

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLÓGIA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
Programa de Doctorado en Medicina**



INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL EN LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO

TESIS DOCTORAL presentada por:
PASQUAL GREGORI ROIG

Y dirigida por:

Dr. Emilio Monteagudo Montesinos
Dr. Rafael Fernández-Delgado Cerdá
Dra. María Angélica Fajardo

Tutora:

Dra. Julia Colomer Revuelta

Valencia, España. Julio, 2022

Dr. Emilio Monteagudo Montesinos, Doctor en Pediatría por la Universitat de València,

Prof. Dr. Rafael Fernández-Delgado Cerdá, Doctor y Profesor Titular de Pediatría por la Universitat de València,

Prof. Dra. María Angélica Fajardo, Doctora y Profesora Titular del Dpto. de Bioquímica de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, de Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina,

Prof. Dra. Julia Colomer Revuelta, Doctora y Profesora Titular de Pediatría por la Universitat de València,

CERTIFICAN:

Que D. Pasqual Gregori Roig, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de València y Máster Internacional en Enfermedades Tropicales Parasitarias por la misma Universidad, ha realizado bajo su dirección o tutela para la obtención del título de Doctor la presente Tesis Doctoral titulada:

INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL EN LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Valencia en el mes de junio del año 2022.

Dr. Emilio Monteagudo Dr. Rafael Fernández-Delgado Dra. M^a Angelica Fajardo

Dra. Julia Colomer Revuelta

Oriol Vall, que se ocupa de los recién nacidos
en un hospital de Barcelona,
dice que el primer gesto humano es el abrazo.
Después de salir al mundo, al principio de sus días,
los bebés manotean, como buscando a alguien.
Otros médicos, que se ocupan de los ya vividos,
dicen que los viejos, al fin de sus días,
mueren queriendo alzar los brazos.
Y así es la cosa.
Por muchas vueltas que le demos al asunto,
y por muchas palabras que le pongamos,
así es la cosa.
A eso, así de simple, se reduce todo:
entre dos aleteos, sin más explicación,
transcurre el viaje.

E. Galeano

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado a la vida. A la vida y a todo aquello que hace de este insignificante instante en el tiempo, algo hermosamente único.

A Paula, mi amor, por ser mi compañera en este viaje y en este tiempo. A tu inmenso amor. A tus enseñanzas de cada día, a pesar de mis cortas entendederas

A nuestros hijos, Bautista, Marcos y Martin, que van creciendo hermosos y son nuestro más preciado legado

A mi padres, Jesús y Leo

a mis padres de la vida, Lolo y Beba

A mis padrinos, Enrique y Loli

A mis hermanos Javier, Rosa y María Jesús

a mis hermanos de la vida, Blas Javier, Gabriel, José Antonio, Mercedes, Virginia, Cocó, Rubén, Héctor, Cintia, Silvia, Claudia, Fabián, Gachi, Mila, Pilar, Jorge, Migue, Maite, Mari Feli, Lois, Lucia, Xavi, Nati, Toni, Salu e Isa

A mis abuelos Modesto, Leocadia, Pascual y Concha

a nuestra familia a ambos lados de un océano. A Gabi, Malena y Mateo

A este increíble Planeta Tierra

a la amistad, las letras, la risa, los abrazos, el amor, los relatos, la pasión, los sueños... a aquello que no se ve

A la música de Enrique Villarreal, La Vela Puerca, Ciro, La Bersuit, Divididos, La mancha de Rolando, La Beriso, León Gieco, Iván Noble, Arjona, El cuarteto de nos, Calle 13, Vicente Amigo, Genesis, ACDC, RHCP, Mozart...

a la magia y el tesón de Santi Cazorla, Miguel Indurain, Fermín Cacho y Rafael Nadal

A los que la vida no les sonríe y la siguen peleando cada día

a lo que est a incomprensiblemente roto

A la estupidez humana, a modo de sortilegio, de la que demasiadas veces
somos adalides

Gracias a:

-El equipo de matronas/es y auxiliares de partos, por su contribución en la parte inicial del estudio, quizás la más complicada, sin importar el momento del día o la noche

-El equipo de enfermería y auxiliares de pediatria y neonatología, por su enorme contribución en las siguientes fases del estudio y por su inmensa paciencia durante este periodo

-Manolo Fillol y sus obstetras, por su implicación en este estudio

-Julio Bonet y sus pediatras. Mila Ardid, Pilar Benito y Ana Nevot nos ayudaron en las guardias y nos aliviaron en los meses de verano. Gracias por el aguante en estos meses a Pilar, Mila, Ana, Cristina, María N, María P, Balma, Sarabel, Sandra, Oriana, Carolina, Paco y Jorge. Es una suerte poder compartir con este equipazo de pediatras cada día

-Silvia Pesudo y el equipo del Laboratorio, por el apoyo y procesamiento sin horario de las muestras

-Chelo Suay, por permitir que durante su gestión como Gerente se desarrollara este proyecto

-Estibaliz López y Vanesa Ródenas, de la Fundación Fisabio, por su asesoramiento ético-legal

- Miriam Prades, Carla Garí y Outcomes'10, por hacernos comprensible el análisis estadístico del estudio, siempre complicado para nosotros
- Paula Sánchez Thevenet, por ser parte imprescindible de este proyecto
- Las madres y padres que, de forma altruista, aceptaron formar parte del estudio y nos confiaron su bien más preciado: sus recién nacidos
- A los que, de algún modo, en algún momento, colaboraron en este proyecto

Espero que el resultado quede a la altura del gesto y la entrega de cada uno de vosotros

Un agradecimiento a la Fundación del Colegio de Médicos de Castellón y a la Fundación Dávalos-Fletcher de Castellón por creer en nosotros. Su contribución en la promoción de la investigación en el ámbito de la Salud en nuestra provincia merece nuestro reconocimiento

Este trabajo no hubiera sido posible sin el aporte de Emilio Monteagudo, Rafael Fernández-Delgado, y María Angelica Fajardo, mis directores, a los que se unió Julia Colomer. Fue un verdadero lujo contar con vosotros. Gracias por permitirme robaros parte de vuestro tiempo y sabiduría que quedaron acomodados entre las páginas de esta tesis

ÍNDICE

ÍNDICE	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	18
ÍNDICE DE TABLAS.....	19
ÍNDICE DE CUADRO.....	21
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	22
1 INTRODUCCIÓN.....	28
1.1 EL HIERRO	31
1.1.1 Conceptos en relación con la deficiencia de hierro.	35
1.1.2 Metabolismo del hierro: aspectos de interés clínico	36
1.1.2.1 Contenido y distribución del hierro corporal	36
1.1.2.2 Factores determinantes y mecanismo de absorción del hierro en el enterocito	38
1.1.3 Manifestaciones clínicas del déficit de hierro.....	41
1.1.4 Diagnóstico del déficit de hierro.....	43
1.1.4.1 Documentación analítica	43
1.1.4.2 Tratamiento del déficit de hierro.....	46
1.1.4.3 Prevención del déficit de hierro a nivel mundial	46
1.2 ANEMIA NEONATAL.....	48
1.2.1 Etiología de la anemia neonatal.....	48
1.2.2 Clínica de la anemia neonatal.....	49
1.2.3 Diagnóstico de la anemia neonatal.....	50

1.2.4 Tratamiento de la anemia neonatal.....	50
1.2.5 Prevención de la anemia neonatal.....	51
1.3 POLICITEMIA NEONATAL	53
1.3.1 Policitemia e hiperviscosidad.....	53
1.3.2 Etiología de la policitemia neonatal.....	54
1.3.3 Manifestaciones clínicas y fisiopatología	55
1.3.4 Diagnóstico de la policitemia neonatal.....	57
1.3.5 Tratamiento de la policitemia neonatal.....	58
1.4 ICTERICIA NEONATAL.....	61
1.4.1 Fisiología del metabolismo de la bilirrubina	61
1.4.2 Etiología de la ictericia neonatal.....	62
1.4.2.1 Aumento de la bilirrubina indirecta	63
1.4.2.2 Aumento de la bilirrubina directa: colestasis.....	64
1.4.3 Diagnóstico de la ictericia neonatal	64
1.4.4 Tratamiento de la ictericia neonatal.....	64
1.4.4.1 Vigilancia de pacientes de riesgo	65
1.4.4.2 Medidas terapéuticas	65
1.4.4.2.1 Fototerapia	65
1.4.4.2.1 Exanguinotransfusión	67
1.5 LA FERRITINA	68
1.6 LA PLACENTA	72

1.6.1 Funciones de la placenta	74
1.6.2 Transporte materno fetal de hierro.....	74
1.7 EL PINZAMIENTO DEL CORDÓN UMBILICAL.....	78
1.7.1 Manejo activo del alumbramiento	78
1.7.2 Pinzamiento tardío del cordón umbilical para reducir la anemia en lactantes	79
1.7.3 Instauración del pinzamiento precoz del cordón.....	82
1.7.4 Aspectos fisiológicos del pinzamiento del cordón	83
1.7.4.1 Transfusión placentaria	83
1.7.4.2 Aporte de hierro con la trasfusión placentaria	86
1.7.4.3 Primera respiración al nacer y el momento en que se pinza el cordón umbilical.....	86
1.7.4.4 Células madre y la transfusión placentaria	87
1.7.4.5 Anemia connatal y a las 48 horas de vida	88
1.7.4.6 Estrés oxidativo	88
1.7.4.7 Contraindicaciones del pinzamiento demorado	88
1.8 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	90
2 HIPÓTESIS.....	92
3 OBJETIVOS.....	94
3.1 OBJETIVO GENERAL	95
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	95

4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
4. MATERIAL Y METODOS.....	98
4.1 Elección del diseño	98
4.1.1 Cálculo del tamaño muestral	99
4.1.2 Aleatorización de los participantes.....	99
4.1.3 Cegamiento y enmascaramiento	100
4.1.4 Aplicación de normas éticas y legales.....	100
4.1.5 Consentimiento informado.....	101
4.2 La población de estudio.....	102
4.2.1 Población diana	102
4.2.2 Población de estudio	103
4.2.2.1 Criterios de inclusión o elegibilidad	103
4.2.2.2 Criterios de exclusión	103
4.2.3 Captación de la población de estudio	104
4.2.4 Consideraciones sobre la fecha de inicio del estudio	105
4.2.5 Estrategia para no perder participantes durante el estudio	106
4.3 Las variables de la investigación	106
4.3.1 Variables cuantitativas.....	106
4.3.2 Variables cualitativas	108
4.4.1 Equipos del laboratorio de hematología.....	109
4.4.2 Equipos del laboratorio de bioquímica	110

4.4.3 Equipos de la sala de partos y neonatología.....	110
4.4.4 Tubos recogida muestras sangre	111
4.5.1 Etapa perinatal	112
4.5.2 Etapa final del periodo neonatal.....	113
4.7 Análisis estadístico.....	115
4.7.1 Comparación de variables cuantitativas	115
4.7.2 Comparación de variables cualitativas	116
4.7.3 Regresión múltiple.....	117
5 RESULTADOS	118
5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	119
5.1.1 De la población diana a la población de estudio.....	119
5.1.2 Periodo de reclutamiento y seguimiento.....	120
5.1.3 Consideraciones sobre el tamaño muestral.....	120
5.1.4 Características maternas, antecedentes obstétricos, parto y postparto.....	121
5.1.5 Características del recién nacido y periodo perinatal inmediato... ..	122
5.2 RESULTADOS POR OBJETIVOS.....	124
5.2.1 Determinar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en las madres próximos al parto y alta de la maternidad, en cada uno de los dos grupos.....	124

