

## ORIGINALES

# Influencia de la cronología del pinzado del cordón sobre la oxigenación cerebral posnatal en los neonatos pretérmino: ensayo controlado de diseño aleatorio

Oskar Baenziger, MD, Florian Stolkin, MD, Mathias Keel, RN, Kurt von Siebenthal, MD, Jean-Claude Fauchere, MD, Seema Das Kundu, MD, Vera Dietz, MD, Hans-Ulrich Bucher, MD, y Martin Wolf, PhD

**OBJETIVO:** Investigar el efecto de la transfusión placentofetal (TPF) sobre la oxigenación de los neonatos pretérmino mediante espectroscopia casi infrarroja (NIRS).

**SUJETOS:** 39 neonatos pretérmino, con una mediana de edad gestacional de 30,4 semanas (límites 25 2/7-33 0/7) semanas, fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental (n = 15) y a un grupo de control (n = 24).

**INTERVENCIONES:** El parto de los neonatos del grupo experimental se siguió inmediatamente de la administración de sintocinon a la madre, la colocación del niño 15 cm por debajo de la placenta y el retraso del pinzado del cordón en 60-90 segundos. Los neonatos de control nacieron de forma convencional. A las 4 y 24 horas de edad se midió mediante NIRS las concentraciones cerebrales de hemoglobina, el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y la oxigenación tisular regional ( $S_tO_2$ ).

**RESULTADOS:** El VSC no fue distinto entre los dos grupos, ni a las 4 horas de edad ( $6,1 \pm 0,3$  ml/100 g de tejido frente a  $5,8 \pm 0,4$  ml/100 g de tejido) ni a las 24 horas de edad ( $6,2 \pm 0,4$  ml/100 g de tejido frente a  $6,2 \pm 0,4$  ml/100 g de tejido). La media de  $S_tO_2$  del grupo experimental fue mayor a las 4 horas de edad ( $69,9 \pm 1,5$ % frente a  $65,5 \pm 1,4$ %) y a las 24 horas de edad ( $71,3 \pm 1,3$ % frente a  $68,1 \pm 1,2$ %),  $p < 0,05$  en ambas comparaciones según el test de Mann-Whitney.

**CONCLUSIÓN:** El pinzado tardío del cordón umbilical mejora la oxigenación cerebral en los neonatos pretérmino durante las primeras 24 horas.

En los últimos años se ha defendido el pinzado tardío del cordón y la transfusión placentofetal (TPF) para disminuir la tasa de transfusión sanguínea y mejorar la estabilidad hemodinámica al aumentar el volumen sanguí-

neo intravascular en los neonatos pretérmino<sup>1-4</sup>. La TPF demostró ser un procedimiento seguro y practicable y puede disminuir eficazmente la necesidad de una transfusión sanguínea en el neonato de muy bajo peso al nacimiento<sup>5,6</sup>. El aumento del volumen sanguíneo puede tener profundas consecuencias sobre el flujo sanguíneo cerebral y el suministro de oxígeno al cerebro y a otros órganos<sup>7,8</sup>. Esto es especialmente interesante porque las lesiones cerebrales neonatales son las secuelas más importantes del parto prematuro.

El objetivo de nuestro estudio fue investigar el efecto de la TPF sobre la oxigenación cerebral en los neonatos pretérmino, medida mediante espectroscopia casi infrarroja (NIRS).

## PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio incluyó a 39 neonatos pretérmino con parto esperado a las 24-32 semanas completas en el University Hospital Zurich. Un coordinador local del estudio incluyó a las madres, obtuvo su consentimiento informado, e informó al obstetra del grupo asignado. El neonatólogo no supo la cronología del pinzado del cordón. Los partos múltiples, los niños con asfixia perinatal, los que presentaron malformaciones mayores y los niños cuyos padres no otorgaron el consentimiento fueron excluidos.

Nuestra población de estudio formó parte de un gran ensayo multicéntrico aleatorizado internacional que investigó los efectos de la TPF sobre la volemia, la necesidad de transfusión de hematies y las complicaciones respiratorias y neurológicas. Un coordinador central del estudio asignó aleatoriamente a los recién nacidos a un grupo experimental o a un grupo de control. La inclusión de los neonatos se realizó entre septiembre de 1996 y julio de 1997.

