiadas para oxidar la bilirrubina a urobilinógeno en el intestino; en consecuencia, la bilirrubina permanece sin modificaciones en la materia fecal, lo que le confiere un típico color amarillo brillante. Además, el tubo digestivo del recién nacido (al igual que el del feto) contiene beta-glucuronidasa, que desconjuga parte de la bilirrubina. La alimentación desencadena el reflejo gastrocólico, y la bilirrubina es excretada por materia fecal antes de que la mayor parte de ella pueda ser desconjugada y reabsorbida. En muchos recién nacidos, la bilirrubina desconjugada es reabsorbida y reingresa en la circulación desde la luz intestinal (circulación enterohepática de bilirrubina), lo que contribuye a la hiperbilirrubinemia fisiológica y a la ictericia (63).

4.1.1 Manifestaciones clínicas de la policitemia neonatal

SNC	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia, temblores, irritabilidad, apnea, convulsiones, TVP
Hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de reticulocitos, trombocitopenia, CIV
Metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia
Renales	<ul style="list-style-type: none"> • Oliguria, proteinuria, hematuria, trombosis de la vena renal, IRA
Cardíacos	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia, cianosis, cardiomegalia, soplo cardíaco, ICC, alteraciones en el ECG.
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Enterocolitis necrotizante, hepatomegalia, esplenomegalia
Respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea, disnea, derrame pleural, aumento de la resistencia vascular pulmonar
Dermatológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Plétora, retardo del llenado vascular

(64)

El hematocrito de la sangre del cordón umbilical es aceptado como un buen método de cribado para policitemia neonatal. Aunque valores mayores a 65% deben ser correlacionados con una muestra de sangre periférica a partir de las doce horas de vida.(62)

La relación entre la ligadura tardía del cordón umbilical y el desarrollo de policitemia fue estudiado por primera vez en 1977 por Saigal y Usher (65) al encontrar un subgrupo de recién nacidos que tras la ligadura tardía del cordón umbilical presentaban “plétora” sintomática. Datos más recientes de estudios aleatorizados, han demostrado que los recién nacidos a los que se les realiza clampaje tardío del cordón umbilical presentan un nivel elevado de hematocrito, pero no se ha demostrado un aumento de la incidencia de policitemia en estos recién nacidos(47).

4.2 Hiperbilirrubinemia

En cuanto a la hiperbilirrubinemia se observa clínicamente en el recién nacido cuando la bilirrubina sobrepasa la cifra de 5 mg/dl. La ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. Aproximadamente el 60 a 70% de los neonatos maduros y 80% de los neonatos inmaduros se muestran clínicamente ictericos (66).

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del grupo hemo. Cerca del 80% se origina de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos en el sistema reticuloendotelial y el restante 20% se origina de la eritropoyesis ineficiente en la médula ósea y de la degradación de otras proteínas hemáticas

La ictericia en el recién nacido es frecuentemente fisiológica, debida al aumento de bilirrubina indirecta secundario a inmadurez hepática. Constituye uno de los fenómenos clínicos más frecuente durante el periodo neonatal y la causa más común de ingreso en salas de cuidados neonatales durante las primeras dos semanas de vida para realizar fototerapia y en algunos casos exanguinotransfusión.

4.2.1 Causas de hiperbilirrubinemia perinatal

MECANISMO	CAUSA
Aumento de la circulación enterohepática	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia por leche materna o fracaso de lactancia materna, • Ileo paralítico inducido por fármacos (SMg o morfina) <ul style="list-style-type: none"> • Ayuno • Atresia o estenosis intestinal/ pilórica <ul style="list-style-type: none"> • Ileo meconial • Sangre deglutida
Sobreproducción	<ul style="list-style-type: none"> • Degradación de sangre extravascular <ul style="list-style-type: none"> • Transfusión materno-fetal
Sobreproducción por anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit alfa 1 tripsina • Atresia biliar • Quiste del colédoco <ul style="list-style-type: none"> • FQ • Síndrome de Dubin-Jhonson y Síndrome de Rotor <ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral • Obstrucción externa (tumor, brida)
Hiposecreción por trastornos metabólicos – endocrinos	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Crigler- Najjar, de Gilbert, de Lucey Driscoll <ul style="list-style-type: none"> • Hipopituitarismo • Hipotiroidismo • Diabetes materna • Prematuridad • Tirosinosis
Sobreproducción e hiposecreción mixta	<ul style="list-style-type: none"> • Asfixia • Infecciones intrauterinas • Síndrome de dificultad respiratoria <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Eritroblastosis fetal grave • Infecciones (Sífilis, TORCH)

(64)

Al igual que la policitemia, la ictericia se ha atribuido al clampaje tardío del cordón umbilical con una evidencia muy escasa. La preocupación de originó en 1972 cuando un estudio relacionó dicho procedimiento a mayor incidencias de ictericia. En una revisión de Mercer se incluyeron 4 estudios clínicos aleatorizados con 409 recién nacido a término y 7 con 247 pretérmino, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de bilirrubina de los recién nacidos independientemente del tiempo de clampaje del cordón umbilical(7). Hutton y Hassan en 2007 también realizaron una revisión sistemática de la literatura sin encontrar diferencias significativas en los niveles de bilirrubina ni un aumento del riesgo de ictericia a las 24-48 horas del nacimiento (revisión de 8 estudios con un total de 1009 recién nacidos)(67). Por otro lado, en otra revisión sistémica de 1762 infantes incluidos en 4 estudios, McDonald y Middleton en el 2008 evidenciaron que los recién nacidos que se les realizaba ligadura tardía del cordón umbilical presentaron mayor necesidad de fototerapia (68). Sin embargo, hay que tener en cuenta que prácticamente la mitad de los casos pertenecían a un estudio de McDonald's que no fue publicado en los que los criterios para iniciar fototerapia pudieron ser diferentes de los establecidos.

La complicación más grave de la ictericia neonatal es el **Kernicterus** también conocida como encefalopatía bilirrubinémica que consiste en la coloración amarillenta de los ganglios basales producida por su impregnación con bilirrubina, este fenómeno fue descrito en autopsias de recién nacidos fallecidos con severa ictericia

4.3 Taquipnea transitoria del recién nacido y Síndrome de dificultad respiratoria

Otro de los potenciales riesgos de la ligadura tardía esgrimida por los defensores del pinzamiento precoz del cordón umbilical es que la policitemia y la hiperviscosidad que conlleva el pinzamiento tardío ocasiona un aumento en la presión venosa central con disminución del retorno venoso y linfático, lo que compromete la reabsorción del líquido pulmonar fetal y aumenta el riesgo de taquipnea transitoria del recién nacido.

Los estudios aleatorizados controlados que se han publicado no han demostrado mayor incidencia de esta afectación con la práctica de la ligadura tardía, sin embargo si

han documentado una mayor frecuencia respiratoria transitoria que no requiere tratamiento(22).

Los trabajos que relacionan la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria idiopática (SDRI) con el momento de la ligadura tardía del cordón umbilical, son contradictorios y no permiten llegar a conclusiones definitivas. Así, Moss (69) y Bound (70), en sus respectivos estudios observaron menor incidencia de SDRI y letalidad en los recién nacidos a los que se les practicó clampaje tardío del cordón umbilical en comparación con los que se les realizó de forma precoz. Por su parte Yao,(19)(71) rebate estos datos encontrando menor letalidad al realizar ligadura precoz.

En el caso de los prematuros, el consenso es mayor, la mayoría de los estudios publicado apoyan que la transfusión placentaria es beneficiosa para disminuir el riesgo de SDRI en ellos (72,73).

5.- Factores fisiológicos que intervienen en el paso de sangre al neonato

5.1.- Transfusión placentofetal:

El fenómeno del aumento de la transfusión placentaria al retrasar el momento del pinzamiento del cordón umbilical es bien conocido. Cuando el recién nacido es colocado tras su nacimiento unos 10-15 cm por debajo del canal del parto, una gran cantidad de de sangre de la vena umbilical fluye hacia él y a la misma vez se produce una reducción del retorno sanguíneo a través de las arterias umbilicales hacia la placenta, lo cual conlleva a un incremento del volumen sanguíneo del neonato. Este fenómeno fue observado y descrito por Yao y Lind en 1982 (74). Linderkamp afirmó también que si se mantiene al recién nacido 40 cm por debajo del introito en partos vaginales la transfusión placentofetal es casi total trascurridos 30 segundos (75).

La cantidad de sangre transferida al recién nacido varía según diferentes autores. Gunter (48) en 1957 constató que la cantidad de sangre recibida por el neonato variaba según el momento en el que se realizará el clampaje del cordón umbilical, y que esta variación puede oscilar entre el 0.8 y el 4.7% de su peso corporal. Según Yao (76) este volumen puede constituir el 55% de la volemia total del recién nacido. Cruz et al (25)

afirman que la mitad de la sangre contenida en la placenta pasa al neonato en un tiempo estimado entre 60-90 segundos, lo cual implica una elevación de su volumen hemático final en un 25%. Usher et al (77) observaron que si se retrasaba el pinzamiento del cordón umbilical hasta completar los 5 minutos de vida el volumen sanguíneo neonatal aumentaba en un 61%.

En las gestaciones pretérmino, aproximadamente la mitad del volumen sanguíneo de la unidad feto- placentaria se encuentra en la placenta, por lo que el feto prematuro es más vulnerable cuando el cordón es clampado de forma rápida tras el nacimiento (78).

Durante la transición de la vida fetal a la vida neonatal hay una redistribución de la volemia en el neonato debido al aumento del flujo que precisan determinados órganos como los pulmones, el hígado y el riñón, ya que comienzan a realizar funciones que durante la vida fetal estaban a cargo de la placenta. Este aumento del flujo sanguíneo a nuevos órganos requiere un incremento de volumen sanguíneo adicional el cual se consigue al retrasar el pinzado del cordón umbilical. El no realizar un clampaje tardío conllevaría una hipovolemia relativa en el recién nacido, lo que conduce a una disminución de la presión arterial, con hipoperfusión de los tejidos, disminución en la disponibilidad de los nutrientes y aumento del riesgo de hipoxia sutil o hipoxemia que puede afectar negativamente a todos los órganos a nivel celular.

Un retraso en la ligadura del cordón de 30 a 45 segundos aumenta tanto en el volumen de sangre (11%) como en el volumen de eritrocitos (23,5%) en neonatos a término (42).

Existen diversos factores que influyen en el volumen total que es transferido desde la placenta al recién nacido; entre los más importantes cabe destacar los siguientes:

1. Tiempo de ligadura del cordón umbilical
2. Nivel hidrostático entre el neonato y la placenta
3. La contractilidad uterina espontánea
4. La expresión manual del cordón umbilical
5. La expresión manual del cuerpo uterino

6. La utilización de medicación para aumentar la contractibilidad uterina

5.1.1.-Tiempo de ligadura del cordón umbilical:

En el transcurso del primer minuto de vida, si el recién nacido continúa unido a la placenta mediante el cordón umbilical recibe cerca de un 50% del volumen de sangre contenida en la placenta, (77) a los 5 minutos recibe el 75% del volumen total, (76) y a partir de este momento el paso de sangre al neonato es de escasa magnitud

5.1.2.- Nivel y presión hidrostática entre el neonato y la placenta:

Un fluido pesa y ejerce presión sobre las paredes y el fondo del recipiente que lo contiene y sobre la superficie de cualquier objeto sumergido en él. Esta presión, llamada presión hidrostática, provoca, en fluidos en reposo, una fuerza perpendicular a las paredes del recipiente o a la superficie del objeto sumergido sin importar la orientación que adopten las caras. Si el líquido fluyera, las fuerzas resultantes de las presiones ya no serían necesariamente perpendiculares a las superficies. Esta presión depende de la densidad del líquido en cuestión y de la altura del líquido con referencia del punto del que se mida.

La presión hidrostática se utiliza para determinar el nivel a través de la medición de la columna de líquido y es directamente proporcional a la altura de llenado, el peso específico del fluido y la fuerza de la gravedad.

Bajo la influencia de la gravedad, la presión hidrostática aumenta con la altura de la columna de líquido y por lo tanto con la altura de llenado del depósito.

Narendra et al.(79) demostraron un aumento de 22 y 28% en el volumen sanguíneo de los prematuros con pinzamiento tardío del cordón umbilical en partos por cesárea y por vía vaginal respectivamente cuando estos eran mantenidos por debajo de la incisión quirúrgica en el caso de las cesáreas o justo por abajo del nivel del introito en partos vaginales.

Duckman et al (80) comprobaron que el neonato recibe mayor cantidad de sangre cuando es mantenido por debajo del nivel materno que por encima. Por su parte Hohmann,(81) afirma que es imprescindible que exista una diferencia significativa en la

presión hidrostática entre la placenta y el feto para que pueda producirse la transfusión placentaria.

5.1.3.- Contractilidad uterina espontánea

Cada contracción uterina impulsa una cantidad importante de sangre desde la placenta al recién nacido, llegando este incremento a ser del 15% durante los primeros 15 segundos de contracciones uterinas tras el nacimiento, a los 45-60 segundos este volumen aumenta en un 20% más (75). En su estudio Yao y Lind (71), demostraron que en el tercer periodo del parto existe una tasa mayor y progresiva de la distribución de sangre entre la placenta y el recién nacido que coincide con las contracciones uterinas.

5.1.4.-Expresión manual del cordón umbilical.

Este procedimiento puede impulsar una cantidad similar de sangre desde la placenta al neonato que si se espera el tiempo necesario a que cesen los latidos del cordón umbilical para el clampaje del mismo.(82).

Estudios que comparan la expresión manual del cordón umbilical (“milking”) con la ligadura tardía, no han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad de recién nacidos pretérmino, pero si evidencian menor incidencias de hemorragia intraventricular severa. (49)

5.1.5.- Expresión manual del cuerpo uterino

Se trata de otro método capaz de aumentar el flujo entre la placenta y el neonato, pudiendo transmitir mayor cantidad de sangre que la expresión manual del cordón umbilical. (82).

5.1.6.-Medicación con uterotónicos

Al intensificar las contracciones uterinas aumenta el paso de sangre entre la placenta y el neonato. (82). La metilergotamina aplicada durante la primera fase del tercer periodo del parto no ha demostrado incrementar el flujo placentario fetal durante los

primeros 15 segundos tras el nacimiento, sin embargo si aumenta la transfusión entre la placenta y el feto a los 45-60 segundos después del parto (75)

6.- Adaptación del recién nacido al pinzamiento del cordón umbilical (83)

6.1.- Fenómenos respiratorios:

El feto tiene movimientos respiratorios desde la semana 12 – 15 de gestación. Al comienzo del embarazo se trata de una actividad continua, mientras que después se vuelve intermitente y sólo existe durante las fases de actividad electrocortical cerebral de bajo voltaje (sueño agitado o REM, es decir, acompañado de movimientos oculares rápidos), fases que ocupan el 30-40% del tiempo durante el tercer trimestre y que se interrumpen durante el trabajo de parto. Sigue sin conocerse la finalidad de los movimientos respiratorios fetales, aunque en general, se considera que se trata de un entrenamiento del aparato respiratorio para la futura y brusca respiración aérea posnatal.

En el momento del nacimiento, se produce el inicio brusco de la respiración aérea neonatal. Mientras la primera ventilación provoca una caída brusca e intensa de las resistencias vasculares pulmonares, el descenso posterior de estas resistencias ocurre durante los primeros días de vida coincidiendo con la relajación y maduración de las arteriolas pulmonares. En circunstancias normales la circulación pulmonar se asemeja a la circulación del adulto tanto en sus resistencias como aspecto histológico tras algunas semanas de vida. Los primeros movimientos respiratorios del recién nacido provocan el llenado de los alvéolos pulmonares con gas. La expansión alveolar es, sobre todo, la que pone en marcha la circulación pulmonar funcional, por el efecto mecánico de una rápida bajada de las resistencias arteriales pulmonares. La síntesis endotelial de óxido nitroso, provocada por la elevación de la PaO₂, y la liberación de prostaciclina, ambos vasodilatadores pulmonares, también contribuyen a la disminución de las resistencias vasculares pulmonares. Las presiones ejercidas sobre el pulmón con el primer llanto varían entre - 40 y +80 cm H₂O. Estas variaciones pueden provocar por sí mismas la rotura de alvéolos pulmonares y un neumotórax (denominado «idiopático»). La inadecuación entre ventilación y perfusión proviene de un cortocircuito intrapulmonar, que explica la relativa hipoxemia del recién nacido (PaO₂ = 70-80 mmHg (en el adulto,

95 mmHg)). La evacuación del líquido pulmonar presente en las vías respiratorias y la interrupción de su secreción son también indispensables, ya que el volumen secretado a término es de alrededor de 250 ml/24 horas. Esta secreción se interrumpe en el curso de los 30 minutos siguientes al nacimiento, pero en realidad, la producción de líquido pulmonar disminuye antes del nacimiento. El porcentaje de agua en el pulmón fetal baja en un 75%, aproximadamente, al final de la gestación y, sobre todo, durante el trabajo de parto, por el gran aumento de la concentración de catecolaminas circulantes. Una pequeña parte de la evacuación del líquido pulmonar tiene lugar durante el paso por el canal el parto (compresión torácica que ejerce sobre el pulmón una presión de 60-100 cmH₂O), con expulsión de una media de 30 ml de líquido traqueal. Se debe sobre todo a la reabsorción venosa y también linfática (accesoria) pulmonar que se produce durante las 2-6 horas posteriores al nacimiento. El epitelio alveolar pulmonar pasa con rapidez de una secreción de cloro a una absorción de sodio, lo que provoca un gradiente osmótico que atrae el líquido alveolar hacia el intersticio del pulmón y, después, hacia la circulación venosa y linfática pulmonares. La reabsorción del líquido pulmonar se realiza gracias a un canal de sodio dependiente de amilorida, localizado en el polo apical de las células epiteliales. Este canal también lo expresan el túbulo renal distal y colector, el epitelio cólico distal y los conductos de las glándulas salivares y sudorales. En caso de nacimiento prematuro, la evacuación del líquido pulmonar es más lenta, principalmente por la hipoproteinemia plasmática de estos recién nacidos; también es más lenta en los niños que nacen por cesárea antes de que se haya iniciado el trabajo de parto.

Si se realiza la ligadura precoz del cordón umbilical, el volumen de sangre existente en la placenta no pasa al recién nacido, por lo que el flujo sanguíneo necesario para la perfusión pulmonar es “extraído” de otros órganos, causando una potencial hipoperfusión de los mismos (7).

6.2.- Fenómenos circulatorios

- **TRANSICIÓN A LA CIRCULACIÓN EXTRAUTERINA**

Con el nacimiento, se producen un número importante de eventos significativos a nivel circulatorio. La oclusión del cordón umbilical elimina la zona capilar del lecho

placentario, zona de bajas resistencias, de la circulación sistémica. El inicio de la ventilación es seguido de una marcada disminución en las resistencias pulmonares. El flujo pulmonar aumentado, tras la caída de las resistencias pulmonares, vuelve a la aurícula izquierda que al aumentar su llenado limita y eventualmente elimina el flujo de sangre procedente de la cava inferior, vía aurícula derecha y foramen oval, hacia la aurícula izquierda. Dado que la sangre que retorna del pulmón está mucho más oxigenada que la sangre que aportaba la placenta, la saturación global de O₂ aumenta y el recién nacido alcanza el color rosado, aunque este incremento es progresivo. Este aumento en la saturación de O₂ y la pérdida de las prostaglandinas endógenas producidas por la placenta favorecen la oclusión del ductus arterioso y el ductus venoso de Arancio. El flujo sanguíneo venoso umbilical, que proporcionaba el 95% del flujo sanguíneo al conducto venoso del feto, cesa bruscamente al nacer: el cierre funcional del conducto venoso se produce algunas horas después del nacimiento. Su cierre definitivo, por proliferación del tejido conjuntivo, culmina después de 20 días de vida, aproximadamente. Después del nacimiento, el cierre del conducto arterial es el origen de la separación de las dos circulaciones pulmonar y sistémica. En el recién nacido a término, el cierre del conducto arterial resulta de dos procesos: vasoconstricción y remodelado anatómico. La fase de constricción del conducto arterial aparece algunas horas después del nacimiento; ésta induce, por disminución del flujo sanguíneo en la luz del conducto y en los vasa-vasorum parietales, una zona de hipoxia-isquemia en la media muscular. La fase de remodelado anatómico comienza unos días después del nacimiento y consiste en una proliferación endotelial, una reacción inflamatoria, una involución de los vasa-vasorum, un engrosamiento subendotelial de la íntima y una pérdida de la musculatura lisa. Finalmente, el foramen oval sufre su cierre funcional. Gran parte de la transición desde la circulación fetal a la neonatal tiene lugar en los primeros minutos de vida y es debida a cambios en las resistencias vasculares. El cierre funcional del ductus arterioso tiene lugar entre 10 y 15 horas tras el nacimiento, pero el cierre anatómico sólo se alcanza tras varios días o hasta dos semanas de vida, especialmente en el recién nacido pretérmino con SatO₂ disminuida por problemas respiratorios. El foramen oval permanece abierto anatómicamente, aunque sin flujo durante semanas o meses, e incluso puede permanecer anatómicamente abierto en el adulto hasta en el 25% de las ocasiones. Los dos fenómenos que conducen al cierre

funcional del agujero oval en el nacimiento son el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el cese de la circulación placentaria, que provocan un aumento de las presiones en la aurícula izquierda (alrededor de 7 mmHg) y una disminución de las presiones en la aurícula derecha. Esta inversión del gradiente de presión entre ambas aurículas respecto de la situación fetal empuja la válvula de Vieussens, que en el feto flota en el interior de la aurícula izquierda, contra el agujero oval provocando su oclusión funcional a partir de los primeros minutos de vida. Sin embargo, puede existir un cortocircuito derecha-izquierda a través de dicho agujero durante la fase de transición, en caso de hipertensión arterial pulmonar o, en condiciones normales, durante el llanto (20).

Los recién nacidos a los que se les realiza ligadura tardía del cordón umbilical presentan una mayor presión venosa central así como una mayor presión de ambas aurículas durante las primeras horas de vida, posteriormente se ha registrado un aumento de la presión en las arterias pulmonares y de las presiones arteriales sistémicas en comparación con los recién nacidos a los que se les ha practicado ligadura precoz (75).