5.2.2 Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en el neonato en sangre de cordón umbilical, a las 6 horas y al alta de la maternidad – 48 horas de vida -, en cada uno de los dos grupos.....	126
5.2.2.1 Valores en el cordón umbilical.....	126
5.2.2.2 Valores hematológicos a las 6 horas.....	130
5.2.2.3 Valores hematológicos a las 48 horas.....	132
5.2.3 Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- al final periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos	135
5.2.4 Identificar y relacionar situaciones de ferropenia y/o anemia a las 48 horas de vida y al final del periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos.....	139
5.2.4.1 Situaciones de ferropenia y/o anemia a las 48 horas	140
5.2.4.2 Situaciones de ferropenia y/o anemia al final del periodo neonatal	140
5.2.5 Identificar y relacionar situaciones de policitemia, ictericia neonatal patológica o distrés respiratorio en las primeras 48 horas de vida, en cada grupo	141
5.2.6 Identificar que variables se asocian con el aumento de los niveles de hierro en el compartimento de depósito, en el recién nacido y al final del periodo neonatal	142

5.2.6.1 Variables en el recién nacido	143
5.2.6.2 Variables al final del periodo neonatal	143
5.2.7 Valorar la ingesta de hierro en el periodo neonatal. Alimentación - lactancia materna exclusiva, mixta o fórmula adaptada-, en cada grupo.....	144
5.2.8 Realizar seguimiento de los recién nacidos de gestaciones con anemia materna grave (Hb <10 g/dl), diabetes gestacional y madres fumadoras	145
6 DISCUSIÓN	151
6. DISCUSION	152
6.1 El pinzamiento del cordón umbilical.....	153
6.2 Las complicaciones neonatales.....	167
6.3 En busca del momento óptimo para el pinzamiento del cordón umbilical	171
6.4 Valoración de la literatura científica en relación con el tiempo de pinzamiento del cordón umbilical	173
6.5 Fortalezas y limitaciones del estudio	174
6.5 Aplicabilidad del conocimiento e investigaciones futuras	176
7 CONCLUSIONES	179
8 BIBLIOGRAFÍA.....	183
9 ANEXOS	208
9.1 ANEXO I.....	209

INFORME CEIC	209
9.2 ANEXO II.....	210
CONSENTIMIENTO INFORMADO	210
9.3 ANEXO III:.....	215
CONSENTIMIENTO INFORMADO TRADUCIDO AL ÁRABE.....	215
9.4 ANEXO IV	216
CONTROLES DE CALIDAD EXTERNOS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA Y DE ANÁLISIS CLÍNICOS.....	216
9.5 ANEXO V	225
COMUNICACIONES A CONGRESOS, PONENCIAS Y PUBLICACIONES	225
9.5.1 Comunicaciones a congresos y ponencias	225
9.5.2 Publicaciones.....	226
9.6 ANEXO VI	227
BECAS	227

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estimación global de prevalencia de anemia en lactantes y niños de 6-59 meses en 2011	32
Figura 1.2. Metabolismo del hierro en el enterocito	40
Figura 1.3. Ciclo de la degradación del grupo hemo	62
Figura 1.4. Nomograma para tratamiento con fototerapia en recién nacidos >35 semanas	66
Figura 1.5. Estructura de la ferritina	68
Figura 1.6.1. Capas celulares que conforman la placenta	73
Figura 1.6.2. Modelo de transporte de hierro materno-fetal	77
Figura 1.7.1. Condicionantes a nivel mundial de la práctica del pinzamiento tardío del cordón umbilical	81
Figura 1.7.2. Cambios de peso que ocurren durante los 5 primeros minutos después del nacimiento cuando no se ha pinzado el cordón umbilical y se ha permitido la transfusión placentaria	84
Figura 1.7.3. Importancia de la gravedad y la posición del RN en la velocidad de la transfusión placentaria	85
Figura 1.7.4. Distribución de la sangre entre el RN situado a nivel del introito y la placenta, dependiendo del tiempo de ligadura del cordón después del nacimiento	85
Figura 4.1. Ocultación de la secuencia de aleatorización	100
Figura 4.2. Equipos de laboratorio	111
Figura 4.3. Esquema para la comparación de variables cuantitativas entre grupos	116
Figura 5.1. Diagrama de flujo de la población de estudio	119

Figura 5.2.A. Valores de ferritina sérica en el cordón umbilical en cada grupo	126
Figura 5.2.B. Valores de la media de ferritina sérica en el cordón umbilical en intervalos de 30 s de ambos grupos -n=195-	129
Figura 5.3. Correlación entre el hematocrito capilar en vena umbilical y el hematocrito venoso a las 6 horas de vida en la población muestral -n:195-	132
Figura 5.4. Ferritina sérica neonatal a las 48 horas de vida en cada grupo	135
Figura 5.5. Ferritina sérica en el cordón a las 4 semanas de vida en cada grupo	138
Figura 5.6. Evolución comparativa de los valores de ferritina sérica en el periodo neonatal en cada grupo	139

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Variación de la ingesta y los requerimientos de hierro en distintas etapas de la vida	33
Tabla 1.3. Valores hematológicos de referencia por edades	45
Tabla 4.1. Identificación, dimensiones e indicadores de las principales variables	109
Tabla 5.1.A. Características maternas y antecedentes obstétricos en ambos grupos	121
Tabla 5.1.B. Características parto y postparto en ambos grupos	122
Tabla 5.2. Características antropométricas del RN y periodo perinatal inmediato en ambos grupos	123
Tabla 5.3. Valores hematológicos y de ferritina maternos en el parto y al alta de la maternidad para en ambos grupos	125

Tabla 5.4.A. Valores de ferritina en la vena del cordón umbilical en ambos grupos	125
Tabla 5.4.B. Valores capilares de hematocrito, estado ácido-base y gases en vena umbilical en ambos grupos	128
Tabla 5.5. Valores hematológicos en los RN a las 6 h y valores hematológicos, de bilirrubina y ferritina a las 48 h en ambos grupos	131
Tabla 5.6. Anemia neonatal y policitemia a las 6 horas de vida en cada grupo	130
Tabla 5.7. Valores de bilirrubina transcutánea en los primeros días de vida en ambos grupos	134
Tabla 5.8. Valores hematológicos, metabolismo del hierro, bilirrubina y PCR en sangre venosa al mes de vida en ambos grupos	136
Tabla 5.9. Incremento de la ferritina a las 4 semanas en cada grupo	137
Tabla 5.10. Anemia neonatal a las 48 horas de vida en cada grupo	140
Tabla 5.11. Anemia neonatal a las 4 semanas de vida en cada grupo	141
Tabla 5.12. Frecuencia de aparición de policitemia, ictericia patológica y distrés respiratorio en las primeras 48 horas de vida en cada grupo	142
Tabla 5.13. Regresión múltiple entre las variables independientes y el valor de la ferritina del cordón umbilical	143
Tabla 5.14. Regresión múltiple entre las variables independientes y el valor de la ferritina al final del periodo neonatal	144
Tabla 5.15. Edad y valores antropométricos al final del periodo neonatal en ambos grupos	146
Tabla 5.16. Tipo de alimentación al final del periodo neonatal en cada grupo	144
Tabla 5.17. Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres con anemia grave en 3T, en ambos grupos	147

Tabla 5.18 Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres con diabetes gestacional en ambos grupos148

Tabla 5.19 Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres fumadoras en ambos grupos149

ÍNDICE DE CUADRO

Cuadro 1.1 Manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro ..42

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

INSTITUCIONES

AAP: American Academy of Pediatrics

CDC: Center of Disease Control

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials

FAO: Food and Agriculture Organization

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations

INE: Instituto Nacional de Estadística

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

NICE: the National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis

SEQC: Sociedad Española de Química Clínica

WHO: World Health Organization

ABREVIATURAS

2T: segundo trimestre

3T: tercer trimestre

Bb: bilirrubina

CD: Coombs directo

CFHT: capacidad de fijación total del hierro

CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media

CHr: concentración de hemoglobina reticulocitaria

CTB: células de citotrofoblasto;

DcytB: citocromo B duodenal

DE: desvío estándar

DMT1: Divalent Metal Transporter 1

DMT1: transportador de metales divalentes

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECN: enterocolitis necrosante

EDTA K2: anticoagulante dipotásico

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

ETP: exanguinotransfusión parcial

FIC: Fichero de Investigación Clínica

FT: fototerapia

GPC: Guía de Práctica Clínica

Hb: hemoglobina

HCM: hemoglobina corpuscular media

HPP: hemorragia postparto

HTA: hipertensión arterial

Htc: hematocrito

IC: intervalo de confianza

IgA: Inmunoglobulina A

IMC: Índice de masa corporal

IST: índice de saturación de transferrina

LED: diodo emisor de luz

LPS: lipopolisacáridos

Max: máximo

Min: mínimo

OSA: ocultación de la secuencia de aleatorización

P25: percentil 25

P50: percentil 50

P75: percentil 75

PCC1: Punto Crítico de Control tipo 1

PCC2: Punto Crítico de Control tipo 2

PCR: proteína C reactiva

PD: pinzamiento demorado del cordón umbilical

PEL: protoporfirina eritrocitaria libre

pO₂: presión arterial de oxígeno

PP: pinzamiento precoz del cordón umbilical

rhEPO: eritropoyetina humana recombinante

RN: recién nacido

RNPT: recién nacido pretérmino

RNT: recién nacido a término

RR: riesgo relativo

RsTf: receptor sérico de la transferrina

STB: células de sincitiotrofoblasto

TfR1: receptor 1 de la transferrina

TIBC: Capacidad total de transporte del hierro

TNFR2: receptor del factor de necrosis tumoral

VCM: volumen corpuscular medio

VIH: virus inmunodeficiencia humana

vs: versus

UNIDADES Y SÍMBOLOS

cm: centímetros

cm²: centímetros cuadrados

CO: monóxido de carbono

CO₂: dióxido de carbono

dl: decilitro

Fe: hierro

Fe⁺²: hierro divalente

Fe⁺³: hierro trivalente

fg: fentogramo

fl: fentilitro

g: gramo

h: hora

kg: kilogramo

L=l: litro

mg: miligramo

min: minuto

ml: mililitro

mm³: milímetros cúbicos

n=N: tamaño muestral

ng: nanogramo

nm: nanómetro

núm.: número

O₂: oxígeno

p: significancia estadística

pg: picogramo

r: coeficiente de regresión

RR: riesgo relativo

s: segundo

UI: Unidades internacionales

α : alfa

β : beta

μg : microgramo

μW : microvatio

1 INTRODUCCIÓN

100 YEARS ON, and STILL NO ANSWER. Con este título tan sugerente, comenzaba un editorial en *Pediatrics* (AGSP, 1975), donde se exponía como en relación con un determinado tema, preguntas planteadas en el pasado quedaban durante un largo tiempo sin respuesta, y como ideas nuevas y originales podían haber estado latentes durante muchos años. Hacía referencia a la pregunta planteada por el médico francés Pierre Budín, considerado el padre de la neonatología, un siglo antes: *¿en qué momento se debe practicar la ligadura del cordón umbilical?* (Budín, 1875). Este estuvo precedido casi 75 años por Erasmus Darwin, quien en 1801 ya describió la importancia de mantener la transfusión placentaria en el recién nacido: *“otra cosa muy perjudicial para el niño es ligar y cortar el cordón umbilical demasiado pronto, se debe siempre esperar, no solo que tenga respiraciones repetidas, sino hasta que cesen las pulsaciones del cordón. De otra manera se perjudica al recién nacido que es muy débil, ya que una parte de la sangre que queda en la placenta debería haberle correspondido a él”* (Darwin, 1801). Incluso es dudoso que Darwin fuera el primero en hacerse la pregunta ya que, desde mediados del siglo XVIII, el momento de la ligadura del cordón umbilical fue un tema de controversias, en un contexto histórico donde la hemorragia postparto era una importante causa de mortalidad materna.