El nacimiento de los neonatos del grupo experimental se siguió inmediatamente por la administración de sintocinon a la madre, la colocación del niño 15 cm por debajo de la placenta en los partos por cesárea o tan bajo como fue posible en los partos vaginales, y el retraso del pinzado del cordón umbilical en 60-90 segundos. Los recién nacidos del grupo control nacieron convencionalmente y se pinzó el cordón antes de transcurridos 20 segundos. La reanimación neonatal posterior se realizó según el protocolo estándar del servicio de Neonatología, y fue idéntica para ambos grupos. La tabla 1 ofrece los datos clínicos de los 39 recién nacidos. No hubo diferencia entre los dos grupos respecto al peso al nacimiento, la edad gestacional, la puntuación de Apgar o las complicaciones durante el embarazo.

Once neonatos del grupo experimental nacieron por cesárea, igual que 16 neonatos del grupo de control. Tres recién nacidos murieron posteriormente (dos por la complicación de su enfermedad de la membrana hialina, uno por sepsis neonatal), todos ellos del grupo de control y fallecidos después de las 72 horas de edad.

Department of Neonatology, University Hospital Zurich, Zürich, Suiza.

Correspondencia: Oskar Baenziger, MD, Department of Pediatric Intensive Care and Neonatology, University Children's Hospital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich, Suiza.

Correo electrónico: oskar.baenziger@kispi.unizh.ch

**TABLA 1. Datos clínicos**

	Grupo experimental n = 15		Grupo de control n = 24	
	Media	DE	Media	DE
Peso al nacimiento (g)	1.115	343,71	1.330	483,95
EG (semanas)	30 3/7	2,30	29 5/7	2,38
Apgar 1 minuto	5	2,00	5	2,67
Apgar 5 minutos	8	1,67	8	1,77
Apgar 10 minutos	8	1,46	8	1,87
Longitud al nacer (cm)	37,5	4,23	39	4,22
Perímetro craneal (cm)	27	1,48	27	2,77

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional.

El comité local de Ética aprobó el estudio, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres antes del estudio.

### Mediciones

La oxigenación cerebral se midió a las 4, 24 y 72 horas de edad midiendo la desoxihemoglobina (HHb en  $\mu\text{M}$ ), la oxihemoglobina ( $\text{O}_2\text{Hb}$  en  $\mu\text{M}$ ), su suma, la hemoglobina total (tHb en  $\mu\text{M}$ ) y la saturación tisular regional de oxígeno ( $\text{S}_{\text{O}_2}$  en %) mediante espectroscopia casi infrarroja. El volumen sanguíneo cerebral (VSC en ml/100 g) se calculó a partir de la tHb y del hematocrito. Las mediciones fueron realizadas por personal de estudio entrenado (MK, FS, MW), que participó en numerosos estudios de NIRS, incluyendo estudios de calidad de datos y de variabilidad interobservador. Al mismo tiempo, se registró la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, el hematocrito, la saturación arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y la saturación arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). En los niños sometidos a ventilación mecánica se calculó el índice de oxigenación utilizando la siguiente fórmula (ecuación 1):

$$\text{Índice de oxigenación} = \frac{\text{Tensión arterial media} \times \text{FiO}_2 \times 100}{\text{PaO}_2}$$

### Instrumento NIRS

Para nuestro estudio utilizamos un monitor Criticón 2020 Cerebral RedOx, basado en dos canales sensores y un sistema de compensación y acoplamiento. Utiliza cuatro diodos láser con longitudes de onda a 776,5 nm, 819,0 nm, 871,4 nm y 908,7 nm. Los fotodiodos detectores de silicio se colocan a 10 mm y 37 mm de distancia de la ventana emisora en el sensor neonatal. Entre ellos se coloca un LED. La intensidad del LED debe ser la misma en ambos detectores. Así se puede compensar las diferencias de acoplamiento.

### Algoritmo NIRS

El objetivo del algoritmo de Criticón es determinar las concentraciones cerebrales de hemoglobina sin la influencia de las capas superficiales: piel, cráneo y líquido cefalorraquídeo. La señal del detector 1 está afectada principalmente por las capas superficiales, mientras que la señal del detector 2 tiene, además, un componente sustancial relativo al cerebro. Se calcula la proporción de las señales en el detector 2 y el detector 1, lo que disminuye la influencia de las capas más externas<sup>9-11</sup>. El algoritmo ha sido detalladamente descrito<sup>8</sup> y rinde valores absolutos de  $\text{O}_2\text{Hb}$ , HHb, tHb y  $\text{S}_{\text{O}_2}$ . Estudios anteriores han demostrado que los valores de  $\text{S}_{\text{O}_2}$  obtenidos con este instrumento reflejan los cambios fisiológicos, aunque el instrumento infravalora la magnitud de los cambios<sup>12</sup>. La tHb se ha comparado anteriormente con otros métodos de medición<sup>13</sup>.