6.3.-Termoregulación

La termoregulación deriva de un equilibrio entre producción y pérdida de calor. Hay tres componentes que intervienen en el equilibrio de los intercambios térmicos:

- La termólisis (pérdida de calor) se efectúa en la piel (principalmente), en las vías respiratorias y por motilidad del cuerpo
- La termogénesis (producción de calor) tiene como fuente principal en el adulto el escalofrío y como fuente principal en el recién nacido la oxidación de la grasa parda; de manera muy accesoria deriva de los movimientos cíclicos iónicos.

El centro termorregulador está situado en el hipotálamo; éste recibe información de la situación corporal a través de receptores periféricos (tejidos y órganos) y centrales (SNC). Tras el nacimiento la tasa de producción de calor en el recién nacido es superior a la del adulto si la expresamos en función de su masa, pero inferior a éste si la

expresamos en función de su superficie corporal. El calor puede transferirse al exterior a través de varios mecanismos, todos ellos asociados o facilitados con relación a la superficie corporal del individuo:

- a) **Conducción:** Describe la transferencia de calor entre dos objetos sólidos en contacto a diferentes temperaturas.
- b) **Convección:** Se refiere a la pérdida de calor entre un medio sólido y un medio gaseoso que lo circunscribe. Depende de la diferencia de temperaturas, la superficie expuesta y principalmente de la velocidad de renovación del aire en más íntimo contacto con la piel del niño.
- c) **Radiación:** Se refiere al calor emitido en forma de energía radiante desde un objeto a temperatura superior al 0° absoluto. Al mismo tiempo el neonato recibe energía radiante de los objetos de su entorno en relación inversa a su distancia, dependiendo la capacidad de emitir radiación de la naturaleza de los mismos.
- d) **Evaporación:** La evaporación de un ml de agua supone una pérdida de calor de 580 calorías. Tres cuartas partes se producen a través de la piel y ¼ a través de la vía respiratoria. Los recién nacidos a término pueden aumentar esta vía mediante la sudoración. Los recién nacidos pretérminos tienen una mayor pérdida de calor por evaporación debido a la mayor pérdida insensible de agua a través de la piel por su mayor inmadurez, no estando desarrollada la capacidad para sudar hasta las 30 semanas de edad gestacional. La pérdida de calor por evaporación aumenta con la exposición a una fuente de radiación. Se puede disminuir la pérdida de calor por evaporación abrigando y aumentando la humedad en torno al recién nacido. La inmadurez cutánea junto con la superficie corporal proporcionalmente superior a la masa de los recién nacidos, especialmente de los más pequeños hace que sean especialmente sensible al trauma térmico con gran tendencia a enfriarse tras el nacimiento, siendo prioritario el secarlo inmediatamente tras el nacimiento y protegerlo mediante el abrigo del mismo y colocación, en el caso del recién nacido pretérmino, en un ambiente húmedo para disminuir las

pérdidas por evaporación y envolverlo inicialmente en plásticos diseñados al efecto. También los mecanismos para producir calor son deficientes en el neonato. De los tres mecanismos presentes en los animales: actividad muscular voluntaria, actividad muscular no voluntaria o temblor y calor no asociada a actividad muscular las dos primeras son escasamente eficientes predominando el último en relación al catabolismo de la grasa parda.

La bibliografía revisada no demuestra un cambio significativo en las temperaturas corporales del recién nacido independientemente del tiempo de ligadura del cordón umbilical (58,84).

6.4- Regulación de la glucemia

La glucosa fetal se mantiene por el flujo continuo de glucosa materna. En situación normal, el feto no produce glucosa y, en particular, la neoglucogénesis hepática es casi inexistente. La transferencia de glucosa a través de la placenta se efectúa por un mecanismo de difusión facilitada, es decir, a favor de gradiente, pero mediante un transportador que no consume energía. La glucemia fetal es siempre igual al 70-80% de la glucemia materna. El feto almacena glucógeno en su hígado durante el tercer trimestre de la gestación. El páncreas fetal secreta insulina desde la semana 20 de la gestación, en respuesta al flujo de glucosa y de aminoácidos. El almacenamiento de glucógeno comienza hacia la semana 27. En el nacimiento, se produce una brusca interrupción del flujo continuo de glucosa desde la circulación materna cuando se pinza el cordón umbilical, un aumento masivo de la concentración de catecolaminas plasmáticas, un rápido aumento de la concentración de glucagon plasmático y una disminución progresiva de la concentración de insulina plasmática, que conduce a un descenso de la relación insulina/glucagon. En respuesta a estos fenómenos, el recién nacido a término moviliza sustratos para satisfacer sus necesidades energéticas, y lo hace combinando tres mecanismos principales: una movilización de la glucosa a partir del glucógeno almacenado in útero durante el tercer trimestre (glucogenolisis), una inducción de la neoglucogénesis hepática y una liberación de ácidos grasos a partir de las reservas de triglicéridos. La glucemia baja después del nacimiento, alcanzando

valores mínimos al cabo de 1 hora de vida y después se estabiliza entre la segunda y la cuarta hora, con una producción hepática de glucosa de 4-6 mg/kg/min.

La importancia de la producción de glucosa por la vía metabólica de la glucogenolisis depende de las reservas de glucógeno acumuladas durante el embarazo, del equilibrio hormonal neonatal (las catecolaminas y el glucagon son activadores de la glucogenolisis) y de la madurez de los sistemas enzimáticos de esta vía metabólica. En el recién nacido a término, la movilización del glucógeno es rápida, permite la liberación de glucosa durante las 10-12 primeras horas de vida, y el depósito hepático de glucógeno puede reducirse hasta 10 mg/g de tejido hepático.

Mediante la neoglucogénesis se produce glucosa a partir de precursores no glucídicos. Los principales precursores son el lactato, el piruvato, el glicerol y los aminoácidos glucoformadores. En el nacimiento, la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos provocan el aumento de las concentraciones de glicerol y de ácidos grasos libres plasmáticos. El glicerol entra directamente en la cadena de la neoglucogénesis; los ácidos grasos libres producen cuerpos cetónicos, que son sustratos alternativos para distintos tejidos, en especial para el cerebro, con lo que condicionan una menor demanda tisular de glucosa. Una alimentación rica en triglicéridos de cadena media aumenta la síntesis de glucosa, aportando al hígado un precursor (el glicerol) y activando la neoglucogénesis, por lo que su prescripción precoz es conveniente en recién nacidos con CIR.

Ni Kugelman (84) ni Mercer (85), en sus respectivos estudios, encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de glucosa el recién nacido pretérmino según el tiempo de ligadura a la que fuera sometido.

6.5.- Modificaciones en otros órganos vitales:

6.5.1.- Función renal.

En el útero, la placenta mantiene la homeostasis y balance hidroelectrolítico y un deterioro en la producción de orina origina oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. En la vida extrauterina, el riñón es el órgano encargado de la homeostasis orgánica y tiene tres funciones principales:

- a) Regular la composición y volumen del líquido extracelular
- b) Eliminar toxinas del metabolismo nitrogenado
- c) Secretar hormonas.

Los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer tienen una alta pérdida de líquidos, la cual en su mayoría es insensible ya que se produce a través del epitelio respiratorio y de la piel. La habilidad de los riñones inmaduros para compensar este desequilibrio es limitado; por lo tanto, es esencial no sólo mantener un balance hidroelectrolítico, sino permitir también que ocurran los cambios como son la contracción fisiológica del líquido extracelular, sin perturbar el estado hidroelectrolítico. En estos recién nacidos se distinguen tres fases de adaptación renal: prediurética, diurética y de homeostasis. La tasa de filtración glomerular es más baja y la capacidad de reabsorción de sodio en los túbulos proximales limitada. Aunque los prematuros pueden diluir su orina, no la pueden concentrar mostrando una osmolaridad a los tres días de vida de 400-500 mOsm/L, a diferencia del recién nacido de término que es de 600-800 mOsm/L. Como resultado, el requerimiento de agua es más alto en los prematuros. Existe glucosuria transitoria por el bajo umbral a la glucosa del riñón y es capaz de excretar potasio o bicarbonato de sodio a una tasa superior a la de filtración en el primer mes; sin embargo, al administrar una carga de potasio, la tasa de excreción de este ión por unidad de peso es más baja en prematuros y entre el 25 al 50% desarrollan hipercalemia en las 24 a 72 h de nacimiento, siendo la recomendación no administrar potasio hasta que el gasto urinario esté establecido o las concentraciones de este ión sean normales, situación que no ocurre en los prematuros mayores de 30 semanas de gestación. Está reportado que los esteroides prenatales disminuyen la hipercalemia no oligúrica y favorecen la actividad de la bomba sodio-potasio-ATP-asa. Además promueven la maduración celular epitelial, mejorando la función de barrera a nivel de piel (86).

Durante las primeras 12 horas de vida, el volumen urinario, el aclaramiento de inulina y de para-aminopirúvico, así como el flujo sanguíneo renal son significativamente mayores en los recién nacidos a los que se le realiza ligadura tardía del cordón umbilical, así como también es posible que la función renal se desarrolle en mejores condiciones (87).

6.5.2.- Función cerebral

El cerebro del recién nacido es grande, con un peso de 480 gramos y marcada inmadurez, así como escasa mielinización y vascularización del tejido nervioso. Esto se pone de manifiesto en la conducta neurológica del neonato. El sistema neurovegetativo está mucho más desarrollado, lo que justifica su tendencia a la irritabilidad, la regurgitación, los vómitos, la hipertonía, las respuestas vasculares de la piel y la presencia de movimientos espontáneos torpes y descoordinados.

El cerebro fetal crece a una mayor velocidad que el del recién nacido. Su alta producción neuronal necesita un mayor riego sanguíneo que aporte los nutrientes necesarios y un metabolismo que produzca más energía. El ambiente intrauterino proporciona las condiciones óptimas para que el neurodesarrollo sea exitoso.

Cuando un niño nace de forma prematura, su cerebro debe desarrollarse en unas condiciones físicas y químicas muy diferentes (distinta presión atmosférica y disponibilidad de oxígeno entre otros) que dificultan el aporte sanguíneo y energético comprometiendo su desarrollo anatómico y funcional.

El cerebro del prematuro tiene un desarrollo distinto al del recién nacido a término, y sus peculiaridades anatómicas, metabólicas y funcionales le hacen más vulnerable.

Cuanto más prematuro nace un niño mayor es el número de neuronas que debe producir su cerebro para alcanzar el número adecuado a su neurodesarrollo. La zona de máxima producción neuronal del cerebro prematuro es el interior de los ventrículos laterales, que están altamente vascularizados. A medida que crece se desplaza la zona de máximo crecimiento y la zona de vascularización máxima va cambiando, por eso hay lesiones vasculares propias del prematuro que son mucho menos frecuentes en el niño a término (88).

Nelle, (42) mediante un estudio estadístico concluye que la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en la arteria carótida interna, arteria cerebral anterior y en el tronco celíaco fue similar en los grupos de ligadura precoz en contraste con los sometidos al método Leboyer, sin producirse cambios durante los 5 primeros días de vida que duró el estudio.

7.- El recién nacido pretérmino

Se denomina parto pretérmino o prematuro al acaecido antes de las 37 semanas completas de gestación (menos de 259 días completos). El recién nacido se denomina “neonato pretérmino”. La frecuencia de parto pretérmino oscila entre el 5 y 9% (89).

7.1.- Clasificación

De acuerdo con la **edad de gestación**, el recién nacido se clasifica en:

Recién nacido pretérmino: Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación.

Recién nacido inmaduro: Producto de la concepción de 21 semanas a 27 semanas de gestación o de 500 gramos a menos de 1,000 gramos.

Recién nacido prematuro: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos.

Recién nacido a término: Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 gramos o más.

Recién nacido postérmino: Producto de la concepción de 42 semanas o más de gestación.

Recién nacido con bajo peso: Producto de la concepción con peso corporal al nacimiento menor de 2.500 g, independientemente de su edad de gestación

En neonatología algunos denominan pretérmino moderado al que nace entre las 32 y 36 semanas, pretérmino severo al que es menor a 32 y pretérmino extremo al que es menor de 28 semanas (89).

El grupo de recién nacidos que tiene más riesgo de desarrollar complicaciones graves es aquel que ocurre antes de las 34 semanas. La experiencia ha demostrado que un número importante de esos niños experimenta dificultades en el desarrollo neurológico y en el aprendizaje (90).

La prematuridad es una de las principales causas de morbilidad perinatal, mortalidad y discapacidad en el desarrollo neurológico a largo plazo. De acuerdo al estudio de cohorte nacional de tipo prospectivo realizado en Francia sobre su población (EPIPAGE-2)(91), un niño nacido a las 25 semanas de gestación tiene hasta un 40% de riesgo de defunción después de ser dado de alta del centro hospitalario, y cerca de un 45% de los sobrevivientes se espera que tenga discapacidades de moderadas a severas en la infancia. Tanto la supervivencia como el pronóstico neurológico mejoran a medida que avanzan las semanas de gestación en las que se produce el nacimiento. Según este mismo estudio los neonatos nacidos más allá de la semana 32 de gestación tienen un 98.2% de supervivencia, con sólo 4,4% de riesgo de parálisis cerebral y un 8% de riesgo de retraso en el desarrollo neurológico. En los datos recogidos en el 2006 la mortalidad varía según el peso y la edad gestacional, alcanzando en los extremos mortalidad superior al 90% para los pretérminos de 24 semanas que desciende conforme avanza la edad gestacional; a las 28 semanas es del 13% e inferiores al 7% cuando se superan las 29-30 semanas (90).

El peso fetal está directamente relacionado con la edad gestacional, por lo que es lógico que se evidencien peores resultados neonatales cuanto menor es el peso del recién nacido. Según el peso se clasifica al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 g. y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 g. , aquellos recién nacidos que no alcanzan los 1000 gramos al momento del nacimiento se les considera como “peso extremadamente bajo” (92). Aproximadamente 40% de los diagnósticos de parálisis cerebral neonatal se realizan en recién nacidos que presentan al nacer un peso inferior a los 1500g (93). La tasa de mortalidad neonatal es superior al 70 % por debajo de los 750 gr., de 750-1000 gr. el 19 %, y entre 1001-1500 gr desciende al 5.3 %.(83)(90)

El riesgo de prematuridad es mucho más elevado en gestaciones múltiples. En los EEUU en 2013, la tasa de nacimientos gemelares alcanzó un máximo histórico con 33.7% por cada 1000 nacimientos. El centro de Estadísticas Vitales (National Vital Statistics) (94), reportó que la tasa de nacimientos pretérminos en gestaciones gemelares fue del 56.6% vs 9.7% para gestaciones únicas, un riesgo 12 veces mayor (OR 12.8 95% IC 12.6-12.9). La tasa de prematuridad antes de las 32 semanas fue de 11.3% en gemelares versus 1.5% en gestaciones únicas (OR 8.2 95% IC 8.0-8.3). Entre las

gestaciones gemelares, se realizó un estudio prospectivo donde se incluyeron 800 gestaciones bicoriales y 200 monocoriales, los resultados arrojaron que el 29% de las gestaciones bicoriales desarrollaron una condición que propició el nacimiento antes de la semana 36, mientras que 34% de las gestaciones monocoriales se finalizaron antes de la semana 34 (95). En un reciente metaanálisis se evidenció que el riesgo de prematuridad antes de la semana 37, 34 y 32 de gestación era de 41%, 13% y 12% respectivamente, en gestaciones gemelares independientemente de la corionicidad (96).

7.2 Factores de riesgo para la prematuridad

Existe gran interés médico y científico destinado a encontrar cuáles son los factores de mayor riesgo, para así establecer medidas preventivas adecuadas. En general no hay una única causa, sino que se conocen numerosos factores de riesgo y se han descrito diferentes mecanismos de iniciación del parto prematuro, pero aisladamente ninguno se asocia fuertemente al mismo como para utilizarlo como un marcador seguro predictor de riesgo. Esta diversidad de factores encontrados hace que se hable de una etiopatogenia multifactorial del parto prematuro (89).

En un informe emitido por Meis y col.(97) mostró que 28% de los partos pretérmino de feto único se debió a varios factores; alrededor de la mitad fue por preeclampsia; una cuarta parte por sufrimiento fetal, y una cuarta parte por restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta, o muerte fetal. El 72% restante se debió a trabajo de parto pretérmino espontáneo, con rotura prematura de membranas o sin ella.

Otros factores maternos implicados son edad materna joven o avanzada; pobreza; estatura baja; deficiencia de vitamina C, y factores ocupacionales, como caminar o permanecer de pie durante periodos prolongados, condiciones laborales extenuantes, y horarios de trabajo semanales prolongados (98).

Desde mediados de la década de los años 70, la edad de la maternidad no ha cesado de incrementarse en Europa. El límite superior de edad, a partir del cual se considera a la paciente gestante añosa, ha ido variando a lo largo de la historia y aún hoy en día sigue siendo un importante motivo de controversia. No obstante es unánimemente aceptado que las mujeres que paren a edades próximas al límite de

fertilidad presentan una mayor morbilidad materno-fetal asociándose con mayor frecuencia a patología gestacional y mayor incidencia de inducciones médicas del parto y tasa de cesáreas, especialmente en nulíparas (99).

Las enfermedades crónicas de la madre también se asocian a una mayor morbilidad del recién nacido. De esta manera, la hipertensión arterial crónica se asocia a altos índices de prematuridad, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino, lo que contribuye significativamente a una alta morbilidad en el neonato. Por su parte, el asma bronquial ocasiona trastornos en la oxigenación materno-fetal si no está controlada. Esto lleva a una disminución del flujo sanguíneo umbilical con aumento de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, incrementando la probabilidad de obtener un recién nacido con estrés respiratorio o asfixia perinatal.

Otro factor influyente es el peso pregestacional de la madre. Éste se relaciona con un incremento en el estrés respiratorio, tanto en las pacientes bajo peso como en las sobrepeso u obesas al inicio de la gestación. En estas últimas, también se presenta la hipoglucemia neonatal como complicación frecuente. Eso quizás se deba a que la malnutrición aumenta la probabilidad de restricción en el crecimiento fetal, preeclampsia, diabetes gestacional y rotura prematura de las membranas. Además, el déficit en los nutrientes básicos puede incrementar la producción local de prostaglandinas llevando al parto pretérmino con incremento del bajo peso al nacer e hipoxia del perinatal (100).

Es bien conocido que los hábitos tóxicos pueden incrementar significativamente la morbilidad neonatal. El fumar durante el embarazo aumenta la probabilidad de depresión respiratoria al nacer y asfixia perinatal, debido al incremento del bajo peso fetal y la prematuridad. Se sabe que la nicotina contenida en el humo del tabaco produce vasoconstricción de las arterias uterinas y aumento de los niveles de carboxihemoglobina fetal. Esto, junto al efecto de otros productos del cigarrillo sobre el tejido fetal y placentario como la cianida, el tiocinato y el monóxido de carbono, llevan a un envejecimiento prematuro de la placenta con disminución del flujo útero-placentario de oxígeno y nutrientes al feto, provocando aumento en el parto pretérmino e hipoxia perinatal (100).

Existe amplia evidencia en la literatura que avala la asociación de técnicas de reproducción asistida (tanto fecundación in vitro FIV, como inyección intraplasmática de espermatozoides ICSI) con malos resultados perinatales (101).

Las modificaciones cervicales inducidas por las contracciones varían según la paciente sea primípara o multípara; La fase entre el inicio de las primeras contracciones perceptibles, hasta el inicio de la fase activa se conoce como fase de latencia. En promedio la duración de ésta es de 6,4 horas en la nulípara y 4,8 horas en la multípara. Una vez alcanzada los 3 cm de dilatación se inicia la fase activa del parto que se completa cuando la gestante ha dilatado 10 cm. La velocidad de progresión también es dependiente de la paridad, clásicamente se ha establecido que la velocidad de progresión es en promedio de 1.2cm/h en nulípara y 1.6 cm/h en multípara. La etapa de expulsivo que finaliza con la salida del recién nacido tiene una duración máxima de 2 horas en nulípara y 1 hora en multíparas (sin anestesia epidural). Se ha demostrado que este tipo de anestesia prolonga la fase de expulsivo en una hora (3 horas en nulípara – 2 horas en multíparas) (102).

La naturaleza recurrente, familiar y racial del parto pretérmino ha conducido a sugerir que la genética tal vez tenga una participación causal. El gen que codifica para la relaxina decidual es una posibilidad. Los defectos de proteína trifuncional mitocondrial fetal, o polimorfismo en el complejo del gen que codifica para interleucina 1, el receptor adrenérgico beta2, o el factor de necrosis tumoral alfa, quizás también participen en la rotura de membranas pretérmino.

El estrés psicosocial materno puede producir estrés fetal con una reducción del flujo uteroplacentario y puede activar prematuramente el mecanismo fetal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Parecería que el principal mediador inductor de la prematuridad por estrés es el factor liberador de la corticotrofina. Este factor proviene principalmente del hipotálamo, aunque también está localizado en las células de la placenta, amnios, corion y decidua uterina. Estimula las células del amnios, corion y decidua produciéndose prostaglandinas. Estas producen contracciones uterinas y maduran el cuello. A su vez las prostaglandinas también estimulan el factor liberador de la hormona corticotrófica de la placenta, membranas ovulares y decidua, iniciándose un círculo de retroalimentación que desencadenaría el parto prematuro.

En el embarazo múltiple y en el hidramnios se produce una sobredistensión del útero que puede exceder su capacidad de compensación y ser causa de parto prematuro. El estiramiento de las miofibrillas uterinas y de los puentes de unión entre ellas, activaría los receptores de la oxitocina y la síntesis de prostaglandinas de origen amniótico, decidual y cervical (103).

La infección de las membranas ovulares y del líquido amniótico por diversos microorganismos ha surgido como una posible explicación de algunos casos de rotura de membranas, trabajo de parto pretérmino, o ambos. Se aíslan bacterias mediante amniocentesis transabdominal a partir de hasta 20% de las mujeres en trabajo de parto pretérmino sin infección clínica manifiesta y con membranas fetales intactas (104).

7.3 Morbi-mortalidad de los prematuros.

La patología relacionada con el niño prematuro ha adquirido gran relevancia en los últimos años por dos hechos fundamentales: en primer lugar, por el aumento en las tasas de prematuridad, y, en segundo lugar, porque paralelamente y en relación con los avances en los cuidados obstétricos y neonatales, asistimos a un incremento importante de la supervivencia de niños que son extremadamente inmaduros.

En España la tasa de recién nacidos prematuros es del 7 %, mientras que en otros países como EEUU la incidencia es del 12.5% y de éstos, el 1.5% son niños con muy bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 gramos) y el 0.7% son de extremado bajo peso (menos de 1000 gramos) (92).