En la mitad del siglo XX, el pinzamiento inmediato del cordón fue la práctica generalizada en países occidentales asociada a una mayor institucionalización de los partos. Varios artículos con escasos pacientes y sin ningún sustento de evidencia científica publicados en las décadas de 1960 y 1970, apoyaron firmemente el pinzamiento inmediato del cordón,

por las consecuencias negativas que un pinzamiento tardío tenía sobre el recién nacido al aumentar la policitemia e ictericia (Ceriani-Cernadas, 2017).

Nada había cambiado. O, ¿sí? Como ocurre en la ciencia, en este mismo periodo un número considerable de investigaciones, muchas desarrolladas en el Instituto Karolinska de Estocolmo, abordaron de nuevo el tema de si un recién nacido era capaz de compensar el exceso o la privación de sangre -según el punto de vista de cada corriente-. Estas nuevas evidencias justificaron todo un editorial de *Pediatrics*, que finalizó con la idea de que, tal vez fuera posible responder con cierto grado de seguridad en el siglo XXI a la pregunta de Budin, en el 200 aniversario de la publicación de Darwin (AGSP, 1975).

Y fue así, en parte. Hubo que esperar entre 10 y 20 años más a que se publicaran estudios bien diseñados que permitieran disminuir las controversias en relación con el pinzamiento del cordón umbilical, con evidencias suficientemente sólidas como para confirmar los innegables beneficios del pinzamiento demorado en recién nacidos a término (Ceriani-Cernadas, 2017), pretérminos y la ausencia de complicaciones neonatales y maternas. Ningún estudio con un diseño metodológico adecuado encontramos en nuestro entorno.

El presente trabajo se desarrolló íntegramente en la maternidad, servicio de neonatología y laboratorio de nuestro Hospital Universitario de La Plana de Vila-Real (Castellón, España), y es nuestra modesta aportación en respuesta a la pregunta, que hace más de 140 años, nos hizo Pierre Budin.

1.1 EL HIERRO

El hierro es el metal más abundante en el universo, y el cuarto elemento en frecuencia en la corteza terrestre. Se encuentra naturalmente en el suelo, formando parte de diversos minerales, en el agua y en muchos alimentos (Dallman, 1990).

La carencia de hierro es el déficit nutricional más frecuente a nivel mundial y constituye un importante problema de salud pública, principalmente en los países más desfavorecidos. Afecta hasta un 42% de la población mundial con dos picos de prevalencia, el primero entre el primer y tercer año de vida, y el segundo durante la adolescencia. En países desarrollados como el nuestro o Estados Unidos, aproximadamente un 15% de los lactantes menores de dos años tienen ferropenia y la prevalencia de la anemia por déficit de hierro en estas edades se estima del 3% (Powers y Buchanan, 2019). En los últimos años, el porcentaje global de niños pequeños con ferropenia se ha reducido discretamente, pero se ha descrito un incremento en grupos de población más desfavorecidos, como los inmigrantes o determinados grupos étnicos (Gupta *et al.*, 2017).

La causa más frecuente de anemia en el mundo es la deficiencia de hierro; su incidencia en países en vías de desarrollo es 2,5 veces mayor que en países desarrollados (WHO, 2001; WHO, 2020) (Figura 1.1), incluso la prevalencia varía en las distintas regiones dentro de un mismo país, alcanzando valores considerablemente mayores en las de peores condiciones socioeconómicas, como en el noreste argentino, donde la

prevalencia de anemia en menores de 2 años llega a casi 46% (Comité Nacional de Hematología de Argentina, 2017).

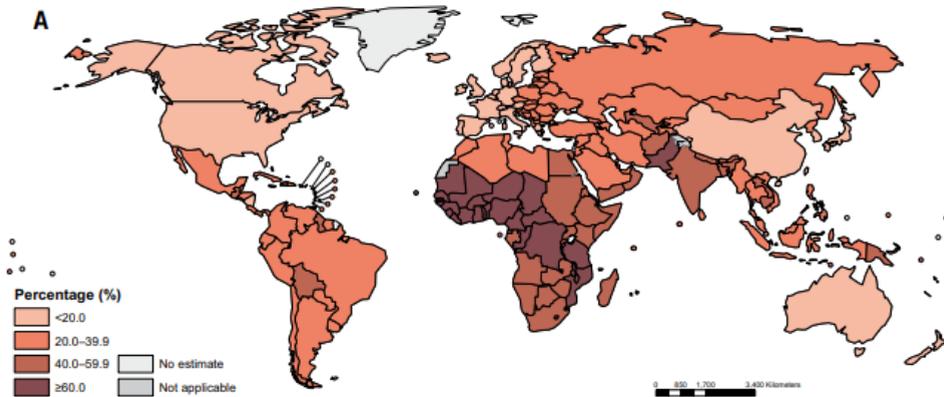


Figura 1.1. Estimación global de prevalencia de anemia en lactantes y niños de 6-59 meses en 2011. Fuente: Fernández-Plaza S, Viver S. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral* 2021; XXV (5): 222–232.

Las causas de ferropenia o anemia por déficit de hierro se pueden clasificar según el mecanismo de producción en tres grupos: aporte insuficiente, aumento de pérdidas, disminución de la absorción intestinal. En función de la edad, podemos encontrarnos con que algunos de estos mecanismos de producción son más frecuentes (Fernández-Plaza y Viver, 2021).

Hay períodos de la vida en que este balance es negativo (Tabla 1.1), por lo que el organismo debe recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. Durante estos, una dieta con insuficiente cantidad o baja biodisponibilidad de hierro agrava el riesgo de desarrollar deficiencia de hierro o anemia ferropénica. Estos períodos críticos son, fundamentalmente, tres (Donato *et al.*, 2005):

a. Primer año de vida: Los requerimientos por crecimiento son máximos, mientras que la ingesta es relativamente pobre.

b. Adolescencia: los requerimientos por crecimiento son elevados y la dieta puede no aportar hierro suficiente. En las adolescentes se agregan las pérdidas menstruales.

c. Embarazo: Los requerimientos son elevados, desde 1 mg/kg/día al comienzo a 6 mg/kg/ día en el tercer trimestre.

Tabla 1.1 Variación de la ingesta y los requerimientos de hierro en distintas etapas de la vida

Edad (años)	Requerimientos de hierro (mg/día)				Ingesta hierro* (mg/día)
	Pérdida	Crecimiento	Menstruación	Total	
1	0.25	0.80	-	1.05	6
3	0.33	0.30	-	0.63	9
13 (varón)	0.80	0.50	-	1.30	17
13 (mujer)	0.80	0.50	0.60	1.90	15
Adulto (varón)	1.00	-	-	1.00	18
Adulto (mujer)	1.00	-	0.60	1.60	16
Embarazada	1.00	0.50	-	1.50	15

*Se absorbe, aproximadamente, el 10%

Fuente: Comité Nacional de Hematología; Oncología y Medicina Transfusional; Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(4): s68-s82. Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.s68. PMID: 28737884.

El feto tiene afección por el hierro y lo va acumulando progresivamente, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, de forma que al nacimiento dispone de una reserva adecuada para los primeros meses de vida, el momento en que proporcionalmente se dispone de mayor cantidad de hierro (75 mg/kg). La influencia de la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el neonato está en discusión. La mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con

depósitos disminuidos de hierro (Colomer *et al.*, 1990; Rao y Georgieff, 2007; Kumar *et al.*, 2008; Powers y Buchanan, 2019).

El recién nacido normal de término tiene reservas adecuadas de hierro, suficientes para cubrir los requerimientos hasta los 4-6 meses de edad (Dallman *et al.*, 1980). Estas provienen, fundamentalmente, del aporte de hierro materno durante la vida intrauterina -transfusión materna- y, en menor medida, del originado por la destrucción de los eritrocitos por envejecimiento durante los primeros 3 meses de vida (Dallman *et al.*, 1993).

La prematuridad y el bajo peso al nacimiento asocian ferropenia con frecuencia, debido a la disminución de la transferencia materna de hierro placentaria durante el último trimestre y a las tasas de crecimiento aumentadas en estos recién nacidos (García *et al.*, 2019).

En los lactantes sanos alimentados al pecho, se considera suficiente una cantidad de 0,27 mg/día de hierro durante los primeros 6 meses de vida, teniendo en cuenta la alta biodisponibilidad del hierro en la leche materna y unas reservas férricas adecuadas al nacimiento. Con el crecimiento se requiere un aporte aproximado de 35-45 mg por cada kg ganado; de ahí que los periodos de máximo crecimiento sean los de mayor riesgo para sufrir ferropenia (Monteagudo y Ferrer, 2010).

A partir de los 4-6 meses de vida, el niño depende, en gran medida, de la ingesta dietética para mantener un balance adecuado de hierro (Dallman *et al.*, 1993; Andelman y Sered, 1966), por lo cual la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica en el lactante y en la primera infancia, generalmente, están determinadas por una dieta insuficiente o mal

balanceada. La introducción tardía de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad -carnes rojas y blancas- y/o la incorporación temprana de leche de vaca –antes de los 6 meses de edad– y/o las papillas a base de tubérculos o cereales no fortificados son causas frecuentes e importantes de anemia ferropénica (Fomon *et al.*, 1981, Comité Nacional de Hematología de Argentina, 2017). También es usual encontrar en niños mayores, exceso de ingesta de leche y/o carbohidratos. Este tipo de alimentación, aunque pobre en hierro y otros nutrientes que intervienen en su absorción y metabolismo, es, por lo general, adecuada en calorías, lo que da como resultado un niño con deficiencia de hierro o anemia ferropénica, pero con peso normal, u ocasionalmente, con sobrepeso para su edad, lo que infravalora su presencia (Comité Nacional de Hematología de Argentina, 2017).

Los factores determinantes de las reservas de hierro al nacimiento son: madurez gestacional, estado nutricional, estado férrico materno, pérdidas prenatales -transfusiones fetomaternas y feto fetales, metrorragias del tercer trimestre- y pérdidas perinatales -placenta previa, desprendimiento placentario, ligadura precoz de cordón y patología neonatal con las extracciones necesarias para su manejo- (Monteagudo y Ferrer, 2010).

1.1.1 Conceptos en relación con la deficiencia de hierro.

Las situaciones progresivas que se producen como consecuencia del déficit de hierro son: ferropenia latente, ferropenia sin anemia y, finalmente, anemia ferropénica.

Cuando hablamos de “ferropenia” hacemos referencia a la disminución del hierro corporal por debajo de los niveles necesarios para mantener una homeostasis normal. El descenso de la hemoglobina (Hb) es un indicador tardío del déficit de hierro, ya que se produce en fases avanzadas de la ferropenia, por lo que su uso no está recomendado. Por el contrario, la ferritina sérica es uno de los parámetros más usados, es muy específico, ya que refleja el estado de las reservas de hierro en el organismo y nos permite realizar un diagnóstico precoz de ferropenia (WHO, 2020; Oatley, 2018). Una ferritina en suero menor de 10-15 ng/ml posee una especificidad del 99% para el diagnóstico de ferropenia. En la población pediátrica, el punto de corte recomendado es de 15 µg/L (WHO, 2020; Baragaño, 2015); en los últimos años, algunos autores sugieren que, en niños entre 1 y 3 años, valores de 18 µg/L se correlacionan mejor con cifras de Hb clínicamente relevantes a estas edades (Abdullah, 2017).

Si el aporte de hierro sigue siendo insuficiente, lo que inicialmente constituye una “ferropenia latente”, evoluciona a fases más avanzadas con repercusión sobre la eritropoyesis, como la “ferropenia sin anemia” en la que se produce un descenso del contenido de hemoglobina en los reticulocitos y, finalmente, la “anemia ferropénica”, que representa la fase más tardía de la depleción de las reservas de hierro del organismo y se define como una reducción de la cifra de hemoglobina o del número de eritrocitos considerados normales para la edad o el sexo, por debajo del percentil 3, respecto de la media para edad y sexo (Fernández-Plaza y Viver, 2021).