### Cálculos estadísticos

Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante *tests* no paramétricos no apareados (U de Mann-Whitney), los resultados se expresan como media y desviación estándar. Los análisis fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 7.5.1 (SPSS Inc., Chicago).

## RESULTADOS

El hematocrito del grupo experimental fue mayor que el del grupo de control a las 4, 24 y 72 horas (tabla 2). La tensión arterial media del grupo experimental fue mayor que la del grupo de control a las 4 horas, pero no difirió a las 24 y 72 horas (tabla 2). La saturación arterial de oxígeno en el grupo experimental fue menor a las 4 horas de edad, pero no en los neonatos de mayor edad. No hubo diferencia entre los grupos respecto a la frecuencia cardíaca y la  $\text{PaCO}_2$  a cualquier edad.

Seis neonatos del grupo experimental y 12 del grupo de control necesitaron ventilación mecánica. El índice de oxigenación no difirió entre los dos grupos ( $13,63 \pm 7,68$  frente a  $16,0 \pm 15,24$ ).

## DATOS NIRS

Quince neonatos del grupo experimental y 24 del grupo de control fueron estudiados a las 4 horas de edad. A causa de los artefactos por movimiento o la inestabilidad clínica del niño no se pudo realizar, o hubo que excluir, una medición a las 24 horas de edad (grupo de control) y 3 mediciones a las 72 horas de edad (1 en el grupo experimental, 2 en el grupo de control). A la edad de 36 semanas se realizaron 12 mediciones en el grupo experimental y 18 en el grupo de control (3 muertes en el grupo de control, o traslado a otras unidades neonatales en los demás recién nacidos).

La tabla 2 ofrece los valores de HHb,  $\text{O}_2\text{Hb}$ , VSC y  $\text{S}_{\text{O}_2}$ . La  $\text{S}_{\text{O}_2}$  fue mayor en el grupo experimental a las 4 y 24 horas de edad, pero no a las 72 horas (tabla 3). Se observó una tendencia a mayores valores de  $\text{O}_2\text{Hb}$  a las 4 horas de edad ( $80,09 \pm 34,91 \mu\text{mol/l}$  frente a  $67,66 \pm 29,32 \mu\text{mol/l}$  [ $p = 0,08$ ]), mientras que no hubo diferencias entre los dos grupos en los neonatos de mayor edad. El VSC y la HHb no difirieron entre los dos grupos en ningún grupo de edad (tabla 3).

## DISCUSIÓN

El procedimiento de pinzado tardío originó un mayor hematocrito. Al ser mayor la concentración del portador de oxígeno, la extracción de oxígeno es menor, lo que desemboca en una  $\text{S}_{\text{O}_2}$  significativamente mayor en el grupo experimental.

El pinzado tardío del cordón umbilical permite una TPF y mejora el suministro de oxígeno a los tejidos al aumentar el volumen sanguíneo sistémico<sup>1</sup>. Se defiende que el aumento de la volemia facilita la adaptación pulmonar<sup>5</sup> y disminuye las intervenciones médicas, especialmente la ventilación mecánica.

La TPF no aumenta la volemia total en los neonatos pretérminos nacidos por cesárea<sup>3</sup>. En nuestro grupo experimental, aumentó el hematocrito y la TAM en comparación con el grupo de control, lo que sugiere un mejor suministro sistémico de oxígeno al tejido. Es bien conocido que la frecuencia cardíaca y la tensión arterial muestran mala correlación con la volemia, y que el hematocrito no equivale exactamente a la idoneidad de la capacidad de transporte de oxígeno. Sin embargo, nuestros resultados demuestran que el pinzado tardío del cordón ejerce un efecto sobre el suministro sistémico de oxígeno a los tejidos.