Según estimaciones de la OMS, en el mundo nacen cada año unos 15 millones de niños prematuros (menores de 37 semanas de gestación), y esa cifra se incrementa progresivamente. En los 184 países estudiados, la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos. Además, la prematuridad y las complicaciones derivadas de la misma son la principal causa de muerte en el año 2015. Tres cuartas partes de esas muertes podrían evitarse con intervenciones actuales, eficaces y poco onerosas (105).

7.4.- Principales complicaciones de los recién nacidos pretérmino:

La patología prevalente del pretérmino es la derivada del binomio inmadurez-hipoxia, por el acortamiento del tiempo gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación trasplacentaria; con frecuencia el test de Apgar es bajo y es necesaria la reanimación neonatal. En los datos del grupo SEN 1500 del año 2006 (106) referidos a pretérminos de peso < 1500 g, estos presentaban un test de Apgar < 6 , el 46% al primer minuto y el 13% a los 5 minutos, precisando alguna medida de reanimación el 68% de ellos, incluyendo en un 33,6% intubación endotraqueal, tasas que descienden a medida que se eleva el peso y la edad gestacional.

7.4.1.- Patología Respiratoria:

La función pulmonar del pretérmino está comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolo-capilar. La vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares. La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino y viene representada por el distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de Membrana Hialina seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar en secuencia cronológica de aparición. Otras patologías neumopáticas posibles son evolutivas como el neumotorax, la hipertensión pulmonar, atelectasias, enfisemas intersticial, neumatoceles, edema de pulmón, neumonías infecciosas o aspirativas entre otros. La administración de corticoides prenatales y el uso del surfactante exógeno de origen bovino o porcino son dos terapias de eficacia probada, que han cambiado el pronóstico de los recién nacidos pretérminos desde el punto de vista respiratorio (107). El uso de cafeína también mejora no sólo la apnea del pretérmino sino además se ha mostrado eficaz para reducir la tasa de la broncodisplasia y la supervivencia libres de secuelas a nivel neurológico.(108) La oxigenoterapia con objetivos de saturación restringidos, parece contribuir a una reducción significativa en la incidencia de

retinopatía de la prematuridad y a la integridad de mecanismos antioxidantes en los recién nacidos de riesgo

7.4.2.- Patología Neurológica:

La inmadurez es la constante del sistema nervioso central del pretérmino, que afecta a un sistema con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija. La estructura anatómica está caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal y escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento exponencial de la sustancia gris. La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la consecuente aparición de la hemorragia intraventricular (HIV) y su forma más grave de infarto hemorrágico. Su frecuencia en pretérminos con peso inferior a 750 g. supera el 50%, mientras que baja al 10% en los de peso superior a 1250 g (106). La leucomalacia periventricular representa el daño hipóxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3 % en los pretérminos de muy bajo peso. La sintomatología neurológica del neonato pretérmino es a menudo sutil, generalizada y bizarra, con escasos signos focales. El estudio del SNC con técnicas ecografías simples y doppler, constituye una rutina asistencial sistemática en estos pacientes. La permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica puede producir kernicterus con cifras de bilirrubinemia relativamente bajas. La inmadurez hepática y la demora del tránsito digestivo hacen que sea más frecuente la hiperbilirrubinemia (109).

7.4.3.- Oftalmológicos:

La detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretérmino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos es el origen de retinopatía del pretérmino (ROP) La tasa de ROP desciende conforme aumenta la edad gestacional; las formas severas aparecen con edades gestacionales inferior a 28 semanas y pesos inferior a 1000g. En los datos del Grupo SEN 1500 (106), se notificó la existencia de algún grado de ROP en el 11% de los pretérminos con peso inferior a 1500 g, aunque solo requirieron tratamiento quirúrgico un 4,4%; datos similares son

publicados en años anteriores y series amplias hospitalarias (110). El seguimiento oftalmológico está protocolizado en las unidades neonatales, la incidencia de ROP es baja y muy diferente de los aspectos epidémicos que representó en el pasado y que se mantiene en los países en vías de desarrollo. Los pretérminos son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción, por lo que deben de ser revisados periódicamente.

7.4.4.- Cardiovasculares:

La hipotensión arterial precoz es más frecuente cuanto menor es el peso del recién nacido. Esta hipotensión puede estar relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un tono vascular adecuado o con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y /o la disfunción cardíaca.

El tratamiento actual incluye el uso de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina, adrenalina y /o hidrocortisona), así como el uso de suero fisiológico como expansor de volumen (10- 20 ml/kg). La persistencia del ductus arterioso (PDA) es una patología prevalente en los pretérminos, debido por una parte a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otra parte a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda-derecha se establezca precozmente. La intensidad de la repercusión hemodinámica del cortocircuito será lo que indique la mejor opción terapéutica, bien sea establecer tratamiento médico con indometacina o ibuprofeno endovenoso o el cierre quirúrgico si procede. La respuesta a los inhibidores de la prostaglandina es mejor cuanto más precozmente se administren, por lo que está aún en discusión su uso profiláctico en los pacientes de menor peso (90).

7.4.5.- Gastrointestinales:

La capacidad de succión y la coordinación con la deglución se completa entre las 32-34 semanas de vida intrauterina. Por debajo de estas semanas son frecuentes los trastornos de tolerancia secundarios a la escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofágico y evacuación lenta. La motilidad del intestino es pobre y con frecuencia se presentan retrasos de la evacuación y meteorismo. El tubo digestivo es susceptible de

maduración sustrato inducida por lo que se consigue eficaz digestión de forma rápida, siendo el déficit más persistente el de la absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles. El uso de alimentación trófica precoz, y los soportes nutricionales parenterales, junto con el uso de leche materna fortificada, son los pilares básicos de la alimentación del pretérmino (90).

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la aparición de enterocolitis necrotizante en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos. La gravedad de esta entidad hace necesario su diagnóstico y tratamiento precoz.

7.4.6.- Inmunológicos:

El sistema inmune del recién nacido pretérmino, es incompetente respecto al recién nacido a término. La inmunidad inespecífica o general es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria, de la fagocitosis y de la función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM. La respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico hace que las infecciones neonatales sean sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico como en los casos de meningitis neonatal. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral entre otros) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a la que se añade una respuesta inmune muy limitada que compromete su pronóstico (90).

7.4.7.- Metabólicos:

La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, disminución de la reserva de grasa corporal, aumento relativo de la superficie cutánea y deficiente control vasomotor, que condicionan una conducta poiquiloterma con mayor tendencia a la hipotermia que a la hipertermia. En cuanto al

metabolismo hidrosalino del recién nacido pretérmino el agua representa más del 80% de su peso corporal, que presenta una inmadurez renal que le impide la reabsorción correcta del sodio y agua filtrada, junto con incompetencia para la excreción de valencias ácidas y el adecuado equilibrio de la excreción de fósforo y calcio. Las necesidades hídricas son elevadas y deben manejarse los aportes controlados, porque las sobrecargas se encuentran implicadas en la patogenia común del recién nacido pretérmino como la persistencia del ductus arterioso, la enterocolitis necrotizante o la broncodisplasia. La acidosis metabólica tardía ocurre en pretérminos alimentados con fórmulas, por incapacidad renal de excretar los catabólicos ácidos de las proteínas heterólogas. El metabolismo calcio fosfórico debe ser regulado con aportes adecuados no solo de vitamina D o de 1-25 hidroxiderivado, sino con aportes suplementarios de ambos electrolitos acordes con las pérdidas renales detectadas, para conseguir adecuada mineralización ósea y evitar la osteopenia del pretérmino.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, éste se caracteriza por los escasos depósitos de glucógeno que, junto con la interrupción de los aportes de glucosa umbilical, hace que se produzca un descenso de la glucemia tras el nacimiento. Los recién nacidos pretérminos más extremos tienen una pobre capacidad de regulación de la insulina, situación que condiciona con frecuencia hiperglucemias y necesidad de aportes de insulina.

7.4.8.-Hematológicos:

La serie roja del pretérmino tiene valores promedios inferiores a los del recién nacido a término, con una tasa de eritroblastos aumentada. Se produce un descenso progresivo de los hematíes, debido a la hemólisis fisiológica que se ve agravada por las extracciones hemáticas repetidas. La reposición periódica con concentrado de hematíes es requerida con frecuencia en los pretérminos de muy bajo peso. La anemia tardía del pretérmino, más allá de los 15 días de vida asocia a la iatrogénica un componente hiporregenerativo medular. El uso de eritropoyetina y los suplementos férricos consiguen disminuir el número de transfusiones necesarias. Más excepcional es la aparición de un déficit de vitamina E, que presenta rasgos de anemia hemolítica. En cuanto a la serie blanca del recién nacido pretérmino sus características son muy variables y sus alteraciones no son específicas. Una leucocitosis importante puede estar

relacionada con la administración de corticoides prenatales o una leucopenia con la involución placentaria precoz en las madres hipertensas y la disminución de los factores estimulantes de colonias de granulocitos de origen placentario. Ambos trastornos también pueden ser secundarios a la infección neonatal. Las plaquetas al nacimiento suelen estar en rango de la normalidad en el prematuro. La plaquetopenia evolutiva se asocia a la sepsis y puede ser signo precoz de candidemia en pretérminos paucisintomáticos. Las trombocitosis evolutivas en los primeros meses de vida pueden ser significativas, aunque no existe riesgo trombótico hasta superada la cifra de 1 millón de plaquetas.

7.4.9.- Endocrinos:

La afectación del tiroides es el trastorno endocrino más frecuentemente asociado a la prematuridad. En concreto, se detectan signos de hiperfunción tiroidea, que puede encubrir un hipotiroidismo subyacente; Así mismo en pretérminos gravemente enfermos se puede producir un hipotirosinemia transitoria. Debe realizarse un cribado de hormonas tiroideas a los 3 días de vida y repetirlo con un mes de intervalo, como práctica asistencial rutinaria. Existe diferencias en otras glándulas endocrinas, como la suprarrenal, la hipófisis y las gónadas, que se encuentran en estadios madurativos incompletos. La trascendencia clínica es variable, como la inadecuada secreción de esteroides suprarrenales que puede participar de las alteraciones hidroelectrolíticas en estos neonatos.

8.-Ecocardiografía.

Utilidad en la etapa neonatal

A pesar de la enorme tecnificación de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) la monitorización hemodinámica del recién nacido con frecuencia incluye únicamente la medición de la presión arterial, diuresis, frecuencia cardíaca, equilibrio ácido-base o relleno capilar. Estos datos presentan numerosas limitaciones y son solo variables de la ecuación que regula la perfusión tisular. El recién nacido puede presentar diversos problemas hemodinámicos cuya fisiopatología es compleja y variable y, en ocasiones, poco predecible tras la valoración clínica habitual. Por ello, la

interpretación de estos parámetros puede llevar a conclusiones erróneas y a la adopción de estrategias terapéuticas incorrectas en recién nacidos inestables (111).

La ecocardiografía funcional es una técnica de valoración hemodinámica que se añade a la monitorización habitual para guiar al clínico en sus intervenciones terapéuticas en la UCIN. Un estudio señala que la ecocardiografía realizada por especialistas en neonatología modifica el manejo de los pacientes hasta en el 51,4% de los casos (112) esto apoya el concepto de que debe ser utilizada como una herramienta de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

La ecocardiografía funcional también denominada ecocardiografía neonatal dirigida, sumada a la valoración clínica habitual, permite individualizar los tratamientos en función de la fisiopatología concreta en cada situación. El mayor rendimiento se obtendría mediante una adecuada valoración de sus hallazgos dentro del contexto clínico del paciente.

Sus objetivos son la valoración de la anatomía cardíaca, de la función miocárdica, del flujo sistémico y pulmonar y de los cortocircuitos intra y extracardíacos. Se utiliza habitualmente para la valoración hemodinámica durante la transición fetal-neonatal en el prematuro extremo, para el estudio de la presencia y repercusión del ductus arterioso permeable (DAP), para determinar la fisiopatología en situaciones de inestabilidad hemodinámica o en recién nacidos con altos requerimientos de oxígeno (113).

No se han descrito contraindicaciones, aunque en recién nacidos inestables la manipulación que supone la ecografía puede provocar un deterioro clínico que obligue a interrumpir momentáneamente el estudio. Sin embargo, en comparación con las ecocardiografías realizadas por cardiólogos, en general, la duración del estudio funcional es menor ya que va dirigido a un problema clínico concreto, lo cual disminuye la manipulación y, por tanto, mejora la tolerancia clínica (111).

Los objetivos concretos de la ecocardiografía funcional son la valoración de los cortocircuitos intra y extracardíacos, de la función miocárdica, del flujo sistémico y pulmonar, así como la perfusión tisular, con el fin de valorar la fisiopatología subyacente a un problema hemodinámico concreto y la respuesta al tratamiento. El estudio ecocardiográfico inicial debería incluir no solo el estudio funcional, sino

también una valoración detallada de la anatomía que, de forma ideal, debería ser revisada por un cardiólogo en un corto espacio de tiempo. Los equipos de ultrasonidos utilizados para su realización deben estar adaptados al paciente neonatal, incluir los modos 2D, M y Doppler (color, pulsado y continuo), y contar con sondas de alta frecuencia, idealmente 8–12 MHz (111).

8.1.- Ductus arterioso persistente

El ductus arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término. Sin embargo, en los prematuros el cierre del ductus se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica (114).

El retraso del cierre ductal está inversamente relacionado con la edad gestacional. La incidencia varía desde un 20% en prematuros mayores de 32 semanas hasta el 60% en menores de 28 semanas (114).

En cuanto a su fisiopatología sabemos que deriva del 6º arco aórtico. Desde la 6ª semana de gestación soporta la mayor parte del débito del ventrículo derecho, que constituye el 60% del gasto cardíaco total. Esta función es normal e indispensable para la vida fetal. La persistencia fetal del ductus y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neuro-humorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared ductal

El diagnóstico de esta entidad en el recién nacido pretérmino debe ser ecocardiográfico por varios motivos: (115)

- Los signos clínicos son, con frecuencia, poco fiables y puede existir un ductus grande, con gran paso izquierda derecha en ausencia de síntomas.

- Las resistencias vasculares pulmonares están elevadas y por tanto existe poca diferencia de presión entre aorta y pulmonar y la velocidad del flujo puede ser insuficiente para generar soplo.
- Es necesario, antes de iniciar tratamiento para el cierre, descartar cardiopatías congénitas sobre todo ductus dependientes como por ejemplo la coartación de aorta.
- Existen causas frecuentes de soplo en el neonato, como estenosis de ramas pulmonares o insuficiencia tricúspide leve, que no requieren ningún tratamiento.

8.2.- Clasificación:

Clínicamente se puede clasificar en: (116)

Silentes: Pacientes que no presentan soplo ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados solo por ecocardiografía.

Pequeños: Pacientes con soplo continuo audible, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecarga en cavidades izquierdas ni hipertensión arterial pulmonar.

Moderados: Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardiaca leve (compensada).

Grandes: Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos clínicos de insuficiencia cardiaca descompensada.

Ecocardiográficamente lo clasificamos según los criterios propuestos por Mc.Namara (117):

E1: Sin evidencia de flujo a través del ductus

E2: diámetro transductal <1.5mm. Con flujo continuo restrictivo ($V_{max} >2.0$ m/s). Sin signos de sobrecarga en cavidades de corazón izquierdo (flujo de

regurgitación mitral $>2.0\text{m/s}$ o ratio AI/Ao 1.5:1. No signos de carga de presión en cavidades izquierdas (ratio E/A >1). Flujo diastólico arterial normal

E3: diámetro transductal 1.5–3.0 mm. Flujo pulsátil no restrictivo ($V_{\text{max}} <2.0\text{ m/s}$). Sobrecarga de volumen medio/moderado en cavidades de corazón izquierdo (AI:Ao ratio 1.5 to 2:1) Sobrecarga de presión media/moderada en cavidades izquierdas (E/A ratio >1.0). Flujo diastólico ausente o disminuido en arteria mesentérica superior, renal o cerebral media

E4: diámetro transductal $>3.0\text{ mm}$ Flujo pulsátil no restrictivo. Severa sobrecarga de volumen medio/moderado en cavidades de corazón izquierdo (AI:Ao ratio $>2:1$, regurgitación mitral $>2.0\text{ m/s}$). Sobrecarga de presión severa en cavidades izquierdas (ratio E/A >1.5) Flujo diastólico reverso en arteria mesentérica superior, renal o cerebral media.

CAPITULO IV

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Hipótesis del trabajo

Hipótesis alternativa (H1): Existen diferencias en los parámetros maternos y fetales analizados según el tipo de clampaje del cordón umbilical (precoz o tardío), efectuado en el momento del parto.

Hipótesis de nulidad (H0): No existen diferencias en los parámetros maternos y fetales analizados según el tiempo de clampaje del cordón umbilical (precoz o tardío), efectuado en el momento del parto.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

La realización de esta tesis se ha conseguido con la colaboración del servicio de Ginecología y Obstetricia y del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y el Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Bajo la Dirección de:

- Dra. Catalina De Paco Matallana (Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)
- Dra. María Teresa Prieto Sánchez (Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)

Bajo la Tutela de:

- Dr. Aníbal Nieto Díaz (Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)

El presente estudio ha contado con la aprobación del comité de ética (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con fecha del 21 de diciembre del 2010. (Anexo 4)

1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

1.1.- Recién nacido:

- Evaluar la influencia de la ligadura precoz y tardía sobre los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos en el recién nacido pretérmino, por parto vaginal y/o por cesárea durante su ingreso hospitalario en la UCI neonatal o Unidad de Neonatología.
- Estado hematológico a los 7 días de vida

- Evaluación de los resultados ecocardiográficos durante la primera semana de vida por parte de la Unidad de Cardiología Pediátrica.

1.2.- Madre:

- Estado hematológico mediante la realización de un hemograma de control a las 48 horas postparto.

2.- MATERIAL:

2.1.- SUJETOS A ESTUDIO:

Durante los años 2010-2014 se seleccionaron 98 gestaciones que finalizaran la entre la semana 24⁺⁰-34⁺⁰ de gestación en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Seleccionamos para este estudio pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Gestaciones únicas que finalizaran entre la semana 24⁺⁰ y 34⁺⁰ de gestación.
- Gestaciones gemelares Bicoriales- Biamnióticas que finalizaran entre la semana 24⁺⁰ y 34⁺⁰ de gestación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron de este estudio toda paciente que:

- Pacientes con patología materna asociada o no a la gestación que pudiera repercutir en el bienestar fetal (preeclampsia y otros estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional y pregestacional), enfermedades infecciosas (VHB, VHC, VIH), consumo de drogas duras

- Complicaciones obstétricas durante el desarrollo de la dilatación (desprendimiento de placenta, sangrado abundante)
- Patología fetal que condicione su bienestar en el momento del nacimiento (Retraso de crecimiento intrauterino, signos de infección prenatal)
- Gestaciones múltiples (gemelares monocoriales, triples)

2.2.- ALEATORIZACION

Las pacientes fueron asignadas al grupo A (LP) o grupo B (LT) mediante aleatorización. Con un software estadístico se creó una serie de números aleatorios que fueron asignados a cada paciente en el grupo A ó B.

2.3.- Grupos a estudio:

No existe aún consenso acerca del tiempo óptimo para pinzar el cordón umbilical tras el nacimiento, esta carencia de acuerdo se refleja en el hecho de que tampoco haya acuerdo entre los autores sobre la definición correcta del tiempo de ligadura del cordón umbilical para considerarse tardía o precoz.

En el estudio la muestra se dividió de forma aleatorizada en dos grupos:

Ligadura precoz: Se consideró ligadura precoz a todas esas gestaciones a las que se realizó pinzamiento del cordón umbilical de forma inmediata previo a los 30 segundos del nacimiento.

Ligadura tardía: Se consideró ligadura tardía todas esas gestaciones a las que se realizó pinzamiento del cordón umbilical entre los 45 y 60 segundos posterior al nacimiento manteniendo a los recién nacidos en caso de los partos vaginales por debajo del canal del parto y, en caso de cesáreas, al nivel de la sínfisis del pubis materno.

2.3.1.- Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra está basado en el número de partos pretérmino por debajo de la semana 34⁺⁰ que habría en 1 año. En el año 2010 el Hospital Clínico

Universitario Virgen de la Arrixaca tenía una media de 8000 partos al año, y los partos pretérmino por debajo de la semana 34 suponen un 1.8% de todos ellos, el tamaño de la población (N) sería de 144 partos.

En nuestro estudio se intentó detectar una diferencia de 7gr/litro en la hemoglobina sanguínea, para ello teniendo un nivel de significación del 95% y una potencia del 80% el tamaño de cada grupo debe de ser de 43 pacientes. Nuestro objetivo fue tener 50 pacientes en cada brazo.

Durante la recogida de las muestras tuvimos la pérdida de 2 gestaciones gemelares (4 casos) debido a que la madres, tras haber firmado el consentimiento informado se pusieron en contacto con nosotros para revocar el mismo ya que no deseaban seguir participando en el estudio a pesar de que se les explicó que no conllevaría ninguna actuación diferente en cuanto a los cuidados neonatales que ya estaba recibiendo el recién nacido.

En total la muestra quedó dividida en:

- Recién nacidos a los que se les realizó ligadura precoz: 51
- Recién nacidos a los que se les realizó ligadura tardía: 47

2.3.2.- Recogida de muestras:

La inclusión de los casos se realizó en el momento en el que, una gestante que cumpliera los criterios ya establecidos finalizara la gestación de forma programada o espontánea. Según la aleatorización previamente realizada se procedía a efectuar el tipo de ligadura del cordón umbilical que correspondiese.

En el momento del ingreso se informaba a la gestante del estudio que se estaba realizando y que, previamente a su consentimiento para participar, (Anexo 3) procederíamos a realizar el clampaje tardío o precoz del cordón umbilical tras el nacimiento del recién nacido, explicando que en ningún momento se retrasaría la atención neonatal requerida, ya que el pediatra neonatólogo estaría en la sala de parto al momento del nacimiento

Entendimos que, al dar la información en un momento en el que la gestante podía encontrarse bajo efectos importantes de estrés y preocupación era preciso al día

siguiente ya en planta, informar nuevamente a la gestante del estudio que se estaba desarrollando en el servicio de Ginecología y Obstetricia, su metodología y objetivos. Al estar de acuerdo en participar en éste, se procedía a la recogida tanto de los datos maternos relevantes para la gestación como del parto. En el caso de que la paciente no deseara participar en el estudio se descartaba como caso perteneciente a la muestra.