1.1.2 Metabolismo del hierro: aspectos de interés clínico

1.1.2.1 Contenido y distribución del hierro corporal

El hierro es un nutriente esencial con un papel fisiológico muy importante en la vida. Interviene en el transporte de oxígeno, en la síntesis de ADN y en el transporte de electrones de la cadena respiratoria. Tanto su exceso como su defecto pueden causar alteraciones orgánicas muy importantes (Lieu et al., 2001).

El hierro es un nutriente fundamental para todos los organismos vivos, constituye el 0,005% del peso corporal en el ser humano, lo que se corresponde con 3 y 4 g en mujeres y hombres, respectivamente; y solo 300 mg en recién nacidos a término.

En la distribución de este hierro en el organismo el 75% se encuentra unido a proteínas del grupo hemo, principalmente la hemoglobina -aproximadamente 2,5 g del total-, pero también la mioglobina -400 mg-, encargadas del transporte de oxígeno. Solo un 3% del total del hierro forma parte de citocromos, peroxidasas y catalasas, implicadas en reacciones enzimáticas fundamentales para el funcionamiento celular. El hierro unido a transferrina plasmática -3 a 7 mg- constituye solo una parte del hierro unido a transferrina, ya que esta se encuentra también presente en los líquidos intersticiales (Powers y Buchanan, 2019).

La transferrina, es una proteína que cumple tres funciones muy importantes: posibilita la solubilidad del hierro, evita el daño oxidativo del hierro libre y facilita el transporte plasmático y el acceso al interior de las células. Para cumplir su función de facilitar el acceso del hierro al interior de las células o captarlo de éstas para su transporte, se dispone de un receptor específico en la superficie celular, el receptor de la transferrina (Iacopetta y Morgan, 1983).

Finalmente, el hierro restante, se encuentra principalmente almacenado en forma de ferritina o hemosiderina, la mayoría en el hígado, el bazo y la médula ósea. En el caso del varón adulto, estas reservas alcanzan 1 g y en la mujer aproximadamente 600 mg (Baragaño, 2015).

1.1.2.2 Factores determinantes y mecanismo de absorción del hierro en el enterocito

La mayor fuente de hierro de nuestro organismo es el hierro reciclado a través del sistema reticuloendotelial que se obtiene al fagocitar los hematíes en el final de su vida. El metabolismo del hierro se mantiene en un equilibrio dinámico en el que la mayor parte del hierro es reutilizado, y solamente 1 o 2 mg de las necesidades diarias de hierro del adulto provienen de la dieta. Sin embargo, durante la infancia, hasta un 30% de los requerimientos deben ser aportados exógenamente debido al aumento de masa muscular y crecimiento (Monteagudo y Ferrer, 2010).

Es un nutriente difícil de absorber y las cantidades que se reponen diariamente lo hacen exclusivamente a expensas de la absorción del hierro de la dieta en el duodeno proximal, por un mecanismo regulado por la hepcidina. El hierro ferroso (Fe^{2+}) que llega a la luz duodenal, penetra en el enterocito a través del transportador de metales divalentes (DMT1). Previamente, en la luz intestinal, el citocromo B duodenal (DcytB) ha transformado también el hierro férrico (Fe^{3+}) a ferroso para permitir su paso por DMT 1 (Fig. 1.2). Una vez en el interior del enterocito, el hierro debe salir de la célula hacia el líquido intersticial y lo hará por la zona basal de la célula, a través de una proteína integral de membrana, la ferroportina, que

transporta hierro divalente (Fe^{2+}) al plasma. Este último paso está regulado por la hepcidina, que actúa bloqueando la acción de la ferroportina y, por tanto, reduce la absorción del hierro procedente de la dieta (Baragaño, 2015).

La expresión de la hepcidina depende de las reservas de hierro, la biodisponibilidad del hierro contenido en la dieta, la presencia de procesos inflamatorios o del índice de eritropoyesis. En situación de depleción de las reservas, anemia o hipoxemia, se produce un descenso de la hepcidina para permitir el transporte por la ferroportina y así aumentar la entrada de hierro. Por el contrario, en situaciones de normalidad, se eleva la hepcidina y, por lo tanto, se produce menor absorción de hierro. En los procesos inflamatorios e infecciosos, también se ha comprobado una producción aumentada de la hepcidina, reduciendo así la disponibilidad de hierro para los patógenos (Powers y Buchanan, 2019).

El hierro ferroso que permanece atrapado en el interior de la célula sin poder salir se agrupa en moléculas de ferritina que constituye la principal forma de almacenamiento del hierro.

En el plasma, el hierro no puede ser transportado por la transferrina, a menos que se encuentre en estado férrico. La hepcidina es una proteína anclada en la membrana basal del enterocito junto a la ferroportina que transforma el hierro Fe^{2+} en hierro Fe^{3+} , para que pueda unirse a la transferrina y ser distribuido por el organismo (Baragaño, 2015).

El hierro hémico en forma ferrosa está presente en los alimentos de origen animal, es soluble y se absorbe fácilmente en el intestino -hasta un

30%-, independientemente del pH gástrico. Mientras el hierro no hémico, en forma férrica, presente en los vegetales, solo tiene una biodisponibilidad del 10% y para su absorción necesita ser reducido a forma ferrosa. Además, el hierro no hémico interacciona con otros componentes presentes en los alimentos y forma complejos insolubles en la luz intestinal que disminuyen su absorción (Fernández-Plaza y Viver, 2021).

Existen sustancias como las vitaminas A y C, el ácido cítrico, las proteínas y el ácido láctico, que favorecen la absorción de hierro; mientras, por el contrario, el calcio, la fibra rica en fosfatos, los fitatos y los taninos reducen su absorción. También es necesario recordar que, en situaciones de deficiencia grave del nutriente, también se verá comprometida la síntesis de aquellas proteínas en las que los grupos hemo están presentes, como la mioglobina.

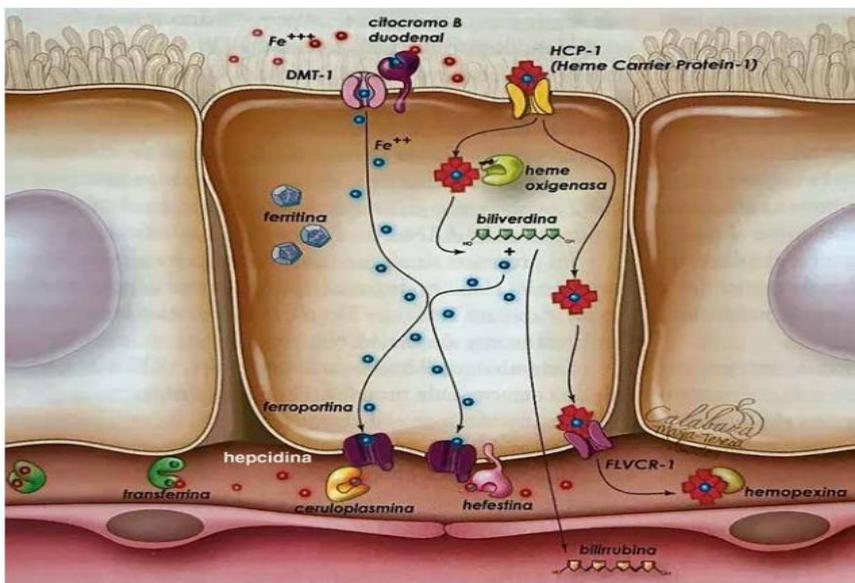


Figura 1.2. Metabolismo del hierro en el enterocito. Fuente: Baragaño González M. Alteraciones del metabolismo del hierro y las anemias sideroblásticas. En: Madero

L, Lassaletta A, Sevilla J. Hematología y Oncología. Madrid: Ergon S.A. 3ª ed. 2015; 9: 97. Joaquín Carrillo Farga. Elaborado por María Teresa Amador.

A modo de resumen, la regulación de la absorción se produce por (Monteagudo y Ferrer, 2010):

- Disponibilidad de hierro divalente: condicionada por el pH, la dieta y la expresión/actividad de la ferrirreductasa (incrementada en situación de ferropenia).
- Expresión/actividad de la DMT1: necesita un pH ácido y está incrementada en la ferropenia.
- Saturación de la DMT1: se ha observado que, tras una ingesta importante de hierro durante varios días, la absorción se bloquea temporalmente, aun persistiendo el estado de ferropenia.
- Expresión/actividad de la hepcidina: está aumentada en procesos inflamatorios y sobrecarga de hierro, y disminuida cuando hay anemia ferropénica, hipoxia y aumento de la eritropoyesis.

1.1.3 Manifestaciones clínicas del déficit de hierro

La deficiencia de hierro es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos y tejidos, lo que hace que sus manifestaciones clínicas puedan ser muy variadas.

La anemia es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad y la de mayor facilidad para el diagnóstico, ya que se manifiesta con una serie de signos inespecíficos y síntomas generales, como palidez de piel y mucosas, decaimiento, anorexia, taquicardia, hipotensión, cefalea, disnea o hipersensibilidad al frío. La presencia o ausencia de manifestaciones clínicas está, muchas veces, relacionada con el tiempo de duración de la

enfermedad: cuando la patología es de larga duración la mayoría de ellas no está presente o lo está en forma muy atenuada (Comité Nacional de Hematología de Argentina, 2017).

Las manifestaciones no hematológicas pueden ser causadas por la anemia o, simplemente, por la deficiencia de hierro, sin necesidad de alcanzar el grado de anemia. Tienen la característica de que algunas pueden ser transitorias y reversibles, mientras que otras son permanentes e irreversibles, a pesar del tratamiento, si se producen en etapas precoces de la vida. En la actualidad, se acepta que muchas de ellas son, indudablemente, causadas por la deficiencia de hierro: la evidencia científica concluyente, así lo confirma. Otras siguen aún siendo motivo de controversia y análisis, ya que no existe todavía una evidencia confirmatoria del rol de la deficiencia de hierro en su patogénesis (Donato, 2014; Lozoff, 2007; Maguire, 2007) (Cuadro 1.2).

Cuadro 1.1. Manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro

Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está confirmada

Trastornos psicomotores y cognitivos
 Trastornos de tolerancia al esfuerzo y rendimiento laboral
 Trastornos gastrointestinales
 Alteración de tejidos epiteliales
 Trastornos óseos
 Hábito de pica
 Predisposición a intoxicación plúmbica

Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal es controvertida

Retardo del crecimiento corporal
 Trastornos de la inmunidad y la resistencia a infecciones
 Espasmos del sollozo
 Predisposición a accidente cardiovascular isquémico

Fuente: adaptado de Ceriani-Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. Arch Argent Pediatr 2017; 115(2): 188-194. 42

1.1.4 Diagnóstico del déficit de hierro

1.1.4.1 Documentación analítica

Siguiendo el esquema clásico de las fases de la deficiencia de hierro, el diagnóstico puede documentarse con diversas pruebas que indican su gravedad (Yip *et al.*, 1984):

a) Depleción de los depósitos de hierro, o ferropenia latente: la prueba estándar es la determinación por tinción del hierro en la médula ósea; no obstante, dado que supone un procedimiento invasivo, no se emplea en la práctica para el diagnóstico de ferropenia. La determinación de ferritina sérica ofrece una valoración adecuada de los depósitos de hierro y es la prueba indicada. Los valores inferiores a 10-15 ng/ml se consideran indicativos de ferropenia. Puede estar elevada en las hepatopatías, las neoplasias y los procesos inflamatorios o infecciosos, por lo que en estos casos se considera que existe ferropenia cuando el valor desciende por debajo de 30 ng/ml (Monteagudo y Ferrer, 2010).

b) Depleción del hierro circulante, o ferropenia manifiesta. Se documenta mediante tres indicadores: sideremia, índice de saturación de transferrina y capacidad total de fijación del hierro.