TABLA 2. Datos clínicos durante la exploración

	4 h				24 h				72 h				36 semanas EG			
	Grupo experimental n = 15		Control n = 24		Grupo experimental n = 15		Control n = 23		Grupo experimental n = 14		Control n = 21		Grupo experimental n = 12		Control n = 18	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
FC (lpm)	140,28	17,12	144,54	13,73	138,85	16,98	140,13	11,56	147,74	14,93	149,90	12,87	146,84	11,88	153,06	8,17
SaO <sub>2</sub> (%)	91,81	3,10	94,08	3,17	93,48	2,64	93,63	2,83	92,50	3,30	94,36	3,82	93,57	4,34	94,13	4,83
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5,38	1,98	5,67	1,31	5,19	1,28	5,59	0,98	5,99	1,39	5,76	1,01	5,59	1,39	5,76	1,01
TAM (mmHg)	38,90*	9,34	33,56	6,53	44,20	10,89	44,50	6,63	49,69	9,65	44,48	7,79	50,59	10,81	50,59	5,79
Hto (%)	55,56*	8,42	50,20	7,73	55,93*	7,19	49,74	8,34	55,17*	7,56	48,14	7,24	31,92	7,77	31,70	7,26

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; FC: frecuencia cardíaca; Hto: hematocrito; lpm: latidos por minuto; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de dióxido de carbono; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; TAM: tensión arterial media.

\*Significativamente distinto comparado con el grupo de control ( $p < 0,05$ ), test U de Mann-Whitney.

TABLA 3. Resultados NIRS

	4 h				24 h				72 h				36 semanas EG			
	Grupo experimental n = 15		Control n = 24		Grupo experimental n = 15		Control n = 23		Grupo experimental n = 14		Control n = 21		Grupo experimental n = 12		Control n = 18	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
HHb (µM)	33,07	14,82	36,79	10,61	34,64	11,78	37,40	12,57	31,24	13,93	35,34	21,75	36,79	10,42	41,34	10,28
O <sub>2</sub> Hb (µM)	80,09	34,91	67,66	29,32	87,17	26,94	82,16	38,23	76,07	39,43	87,57	37,55	60,32	17,36	69,14	31,26
tHb (µM)	113,15	48,25	103,60	37,36	122,07	37,09	119,03	48,60	109,54	48,57	129,98	52,50	97,12	26,66	110,49	41,11
VSC (ml/100 g)	5,44	2,30	5,55	2,05	5,57	1,33	6,44	2,60	5,24	2,96	7,04	2,79	9,09	2,30	9,30	2,05
S <sub>t</sub> O <sub>2</sub> (%)	69,81*	1,53	63,37	1,46	71,36*	1,34	67,07	1,26	67,72	2,44	66,63	2,74	61,65	2,06	60,83	2,74

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; HHb: desoxihemoglobina; O<sub>2</sub>Hb: oxihemoglobina; tHb: hemoglobina total; VSC: volumen sanguíneo cerebral; StO<sub>2</sub>: saturación tisular regional de oxígeno.

\*Significativamente distinto comparado con el grupo de control ( $p < 0,05$ ), test U de Mann-Whitney.

La optimización de la perfusión tisular mediante la TPF también debería influir sobre la perfusión cerebral<sup>7</sup> y posiblemente disminuir el riesgo de lesión cerebral hipoxicoisquémica en estos neonatos<sup>2</sup>. Medimos las concentraciones absolutas cerebrales de hemoglobina mediante NIRS y calculamos una S<sub>t</sub>O<sub>2</sub> que refleja la oxigenación tisular del cerebro<sup>10,11</sup>. Nuestros resultados muestran una mayor S<sub>t</sub>O<sub>2</sub> en los neonatos tras el pinzado tardío del cordón umbilical. Los datos de estudios que utilizaron NIRS tras una transfusión de hemáties en neonatos pretérmino de mayor edad apoyan estos resultados<sup>14,15</sup>. La transfusión de hemáties a pretérminos anémicos resulta en un aumento de O<sub>2</sub>Hb, HHb y la S<sub>t</sub>O<sub>2</sub> calculada. Las principales diferencias entre nuestro estudio y el anteriormente mencionado consisten en que, en el segundo estudio, se transfundieron hemáties adultos a los neonatos anémicos, mientras que en el nuestro la transfusión se realizó con hemáties propios que contenían hemoglobina fetal.

La mayor S<sub>t</sub>O<sub>2</sub> demuestra claramente una mayor oxigenación tisular cerebral en el grupo experimental. Aunque los valores absolutos de S<sub>t</sub>O<sub>2</sub> no concordasen por completo con los valores in vivo de la oxigenación tisular, la diferencia entre los dos grupos muestra una mayor reserva de oxigenación cerebral en el grupo experimental. Esta reserva puede disminuir el riesgo de episodios hipoxicoisquémicos en el cerebro.