2.3.3.- Manejo de los datos y la muestra:

2.3.3.1.- Datos del recién nacido

Los datos acerca de las características de las pacientes y los recién nacidos, incluyendo los datos demográficos, se introdujeron en una base de datos en hoja Excel.

La información sobre el resultado del embarazo se obtuvo de los registros realizados por el personal de la sala de partos del hospital o del médico tratante. Las personas que llevaron a cabo la asistencia al parto de las pacientes participantes en el estudio fue el personal perteneciente al Servicio de Ginecología y Obstetricia que se ofrecieron a colaborar con la recogida de la muestra.

Posteriormente y después de ser ingresado en UCI neonatal o Neonatología, los datos que se evaluaron fueron recogidos por parte del equipo de pediatría que forma parte del estudio.

2.3.3.2.- Datos maternos:

Se recogían los datos de interés mediante entrevista directa a la paciente realizando preguntas previamente establecidas en un formulario (ANEXO 1) y con ayuda de la cartilla maternal. A todas las gestantes incluidas en el estudio se les solicitaba una analítica con hemograma al día siguiente del parto la cual se realizaba por el equipo de enfermería de turno de la planta de hospitalización de puerperio tomando la muestra mediante acceso venoso periférico. Para obtener los datos de analítica de sangre postparto se revisaron los informes en la aplicación de laboratorio del programa informático Selene. Estos valores se compararon con las cifras de hemoglobina y hematocrito que la paciente presentara preparto, tomando con referencia la analítica realizada en todas las gestantes como control normal de la gestación entre la semana 24-

26 en el centro de salud, o bien en la analítica solicitada al momento del ingreso si procedía. Estos datos de igual forma fueron consultados en la aplicación de laboratorio del hospital accesible desde Selene.

Con la recolección de estos datos quisimos comprobar si el tiempo de ligadura del cordón umbilical tenía influencia en la pérdida hemática en las gestantes, ya que como hemos comentado anteriormente, algunos autores consideran que el clampaje precoz del cordón umbilical forma parte del manejo activo del alumbramiento como profilaxis de la hemorragia postparto (15).

2.3.3.3.- Datos del parto:

Con la ayuda de la hoja de parto en y el formulario de partograma electrónico incluido en el programa informático del hospital, se obtuvieron los datos relevantes al inicio desarrollo y finalización del mismo, que previamente se había determinado estudiar, recogiendo dichos datos en un formulario creado para este fin (Anexo 2).

En un segundo tiempo se recogieron los datos neonatales revisando las historias clínicas del recién nacido mediante los formularios, listas de informes y hojas de laboratorio del programa informático del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Selene.

Tras el nacimiento de un recién nacido que cumpliera los criterios de inclusión y fuese incluido en el estudio, se informaba al servicio de pediatría identificando el caso únicamente con el número de historia materno sin especificar el brazo de aleatorización que le había correspondido. La cardióloga infantil del servicio procedería a realizar ecocardiografía realizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con sonda neonatal (General Electric, Vivid 7, sonda 7S) con la finalidad de valorar cambios en la función cardíaca del neonato.

2.4.- Características a estudiar en la muestra

Como se ha explicado con anterioridad, la muestra se ha dividido de forma aleatorizada en dos brazos, un grupo al que se le realizó ligadura precoz del cordón umbilical (al momento del nacimiento), y otro al que se le retrasó este pinzamiento

hasta un periodo comprendido entre 45 y 60 segundos al que llamamos grupo de ligadura tardía. Nos interesa para poder evitar sesgos que ambas muestras sean lo más homogéneas posibles entre ellas para que estas diferencias no resultaran un factor de confusión a la hora de analizar los resultados.

2.4.1.- Características de las madres:

En lo que respecta a las características generales de los datos a recoger en la madre, consideramos importante comparar entre ambos grupos ciertas características maternas y condiciones inherentes a la gestación que pueden asociarse a resultados neonatales adversos por sí mismos como son:

Edad materna: las edades próximas al límite de fertilidad presentan una mayor morbimortalidad materno-fetal asociándose con mayor frecuencia a patología gestacional y mayor incidencia de inducciones médicas del parto y tasa de cesáreas, especialmente en nulíparas (99).

Enfermedades maternas: Las enfermedades crónicas de la madre la obesidad también se asocia a una mayor morbilidad del recién nacido

Hábitos tóxicos: El fumar durante el embarazo aumenta la probabilidad de depresión respiratoria y asfixia perinatal, así como el bajo peso fetal y la prematuridad.

Concepción: Las técnicas de reproducción asistida se asocian a peores resultados perinatales (101).

Gravidez: Las modificaciones cervicales inducidas por las contracciones son más rápidas en multíparas.

2.4.2.- Características de la gestación y el parto

En lo que respecta a las condiciones del parto se recogieron datos para el estudio de factores o intervenciones que pudieran influir per se en los resultados perinatales

RPM: presente en un 30% de los partos pretérmino (118). Se relaciona directamente con el SDR, la enfermedad de membrana hialina y otras complicaciones neonatales como la hemorragia intraventricular, enteritis, onfalitis, hipertensión pulmonar y anemia del recién nacido (100).

Corticoides: está ampliamente demostrado el beneficio de los corticoides antenatales en la maduración pulmonar en fetos pretérmino reduciendo a la vez, la incidencia de SDR y la tasa de mortalidad perinatal (119).

Vía de finalización del parto: La cesárea también se considera factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones respiratorias neonatales, principalmente para el síndrome de dificultad respiratoria y la taquipnea transitoria del recién nacido (100).

2.4.3.- Características de los recién nacidos

Fueron revisados los informes de ingreso, traslado y alta de UCI neonatal y neonatología, donde figuran los datos de interés sobre las complicaciones neonatales, tratamientos recibidos, estancia hospitalaria y condiciones al alta del recién nacido. Para estudiar los datos analíticos se consultaron los formularios gasométricos y los informes de laboratorio.

Dividir de forma aleatoria la muestra en dos grupos nos permitió evitar la heterogeneidad entre sus características al máximo posible obteniendo:

Edad gestacional: El grupo de recién nacidos que tiene más riesgo de desarrollar complicaciones graves es el que componen los nacidos antes de las 34 semanas. La experiencia ha demostrado que un número importante de esos niños experimenta dificultades en el desarrollo neurológico y en el aprendizaje (89).

Peso: El peso fetal está directamente relacionado con la edad gestacional, por lo que es lógico que se evidencien peores resultados neonatales cuanto menor es el peso del recién nacido.

Sexo: Cuando se buscan los factores predictores de mortalidad en la población de pretérminos, algunas series encuentran como factor significativo el sexo masculino del recién nacido (120).

Dentro de los parámetros clínicos y analíticos a estudiar nos enfocamos principalmente en los cambios en la analítica sanguínea (niveles de hemoglobina, hematocrito, glucemia, bilirrubina y pH), signos de distress respiratorio (necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, necesidad de surfactante), complicaciones frecuentes en los prematuros (HIV, enterocolitis necrotizante, infecciones) y en la

necesidad de practicar algún tipo de intervención secundaria a las complicaciones asociadas a la prematuridad (transfusión de hemoderivados, fototerapia o un mayor tiempo de estancia en UCI)

2.4.4.- Parámetros ecocardiográficos

En cuanto a los parámetros estudiados en la ecocardiografía se estudiaron:

- Presencia de ductus y grado de repercusión: presencia, diámetro con Doppler color o 2 dimensiones, relación aurícula izquierda/aorta.
- Valoración de la función miocárdica del VI: Fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento (FA), mediante Teich
- Valoración de función miocárdica del VD: TAPSE (excursión sistólica del plano anular de la tricúspide).

2.4.4.1.- Criterios a valorar del ductus

Para determinar la magnitud de la repercusión hemodinámica del ductus, nos basamos en los criterios ecocardiográficos de McNamara (117)

E1: No evidencias de ductus.

E2. Ductus arterioso pequeño sin repercusión hemodinámica.

- -Diámetro transductal <1,5 mm
- -No signos de sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas.
AI/Ao<1.5

E3. Ductus con moderada repercusión hemodinámica

- -Diámetro transductual: 1.5-3 mm.
- Signos de moderada sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas.
AI/Ao: 1.5 a 2/1

E4. Ductus con gran repercusión hemodinámica.

- -Diámetro transductual: >3 mm.
- -Signos de severa sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas.
AI/Ao>2/1.

2.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se han descrito mediante la media y la desviación típica. Por su parte las variables cualitativas se han incluido en forma de tabla con el valor absoluto del número de recién nacidos, así como el porcentaje dentro de la muestra.

Las condiciones de aplicación de los análisis estadísticos han sido verificados previamente a su realización. La normalidad fue contrastada mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y la homocedasticidad mediante la prueba de Levene.

Las variables cuantitativas se han comparado mediante el test de T-Student y las variables cualitativas han sido analizadas mediante test de homogeneidad basados en la distribución Chi-cuadrado de Pearson siempre y cuando los supuestos de dichas pruebas se han cumplido y mediante sus correspondientes pruebas no paramétricas en caso contrario.

En el conjunto de pruebas estadísticas, el nivel de significación utilizado ha sido $p \leq 0,05$. La recogida de datos se llevó a cabo a través del programa estadístico Excel, Microsoft office ® 365 para su posterior análisis estadístico. Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa STATA versión 13.1 (StataCorp LP. Texas. USA).

Todos los datos recogidos tanto de la madre como del recién nacido se cumplimentaron directamente en una base de datos con formato Excel para su posterior análisis estadístico con ayuda de la plataforma de software SPSS V21.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Resultados

Presentamos a continuación los resultados obtenidos en este estudio estadístico descriptivo comparando las variables para ambos tipos de ligadura, Precoz vs Tardía, con la finalidad de verificar si existen diferencias entre ambos grupos y si éstas presentan una significación estadística. Puesto que los grupos se distribuyeron mediante un sistema de aleatorización, era de esperar que no existieran diferencias en las variables de caracterización entre ambos grupos.

- **Tipo de concepción:**

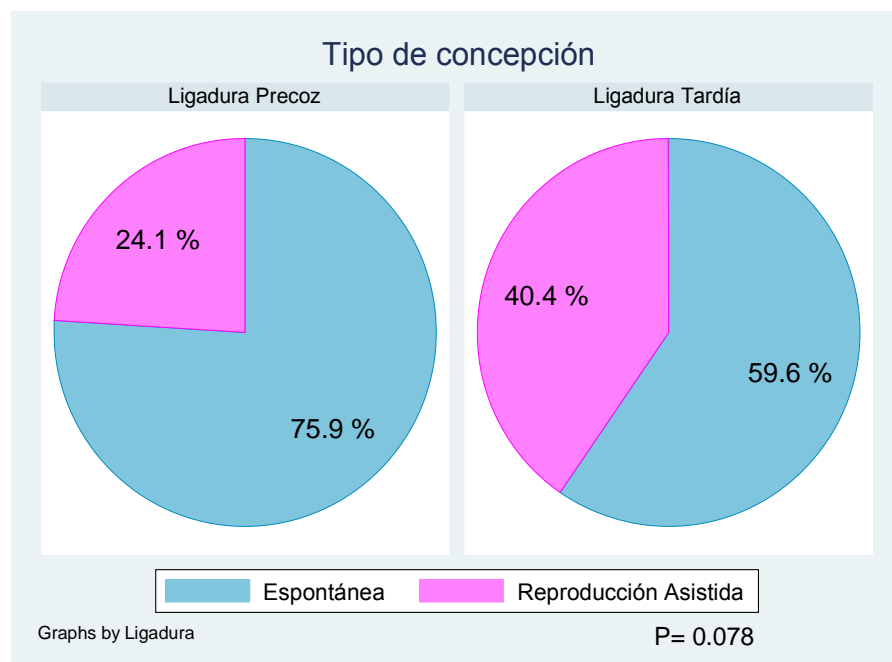


FIGURA 1. TIPO DE CONCEPCIÓN: PORCENTAJE DE PACIENTES CON CONCEPCIÓN ESPONTÁNEA Y CONCEPCIÓN MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Tal y como se aprecia en la figura 1, en relación al tipo de concepción, no hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes: el porcentaje de pacientes que se habían sometido a alguna técnica de reproducción asistida en el grupo de ligadura precoz fue de

24.1% frente al 40.4% en el grupo de ligadura tardía. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.078$).

- **Paridad:**

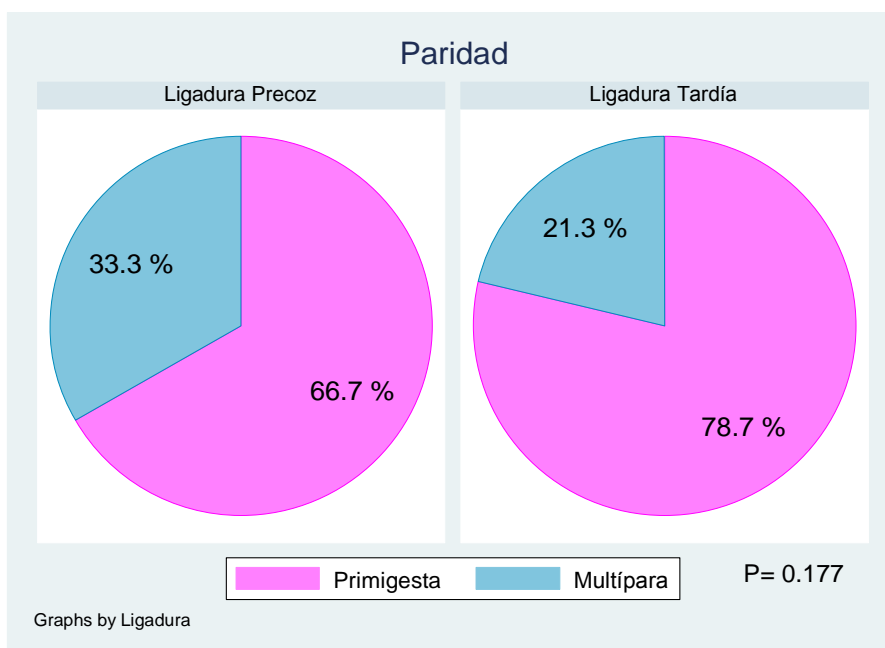


FIGURA 2. PARIDAD PORCENTAJE DE PACIENTES PRIMIPARAS Y MULTÍPARAS

En la figura 2 observamos que en ambos grupos el mayor porcentaje de pacientes eran multíparas (66.7% en el grupo de ligadura precoz Vs 78,7% en el grupo de ligadura tardía). Al realizar el análisis de esta variable se obtuvo un valor p 0.177, lo cual nos confirma que la paridad es una variable que no influye en los resultados del tipo de ligadura realizada.

- **Edad Gestacional:**

La edad gestacional media para el grupo de ligadura precoz fue de 30,8 mientras que el grupo de ligadura tardía presentó una media de 31.

Variables	Tipo de Ligadura				P valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Edad gestacional (semanas)	30.8 ± 2.8	(30.0-31.5)	31.0 ± 2.5	(30.2-31.7)	0.706

TABLA 1.

Al aplicar la prueba estadística el p-valor obtenido no es significativo (0,706), por lo tanto, aceptamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre edad gestacional decimal de los recién nacidos de ligadura precoz y los de ligadura tardía.

- **Uso de corticoides:**

Como apreciamos en la gráfica número 3, en ambos tipos de ligadura lo más frecuente fue poder administrar corticoides antenatales para ayudar a la maduración pulmonar fetal. En el grupo de muestra de ligadura precoz se pudo administrar en un total de 82.4% de los recién nacidos, alcanzando hasta un 95.7% en el grupo de ligadura tardía. Al realizar el análisis estadístico si observamos diferencia entre la administración de corticoides antenatales para maduración pulmonar (p 0.039), siendo mayor su uso en el grupo al que se le realizó ligadura tardía, lo que puede influir en los resultados neonatales obtenidos.

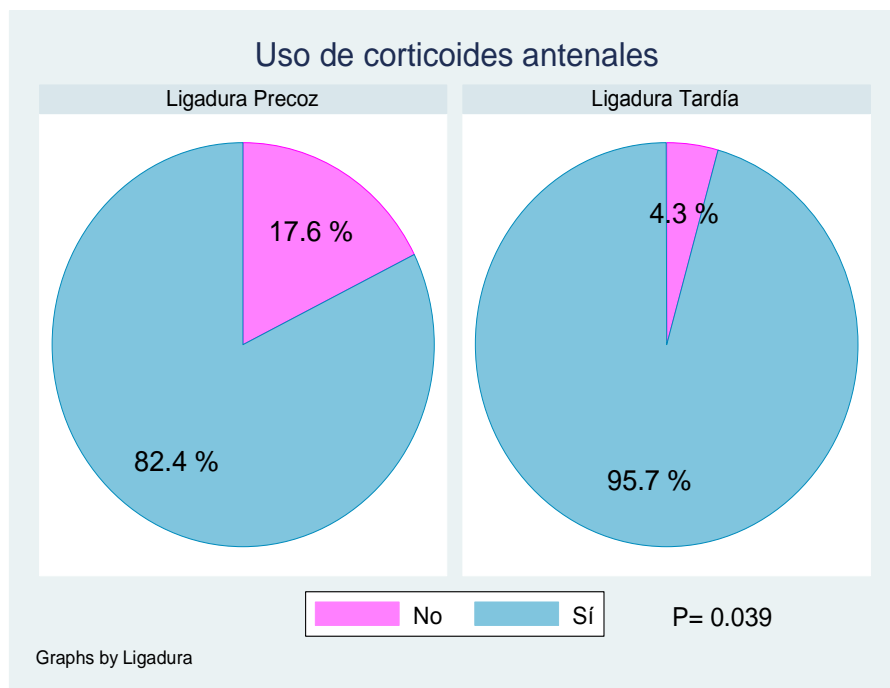


FIGURA 3. USO DE CORTICOIDES ANTENATALES

- **Vía del parto:**

En la siguiente tabla podemos apreciar la distribución de la vía del parto en cada grupo. En ambos grupos la finalización del parto por vía vaginal fue lo más común (70.6% en el grupo de ligadura precoz y 59.6% en el de ligadura tardía). Estadísticamente el p-valor asociado al contraste es 0.252, aceptamos la hipótesis nula de que las variables son independientes.

Variables	Tipo de Ligadura				P valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Vía del parto					
Vaginal	36 (70.6)		28 (59.6)		
Cesárea	15 (29.4)		19 (40.4)		0.252

TABLA 2.

- **Sexo del recién nacido:**

En la siguiente figura podemos apreciar como en ambos grupos predominaron los recién nacidos del sexo masculino, siendo bastante similar el porcentaje en ambos grupos. Al analizar si esta diferencia pudiera influir en los resultados no se encontró significación estadística (p 0.962)

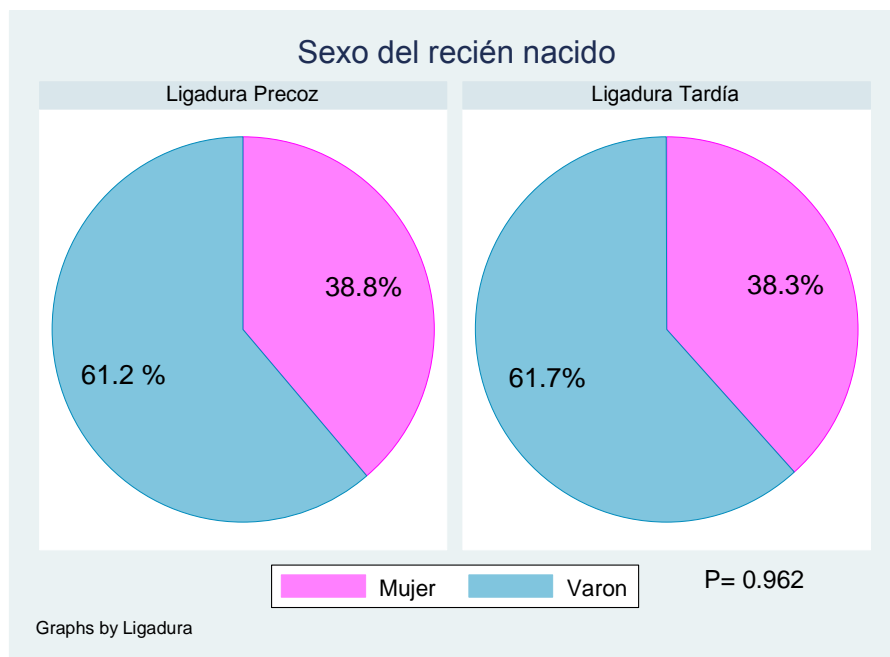


FIGURA 4. SEXO MUJER/VARÓN

- **Peso al nacimiento:**

Variables	Tipo de Ligadura				P- valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Peso (gramos)	1591.4 ± 534.1	(1441-1741)	1611.9 ± 477.1	(1471-751)	0.842

TABLA 3.

El peso medio de los recién nacidos en el grupo de ligadura precoz fue de 1591.4 gramos, y para el grupo de ligadura tardía se obtuvo una media de 1611,9 gramos.

En la gráfica número 5 observamos que son distribuciones bastante similares, sin presencia de valores atípicos

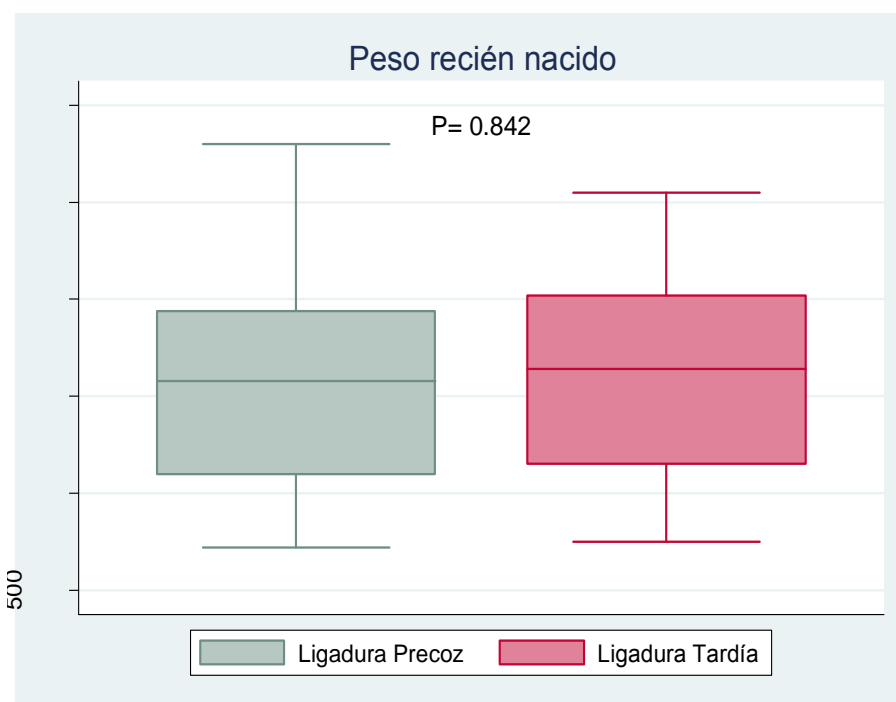


FIGURA 5. PESO EN GRAMOS DE LOS RECIÉN NACIDOS

Para estudiar la posible relación existente aplicamos la prueba estadística correspondiente obteniendo un p-valor de 0,842 y por lo tanto aceptamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el peso al nacimiento de los prematuros de ligadura precoz y los de ligadura tardía.