La sideremia tiene tres inconvenientes como indicador de ferropenia: la fluctuación diurna -valores superiores por la mañana e inferiores por la tarde-, que desciende en los procesos inflamatorios e infecciosos y que no es valorable si el paciente está con ferropenia. Es indicativo de ferropenia cuando desciende por debajo de 60 µg/100 ml (Monteagudo y Ferrer, 2010).

El índice de saturación de transferrina (IST) también está sujeto a variaciones en casos de procesos inflamatorios e infecciosos. Se considera indicativo de ferropenia un valor inferior al 15%, aunque algunos autores lo cifran en un 12% para los menores de 4 años. La capacidad de fijación total del hierro (CFHT) incrementada hasta valores superiores a 400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ es un indicador de los locus libres de transporte de la transferrina por la ferropenia (Monteagudo y Ferrer, 2010).

El receptor sérico de la transferrina (RSTf) es un indicador de ferropenia plasmática, pero su ascenso ya representa una afectación de la eritropoyesis. Tiene la ventaja de no alterarse en los procesos inflamatorios o infecciosos, pero su disponibilidad en todos los laboratorios es un limitante para la generalización de su uso (Fernández-Plaza y Viver, 2021).

c) Depleción del hierro eritrocitario, o anemia ferropénica. La ferropenia grave conduce, en último término, a una hemoglobinización defectuosa y una eritropoyesis anormal, manifestadas por un aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) hasta valores por encima de 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en menores de 5 años y por encima de 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en mayores de 5 años, que también aumenta en la intoxicación por plomo. La carencia repercute sobre las cifras de Hb, que descienden por debajo de las de referencia para la edad. Los hallazgos del laboratorio sugestivos de anemia por déficit de hierro incluyen también la presencia de una hipocromía y microcitosis - disminución del tamaño de los hematíes, 2 desviaciones estándar por debajo del valor medio para su edad-. El descenso de la hemoglobina y de los índices hematimétricos puede acompañarse a veces de un aumento de los reticulocitos en las ferropenias secundarias a pérdidas hemáticas.

Existen unos valores de normalidad (Dallman y Siimes, 1979; Nathan y Oski's, 2015), estratificados por edades, para la Hb y los índices hematimétricos, que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar a los niños (Tabla 1.3). En ellos se observa que el límite inferior de la Hb de 3 a 6 meses es de 9,5 g/dl y de 6 meses a 2 años de 10,5 g/dl; el volumen corpuscular medio (VCM) límite es de 74 fl de 3 a 6 meses, de 70 fl de 6 meses a 2 años y de 75 fl de 2 a 6 años. Un indicador muy precoz de afectación de la eritropoyesis es la disminución de la concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHr) a valores inferiores a 25 pg. Tiene el inconveniente de ser un índice disponible sólo en algunos contadores celulares (Mateos *et al.*, 2008).

Tabla 1.3. Valores hematológicos de referencia por edades

Edad	Hb (g/dL)		Hcto (%)		Hematías (millones/ μ L)		VCM (fl)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)		
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	
Nacimiento *	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30	
1-3 días	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29	
1 semana	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28	
2 semanas	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28	
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29	
2 meses	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29	
3-6 meses	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30	
6-24 meses	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30	
2-6 años	12,5	11,5	40	35	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31	
6-12 años	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31	
12-18 años	Mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
	Varón	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

*Sangre de cordón. CHCM: concentración de la hemoglobina corpuscular media; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hcto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio.

Fuente: Hernández Merino A. Anemias en la infancia y la adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 357-65.

1.1.4.2 Tratamiento del déficit de hierro

El tratamiento debe apuntar a corregir la anemia, almacenar hierro en depósitos y corregir la causa primaria. En algunos casos, cuando existe una alteración grave del estado general, puede ser necesaria una transfusión de glóbulos rojos sedimentados.

1.1.4.3 Prevención del déficit de hierro a nivel mundial

Las conductas preventivas que pueden aplicarse están en relación con las condiciones biológicas, ambientales y socioeconómicas de la madre y el niño. Comprenden varios aspectos (Donato *et al.* 2014):

- a) Conductas perinatales: asegurar de la adecuación del hierro corporal en la embarazada y el incremento del hierro de depósito en el recién nacido.

Se recomienda la ligadura tardía del cordón umbilical (1-3 minutos luego del nacimiento), con lo cual se logra aumentar los depósitos de hierro corporal un 30% y disminuir la incidencia de anemia ferropénica (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2010). Se debe tener en cuenta que los riesgos de hiperbilirrubinemia y de síndrome de policitemia/hiperviscosidad en el neonato, así como los de hemorragia posparto grave en la madre, pueden no haber sido aun suficientemente evaluados (McDonald y Middleton, 2008).

- b) Conductas alimentarias: promover la lactancia materna exclusiva para los primeros 6 meses de vida. Se debe favorecer la alimentación complementaria oportuna y adecuada con la introducción, a los 6 meses, de

papillas junto con alimentos de consistencia similar ricos en hierro de alta biodisponibilidad.

c) Conductas farmacológicas: administrar suplemento con hierro medicinal a los grupos de riesgo constituidos por prematuros, embarazos gemelares, niños con bajo peso al nacimiento o con hemorragias en el periodo perinatal, niños con patología que implique malabsorción o pérdida de hierro, adolescentes con pérdidas menstruales excesivas o embarazadas, entre otros (*Guideline WHO, 2016^a; Guideline WHO, 2016^b*).

1.2 ANEMIA NEONATAL

La anemia neonatal se define como un hematocrito (Htc) central < 45% -en sangre capilar pueden encontrarse valores hasta 10% superiores-, o Hemoglobina (Hb) < 15 g/dl, durante la primera semana de vida. También puede definirse como un valor de Hb o Htc inferiores en más de 2 desviaciones estándar respecto a la media de su mismo grupo de edad (Aher *et al.*, 2008). La necesidad de tratamiento depende de la clínica y de la edad gestacional.

La volemia del recién nacido es de 80 ml/kg. Durante el período neonatal y los meses siguientes se producen cambios significativos en la masa de hematíes. Durante las primeras semanas de vida va disminuyendo la producción de hematíes a la vez que aumenta la proporción de Hb A -con lo que aumenta la liberación de oxígeno a los tejidos- y se almacena hierro para la posterior hematopoyesis. A las 8-12 semanas los valores de Hb alcanzan su punto más bajo -unos 11 g/dl-, disminuye la oferta de oxígeno a los tejidos, se estimula la producción de eritropoyetina y, por ende, la de hematíes. Estos cambios no comportan necesariamente una anemia funcional en el recién nacido (Aher *et al.*, 2008).

1.2.1 Etiología de la anemia neonatal

La anemia fisiológica del recién nacido y la anemia de la prematuridad son las dos causas más frecuentes de anemia en los neonatos.

En la etiología de la anemia neonatal, podemos encontrar tres grandes grupos (Bonastre *et al.*, 2010):

a) Pérdida de sangre: antes y durante el parto -hemorragia placentaria, hemorragia del cordón y hemorragia fetal- y en el periodo fetal -enfermedad hemorragia del recién nacido por coagulopatía, hemorragia intracraneal o intestinal y anemia iatrogénica, entre otras-.

b) Aumento de la destrucción de hematíes: anemia hemolítica inmune, alteraciones enzimáticas, alteraciones de la membrana del hematíe, hemoglobinopatías, infecciones o metaboloopatías, entre otras.

c) Anemia hipoplásica: anemia hipoplásica fisiológica, anemia hipoplásica congénita o anemia aplásica secundaria.

1.2.2 Clínica de la anemia neonatal

El signo más frecuente es la palidez de piel y mucosas, además de ictericia en la anemia hemolítica.

Según la etiología y la velocidad de instauración se acompañará de otras manifestaciones. En la anemia aguda con gran pérdida de volumen aparece clínica de hipovolemia y shock, con signos de insuficiencia respiratoria -taquipnea, distrés- y cardíaca -taquicardia, hipotensión, disminución de presión venosa central-, mala perfusión periférica y acidosis metabólica. En la anemia hemorrágica crónica predomina la palidez, con escasa o ausente sintomatología respiratoria y hemodinámica. En la anemia hemolítica crónica aparece ictericia además de la palidez, así como hepatoesplenomegalia por aumento de los focos eritropoyéticos extramedulares. Por último, en la anemia del prematuro puede observarse fatiga en la alimentación, estacionamiento ponderal, taquipnea, taquicardia,

apneas, aumento del requerimiento de oxígeno -posprandial, por apneas- y acidosis metabólica (Bonastre *et al.*, 2010).

1.2.3 Diagnóstico de la anemia neonatal

En la evaluación diagnóstica es importante investigar los antecedentes familiares -anemia, ictericia, cálculos biliares, esplenectomía, grupo sanguíneo y Rh- y la historia obstétrica -alteraciones placentarias, tiempo de ligadura del cordón, hemorragia visible, fármacos, isoimmunización sanguínea-.

Las exploraciones complementarias básicas incluyen hemograma o Htc, bilirrubina, recuento de reticulocitos y test de Coombs (Bonastre *et al.*, 2010).

1.2.4 Tratamiento de la anemia neonatal

a) Transfusión de concentrado de hematíes. En un hospital terciario, el grupo de niños que recibe un mayor número de transfusiones es el de los niños prematuros. El 50% de los recién nacidos de < 1.000 g recibirán una transfusión durante las primeras 2 semanas de vida y el 80% al menos habrán recibido una transfusión al finalizar la hospitalización (Luban, 2008).

La transfusión de concentrado de hematíes no está exenta de riesgos, los cuales deben tenerse en cuenta y ser explicados a la familia, para obtener su consentimiento informado previo. Estos riesgos son la sobrecarga de volumen, la hemólisis -por incompatibilidad de grupo ABO-, la hiperpotasemia, reacción hipertermia de tipo leucoplaquetaria, la enfermedad injerto contra huésped, reacción alérgica y shock anafiláctico en déficit de IgA, las infecciones -virus y bacterias- y el daño pulmonar agudo

por atrapamiento de leucocitos en la circulación pulmonar *-transfusion related acute lung injury-* (Bonastre *et al.*, 2010).

No hay unas indicaciones inamovibles de transfusión. Las tendencias son cada vez más restrictivas y deben sopesarse los riesgos y beneficios antes de utilizar este recurso que algunas veces resulta escaso. El uso de guías transfusionales menos restrictivas no aporta claros beneficios clínicos en los pacientes. Las guías más restrictivas no implican, en la mayoría de los estudios publicados, un mayor número de efectos adversos a corto ni largo plazo (Bell *et al.*, 2005). En nuestro medio, las indicaciones de transfusión se basan en conceptos clínicos y bioquímicos.

b) Eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) como parte del tratamiento de la anemia del prematuro ha sido ampliamente discutido y sigue siendo controvertido la efectividad y seguridad del uso precoz frente a tardío en la reducción de las necesidades de transfusión de los recién nacidos prematuros (Aher y Ohlsson, 2020).

1.2.5 Prevención de la anemia neonatal

En la actualidad, se tiende a restringir la indicación de la transfusión de concentrado de hematíes. Por este motivo es esencial intentar minimizar las causas que disminuyen la masa eritrocitaria y potenciar las que la aumentan. Existen distintas actuaciones que podemos realizar, no sólo en la unidad neonatal, sino también en sala de partos y en el laboratorio (Carbonell *et al.*, 2008):

-En sala de partos, un procedimiento posible y sencillo es retrasar el pinzamiento del cordón umbilical (Strauss *et al.*, 2008).