La mayoría de los autores sugiere la realización de la TPF para disminuir la necesidad de transfusión de concentrado de hemáties. Sin embargo, nuestros datos indican que puede ser beneficiosa para disminuir el riesgo de alteración de la oxigenación cerebral. La oxigenación cerebral inadecuada es un importante factor en el desa-

rollo de la lesión cerebral neonatal. En el neonato pretérmino, puede desempeñar un papel en el desarrollo de la hemorragia intracraneal y de leucomalacia periventricular<sup>8</sup>. Nuestro estudio demuestra un aumento de la oxigenación tisular en el cerebro neonatal tras el pinzado tardío del cordón. No sabemos si este efecto ejerce un impacto real sobre el desarrollo de la lesión cerebral neonatal o sobre el resultado neurológico de estos neonatos. Pero disminuir el riesgo de una oxigenación tisular inadecuada mediante una técnica sencilla, como el retraso del pinzado del cordón, sería muy ventajoso.

Como la aleatorización de nuestro estudio fue realizada por un coordinador central del estudio para un gran ensayo multicéntrico aleatorizado y el resultado principal del estudio no era la oxigenación cerebral, el grupo experimental y el de control no tuvieron el mismo tamaño. No difirieron en sus datos clínicos, como el peso al nacimiento, la edad gestacional, el perímetro craneal o las puntuaciones de Apgar. Por lo tanto, el pequeño tamaño del estudio y su desigual distribución no deberían afectar los resultados respecto a la oxigenación cerebral. Sin embargo, constituye una limitación de nuestro ensayo. Es deseable la confirmación de los resultados en un ensayo multicéntrico de mayor tamaño.

Concluimos que el retraso del pinzado del cordón aumenta la oxigenación cerebral durante las primeras 24 horas de vida.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wardrop CA, Holland BM, Jacobs S, Jones JG. Optimization of the blood for oxygen transport and tissue perfusion in critical care. Postgrad Med J. 1992;68(suppl 2):2-6.

**Baenziger O et al. Influencia de la cronología del pinzado del cordón sobre la oxigenación cerebral posnatal en los neonatos pretérmino: ensayo controlado de diseño aleatorio**

2. Wardrop CA, Holland BM. The roles and vital importance of placental blood to the newborn infant. *J Perinat Med.* 1995;23:139-43.
3. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics.* 2006; 117:93-8.
4. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006;117:1235-42.
5. Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, et al. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000;159: 775-7.
6. Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM, Jones JG, Turner TL, Wardrop CA. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomised trial. *BMJ.* 1993;306:172-5.
7. Nelle M, Hocker C. Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;71:F45-8.
8. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. En: Volpe J, ed. *Neurology of the Newborn.* 3.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, PA: WB Saunders; 1995. p. 279-313.
9. Okada E, Delpy DT. The effect of overlying tissue on NIR light propagation in neonatal brain. *Adv Opt Imaging Photon Migr.* 1996;338-43.
10. Wolf M, Evans P, Bucher HU, et al. The measurement of absolute cerebral haemoglobin concentration in adults and neonates. *Adv Exp Med Biol.* 1997;428:219-27
11. Wolf M, Baenziger O, Keel M, Dietz V, von Siebenthal K, Bucher HU. Testing near infrared spectrophotometry using a liquid neonatal head phantom. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng.* 1998;26:1887-92.
12. Wolf M, Von Siebenthal K, Keel M, Dietz V, Bucher HU, Baenziger O. Tissue oxygen saturation measured by near infrared spectrophotometry correlates to arterial oxygen saturation during induced oxygenation changes in neonates. *Physiol Meas.* 2000;21:481-91.
13. Wolf M, Von Siebenthal K, Keel M, Dietz V, Baenziger O, Bucher HU. Comparison of three methods to measure absolute cerebral hemoglobin concentration in neonates by near infrared spectrophotometry. *J Biomed Opt.* 2002;7:221-7.
14. Poets CF, Pauls U. Effects of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1997;156:311-6.
15. Liem KD. The effect of blood transfusion and haemodilution on cerebral oxygenation and haemodynamics in newborn infants investigated by near infrared spectrophotometry. *Eur J Pediatr.* 1997;156:305-10.