- **Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida:**

Variables	Tipo de Ligadura				P- valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Test de Apgar 1 min	8 (7-9)		9 (8-9)		0.0394
Test de Apgar 5 min	9 (8-10)		10 (9-10)		0.0155

TABLA 4

La media del valor del test de Apgar al primer minuto de vida de los recién nacidos a los que se les realiza ligadura precoz del cordón umbilical fue 8, mientras que el grupo de ligadura tardía presentó una media de 9.

A los cinco minutos de vida la media del test de Apgar fue de 9 para los prematuros a los que se les realizó clampaje del cordón umbilical, mientras que la media del grupo de ligadura tardía fue de 10. Aplicando el análisis estadístico obtenemos un p valor de 0,039 para la variable Apgar al minuto de vida, y de 0,0155 para Apgar a los cinco minutos de vida, siendo ambos valores estadísticamente significativos.

- **Bioquímica al ingreso:**

Glicemia, lactato, bicarbonato, pH. pCo2

Se realizó el análisis estadístico de todas las variables descritas aplicando la prueba estadística correspondiente según su distribución, no se encontraron diferencias significativas, por lo cual aceptamos para estos valores, la hipótesis de nulidad afirmando que el tipo de ligadura del cordón umbilical no influye en los resultados de los parámetros bioquímicos y gasométricos de los recién nacidos.

Variables	Tipo de Ligadura				P- valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Glucemia ingreso	65.1 ± 26.7	(56.0-74.1)	61.9 ± 23.4	(54.4-69.3)	0.578
Ph ingreso	7.29 ± 0.09	(7.26-7.32)	7.29 ± 0.1	(7.26-7.32)	0.900
pCO ₂ ingreso	51.5 ± 14.7	(47.0-56.1)	51.4 ± 13.1	(47.1-55.7)	0.968
Bicarbonato ingreso	23.7 ± 3.2	(22.8-24.7)	23.6 ± 3.0	(22.6-24.6)	0.817

TABLA 5.

- **Días de ingreso:**

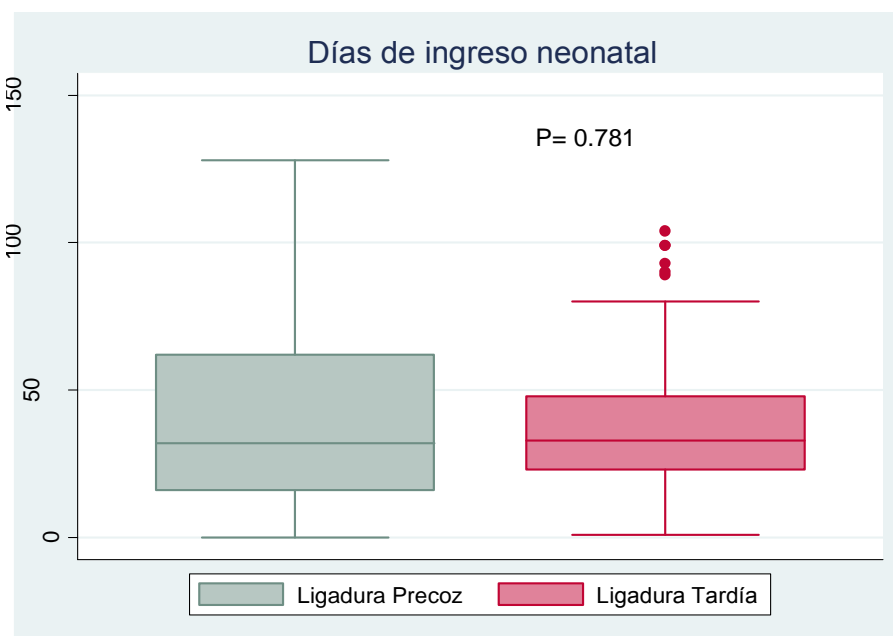


FIGURA 6. INGRESO HOSPITALARIO EN DÍAS DE LOS RECIÉN NACIDOS

En el gráfico número 6 y la tabla 6 que lo acompaña apreciamos que los recién nacidos a los que se les realizó ligadura tardía tuvieron menos días de ingreso

presentando una media de 39.91 días, mientras que los recién nacidos a los que se les realizó ligadura precoz la media de días de ingreso fue de 41.7 días. Esta diferencia no resultó significativa al realizar el análisis estadístico p 0.781.

Tipo de Ligadura					P-valor
Variables	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Días de ingreso	41.7 ± 33.6	(32.2-51.1)	39.9 ± 27.8	(31.6-48.2)	0.781

TABLA 6.

- **Ingreso UCI/Neo**

En cuanto a los ingresos en unidades de cuidados neonatales, evidenciamos una tendencia a que los prematuros a los que se les realiza ligadura tardía de cordón presenten menos ingresos en unidades de cuidado neonatal.

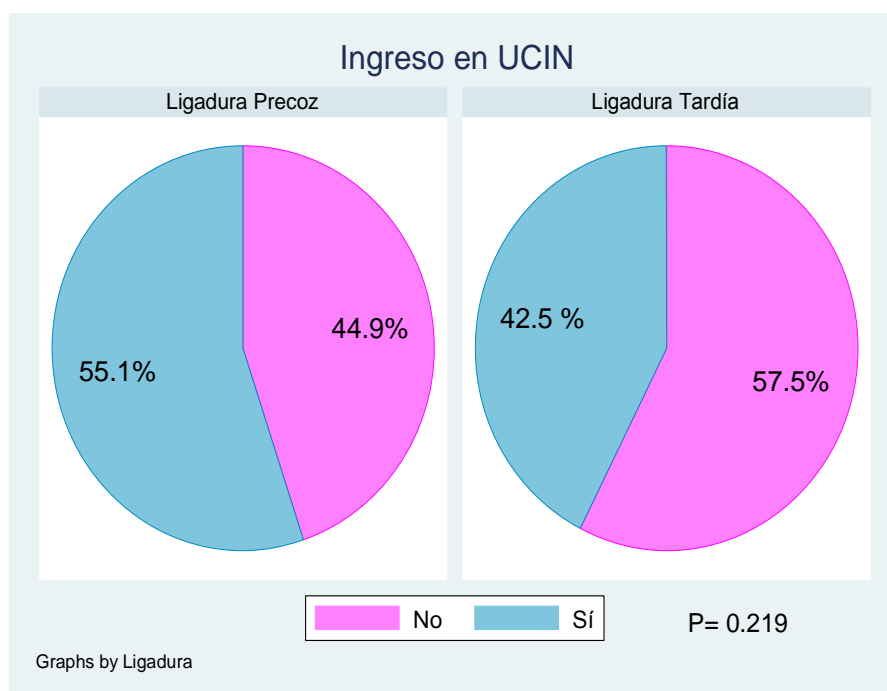


FIGURA 7. INGRESO EN DÍAS EN UNIDAD DE CUIDADOS NEONATALES

La figura número 7 nos permite apreciar como un mayor porcentaje de recién nacidos a los que se les realizó ligadura tardía (57.5%), no precisaron ingreso en unidad de cuidados neonatales, mientras que el grupo de ligadura precoz sólo un 44.9% de los recién nacidos no precisaron ingreso en UCI/Neo. Para comprobar la relación de las variables, aplicamos el análisis estadístico correspondiente obteniendo un p-valor asociado de 0.219, aceptamos la hipótesis nula de que las variables tipo de ligadura e ingreso en UCI/Neo son independientes.

- **Necesidad de Surfactante:**

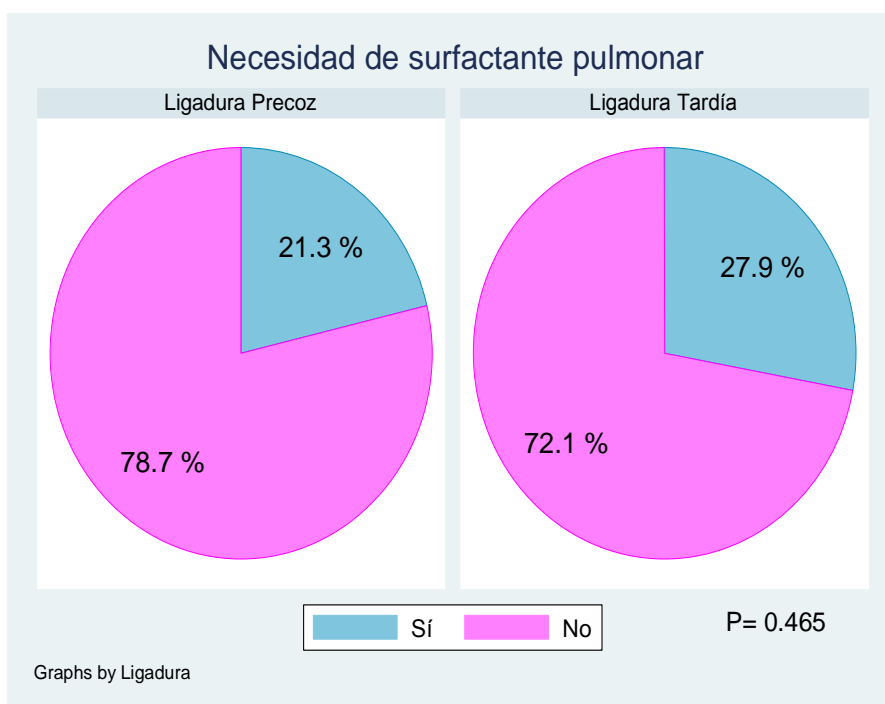


FIGURA 8. NECESIDAD DE SURFACTANTE PULMONAR

Aunque en ambos grupos la mayoría de los recién nacidos no precisaron el uso de surfactante pulmonar, en la figura 8 podemos apreciar como esta necesidad fue menor en el grupo al que se le realizó clampaje precoz del cordón umbilical, precisando su utilización sólo en el 21.3% de los recién nacidos, frente al 27.9% en el otro grupo a estudio. Al estudiar si esta diferencia era estadísticamente significativa obtuvimos un p-valor asociado al contraste e 0.465, por lo que aceptamos la hipótesis nula de que las variables son independientes.

- **Necesidad de Fototerapia:**

En la figura número 9 podemos ver que en ambos grupos un elevado porcentaje de recién nacidos necesitaron fototerapia tras su nacimiento. 90,5% de los neonatos a los que se les realizó clampaje tardío precisaron de este tratamiento frente al 72,1 % en el grupo de clampaje precoz. Al realizar el análisis estadístico no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos por lo que aceptamos que el tipo de ligadura no influye en la necesidad de fototerapia del recién nacido.

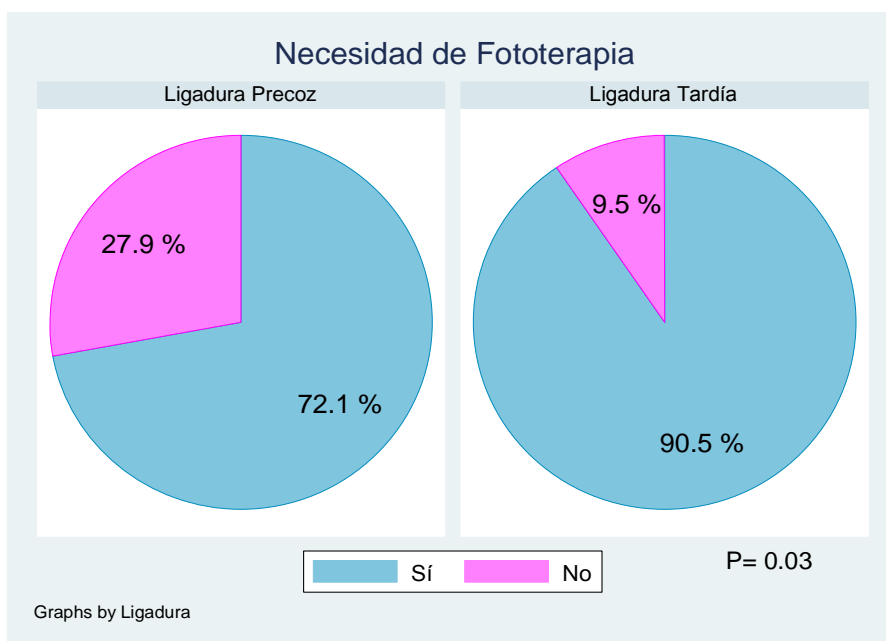


FIGURA 9. NECESIDAD DE FOTOTERAPIA DE LOS RECIÉN NACIDOS

- **Valor máximo de bilirrubina sérica:**

Variables	Tipo de Ligadura				P-valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Bilirrubina máxima	9.7 ± 3.2	(8.5-10.8)	10.6 ± 3.3	(9.6-11.6)	0.2137
Bilirrubina a los 7 días de vida	6.1 ± 1.9	(5.2-7.0)	6.6 ± 2.5	(5.5-7.7)	0.4535

TABLA 7.

En el grupo de recién nacidos a los que se les realizó ligadura precoz el valor medio máximo de bilirrubina a las 24 horas de vida fue de 9,7mg/dl (desviación estándar 3,2), mientras que el grupo de ligadura tardía la media fue de 10,6mg/dl (desviación estándar 3,3)

Al aplicar el test estadístico se obtuvo un valor p no significativo (0.214) por lo que concluimos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de bilirrubina máximos que presentan ambos grupos. De igual forma al analizar la diferencia en las cifras de bilirrubina de ambos grupos a los 7 días de vida tampoco se encontraron diferencias (p.0.45) Por tanto, no se detecta asociación entre ambas variables, es decir, se puede afirmar que esta variable es independiente del tipo de ligadura que se realice.

- **Hemorragia intraventricular:**

En nuestro estudio tuvimos una baja incidencia de HIV en ambos brazos del estudio, presentándose esta patología sólo en 16.3% de los RN a los que se le practicó ligadura precoz y 15% en el grupo de ligadura tardía, no siendo esta pequeña diferencia significativa (p.0,89)

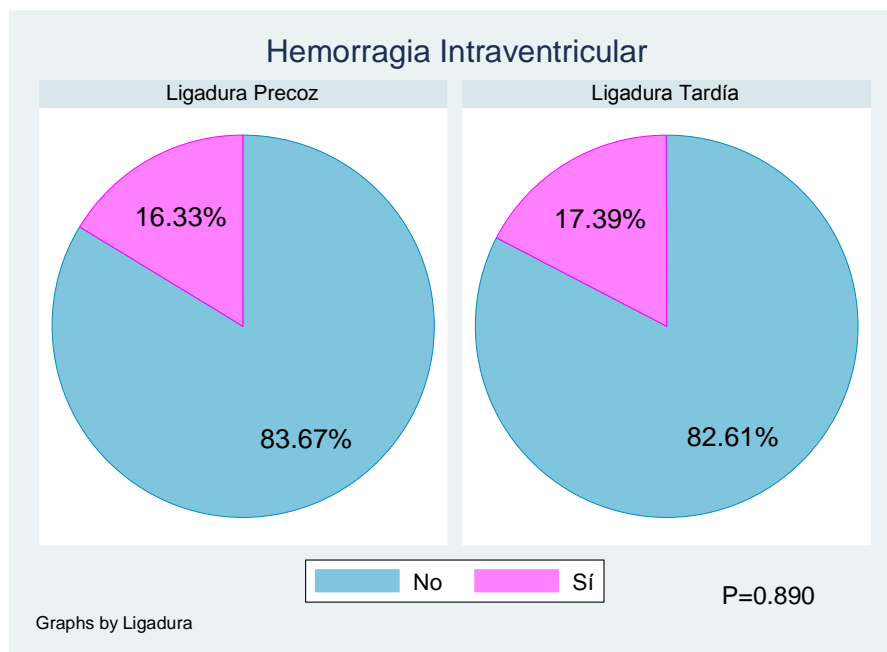


FIGURA 10. PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS QUE PRESENTARON HIV

- **SopORTE Respiratorio:**

Tanto al desglosar la necesidad de diferentes niveles de soporte ventilatorio en el recién nacido como al agruparlos, no encontramos diferencias significativas. En la figura 11 podemos observar cómo en total prácticamente el mismo porcentaje de recién nacidos (40,43 % en el grupo de ligadura precoz Vs 43,48% en el grupo de ligadura tardía) no precisaron de ningún tipo de soporte respiratorio. La diferencia que se obtuvo al analizar esta variable no fue estadísticamente significativa (p.0.731) por lo que aceptamos la hipótesis nula pudiendo afirmar que el tipo de ligadura del cordón umbilical realizada en nuestro estudio no influyó en los resultados a nivel respiratorio de los neonatos.

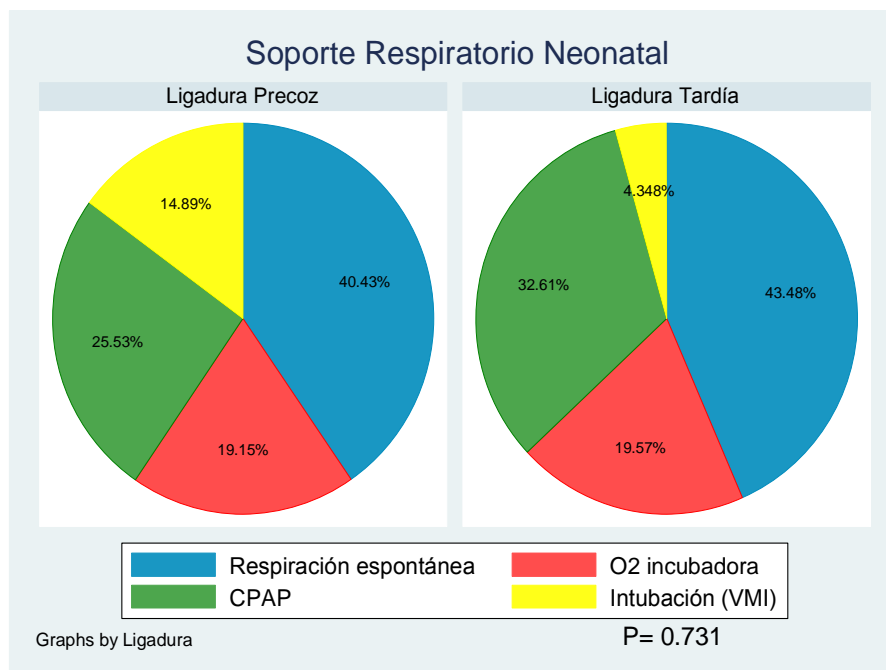


FIGURA 11. SOPORTE RESPIRATORIO NEONATAL

Si analizamos cada variable por separado a simple vista nos llama la atención gráficamente una menor necesidad de intubación en el grupo de neonatos a los que se les practicó la ligadura tardía 4,38% Vs 14,89% en el grupo de ligadura precoz. Sin embargo, al analizar este parámetro estadísticamente la diferencia encontrada no fue significativa presentando un p valor de 0.089.

- **Hemoglobina del RN:**

El grupo de recién nacido a los que se les practicó ligadura precoz presentó valores mayores de hemoglobina tanto al momento del nacimiento al analizar como en los controles postnatales realizados a los 7 días de vida en sangre periférica.

Al ingreso el valor medio de Hb en el grupo de ligadura tardía fue de 18.7 g/dl, mientras que en el grupo de ligadura precoz la media fue de 16.8 g/dl. A los siete días de vida la media del grupo de ligadura tardía fue 16.4g/dl por 13,9 g/dl en el grupo de clampaje precoz. (tabla 8)

Variables	Tipo de Ligadura				P-valor
	Precoz (n=51)	IC (95%)	Tardía (n=47)	IC (95%)	
Hematíes ingreso (millones)	7.0 ± 10.1	(3.4-10.6)	12.2 ± 18.1	(6.0-18.4)	0.151
Hemoglobina ingreso (g/dl)	16.8 ± 2.4	(16.1-17.5)	18.7 ± 3.0	(17.8-19.6)	0.0014
Hematocrito ingreso (%)	48.8 ± 6.4	(46.9-50.7)	53.9 ± 8.0	(51.5-56.4)	0.0011
Hematíes 7 días (millones)	3.5 ± 0.5	(3.2-3.7)	3.8 ± 0.7	(3.3-4.2)	0.1985
Hemoglobina 7 días (g/dl)	13.9 ± 2.5	(13.1-14.8)	16.4 ± 3.8	(14.9-17.9)	0.005
Hematocrito 7 días (%)	41.2 ± 8.4	(38.3-44.2)	49.3 ± 12.7	(44.1-54.5)	0.0087

TABLA 8.

Al aplicar el análisis estadístico se comprobó que esta diferencia resultaba significativa tanto a las 24 horas de vida (p.0.0014) como a los 7 días de nacidos (p. 0.005), por lo que aceptamos la hipótesis alternativa afirmando que el retrasar el pinzamiento del cordón al momento del nacimiento mejora los niveles de Hb del recién nacido y este resultado se mantiene a la semana de vida.