-En la unidad neonatal, para disminuir la anemia de causa iatrogénica se debería evitar extracciones, en la medida de lo posible, agrupar analíticas y utilizar sistemas de monitorización transcutánea.

-En el laboratorio y banco de sangre, desarrollo y uso de técnicas de micrométodo (Madan *et al.*, 2005).

1.3 POLICITEMIA NEONATAL

La policitemia en el período neonatal presenta una incidencia del 1-2% de los nacidos a término al nivel del mar, alcanzando hasta el 5% en otras latitudes (Ramamurthy y Brans, 1981; Rosenkrantz, 2003).

La hiperviscosidad sanguínea se ha relacionado con complicaciones potencialmente graves como la enterocolitis necrosante (Dempsey y Barrington, 2006) y la posibilidad de secuelas neurológicas a largo plazo (Drew, 1997).

1.3.1 Policitemia e hiperviscosidad

En función de la repercusión clínica, se ha consensuado como definición de policitemia neonatal la presencia de un Htc superior al 65%, obtenido del flujo libre de una vena periférica (Ramamurthy y Brans, 1981; Rosenkrantz, 2003).

El aumento del Htc condiciona un aumento en la viscosidad sanguínea, que explica la mayoría de sus efectos deletéreos. La viscosidad sanguínea aumenta de forma lineal hasta valores inferiores al 60-65%, siguiendo a partir de entonces una relación exponencial. El Htc constituye el principal factor determinante de la viscosidad sanguínea, pero no el único. Así, el pH sanguíneo tiene un papel determinante, de manera que, si es inferior a 7, se altera la deformabilidad del hematíe, incrementando su efecto sobre el aumento de la viscosidad sanguínea. Otros componentes sanguíneos, como las proteínas plasmáticas, el fibrinógeno o el resto de los elementos celulares, no desempeñan habitualmente un papel determinante

en el aumento de la viscosidad sanguínea de un neonato (Rosenkrantz, 2003). Para un determinado hematocrito, la viscosidad aumenta de forma inversamente proporcional al tamaño del vaso, así el aumento del hematocrito tiene mayor efecto sobre el aumento de la viscosidad en las arteriolas que en las grandes arterias (Poiseuille, 1840). Sin embargo, en los pequeños capilares las leyes físicas sufren un cambio, de manera que, cuanto más pequeño es el capilar, menor es la viscosidad sanguínea, manifestando una gran eficiencia circulatoria (Fahraeus y Lindqvist, 1931; Rosenkrantz, 2003). Policitemia no es sinónimo de hiperviscosidad sanguínea.

1.3.2 Etiología de la policitemia neonatal

El aumento del hematocrito responde básicamente a tres mecanismos (Alcina y Martín-Ancel, 2012):

a) Pasivo, secundario a transfusión de hematíes desde otros lechos vasculares, como en la trasfusión placentofetal asociada al retraso del clampaje de cordón umbilical o en la transfusión fetofetal que puede ocurrir en gemelos monocoriales (Lopriore *et al.*, 2007).

b) Activo, debido a producción intrínseca de hematíes, por aumento de la eritropoyesis. De forma fisiológica esta es más intensa en el período fetal como respuesta a una menor presión parcial de oxígeno. Todas las enfermedades que condicionan una insuficiencia uteroplacentaria y en consecuencia una restricción del crecimiento intrauterino, afectan de forma mantenida la oxigenación fetal, estimulando la producción de eritropoyetina en el feto. Otros factores asociados a esta situación de hipoxia son el tabaquismo materno durante la gestación, donde se produce un aumento

del contenido de monóxido de carbono que compite con el oxígeno en su unión con la hemoglobina (Alcina y Martin-Ancel, 2012) y el efecto de la altitud.

c) Sin incremento de la masa celular, por hemoconcentración a consecuencia de una disminución del volumen plasmático en relación principalmente con un bajo aporte de alimento. Este mecanismo actúa más allá del período neonatal inmediato, a diferencia de los anteriores.

La diabetes gestacional de forma multifactorial se ha asociado también con un aumento en la incidencia de policitemia, que se sitúa entre el 10 y el 15% (Hod *et al.*, 1991).

1.3.3 Manifestaciones clínicas y fisiopatología

El abanico de síntomas y signos relacionados con la policitemia en el neonato es amplio. Los síntomas más frecuentemente descritos en diferentes series de casos son la plétora facial y la letargia (Ramamurthy y Brans, 1981; Sarkar y Rosenkrantz, 2008).

Los síntomas asociados a policitemia no son específicos de esta entidad, por lo que resulta difícil distinguir si la sintomatología observada se deriva de la policitemia per se o de otros factores asociados, incluso la ausencia de sintomatología no excluye la presencia de policitemia ni hiperviscosidad. Aun así, la presencia de dos o más síntomas demostró un aumento significativo del valor predictivo positivo en cuanto a la presentación de hiperviscosidad sanguínea en un neonato policitémico (Ramamurthy y Brans, 1981).

Las manifestaciones clínicas descritas en la policitemia neonatal son:

-Manifestaciones neurológicas: se relaciona con la aparición de síntomas neurológicos a corto plazo en aproximadamente el 60% de los pacientes. El hallazgo más frecuente son los temblores, aunque excepcionalmente puede encontrarse letargia, irritabilidad o convulsiones. En la actualidad, el efecto neuroglucopénico de la policitemia constituye la explicación más plausible y aceptada del daño neurológico a largo plazo, frente a la disminución del flujo sanguíneo cerebral (Rosenkrantz *et al.*, 1988).

-Manifestaciones cardiovasculares. El aporte y consumo de oxígeno no se afecta, según los estudios realizados en animales y en seres humanos. Aspecto pletórico o cianótico -asociado a un aumento de la hemoglobina-, enlentecimiento del relleno capilar, taquipnea o auscultación de crepitantes pulmonares, han sido descritos, sin existir evidencia de repercusiones cardiorrespiratorias a largo plazo (Fouron y Hébert, 1973).

-Manifestaciones gastrointestinales. Estudios realizados en cerdos demuestran que el aporte de oxígeno al sistema digestivo tampoco se encuentra alterado. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas consisten en una intolerancia digestiva, expresada en forma de rechazo de la ingesta o vómitos (Nowicki *et al.*, 1984). Los primeros estudios en este campo sugirieron una asociación entre policitemia y enterocolitis necrosante neonatal (ECN), no confirmada en ensayos aleatorizados (Black *et al.*, 1985).

-Manifestaciones renales y genitourinarias. En los neonatos con policitemia y volumen normal de sangre se ha constatado una disminución en el volumen urinario y la excreción de sodio y potasio, lo cual no se

produce en casos como el retraso del clampaje de cordón (Kotagal y Kleinman, 1982).

-Manifestaciones endocrino-metabólicas. La hipoglucemia, generalmente asintomática, se describe hasta en un 40% de los neonatos policitémicos, debida al aumento del consumo de glucosa con el incremento de la masa celular y a un descenso de la neoglucogénesis (Nowicki *et al.*, 1984). La incidencia de hipocalcemia es del 40%, habitualmente asintomática (Kotagal y Kleinman, 1982). La incidencia de hiperbilirrubinemia patológica se sitúa entre el 5 y el 25%, debida al aumento de la hemocatéresis (Ramamurthy y Brans, 1981).

1.3.4 Diagnóstico de la policitemia neonatal

Para evaluar el riesgo de repercusión orgánica en un neonato con policitemia el método más preciso es la medición de la viscosidad sanguínea mediante un viscosímetro (Ramamurthy y Brans, 1981; Rosenkrantz, 2003). Sin embargo, este parámetro resulta poco accesible en la práctica clínica y por ello se utiliza la medición del hematocrito en vena periférica como método de aproximación.

Un Htc >63% obtenido en la vena umbilical, presenta una moderada correlación con un Htc >65% conseguido en una vena periférica larga, como puede ser una vena de la zona antecubital. Dado que esta fuente es más accesible y su canalización menos cruenta, se ha adoptado como método fiable para el diagnóstico de policitemia en un neonato. La medición del Htc capilar está muy sujeta a variaciones del flujo sanguíneo, del lugar del que se extrae la muestra, sobrestima el valor del hematocrito -hasta un 10% más-

respecto al valor en las venas periféricas, sin existir una correlación significativa entre ambas fuentes. Por ello, el diagnóstico de policitemia requiere la extracción de una muestra de sangre venosa, pudiendo servir el método capilar como un cribado, pero nunca como base para una decisión terapéutica (Ramamurthy y Brans, 1981; Rosenkrantz, 2003).

En la interpretación del valor del Htc debe tenerse también en cuenta la edad posnatal en que se realiza la determinación.

Tras el nacimiento, el Htc presenta un pico entre las 2-6 h de vida y desde entonces se produce un descenso progresivo hasta adquirir un valor cercano al momento del expulsivo a partir de las 18- 24 h. Así, un Htc del 65% a las 2 h de vida en vena periférica, será probablemente menor a las 24 h (Dust *et al.*, 2011).

La historia perinatal nos informa de determinados factores de riesgo para la presentación de policitemia. Algunos expertos abogan por la determinación sistemática del hematocrito en estos pacientes. Esta opinión resulta cuestionable teniendo en cuenta que el tratamiento de los pacientes asintomáticos es muy controvertido según los resultados de los últimos estudios (Ozek *et al.*, 2010).

1.3.5 Tratamiento de la policitemia neonatal

El tratamiento establecido para paliar los efectos de la policitemia en el período neonatal es la exanguinotransfusión parcial (ETP). Esta técnica tiene como objetivo la hemodilución a través del recambio isovolumétrico de sangre por otros fluidos. El método más común consiste en la extracción de sangre mediante un catéter umbilical y la reposición a través de la misma

vena o una vena periférica. De la siguiente fórmula se obtiene el volumen a recambiar, en función del Htc:

Volumen circulante \times Htc observado -Htc deseado/ Htc observado

El volumen circulante en un neonato a término oscila entre 80-90 ml/kg de peso y el Htc deseado suele definirse entre el 50-55% (Ramamurthy y Brans, 1981; Rosenkrantz, 2003).

La realización de ETP ha sido objeto de controversia y estudio en las últimas décadas (Sankar *et al.*, 2010; Ozek *et al.*, 2010).

El manejo del neonato policitémico se basa en tres pilares (Sankar *et al.*, 2010):

a) Descartar la presencia de signos de pérdida de volumen. Ante estos signos se debe corregir con aporte de líquidos por vía enteral o parenteral y monitorizar el hematocrito resultante.

b) Determinar la presencia de manifestaciones clínicas en relación con el aumento de la viscosidad sanguínea y la policitemia. La presencia de síntomas mayores, no explicados por otras causas, como dificultad respiratoria, irritabilidad, letargia o convulsiones, con un Htc venoso superior al 65% constituye la única indicación comúnmente aceptada para la realización de una ETP.

c) En ausencia de estos 2 factores, el dato determinante es el valor absoluto del Htc venoso. Aunque parte de los expertos realizaría una ETP cuando el hematocrito sobrepasa el 70% en función del aumento notable de viscosidad a partir de dicho valor, los datos más recientes cuestionan la conveniencia de este criterio, dado que la ETP aumenta el riesgo de ECN -

riesgo relativo global del 11,18 (IC 95%, 1,49 a 83,64)-, y no existe evidencia de un efecto beneficioso a largo plazo (Sankar *et al.*, 2010; Ozek *et al.*, 2010).

1.4 ICTERICIA NEONATAL

La ictericia se define como la coloración amarillenta de piel y mucosas por depósito a ese nivel de bilirrubina (Bb). Entre el 25-50% de todos los recién nacidos a término y un mayor porcentaje de prematuros desarrollan ictericia relevante desde el punto de vista clínico, alcanzando el pico máximo a las 48-72 horas en nacidos a término y a los 4-5 días en los pretérminos (AAP, 2004; Maisels *et al.*, 2012).

La elevación de la Bb se considera fisiológica en la mayor parte de los recién nacidos. Cifras máximas de Bb no conjugada de 12 mg/dl en recién nacidos a término (RNT) y de 15 mg/dl en prematuros (RNPT), podrían considerarse dentro de los límites no asociados a patología específica del metabolismo de la Bb (Sánchez-Redondo *et al.*, 2017).

Se considera ictericia patológica aquella que aparece en las primeras 24 horas de vida, la cifra de Bb aumenta más de 0,5 mg/dl/hora, cursa con Bb directa mayor de 2 mg/dl o se eleva por encima del valor descrito como ictericia fisiológica (Caballero y González-Valcárcel, 2015; Stark y Bhutani, 2017).

1.4.1 Fisiología del metabolismo de la bilirrubina

El 80% de la Bb proviene de la degradación del grupo hemo. La Bb circula en la sangre como fracción indirecta/no conjugada -insoluble-, libre o unida a albúmina hasta su llegada al hígado, donde sufre un proceso de conjugación a Bb directa/conjugada -soluble-, siendo así captada por los lisosomas y el aparato de Golgi y excretada al intestino delgado desde la vesícula biliar. Las bacterias intestinales juegan un importante papel en la

transformación a urobilinógeno y estercobilinógeno, modo en el cual se excreta en heces. Parte de la Bb vuelve al hígado mediante recirculación enterohepática (Sánchez-Redondo *et al.*, 2017; Caballero, 2015) (Fig. 1.3).



Figura 1.3. Ciclo de la degradación del grupo hemo. Obtenida en: González-Valcárcel *et al.* Ictericia neonatal. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (3): 147–153.

En el período neonatal, un mayor volumen de hematíes con menor vida media, una menor concentración de albúmina con menor afinidad por la Bb, un menor nivel de enzimas encargadas de la conjugación y una ausencia de bacterias intestinales con menor conversión a urobilinoídes, hacen que el normal metabolismo de la Bb se altere y se dificulte su excreción (Stark y Bhutani, 2017).

1.4.2 Etiología de la ictericia neonatal

La clasificación etiológica de la ictericia se divide en dos grandes causas, que dependen de si se encuentra elevada la fracción indirecta o directa de la Bb.

1.4.2.1 Aumento de la bilirrubina indirecta

Causas para el aumento de la bilirrubina indirecta, que se describen con mayor detalle por corresponder este mecanismo a la ictericia asociada al pinzamiento tardío del cordón umbilical (Caballero y González-Valcárcel, 2015; Stark y Bhutani, 2017), son:

a) Fisiológica.

b) Por aumento de producción de Bb: causas hemolíticas o hematomas.

-Con test de Coombs directo (CD) positivo por anticuerpos maternos sobre células del niño: isoimmunización -Rh, ABO, antiKell, antiDuffy y otros antígenos-.

-Con test de CD negativo: déficit de enzimas eritrocitarias -déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa-, alteraciones morfológicas de los hematíes -esferocitosis, eliptocitosis, entre otras- y hemoglobinopatías talasemias-.

-Reabsorción de sangre extravascular: cefalohematoma, hematoma subdural e ingesta de sangre materna en el momento del parto.

-Policitemia por clampaje tardío del cordón, transfusión feto-fetal y transfusión materno-fetal.

c) Por alteración en la conjugación hepática de la Bb:

- Alteraciones hereditarias en el metabolismo de la Bb: síndrome de Crigler-Najjar I y II.

- Hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria -síndrome de Lucey-Driscoll-.

1.4.2.2 Aumento de la bilirrubina directa: colestasis

Con Bb directa mayor de 2 mg/dl y/o mayor del 20% de la Bb total. Se produce por infecciones congénitas o connatales, enfermedad biliar extrahepática, intrahepática, o hepatocelular y etiología idiopática o iatrogénica (Johnson y Bhutani, 1998; Caballero y González-Valcárcel, 2015).

1.4.3 Diagnóstico de la ictericia neonatal

La cuantificación de cifras de Bb y sus fracciones directa e indirecta es el escalón inicial en los estudios complementarios del neonato con ictericia. La necesidad de otros estudios complementarios dependerá de la orientación diagnóstica de los pacientes. Incluyen exámenes de laboratorio y pruebas de diagnóstico por imágenes secuenciales (Dijk y Hulzebos, 2012).

Los bilirrubinómetros transcutáneos son económicos y útiles para screening de los recién nacidos que precisan control analítico con Bb sérica menor de 14,6 mg/dl en las salas de maternidad y servicios de neonatología. Su medición no es valorable en los recién nacidos menores de 35 semanas y se ve afectada por la raza y el peso al nacimiento. No son útiles cuando el paciente se encuentra con fototerapia (Capasso *et al.*, 2012).

1.4.4 Tratamiento de la ictericia neonatal

La existencia de nomogramas de estratificación del riesgo de desarrollar ictericia patológica y de nomogramas de indicación terapéutica, es esencial en la elección y control de estos pacientes (González-Valcárcel *et al.*, 2019).

1.4.4.1 Vigilancia de pacientes de riesgo

En el año 2004, la *American Academy of Pediatrics (AAP)* establece nomogramas predictivos de bilirrubinemia basado en la Bb sérica según las horas de vida, en los recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional. Se definió el riesgo de presentar posteriormente hiperbilirrubinemia significativa en 3 niveles: riesgo alto (\geq percentil 95), riesgo intermedio (percentil 40-95) y riesgo bajo ($<$ percentil 40). Hay que tener en cuenta que no describen la evolución natural de la hiperbilirrubinemia neonatal a partir de las 48-72 horas de vida. Estos nomogramas, junto con los factores de riesgo más frecuentemente asociados a hiperbilirrubinemia -lactancia materna exclusiva, edad gestacional < 38 semanas, ictericia significativa en hijo previo y presencia de ictericia al alta- son de gran ayuda para aumentar la vigilancia al alta de la planta de Maternidad en aquellos casos necesarios (AAP, 2004; Sánchez-Redondo *et al.*, 2017).

1.4.4.2 Medidas terapéuticas

1.4.4.2.1 Fototerapia

Se deben seguir las indicaciones de los nomogramas de tratamiento de hiperbilirrubinemia, según las indicaciones de la APP para el recién nacido mayor de 35 semanas (Fig. 1.4) y según la revisión de *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y de la APP para el menor de 35 semanas (APP, 2004; NICE, 2010).

El mecanismo de acción de la fototerapia (FT) se produce por isomerización estructural, debida al efecto de la absorción de la luz por parte de la Bb y su transformación a lumirrubina con su posterior excreción. Es una reacción irreversible que ocurre en el espacio extravascular de la piel y se

relaciona con la dosis de FT. La máxima eficacia de la fototerapia se obtiene con la fototerapia intensiva, en la cual se alcanzan valores superiores a $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ en la longitud de onda 460-490 nm. Para ello, es preciso colocar la luz especial azul a 10-15 cm del RN, con máximo área de piel expuesta (González-Valcárcel *et al.*, 2019).

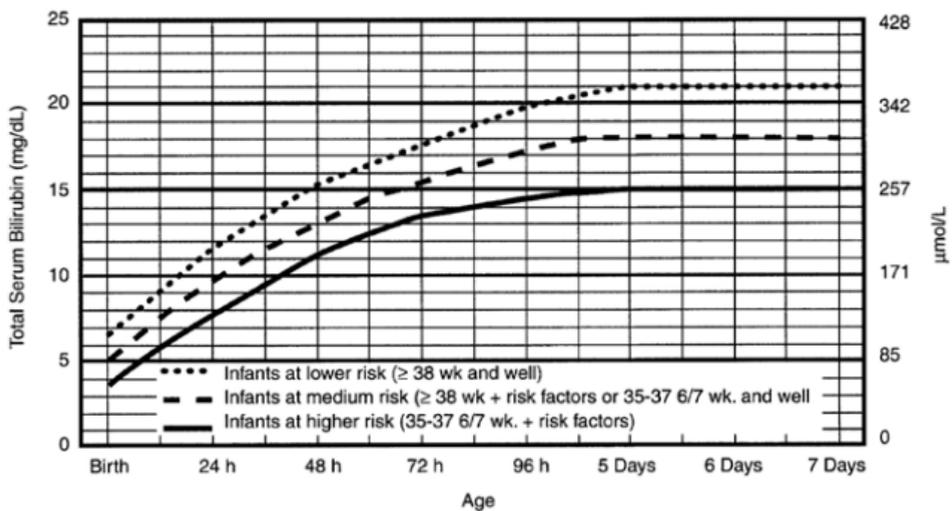


Figura 1.4. Nomograma para tratamiento con fototerapia en recién nacidos >35 semanas. Fuente: *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004; 114(1): 297-316.*

Dentro de los tipos de aparatos para administrar fototerapia, las lámparas con diodo emisor de luz (LED), de reciente aparición, tienen la ventaja de permitir atenuar o aumentar la intensidad de la irradiación empleando un solo equipo y generan menor pérdida de calor que las lámparas convencionales (Dijk y Hulzebos, 2012).

Los controles analíticos tras su inicio se realizarán con un intervalo que dependerá de la cifra inicial de Bb y de los factores de riesgo existentes en cada paciente. La retirada de FT se realizará con cifras de Bb menores de 14 mg/dl, vigilando el posible efecto rebote (González-Valcárcel *et al.*, 2019)

1.4.4.2.1 Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión elimina Bb de la sangre antes de que pase al espacio extravascular, elimina anticuerpos hemolíticos de la sangre y permite corregir la anemia. Al igual que en la fototerapia, existen nomogramas para su indicación (AAP, 2004; NICE, 2010).

Es una técnica que precisa de una monitorización continua, al realizar un intercambio de sangre a través de la canalización de una vía central -vena umbilical-. El tipo de sangre a utilizar dependerá de la etiología hemolítica o no de la ictericia y de la urgencia de uso. Se deben solicitar pruebas cruzadas al recién nacido y a la madre, para optimizar la búsqueda de anticuerpos que puedan estar causando la hemólisis. El volumen de intercambio será de dos veces la volemia ($2 \times 80 \text{ ml} \times \text{kg}$). Se realizará en alícuotas de 10-15 ml en un tiempo máximo de 1,5-2 horas (Maisels *et al.*, 2004).

1.5 LA FERRITINA

La ferritina es una proteína de almacenamiento tisular de hierro con un peso molecular superior a 440,000 Dalton. Se compone de una capa proteica (apoferritina), constituida por 24 subunidades, y un núcleo férrico con aproximadamente 2.500 iones de hierro, en las isoformas básicas.

Su estructura se caracteriza por dos subunidades distintas, la subunidad ácida del tipo *H* (*heavy*) y la ligeramente básica del tipo *L* (*light*). Las últimas son causales del depósito de hierro a largo plazo y aparecen principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Las isoferritinas ácidas se encuentran particularmente en el músculo cardiaco, la placenta, el tejido tumoral y, en cantidades inferiores en los órganos de depósito. La subunidad *H* posee la actividad ferroxidasa necesaria para la captación del hierro y la subunidad *L* cataliza la formación del núcleo férrico en el interior de la molécula (Rosário *et al.*, 2013) (Figura 1.5).