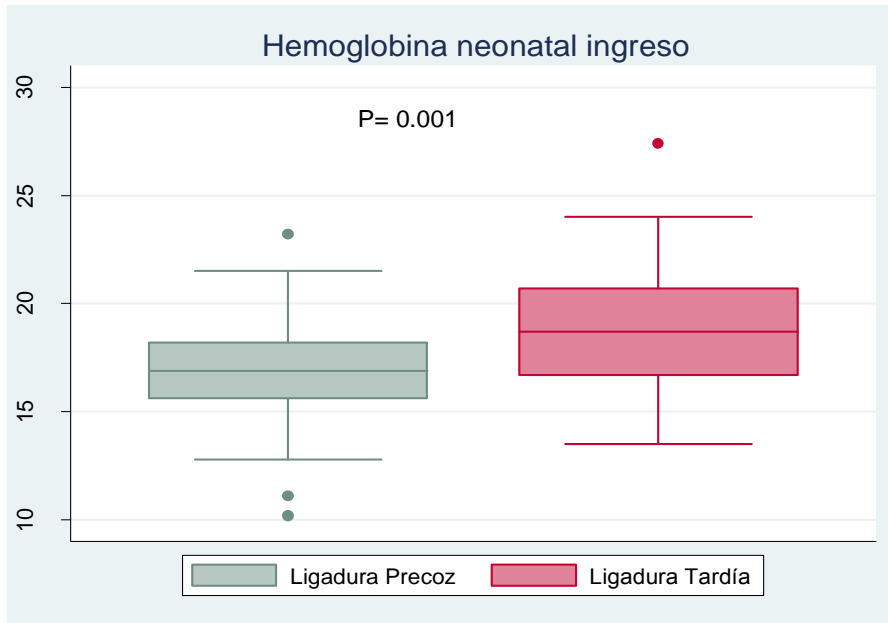


FIGURA 12. HEMOGLOBINA NEONATAL AL INGRESO

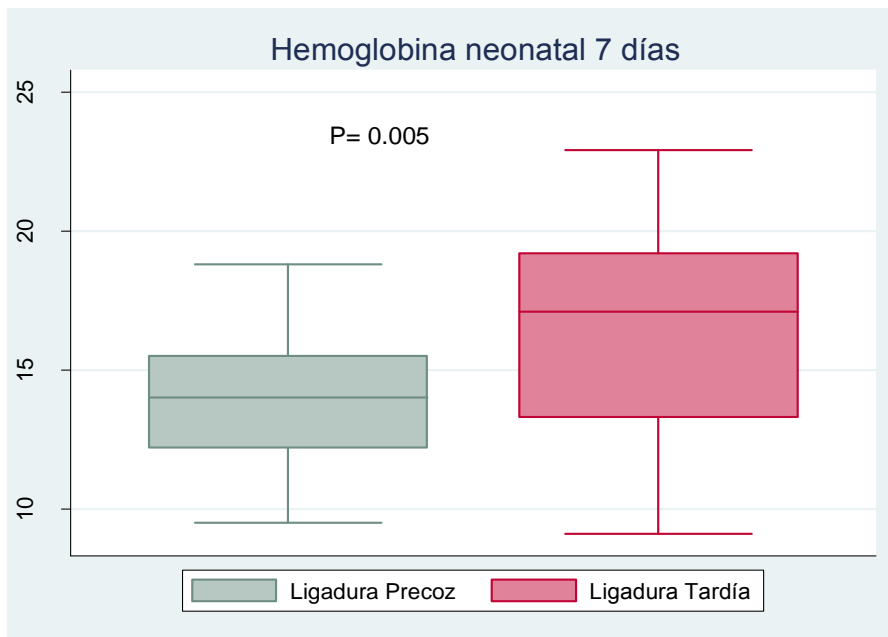


FIGURA 13. HEMOGLOBINA NEONATAL A LOS 7 DÍAS DE VIDA

- **Hematocrito del Recién Nacido:**

De igual forma, como se refleja en la tabla 8, también evidenciamos cifras más altas de hematocrito al nacimiento y a los 7 días de vida en los recién nacidos pertenecientes al brazo de estudio de ligadura tardía, (media 53,9% Vs 48.8%), persistiendo valores medios de hematocrito mayores a la semana de vida (49.3% Vs 41.2%).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto a las 24 horas de vida (p. 0.0011) como a la semana de nacidos (p. 0.0087) por lo que afirmamos que el tiempo de ligadura de cordón umbilical mejora las cifras de hematocrito de los recién nacidos.

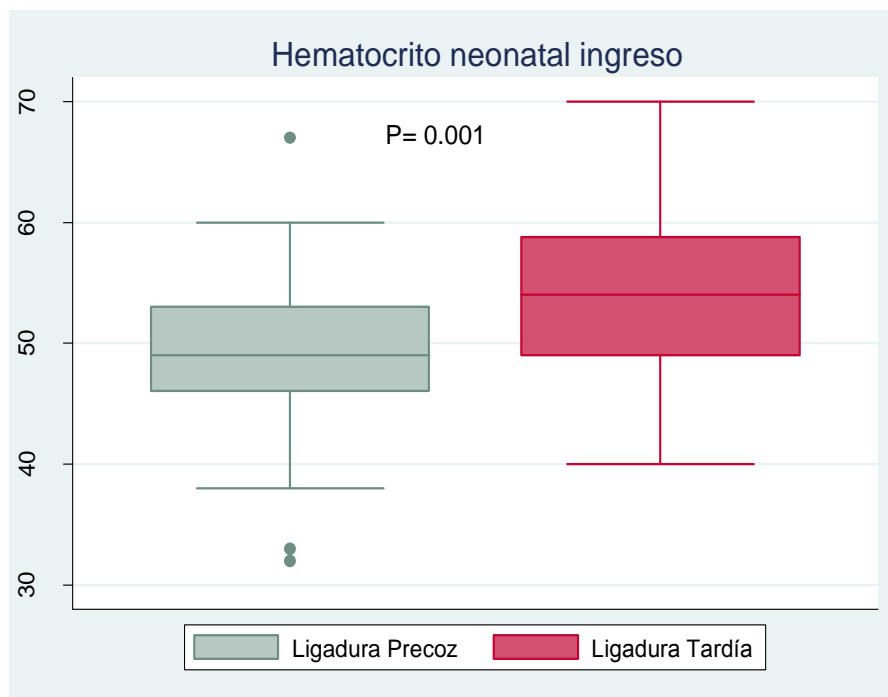


FIGURA 14. CIFRAS DE HEMATOCRITO NEONATAL A LAS 24 HORAS DE VIDA

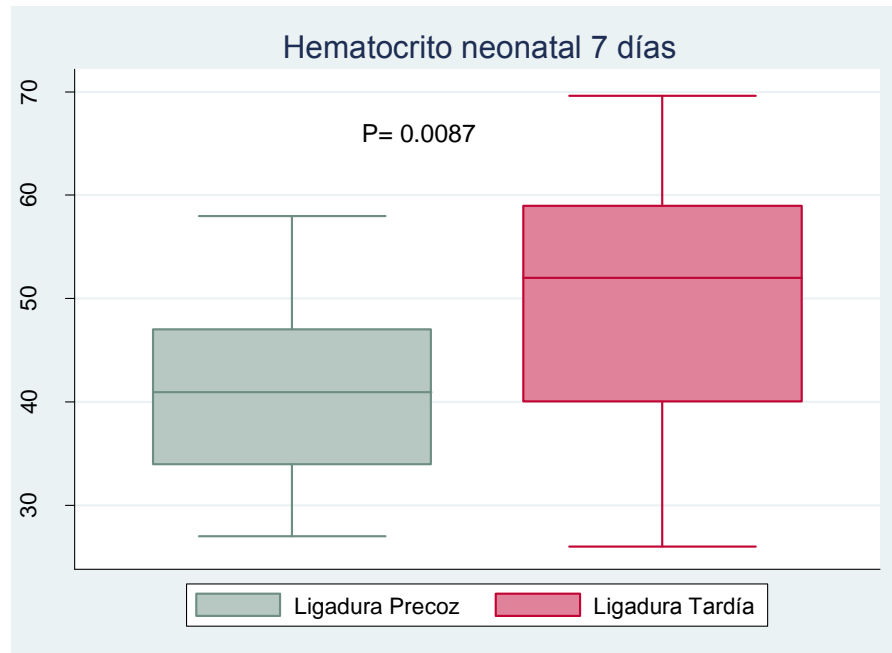


FIGURA 15. CIFRAS DE HEMATOCRITO NEONATAL A LOS 7 DÍAS DE VIDA

Esta mejoría en las cifras de hemoglobina y hematocrito de los recién nacidos pertenecientes al grupo de ligadura tardía precoz también se tradujo en una menor necesidad de transfusión de hemoderivados. Como observamos en la tabla 9, del total de la muestra en este grupo sólo precisaron transfusión el 9,5%, mientras que en el grupo de recién nacidos a los que se les practicó la ligadura precoz 27.3% necesitaron transfusión de hemoderivados. Al realizar el análisis estadístico de estos datos obtuvimos una diferencia significativa con un p valor de 0.034.

	Sin ajustar		Multivariable	
	Coefficiente (IC 95%)	P valor	Coefficiente (IC 95%)	P valor
Ligadura tardía vs precoz	2.50 (0.90-4.11)	0.003	2.55 (1.16-3.95)	0.001
Edad gestacional	0.62 (0.37-0.88)	0.000	0.28 (-0.22-0.79)	0.274
Corticoides antenatales	1.75 (-1.12-4.6)	0.227	-0.13 (-2.5-2.2)	0.910
Peso al nacimiento	0.003 (0.001-0.004)	0.000	0.001 (-0.0007-0.005)	0.150

TABLA 9.

Para comprobar que estos resultados no estuvieran influenciados por factores de confusión como la edad gestacional o la administración de corticoides antenatales, realizamos estudio multivariante donde se evidenció que el incremento de los niveles de hemoglobina y hematocrito en los recién nacidos del grupo ligadura tardía permanecía siendo significativo a los 7 días de vida (p.0.001).

- **Hemoglobina y hematocrito materno:**

En cuanto a los datos maternos, comparamos los niveles de hemoglobina y hematocrito de las gestantes a las 24 horas postparto mediante analítica solicitada durante la hospitalización. En las figuras 15 y 16 podemos observar que los valores tanto de hemoglobina como de hematocrito pre y postparto fueron muy similares en ambos grupos. Las diferencias encontradas entre ambos grupos no fueron significativas.

Las madres a cuyos recién nacidos se les practicó ligadura tardía del cordón umbilical presentaron un valor medio de hemoglobina y hematocrito de 11,3 g/dl y 33.6 % previo al parto y de 10.7 g/dl y 32% postparto. Por su parte, en el grupo de ligadura precoz las madres presentaron un valor medio de hemoglobina y hematocrito de 11,2 g/dl y 32,8 % previo al parto y de 10.9 g/dl y 32,5% postparto (tabla 10)

	Precoz	Tardía	P
Valores antes del parto			
Células rojas ($10^6/\text{mm}^3$)	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.43	0.902
Hematocrito (%)	32.8 ± 3.2	33.6 ± 3.0	0.238
Hemoglobina (g/dl)	11.2 ± 1.13	11.3 ± 1.1	0.582
Valores después del parto			
Células rojas ($10^6/\text{mm}^3$)	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.6	0.275
Hematocrito (%)	32.3 ± 4.8	32.0 ± 5.6	0.796
Hemoglobina (g/dl)	10.9 ± 1.6	10.7 ± 1.8	0.568

TABLA 10.

Al analizar estadísticamente estas diferencias obtuvimos una $p > 0.05$ en todas las variables estudiadas por lo cual no se considera significativa la diferencia afirmando que el tipo de ligadura que se realice no afecta a los valores de hemoglobina ni de hematocrito de la madre.

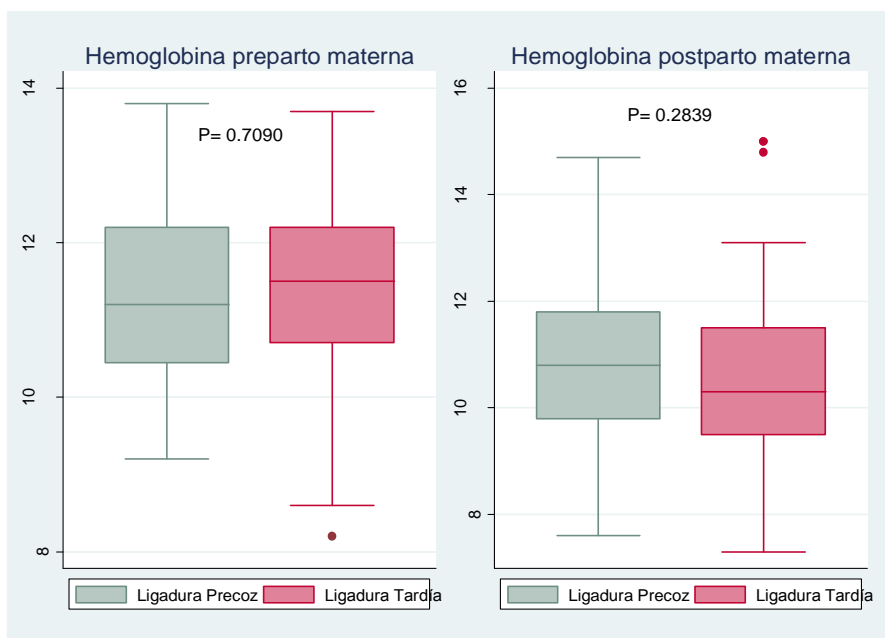


FIGURA 16. COMPARACIÓN DE CIFRAS DE HEMOGLOBINA MATERNA PRE Y POSTPARTO

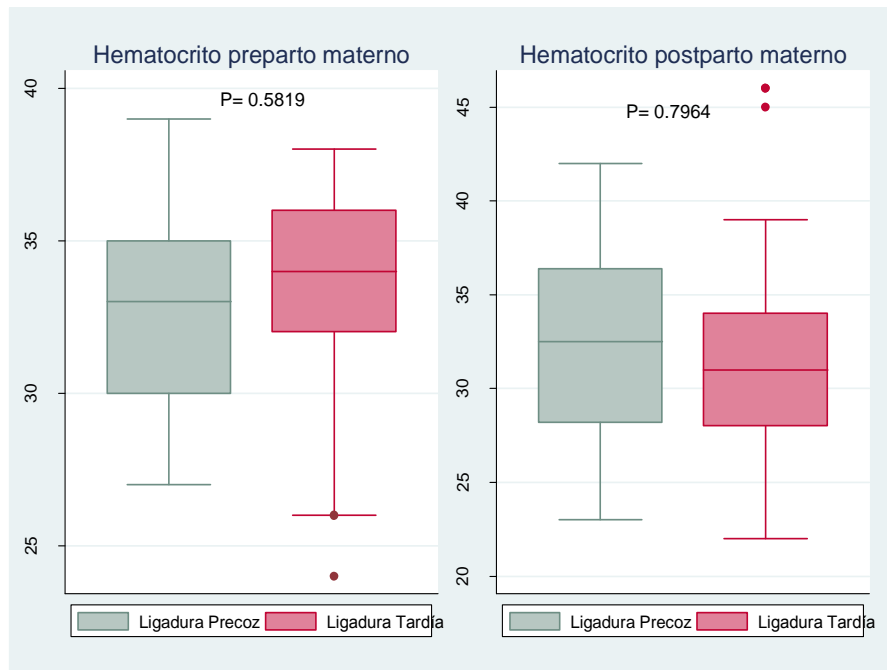


FIGURA 17. COMPARACIÓN DE CIFRAS DE HEMATOCRITO MATERNO PRE Y POSTPARTO

ECO CARDIO

- **Ductus Arterioso Persistente**

Del número total de la muestra se eligió de forma aleatoria un total de 36 neonatos para realizar el estudio ecocardiográfico, 21 pertenecientes al grupo de ligadura tardía y 15 al de ligadura precoz.

En nuestra muestra encontramos que presentaron persistencia del ductus arterioso 4 recién nacidos del grupo de ligadura precoz (26.7%) y 7 recién nacidos del grupo de ligadura tardía (33.3%), como podemos ver representado en la figura 18.

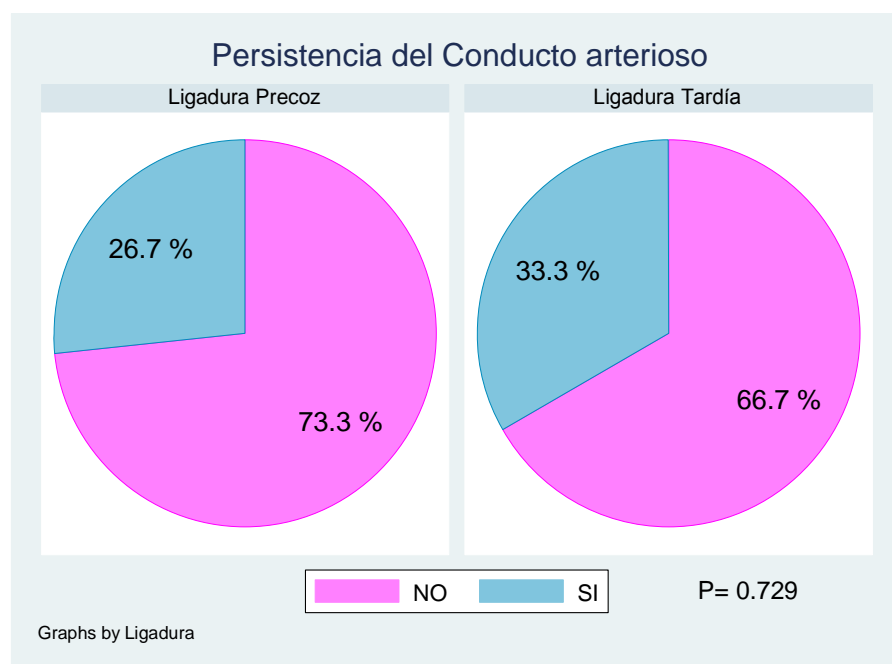


FIGURA 18. PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS CON PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

Al realizar el análisis estadístico pertinente encontramos que p-valor asociado al contraste es $0.729 > 0.05$, aceptamos la hipótesis nula de que las variables tipo de ligadura y conducto arterioso son independientes.

- **Ratio Aurícula izquierda/Aorta (AI/Ao)**

En la figura 18 podemos observar cómo ambos grupos presentan medias muy similares. El valor medio obtenido en el grupo de ligadura precoz fue 1,112, con una desviación estándar de 0,205, mientras que la media que presenta el grupo de ligadura tardía fue 1,0491 con una desviación estándar de 0,122.

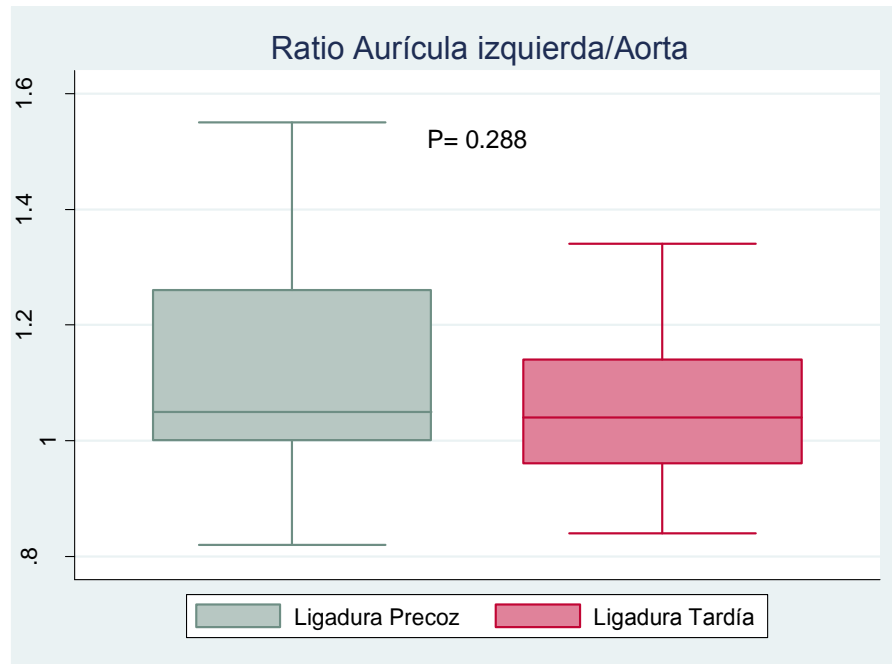


FIGURA 19. RELACIÓN ENTRE EL RATIO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA Y LA AORTA

Al aplicar la prueba estadística el p-valor obtenido no es significativo (0.288), por lo que aceptamos que las variables son independientes.

- **Diámetro diastólico ventrículo izquierdo:**

En el diagrama de cajas y bigotes número 19 podemos apreciar como el grupo de ligadura tardía presenta un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo ligeramente superior. El valor medio en el grupo de ligadura precoz fue 13,223mm (desviación estándar 2,054), mientras que el grupo de ligadura tardía presentó un valor medio 14,147mm (desviación estándar 1,614).

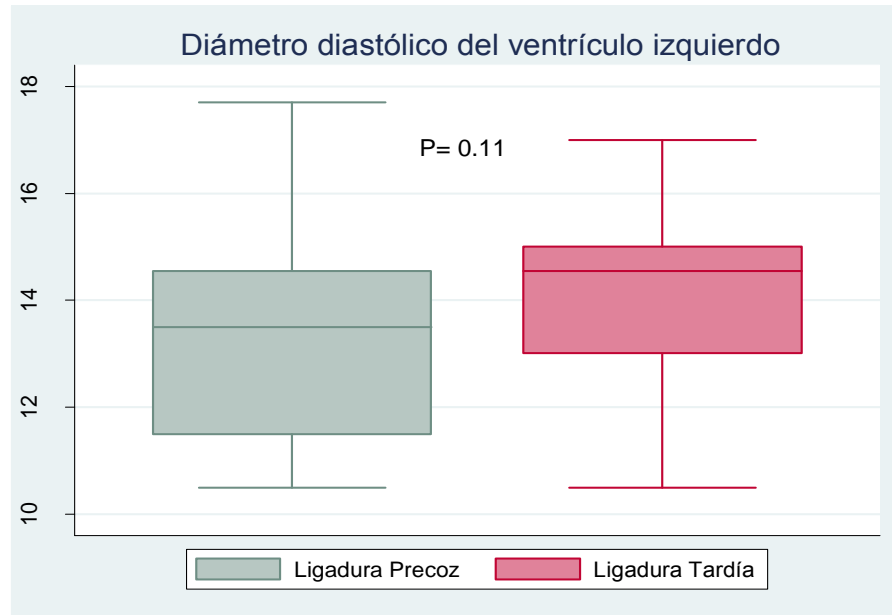


FIGURA 20. DIÁMETRO DIASTÓLICO EN MILÍMETRO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Al aplicar el análisis estadístico para variables con distribución normal, obtuvimos un valor p 0,11, por lo que no se considera esta diferencia significativa.

- **Fracción de eyección:**

En el siguiente gráfico podemos observar cómo ambos grupos presentan un porcentaje medio muy similar. En el grupo de recién nacidos a los que se les realizó ligadura precoz el valor medio obtenido fue de 71,336% (desviación estándar 4,374), mientras que el grupo de ligadura tardía la media fue de 68,791% (desviación estándar 12,179)

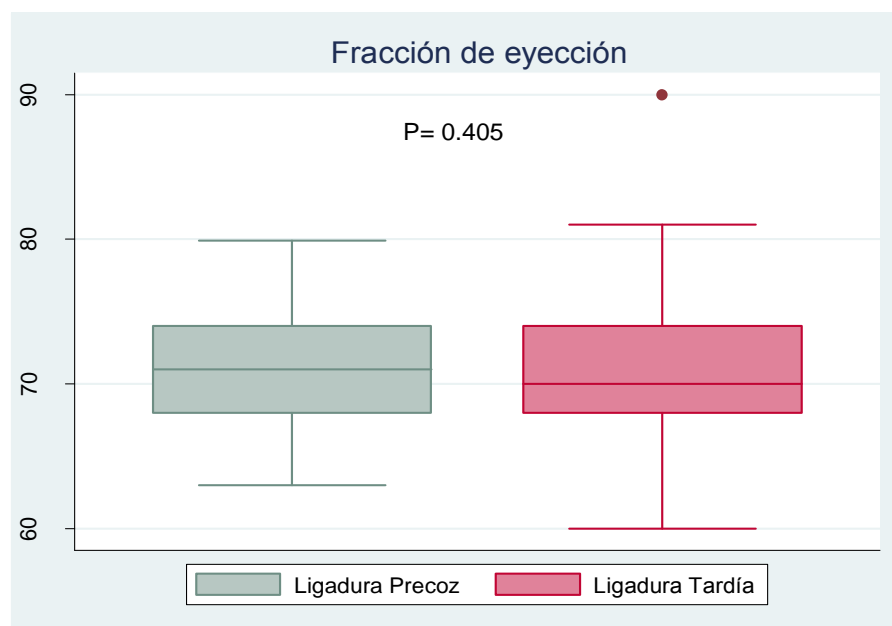


FIGURA 21. FRACCIÓN DE EYECCIÓN CARDÍACA

El p-valor que se obtuvo al realizar el análisis estadístico no fue significativo (0.440) y por lo tanto aceptamos que no hay relación entre la variable fracción eyección y el tipo de ligadura de cordón realizada al recién nacido.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Discusión

En nuestro estudio pudimos demostrar que la implementación de ligadura tardía del cordón se puede realizar de manera sistemática, protocolizada y segura sin interferir en la atención neonatal del recién nacido pretérmino, y que incluso puede mejorarla ya que los recién nacidos a los que se les practicó la ligadura tardía presentaron, valores más altos en el Test de Apgar tanto al minuto como a los cinco minutos de vida. La bibliografía consultada apoya que el retrasar el clampaje del cordón umbilical no conlleva a presentar diferencias en los valores de la escala de Apgar, aunque a diferencia de nuestro estudio no encuentran que estas diferencias sean significativas (51,85).

Otro hallazgo significativo que pudimos evidenciar al realizar este estudio es el hecho de que la implementación de esta práctica tampoco parece afectar parámetros como el equilibrio ácido- base o la temperatura corporal del neonato al ingreso. Estos datos coinciden con los publicados en la literatura en diferentes series donde se estudian los cambios que presentan los neonatos prematuros tras la realización de ligadura tardía (45,121). Por su parte, la OMS publica en su guía de actuación los resultados de una revisión de 10 ensayos clínicos realizados en prematuros concluyendo de igual forma que no existen diferencias significativas en estos parámetros (14).

Uno de los resultados más relevantes de nuestro estudio y que pone de manifiesto los beneficios y la seguridad de realizar ligadura tardía es la mejora en los parámetros hematológicos tanto de hemoglobina como de hematocrito que presentaron los recién nacidos pertenecientes al grupo de ligadura tardía.

En nuestro estudio evidenciamos que el retrasar el pinzamiento del cordón umbilical al menos 45 segundos supone obtener valores más altos de hemoglobina y de hematocrito, tanto a las 24 horas como a los 7 días tras el nacimiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Nuestros resultados coinciden con estudios previos como el de Ibrahim (45) en el que se incluyeron 32 prematuros los cuales fueron divididos en dos grupos de 16 pretérminos cada uno, al primer grupo se le realizó

clampaje inmediato del cordón umbilical y el otro se le practicó de forma más tardía (a los 20 segundos del nacimiento) evidenciándose en este segundo grupo cifras de hemoglobina y de hematocrito un 23 y 21 % superior, respectivamente en comparación con las presentadas por los recién nacidos a los que se les realizó ligadura inmediata del cordón umbilical, manteniendo esta diferencia hasta las 4 semanas de vida. Por su parte, el estudio de Strauss (53) también demostró en 158 prematuros que el retrasar el pinzamiento del cordón umbilical aumentaba el número de glóbulos rojos, lo que se tradujo en un incremento en la cifra de hemoglobina de los recién nacidos evidenciable a los 7 días de vida y mantenido hasta al menos los 28 días desde el nacimiento.

Una de las consecuencias más relevantes derivada de la mejora en los parámetros hematológicos de estos recién nacidos es la necesidad de un menor número de transfusión de hemoderivados, hecho que cobra aún más relevancia en países del tercer mundo donde las carencias de hierro y otras causas de anemia en los neonatos son aún más prevalentes. El protocolizar esta actuación no supondría ningún coste a nivel económico, pero sí podría suponer una gran diferencia para mejorar los datos de morbilidad neonatal. En este aspecto la ACOG reconoce que retrasar el pinzamiento del cordón 60 segundos o más puede incrementar el nivel total de reservas de hierro y de volumen total de sangre, factores que pueden tener una importante repercusión en poblaciones donde esta deficiencia sea importante.(6)

Una de las principales preocupaciones de los obstetras y neonatólogos es el desarrollo de hiperbilirrubinemia y policitemia como consecuencia del mayor paso de sangre al recién nacido tras la realización de clampaje tardío del cordón umbilical, que podría ocasionar una mayor morbilidad en los neonatos y necesidad de diferentes tratamientos e intervenciones.

En la literatura encontramos ciertas referencias sobre los posibles efectos indeseables de practicar la ligadura tardía en los neonatos, aunque actualmente esta evidencia es controvertida y claramente los estudios señalan que los beneficios de la ligadura tardía superarían los posibles efectos adversos. Únicamente Saigal y Usher (65), encontraron una mayor incidencia de policitemia en los recién nacidos a los que se les clampaba el cordón de forma tardía, pero este hallazgo no ha sido reproducible en posteriores estudios. En nuestro estudio si hemos evidenciado que el hematocrito es

mayor en los recién nacidos a los que se les realiza ligadura tardía del cordón umbilical, pero este incremento no alcanza niveles superiores al 65% para considerarlo policitemia.

Aunque algunos autores reportan mayor necesidad de fototerapia tras la realización de ligadura tardía del cordón umbilical en prematuros (53), nosotros no podemos confirmar este hallazgo ya que los valores máximos de bilirrubina fueron muy similares en ambos grupos, y a pesar de que en ambos grupos un alto porcentaje de recién nacidos precisaron fototerapia las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Algunos estudios han señalado los beneficios del pinzamiento tardío en recién nacidos prematuros, más allá de los puramente hematológicos. Como uno de los principales cabría destacar la menor incidencia de hemorragia intraventricular (121,122). De hecho, algunas instituciones como la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense recomiendan retrasar al menos 60 segundos el pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos menores de 37 semanas para disminuir el riesgo de presentar hemorragia intraventricular en este grupo de recién nacidos (11). En nuestra muestra tuvimos una incidencia muy baja en ambos grupos de esta patología, sin ser la diferencia estadísticamente significativa, lo que coincide con lo observado por otros autores (14,53).

Otro hallazgo de gran interés fue la comprobación de que no existen diferencias significativas al analizar el descenso de la hemoglobina y el hematocrito materno tras la implementación del clampaje tardío. Desde la década de los 60 se considera parte fundamental del manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto el clampaje precoz del cordón umbilical como medida preventiva de la hemorragia puerperal (123). Nuestros resultados corroboran otros resultados publicados como en el reciente metaanálisis de la Cochrane en la que tras analizar 48 estudios que incluían un total de 5721 prematuros y sus madres no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hematológicos maternos comparando ligadura precoz y tardía de cordón umbilical (8). Todo esto nos permite aseverar que este procedimiento también es seguro para la madre sin ocasionarle ningún efecto deletéreo. De Paco (124) en un ensayo clínico aleatorizado con recién nacidos a término en el que comparó los

resultados maternos tras pinzar el cordón umbilical de forma precoz o tras 2 minutos de vida, también confirma que no existen diferencias significativas en los parámetros analíticos maternos.

En lo que respecta a los datos obtenidos con la ecocardiografía neonatal quisimos estudiar si la realización de la ligadura tardía en el recién nacido prematuro implicaría un mayor aporte de sangre al neonato y, por tanto, un aumento en la volemia, y si esto a su vez, podría verse reflejado en parámetros ecocardiográficos de forma precoz. En la literatura no hemos conseguido estudios que relacionen la implementación de la ligadura tardía con cambios ecocardiográficos, únicamente un estudio realizado en ovejas pretérmino en las cuales tras el nacimiento por cesárea programada se les realizaba transfusión de 25ml/kg de sangre durante 90 segundos, mientras a otro grupo se le retiraba 10 ml/kg de sangre durante el mismo tiempo, en ambos grupos se iniciaba soporte ventilatorio a los 2 minutos del nacimiento, los autores evidenciaron que durante los 90 segundos de la transfusión las ovejas pretérmino presentaban incremento significativo del flujo sanguíneo pulmonar, la presión carótida media y el rendimiento del ventrículo izquierdo, pero que finalizada la transfusión los valores se igualaban entre ambos grupos concluyendo que la implementación del soporte ventilatorio es de mayor relevancia para la adaptación cardíaca a la circulación neonatal (125).

Como bien es conocido, el recién nacido prematuro puede presentar diversos problemas hemodinámicos cuya fisiopatología es variable y compleja, y con una expresividad clínica en ocasiones limitada. Esta vulnerabilidad cardiocirculatoria puede explicarse por una serie de peculiaridades inherentes a la prematuridad, como son la inmadurez del miocardio, la presencia de cortocircuitos fetales, las variaciones en las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas y, en definitiva, los complejos cambios hemodinámicos que se producen durante el proceso de transición a la vida extrauterina (126).

Numerosas publicaciones ponen de manifiesto la mala correlación existente entre la presión arterial y el gasto cardíaco en los recién nacidos pretérmino (127). Con frecuencia podemos encontrar situaciones donde estos recién nacidos presentan presiones arteriales normales con flujo sistémico disminuido. Esto puede tener implicaciones importantes, ya que se ha relacionado el bajo flujo sistémico en las

primeras horas de vida con el desarrollo de lesión cerebral y alteración del desarrollo cognitivo a largo plazo en el recién nacido prematuro (112).

Estos cambios en la función cardíaca que presentan los recién nacidos prematuros, así como la disminución del flujo sanguíneo cerebral, se han relacionado con el desarrollo de algunas complicaciones graves como la hemorragia intraventricular. En un estudio realizado con 22 prematuros nacidos antes de las 30 semanas de gestación se evidenció que aquellos que desarrollaron hemorragia intraventricular durante las primeras 72 horas de vida presentaban parámetros ecocardiográficos relacionados con una disminución de la perfusión sistémica, por lo que concluyen que la monitorización de la función cardíaca podría ser útil para identificar a los recién nacidos que presentan mayor riesgo de desarrollar esta complicación (128).

En nuestro estudio al comparar los datos obtenidos en la ecocardiografía mediante la medición del volumen diastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de eyección, no encontramos diferencias significativas que pudieran hacernos pensar que el tiempo de ligadura tardía del cordón umbilical pudiera tener repercusión en los cambios hemodinámicos el recién nacido pretérmino.

Otro parámetro de gran interés desde el punto de vista hemodinámico es la persistencia del conducto arterioso en los recién nacidos pretérmino. Los estudios reportan tasas de incidencia muy variables en cuanto a la falta de cierre del ductus en recién nacidos prematuros de manera que la prevalencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. En los recién nacidos pretérmino se observan incidencias que van del 50 al 70%, rondando el 53% en los menores de 34 semanas de gestación y más de 65% en menores de 26 semanas (129). Por otro lado también se ha relacionado el cierre del ductus arterioso con el peso al nacimiento, encontrando prevalencias cercanas al 80% de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), al 45 % de los recién nacidos con peso menor a 1.750 g y siendo poco frecuente en los recién nacidos a término viéndose afectados sólo a uno de cada 5.000 neonatos (129).

La relación entre el tiempo de ligadura del cordón y la persistencia del ductus arterioso ha sido poco estudiada tanto en recién nacidos a término como en pretérminos, En el metaanálisis publicado por Fogarty donde se incluyeron 18 estudios randomizados con un total de 2834 recién nacidos pretérmino no se evidenció que el retrasar el

clampaje del cordón umbilical disminuyera la incidencia de forma significativa en el desarrollo de esta patología (9).

En nuestro estudio de los 36 neonatos pretérmino de los que se obtuvieron datos hemodinámicos y ecocardiográficos durante los primeros días de vida pertenecientes a ambos grupos de ligadura no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia de ductus arterioso.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El retrasar durante al menos 45 segundos el clampaje del cordón umbilical en recién nacidos pretérmino es una práctica segura que no presenta repercusiones negativas en la atención inmediata del neonato, presentando estos valores mayores en la escala Apgar tanto al minuto de vida como a los 5 minutos.
2. Los recién nacidos pretérmino tienen mayor proporción de sangre en el sistema placentario, por lo que en estos neonatos es aún más importante retrasar el clampaje del cordón para garantizar el paso de todos los componentes sanguíneos a su sistema cardiovascular.
3. Los recién nacidos a los que se le realiza ligadura tardía del cordón umbilical presentan cifras mayores de hemoglobina y hematocrito a las 24 hrs de vida, constante que se mantiene durante la primera semana de vida.
4. Este aumento de los valores de hemoglobina y hematocrito no aumenta significativamente el riesgo de policitemia e hiperbilirrubinemia del neonato.
5. La ligadura tardía del cordón umbilical también puede considerarse un procedimiento seguro para la madre ya que el implementar esta práctica no supone una disminución en los valores de hemoglobina y hematocrito materno en el puerperio inmediato.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Anexo 1

Datos de la madre

Número de historia		NOTAS
Número de aleatorización		
Centro		
Raza	Negra	
	Caucasiana	
	Asiática	
	Mixta/otras	
Edad		
Altura (cm)		
Peso (Kg)		
Fuma	Si/No- Número	
Ácido fólico	Si/No	
Concepción		
Grupo sanguíneo y Rh		
Historia materna		
Historia obstétrica		
Primigrávida	Si/No	
Embarazos a término	Si/No	
IVE o aborto <16 semanas	Si/No	
Parto pretérmino 34 - 36 ⁺⁶	Si/No	
- Espontáneo	Si/No	
- si inducido, razón	Si/No	
Parto pretérmino 24 – 33 ⁺⁶	Si/No	

- Espontáneo	Si/No	
- si inducido, razón	Si/No	
Pérdidas fetales 16-23 ⁺⁶	Si/No	
- Espontáneo	Si/No	
- Si inducido, razón		
FUR		
FPP por FUR		
FPP por ECO		
Gemelar (si/no)	Bicorial	
Día del reclutamiento		
Día de la aleatorización		Semanas gestación

Anexo 2

Datos de la finalización de la gestación

Fecha del nacimiento		Gestación		Epidural	Si	No	
					Líquido amniótico	Claro	
Comienzo parto	Espontáneo	Inducido	Tiempo de parto (horas)	Cesárea electiva			
Parto	Vaginal	Cesárea electiva	Cesárea urgente				
Tipo alumbramiento placenta	Espontáneo	Manual	Tiempo de alumbramiento	Oxitocina durante el alumbramiento (si/no)			
Fecha parto pretérmino		EG	Tocolítico		Esteroides	Si / No	
Fecha RPM		EG					

Anexo 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio Aleatorizado de ligadura tardía vs ligadura precoz del cordón umbilical en recién nacidos entre las semanas 24 y 34 de gestación

Centro: Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”

Número de identificación de la paciente en este estudio:

Nombre del investigador: Catalina de Paco¹, Carolina García¹, Fuensanta Escudero³, Lorenzo Quesada², Juan Luis Delgado¹, JJ Parrilla¹

¹ Unidad de Medicina Materno-fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital “Virgen de la Arrixaca”. Murcia.

² Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”. Murcia.

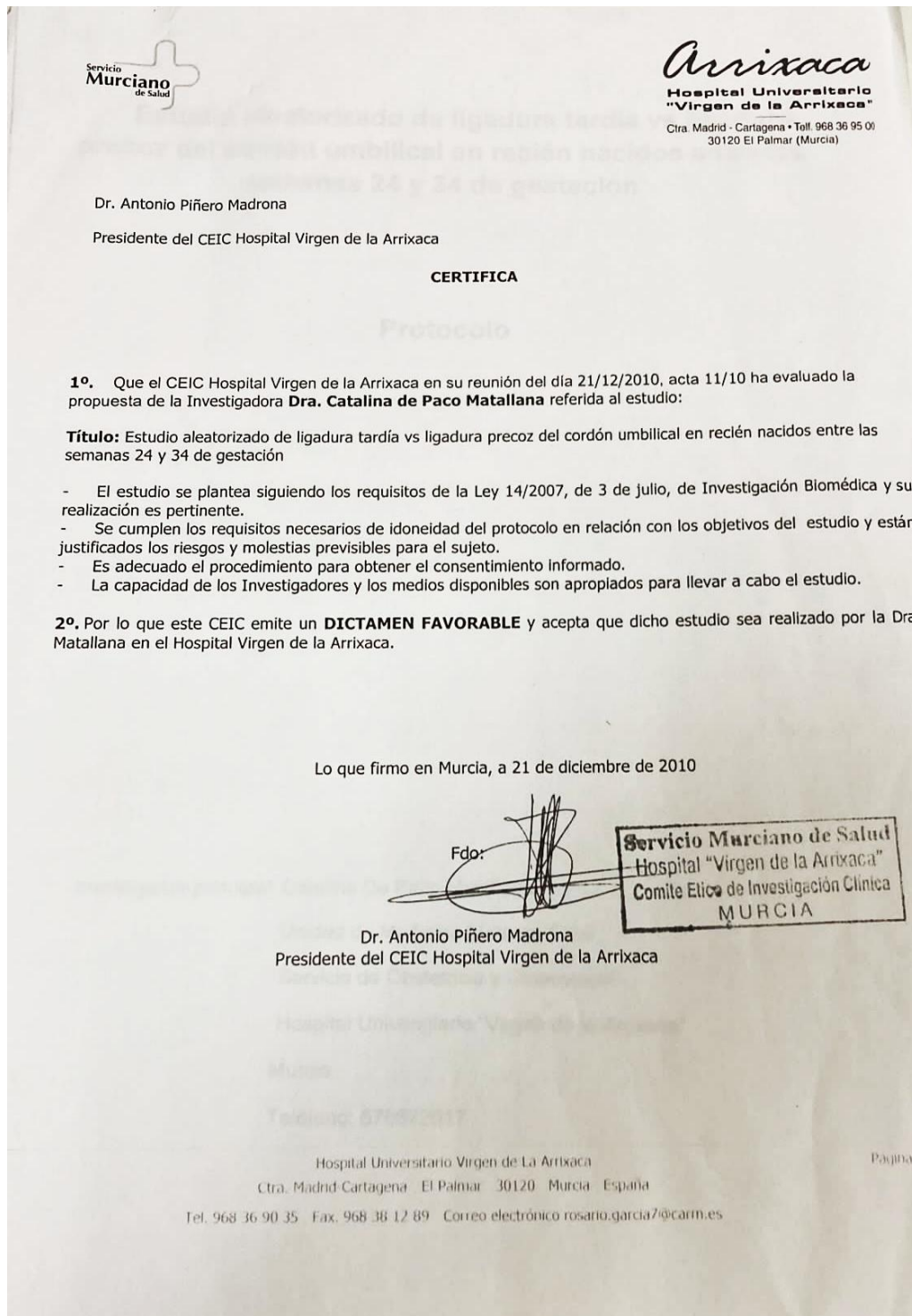
³ Unidad de Cardiología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”. Murcia.

Por favor, ponga una X en el recuadro si está de acuerdo:

1. Confirmando que he leído y entendido la hoja de información sobre este estudio. He tenido la oportunidad de considerar esta información, preguntar las dudas y he obtenido respuestas satisfactorias.	
2. Entiendo que mi participación es voluntaria, sin que su cuidado médico se afecte por ello.	
3. Entiendo que los aspectos importantes de mi historial médico pueden ser evaluado por los investigadores, o por el Sistema Sanitario Público, siempre y cuando sea preciso o importante. Doy permiso para acceder a mi historia clínica, si es preciso.	

Nombre de la paciente:	Fecha	Firma
Nombre del médico que da el consentimiento:	Fecha	Firma

Anexo 4



CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ferreira AC, Gallo Vallejo M, Ferlin RM, Filho FM. Ultrasonografía en Ginecología y Obstetricia. In: Ultrasonografía en Ginecología y Obstetricia [Internet]. [cited 2018 Oct 4]. p. 177–80. Available from: <http://www.amolca.com.co/images/stories/amolca/medicina/ginecologia-y-obstetricia/ultrasonografia-ginecologia-obstetricia-2da-ed-t1/pag177.pdf>
2. GUTIERRE T. La tríade prenatal: Cordón, placenta, amnios. Supervivencia de la magia paleolítica. 1981. 279 p.
3. Erasmus D. No Title zoonomia. 1801. 3:302.
4. Jelin AC, Kuppermann M, Erickson K, Clyman R, Schulkin J. Obstetricians' attitudes and beliefs regarding umbilical cord clamping. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2014 Sep 12 [cited 2018 Nov 16];27(14):1457–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2013.864275>
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 16];103(4):353–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736015>
6. Neonatal Outcomes. In: The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012.
7. Mercer JS. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. [cited 2016 Oct 16];46(6):402–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11783688>
8. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Sep 17 [cited 2020 Jun 28];(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003248.pub4>
9. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 11];218(1):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097178>
10. Ceriani C. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants | RHL. WHO [Internet]. 2006 [cited 2017 Jan 11]; Available from: <https://extranet.who.int/rhl/topics/pregnancy-and-childbirth/care-during-childbirth/care-during-labour-3rd-stage/early-versus-delayed-umbilical-cord-clamping-preterm-infants>
11. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 Jan 11];31(10):980–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941729>

12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 11];103(4):353–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736015>
13. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal Resuscitation. *Circulation*. 2010;122(16 suppl 2).
14. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Geneva World Heal Organ [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jan 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164185>
15. Philip AGS, Saigal S. When Should We Clamp the Umbilical Cord? *Neoreviews*. 2004;5(4).
16. Taylor PM, Bright NH, Brichard EL, Derinoz MN WD. The effects of race, weight loss and the time of clamping of the umbilical cord on neonatal bilirubinemia. *Biol Neonatal*. 1963;1:299–301.
17. Papagno L. Umbilical cord clamping. An analysis of a usual neonatological conduct. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1998;48:224–7.
18. Oh W, Wallgren G, Hanson JS, Lind J. The effects of placental transfusion on respiratory mechanics of normal term newborn infants. *Pediatrics* [Internet]. 1967 Jul [cited 2017 Jan 12];40(1):6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6028901>
19. YAO AC, LIND J, TIISALA R, MICHELSSON K. PLACENTAL TRANSFUSION IN THE PREMATURE INFANT WITH OBSERVATION ON CLINICAL COURSE AND OUTCOME. *Acta Paediatr* [Internet]. 1969 Nov [cited 2017 Jan 12];58(6):561–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1969.tb04762.x>
20. Arcilla RA. Portal and Atrial Pressures in the Newborn Period. A Comparative Study of Infants Born With Early and Late Clamping of the Cord - Journals - NCBI. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1966 [cited 2017 Jan 12];55:615–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/5972563/>
21. LIND J. Physiological adaptation to the placental transfusion: the eleventh blackader lectura. *Can Med Assoc J*. 1965;93:1091–100.
22. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 1992 Oct [cited 2017 Jan 12];81(10):745–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1421876>
23. Tiisala R, Tahti E LJ. Heart Volume variations during first 24 hours of life of infants with early and late clamped umbilical cord. *Ann Paediatr Fenn*. 1966;12:151–3.
24. Lanzkowsky P. Effects of early and late clamping of umbilical cord on infant's haemoglobin level. *Br Med J*. 1960;2:1777–90.
25. Cruz M, Jimenez R BF. Tratado de Pediatría. Características y cuidados del recién nacido normal. 1994. 96–97 p.
26. WF W. Development of the blood and changes in te blood picture at birth. *J Pediatr*. 1941;18:538–40.
27. Young M, Cottom D. ARTERIAL AND VENOUS BLOOD PRESSURE RESPONSES

- DURING A REDUCTION IN BLOOD VOLUME AND HYPOXIA AND HYPERCAPNIA IN INFANTS DURING THE FIRST TWO DAYS OF LIFE. *Pediatrics*. 1966;37(5).
28. Spears RL, Anderson G V, Brotman S, Farrier J, Kwan J, Masto A, et al. The effect of early versus late cord clamping on signs of respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1966 Jun 15 [cited 2017 Feb 1];95(4):564–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5939021>
 29. Low JA, Kerr ND CA. Plasma and volumen of the normal newborn infant and patens of adjustment in initial 24 hours of the neonatal period. *Am J Obs Gynecol* 1963. 1963;86:893–6.
 30. Mercer JS, Nelson CC, Skovgaard RL. Umbilical cord clamping: beliefs and practices of American nurse-midwives. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. [cited 2017 Feb 1];45(1):58–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772736>
 31. Pribylová H, Cort RL. [Placental transfusion and adaptation mechanisms of the newborn in the first days after birth]. *Cesk Pediatr* [Internet]. 1968 Jul [cited 2017 Feb 1];23(7):594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5681932>
 32. Frank DJ, Gabriel M, Bound JP, Harvey PW, Bagshaw HB, Bonham-Carter RE, et al. Timing of cord ligation and newborn respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1967 Apr [cited 2017 Feb 1];97(8):1142–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937867904796>
 33. Philip, A.G., Saigal S. When should we clamp the umbilical cord? *Neoreviews*. 2004;5:142–54.
 34. Erkkola R, Kero P, Kanto J, Korvenranta H, Nanto V, Peltonen T. Delayed Cord Clamping in Cesarean Section with General Anesthesia. *Am J Perinatol* [Internet]. 1984 Jan 4 [cited 2017 Jul 22];1(02):165–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6440574>
 35. Van Rheenen P, De Moor L, Eschbach S, De Grooth H, Brabin B. Delayed cord clamping and haemoglobin levels in infancy: a randomised controlled trial in term babies. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2007 Mar 27 [cited 2017 Jul 22];12(5):603–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445128>
 36. Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, Hedlund BE, Faassen AE, Schmidt RL, et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* [Internet]. 1990 Sep [cited 2017 Jul 22];117(3):455–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2391604>
 37. Geethanath RM, Ramji S, Thirupuram S, Rao YN. Effect of timing of cord clamping on the iron status of infants at 3 months. *Indian Pediatr* [Internet]. 1997 Feb [cited 2017 Jul 22];34(2):103–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9255002>
 38. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. 2012 [cited 2017 Jul 22]. Available from: www.who.int/maternal_child_adolescent
 39. Lanziotti VS, de Souza DC, Marques ETA. Coronavirus Disease 2019. Vol. Publish Ah, *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020.
 40. Juan Luis Delgado Marín. Anna Suy Franch. Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate. Documento técnico Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con

- COVID-19. Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit Dir Gen Salud Pública, Calid e Innovación. 2020;1–32.
41. Midwives O. A study of the relationship between the delivery to cord clamping interval and the time of cord separation. Oxford Midwives Research Group. Midwifery [Internet]. 1991 Dec [cited 2016 Oct 16];7(4):167–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1779870>
 42. Nelle M, Zilow EP, Kraus M, Bastert G, Linderkamp O. The effect of Leboyer delivery on blood viscosity and other hemorheologic parameters in term neonates. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1993 Jul [cited 2016 Oct 16];169(1):189–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8333451>
 43. Grajeda R, Pérez-Escamilla R, Dewey KG. Delayed clamping of the umbilical cord improves hematologic status of Guatemalan infants at 2 mo of age. Am J Clin Nutr [Internet]. 1997 Feb [cited 2016 Oct 16];65(2):425–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022526>
 44. Nelson NM, Enkin MW, Saigal S, Bennett KJ, Milner R, Sackett DL. A randomized clinical trial of the Leboyer approach to childbirth. N Engl J Med [Internet]. 1980 Mar 20 [cited 2016 Oct 16];302(12):655–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6986552>
 45. Ibrahim HM. Ibrahim HM. (2000). Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. - PubMed - NCBI. J Perinatology, 351–4. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ibrahim+HM%252C+Krouskop+RW%252C+Lewis+DF%252C+Dhanireddy+R.+Placental>. J Perinatol [Internet]. 2000 [cited 2017 Jan 11];351–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ibrahim+HM%252C+Krouskop+RW%252C+Lewis+DF%252C+Dhanireddy+R.+Placental+transfusion%253B+umbilical+cord+clamping+and+preterm+infants.+J+Perinatol+2000%253B+20%253A+351-354>.
 46. McDONNELL M, HENDERSON-SMART D. Delayed umbilical cord clamping in preterm infants: A feasibility study. J Paediatr Child Health [Internet]. 1997 Aug [cited 2017 Jan 11];33(4):308–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1754.1997.tb01606.x>
 47. Mercer JS. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. J Midwifery Womens Health [Internet]. 2001 [cited 2017 Oct 5];46(6):402–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11783688>
 48. GUNTHER M. The transfer of blood between baby and placenta in the minutes after birth. Lancet [Internet]. 1957 Jun 22 [cited 2017 Feb 1];272(6982):1277–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13440024>
 49. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2019 Nov 19 [cited 2020 Jul 11];322(19):1877–86. Available from: </pmc/articles/PMC6865839/?report=abstract>
 50. van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. Ann Trop Paediatr [Internet]. 2004 Mar 18 [cited 2017 Jul 23];24(1):3–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15005961>
 51. Jahazi A, Kordi M, Mirbehbahani N, Mazloom S. The effect of early and late umbilical

- cord clamping on neonatal hematocrit. *J Perinatol*. 2008;2855(10):523–5.
52. Rabe H, Wacker A, Hülskamp G, Hörnig-Franz I, Schulze-Everding A, Harms E, et al. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2000 Sep 9 [cited 2017 Jul 23];159(10):775–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/PL00008345>
 53. Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, et al. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: Short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*. 2008;48(4):658–65.
 54. Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, Lupton A, Yanowitz TD, Raker C, et al. Hemodynamic Effects of Delayed Cord Clamping in Premature Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2017 Jul 25];129(3). Available from: http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e667?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3A+No+local+token
 55. Hutchon DJR. Delayed cord clamping may also be beneficial in rich settings. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jul 25];333(7577):1073. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1647371/>
 56. Baenziger O, Stolkin F, Keel M, von Siebenthal K, Fauchere J-C, Das Kundu S, et al. The Influence of the Timing of Cord Clamping on Postnatal Cerebral Oxygenation in Preterm Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Oct 4];119(3):455–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2725>
 57. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* [Internet]. 2008 [cited 2016 Oct 16];93(2):138–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890882>
 58. Arango Gómez, Fernando; Mejía Londoño JC. ¿Cuándo pinzar el cordón umbilical? *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Jul 13];55(2). Available from: <http://www.redalyc.org/html/1952/195214306006/>
 59. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterm and full-term infants and adults. *Pediatrics* [Internet]. 1984 Jul [cited 2017 Oct 1];74(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6204271>
 60. Riopel L, Fouron JC, Bard H. Blood viscosity during the neonatal period: the role of plasma and red blood cell type. *J Pediatr* [Internet]. 1982 Mar [cited 2017 Oct 1];100(3):449–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7062182>
 61. Pappas A, Delaney-Black V. Differential diagnosis and management of polycythemia. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Oct 1];51(4):1063–86. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395504000458>
 62. Armentrout DC, Huseby V. Polycythemia in the newborn. *MCN Am J Matern Child Nurs* [Internet]. 2003 [cited 2017 Oct 4];28(4):234–9; quiz 240–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12840689>
 63. Lattari Balest A. Fisiología perinatal *Pediatría - Manual MSD versión para profesionales* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 17]. Available from:

- https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatría/fisiología-perinatal/fisiología-perinatal#v1085374_es
64. Pantoja Ludueña M. ACTUALIZACION Policitemia neonatal e hiperviscosidad Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Rev Boliv Pediatría [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 4];45:27–30. Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v45n1/v45n1a06.pdf>
 65. Saigal S, Usher RH. Symptomatic neonatal plethora. Biol Neonate [Internet]. 1977 [cited 2017 Oct 5];32(1–2):62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/901882>
 66. Parodi, Juliana C. Meana Lucio RJ. Ictericia neonatal: Revisión. Rev postgrado la VI cátedra Med [Internet]. 2005 [cited 2017 Oct 15];151:8–16. Available from: http://listas.med.unne.edu.ar/revista/revista151/3_151.htm
 67. Hutton EK, Hassan ES. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates. JAMA [Internet]. 2007 Mar 21 [cited 2017 Oct 15];297(11):1241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374818>
 68. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. In: McDonald SJ, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2017 Oct 15]. p. CD004074. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425897>
 69. Moss AJ, Duffie ER, Fagan LM. Respiratory Distress Syndrome in the Newborn. JAMA [Internet]. 1963 Apr 6 [cited 2017 Oct 22];184(1):48. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1963.73700140001016>
 70. BOUND J, Harvey PW, Bagshaw HB. PREVENTION OF PULMONARY SYNDROME OF THE NEWBORN. Lancet [Internet]. 1962 Aug 4 [cited 2017 Oct 22];280(7249):250. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673662923516>
 71. Yao ALJ. Distribution of blood between infant and placenta after birth. Lancet. 1969;
 72. Künzel W. Cord clamping at birth - considerations for choosing the right time. Z Geburtshilfe Perinatol [Internet]. [cited 2017 Oct 22];186(2):59–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7202297>
 73. Hohmann M. Early or late cord clamping? A question of optimal time. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 1985 May 24 [cited 2017 Oct 22];97(11):497–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4013344>
 74. Yao AC LJ. Placental Transfusion, A Clinical and Physiological Study. Springif I11 Charles C Thomas Publ. 1982;
 75. Linderkamp O. Placental Transfusion: Determinants and effects [Internet]. 1982 [cited 2017 Jul 12]. 559–587 p. Available from: <https://www.murciasalud.es/archivo.php?id=389388>
 76. Yao A, Lind J. EFFECT OF GRAVITY ON PLACENTAL TRANSFUSION. Lancet [Internet]. 1969 Sep [cited 2017 Apr 30];294(7619):505–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067366990213X>
 77. USHER R, SHEPHARD M, LIND J. The Blood Volume of the Newborn Infant and Placental Transfusion. Acta Paediatr [Internet]. 1963 Sep [cited 2017 Apr

- 30];52(5):497–512. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1963.tb03809.x>
78. Waldrop CAJ HB. The roles and vital importance of placental blood to the newborn infant. *J Perinat Med*. 1995;23:139–43.
 79. Narendra A, Beckett C, Aitchison T, Kyle E, Coutts J, Turner T, et al. Is it Possible to Promote Placental Transfusion (PTFx) at Preterm Delivery? *Pediatr Res* [Internet]. 1998 Sep [cited 2017 May 14];44(3):454–454. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-199809000-00246>
 80. DUCKMAN S, MERK H, LEHMANN WX, REGAN E. The importance of gravity in delayed ligation of the umbilical cord. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1953 Dec [cited 2017 May 14];66(6):1214–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13104521>
 81. Hohmann M. [Early or late cord clamping? A question of optimal time]. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 1985 May 24 [cited 2017 May 14];97(11):497–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4013344>
 82. Pinotti J. Distribution of blood volume between the placenta and the newborn infant. Studies of various aspects of 4 methods that change it. *Matern infanc* [Internet]. 1970 [cited 2017 Jul 10];29:175–201. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Distribution-of-blood-volume-between-the-placenta-Pinotti/1107a98d30c951645f5d9e7ff2d106b65ce303e8>
 83. Aguaron B G. Adaptación Del Feto A La Vida Extrauterina En El Nacimiento Exploración Y Reanimación Del Recién Nacido [Internet]. 2011 [cited 2017 Jul 11]. Available from: http://www.chospab.es/area_medica/obstetriciaginecologia/docencia/seminarios/2011-2012/sesion20111005_1.pdf
 84. Kugelman A, Borenstein-Levin L, Riskin A, Chistyakov I, Ohel G, Gonen R, et al. Immediate versus Delayed Umbilical Cord Clamping in Premature Neonates Born < 35 Weeks: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Am J Perinatol* [Internet]. 2007 May [cited 2016 Oct 16];24(5):307–15. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-981434>
 85. Mercer JS, McGrath MM, 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(6):466–72.
 86. Sarisol García-Pérez C, Cordero-González G, Reproducción PY, Artículo H, Revisión D. Función renal en el recién nacido. *medigraphic* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jul 14];25(3):161–8. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2011/ip113g.pdf>
 87. Oh W, Oh MA LJ. Renal and cardiovascular effects of body tilting in the newborn infant. A comparative study of infants born with early and late cord clamping. *Biol Neonatal*. 1966;10:76–92.
 88. Más MJ. lesiones cerebrales en el prematuro | neuronas en crecimiento [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from: <https://neuropediatria.org/2014/11/26/lesiones-cerebrales-en-el-prematuro/>
 89. Schwarcz R, Fescina R DC. Embarazo patológico. editores. *Obstetricia*. 6^a. Ateneo E, editor. Buenos Aires; 2005.

90. S. Rellan Rodríguez, C. García de Ribera MPAG. El recién nacido prematuro. *Protoc Diagnóstico Ter la AEP Neonatol.* 2008;68–77.
91. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(3):230–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621457>
92. Eichenwald EC, Stark AR. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. 2008 [cited 2017 Aug 15];16(17). Available from: http://vuneo.org/ELBW_EGA_Outcome_Editorial_by_EichenwaldStark_NEJM2008.pdf
93. Behrman RE, Butler AS. Preterm birth: Causes, Consequences, and prevention. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* National Academies Press; 2007. 1–772 p.
94. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2017 Apr 30];64(1):1–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603115>
95. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, et al. Optimum Timing for Planned Delivery of Uncomplicated Monochorionic and Dichorionic Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Apr 30];119(1):50–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201201000-00009>
96. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, et al. Optimum Timing for Planned Delivery of Uncomplicated Monochorionic and Dichorionic Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Apr 30];119(1):50–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183211>
97. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2017 Feb 1];178(3):562–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539527>
98. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC WK. Parto pretérmino. *Obstetricia de Williams.* 22nd ed. Interamericana M-H, editor. México; 2006. 855–880 p.
99. Heras Pérez B. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada [Internet]. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2011 [cited 2020 Dec 8]. p. 575–80. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-pdf-S0304501311003128>
100. Hernández Núñez J, Valdés Yong M, Suñol Vázquez Y de la C, López Quintana M de la C. Factores maternos y perinatales influyentes en la morbilidad neonatal: revisión narrativa de la literatura [Internet]. Vol. 15, *Medwave.* Medwave; 2015 [cited 2020 Dec 9]. p. e6182. Available from: </link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/6182.act>
101. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(9):527–8.
102. Carvajal Cabrera JCART. *Manual de Obstetricia y Ginecología.* IX. 2018.
103. Lockwood CJ. Predicting Premature Delivery — No Easy Task. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2002 Jan 24 [cited 2017 Apr 2];346(4):282–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200201243460412>
104. Cox SM, Bohman VR, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1996 Jan [cited 2017 Apr 2];174(1 Pt 1):206–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8572007>
 105. WHO, Nacimientos prematuros. Nota descriptiva. 2016.
 106. López Maestro M, Pallás Alonso CR, Muñoz Labián M aC., Barrio Andrés M aC., Medina López C, de la Cruz Bértolo J. Uso de la CPAP en la estabilización inicial de los niños con un peso al nacimiento menor de 1.500 g. *An Pediatría* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2017 Sep 11];64(5):422–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403306700947>
 107. Jiménez R F-AJ. Prematuridad. In: *Tratado de Pediatría de MCruz*. 2006. p. 69–77.
 108. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 May 18 [cited 2017 Sep 14];354(20):2112–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054065>
 109. Perez Rodriguez, J. y Peralta Calvo J. “Retinopatía de la prematuridad en la primera década del siglo XXI. Dos caras de la misma moneda.” *An Pediatría*. 2007;66:450–549.
 110. Doyle, Schmidt B. Roberts R.S. Davis P. A., L.W. BarringtonK.J. OhlssonA Solimano W and T. The Internacional Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial: Outcomes at 18-21 months. *Hot Top Neonatol*. 2007;
 111. Gómez LA, Sánchez AC. Ecocardiografía funcional en neonatología. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Dec 10];12(2):78–84. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-ecocardiografia-funcional-neonatalogia-S1696281814701738>
 112. Corredera A, Rodríguez MJ, Arévalo P, Llorente B, Moro M, Arruza L. Ecocardiografía funcional en cuidados intensivos neonatales: experiencia en una unidad española a lo largo de un año. *An Pediatr*. 2014;81(3):167–73.
 113. Rafael O, Hernández M, Odalis D, Caridad D, Milián A, Marina L, et al. Utilidad de la ecocardiografía en la etapa neonatal. *Acta Médica del Cent*. 2017;11(2):35–43.
 114. Tejera Ramirez C, Cabrera PS, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. 33 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO.
 115. Dolores Ruiz González M, Gómez Guzmán E, José Párraga Quiles M, Angeles Tejero M, M^a Guzmán Cabañas J. 36 Ductus arterioso persistente [Internet]. [cited 2021 Apr 10]. Available from: www.aeped.es/protocolos/
 116. Saxena A, Relan J, Agarwal R, Awasthy N, Azad S, Chakrabarty M, et al. Guidelines for the management of common congenital heart diseases in India: A consensus statement on indications and timing of intervention. *Indian Heart J* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Apr 10];71(3):207–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.07.006>
 117. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: The need for disease staging [Internet]. Vol. 92, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2007 [cited 2021 Jan 29]. p. F424. Available from: [/pmc/articles/PMC2675381/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC2675381/?report=abstract)

118. Practice Bulletin No. 160. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Aug 26];127(1):e39–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695586>
119. Briceño-Pérez C, Carlos Briceño-Sanabria J. Administración prenatal de corticosteroides para maduración pulmonar fetal: realidad mundial. *Revis Rev Obs Ginecol Venez*. 2019;79(4):246–58.
120. SANTOS GARCÍA J.G. GALLEGO FUENTES, M.J. IMAZ RONCERO, A. MARTÍNEZ ROBLES JVCFJL. Mortalidad neonatal del Hospital Universitario de Valladolid (HUV) en la década de los noventa. 2004.
121. Chiruvolu A, Daoud Y, Inzer RW. Effect of delayed cord clamping on very preterm twins. *Early Hum Dev* [Internet]. 2018;124(5):22–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.016>
122. Mathew JL. Timing of Umbilical Cord Clamping in Term and Preterm Deliveries and Infant and Maternal Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *INDIAN Pediatr*. 2011;123(17).
123. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour [Internet]. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30754073/>
124. De Paco C, Herrera J, Garcia C, Corbalán S, Arteaga A, Pertegal M, et al. Effects of delayed cord clamping on the third stage of labour, maternal haematological parameters and acid–base status in fetuses at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;207:153–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.031>
125. Stenning FJ, Hooper SB, Kluckow M, Crossley KJ, Gill AW, Wallace EM, et al. Transfusion or Timing: The Role of Blood Volume in Delayed Cord Clamping During the Cardiovascular Transition at Birth. *Front Pediatr*. 2019 Oct 9;0:405.
126. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth. Vol. 36, *Clinics in Perinatology*. Elsevier; 2009. p. 723–36.
127. Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. The relationship between cardiac output, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction and peripheral blood flow in premature newborn infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 May 23];60(4):456–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr2006271>
128. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in Cardiac Function and Cerebral Blood Flow in Relation to Peri/Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Sep 18];164(2):264–270.e3. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S002234761301216X/fulltext>
129. Romero H, Peña JP. MANEJO DEL PACIENTE PRETÉRMINO CON DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE MANAGEMENT OF PERSISTENT ARTERIAL DUCT IN PRETERM NEWBORNS. Vol. 23, *Repert.med.cir*. 2014.