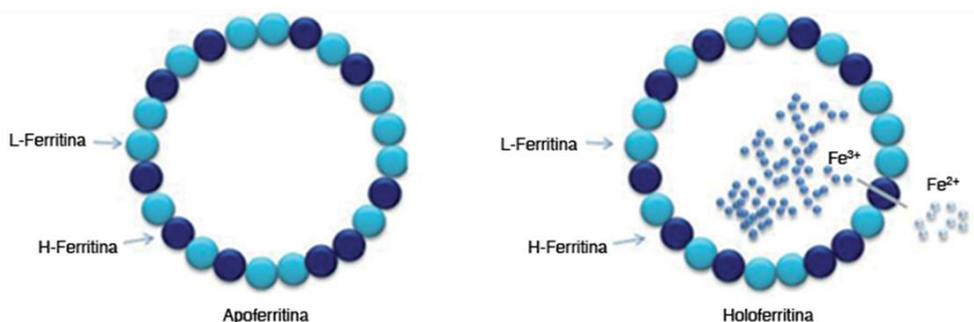


Figura 1.5. Estructura de la ferritina. Fuente: Carrillo *et al.* Ferritina y síndrome hiperferritínico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2015; 29(3): 157-166.

La ferritina, además de fijar y almacenar el hierro de una forma biológicamente disponible para procesos celulares vitales, protege a las proteínas, lípidos y al ADN de la toxicidad de este elemento metálico (Knovich *et al.*, 2009). La ferritina también juega un papel importante en otras condiciones como la inflamatoria, neurodegenerativa y en enfermedades malignas (Wang *et al.*, 2010).

La cantidad de ferritina citoplasmática es regulada por la transcripción de ARNm de ferritina *H* y *L* en respuesta a una reserva intracelular de hierro "quelable" o "lábil". Además del hierro, la síntesis de ferritina es regulada por citoquinas en distintos niveles -transcripcional, postranscripcional, y traslacional- durante el desarrollo, diferenciación y proliferación celular, así como en la inflamación (Recalcati *et al.*, 2008).

La expresión de la ferritina también está regulada por el estrés oxidativo, la respuesta hormonal (hormona tiroidea), factores de crecimiento, segundos mensajeros, hipoxia-isquemia e hiperoxia. Los lipopolisacáridos (LPS), un componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, inducen una variedad de reacciones que involucran a la ferritina. En modelos animales, la administración de LPS pueden aumentar expresión de ferritina. Además, las prostaglandinas de ciclopentenona, que están involucradas en la respuesta inflamatoria y febril, así como en la replicación viral, inducen la formación de L-ferritina en monocitos humanos (Recalcati *et al.*, 2008).

La ferritina ha sido la primera biomolécula utilizada en la síntesis de nanopartículas metálicas, y es una molécula paradigmática en la nanotecnología, con una cavidad nano-reactor y una superficie-plataforma para su funcionalización. La nanotecnología abre un amplio abanico de aplicaciones tecnológicas como transportadores y liberadores de fármacos, uso en el tratamiento de tumores por hipertermia o desarrollo de sistemas diagnósticos de bioimagen in vivo, entre otros, debido a las nuevas propiedades fisicoquímicas de los materiales nanoestructurados (Sonvico *et al.*, 2005).

La ferritina sérica es el parámetro a nuestro alcance más útil para evaluar los depósitos de hierro del organismo al guardar una estrecha relación con los valores tisulares de ferritina, pero presenta unas limitaciones: se eleva en procesos inflamatorios o infecciosos -muy frecuentes en la edad pediátrica-, y su concentración varía con la edad.

Se estima que el valor de corte en los menores de 5 años para sospechar una depleción de los depósitos de hierro se encuentra en 12 $\mu\text{g}/\text{l}$. Los recién nacidos suelen tener concentraciones elevadas que reflejan los depósitos de hierro acumulados en el último trimestre del embarazo. Estas cifras van descendiendo hasta alcanzar su nadir entre los 9 y 12 meses de edad.

No existen datos fiables que indiquen cuál es el valor por debajo del cual aparecerán manifestaciones clínicas. Algunos autores usan la cifra de 10 $\mu\text{g}/\text{l}$, basada en la distribución de la concentración sérica de ferritina a lo

largo de un estudio estadounidense, el *Third National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III* -, en el que se estimó la cifra de corte como la situada en el percentil 5 (Dallman *et al.*, 1996). En otro estudio británico con más de 800 niños el percentil 5 se situó en 16 µg/l entre los 8 y 12 meses y en 12 µg/l a los 18 meses de edad (Emond *et al.*, 1996).

1.6 LA PLACENTA

La placenta es el órgano más especializado implicado en el embarazo. Su compleja estructura y el líquido amniótico ayudan al crecimiento y desarrollo del feto en formación, siendo los cambios presentados en ella factores de alto impacto en el desarrollo intrauterino fetal (Gude *et al.*, 2004).

La placenta se forma durante las 3 primeras semanas de gestación, abarcando los procesos de preimplantación, implantación y decidualización, que preparan al organismo para realizar la diferenciación de membrana embrionaria y comenzar con la formación de las membranas placentarias (Gude *et al.*, 2004).

La diferenciación trofoblástica se inicia cuando el trofoblasto (capa celular primaria), se diferencia rápidamente en 2 capas, el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto multinucleado desarrolla lagunas de las que proyectan algunas vellosidades del citotrofoblasto, luego el sincitiotrofoblasto se comprime progresivamente hasta convertirse en una capa que cubre la vellosidad y se separa la capa del citotrofoblasto (que se vuelve discontinua) de las lagunas, que se fusionan para formar el espacio intervelloso. A la par, las enzimas trofoblásticas ayudan a que se empiecen a generar ramificaciones vasculares para que llegue sangre materna, y las células fetales mesenquimales invaden las vellosidades generando redes vasculares que conectan a las venas y arterias umbilicales. A pesar de estar estrechamente comunicadas, las circulaciones materna y fetal están separadas en áreas especializadas de transferencia. Las células del

citotrofoblasto además invaden a las arterias espirales haciendo que la sangre que entra al espacio intervelloso, tenga una presión arterial menor que la normal (Donnelly y Campling, 2010).

El sincitiotrofoblasto ayuda al intercambio de iones y nutrientes, además de la síntesis de hormonas esteroideas y otros péptidos necesarios para el crecimiento fetal.

El citotrofoblasto ya organizado como corión participa en la organización de la placenta emitiendo proliferaciones celulares que invaden los espacios y recubren la superficie lacunar. De esta manera, culmina el proceso de formación placentaria y continúa el proceso de adaptación fisiológica para la norma evolución de la gestación (Fig. 1.6.1).

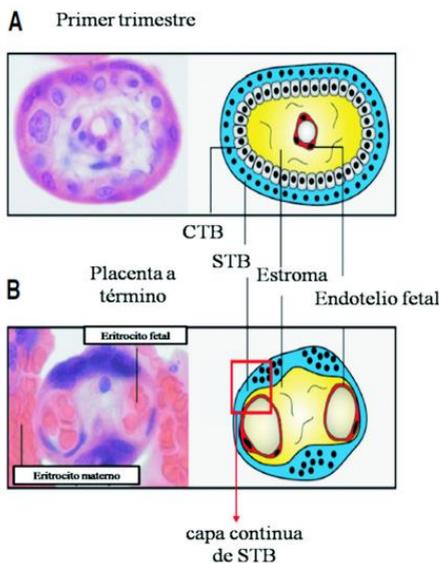


Figura 1.6.1. Capas celulares que conforman la placenta. A) En el primer trimestre, B) En el tercer trimestre.

CTB: células de citotrofoblasto;
STB: células de sincitiotrofoblasto.

El recuadro señala la capa continua de STB y la ausencia de CTB, características celulares de la placenta a término.

Fuente: Corrales *et al.* Moléculas que participan en el transporte materno-fetal de hierro: importancia del receptor 1 de transferrina y de la ferroportina en la placenta humana. *Iatreia*. 2011; 24(1): 41-50.

1.6.1 Funciones de la placenta

La placenta cumple funciones de transporte y metabolismo, así como protectoras y endocrinas. Es la proveedora principal de oxígeno, agua, carbohidratos, aminoácidos, lípidos, vitaminas y minerales necesarios para que el feto se desarrolle de una manera adecuada (Gude *et al.*, 2004).

La placenta está destinada al intercambio fisiológico entre la madre y el feto. El intercambio gaseoso es la función primordial de este órgano, seguida por la absorción de nutrientes y la excreción de productos de desecho. Los diferentes componentes de este intercambio son transportados por difusión simple -O₂ y CO₂-, difusión facilitada o mediante transporte activo altamente selectivo (Watson y Cross, 2005).

1.6.2 Transporte materno fetal de hierro

El transporte materno-fetal de hierro es unidireccional conservando el sentido madre-feto; se inicia con la captación por la membrana apical y termina con la salida del mineral por la membrana basal (Fuchs y Elliger, 2004).

Las proteínas placentarias que participan en este transporte, por lo general, también lo hacen en el metabolismo del hierro en otros tejidos, lo cual ha servido como orientación para deducir lo que ocurre en el transporte intraplacentario de este mineral.

El receptor 1 de la transferrina (TfR1) y la ferroportina son las principales proteínas que participan en el transporte materno-fetal de hierro. El primer intermediario en este transporte es la TfR1, glicoproteína localizada en ambas membranas -apical y basal- del sincitiotrofoblasto, con

alta afinidad para ligar la transferrina diférrica sintetizada por los hepatocitos maternos y por las vellosidades del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto. La ferroportina, proteína transmembrana ubicada en la membrana basal de la placenta, se identifica como la principal exportadora de hierro desde las células placentarias a la circulación fetal y, por ende, regula el flujo de hierro desde el sincitiotrofoblasto (Bradley *et al.*, 2004; McArdle *et al.*, 2008).

La homeostasis del hierro materno-fetal involucra a todas las moléculas intermediarias de su metabolismo (Fig.1.6.2). Cuando el Fe^{2+} pasa del endosoma al citoplasma mediante el *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1) se decide su destino de acuerdo con las demandas fetales; ante un paso suficiente de hierro capaz de suplir las exigencias del feto, parte de este mineral se almacena en forma de ferritina en la placenta, para estar disponible especialmente en el segundo y tercer trimestres de la gestación, períodos en los cuales la demanda fetal de hierro aumenta aceleradamente (Gambling *et al.*, 2001).

El hierro de la dieta materna está relacionado con la transferencia materno-fetal de hierro y con la concentración de hierro neonatal. Un estudio donde se utilizó hierro marcado con isótopos estables vía oral o endovenosa en el último mes de gestación materno, describió la existencia de una relación lineal entre la concentración materna de TfR1 y la transferencia de trazas de hierro al feto (O'Brien *et al.*, 2003).

La placenta tiene la capacidad de sufrir adaptaciones con el fin de suministrarle al feto los nutrientes necesarios. Las modificaciones pueden ocurrir durante las diferentes etapas de la gestación y se dan a partir del flujo

o intercambio sanguíneo, de cambios en las membranas apical y basal o en la expresión y la actividad de los transportadores de nutrientes (Gambling *et al.*, 2001).

La capacidad de transferencia de hierro por la placenta se puede incrementar ante un estado de deficiencia de hierro materno. Estos ajustes buscan brindarle al feto una mejor adecuación de los requerimientos a partir del hierro que provea la madre, hecho que se conoce como programación metabólica (Sibley *et al.*, 2010).

Los resultados de estudios en neonatos hijos de madres anémicas sugieren que el feto es capaz de mantener un nivel adecuado de hierro cuando la madre presenta una deficiencia leve o moderada de este mineral, aunque tal comportamiento no es igual en los casos de gestantes con diagnóstico de anemia grave (Paiva Ade *et al.*, 2007).

En relación con las proteínas placentarias que participan en el transporte materno-fetal de hierro se requiere conocer las funciones específicas de algunas proteínas en la placenta, como es el caso de canales proteicos alternativos que facilitan el paso del hierro del endosoma al citoplasma en la membrana del sincitiotrofoblasto, de la hepcidina, de la enzima con actividad cobre-oxidasa y de la regulación de la ferroportina (Corrales *et al.*, 2011).

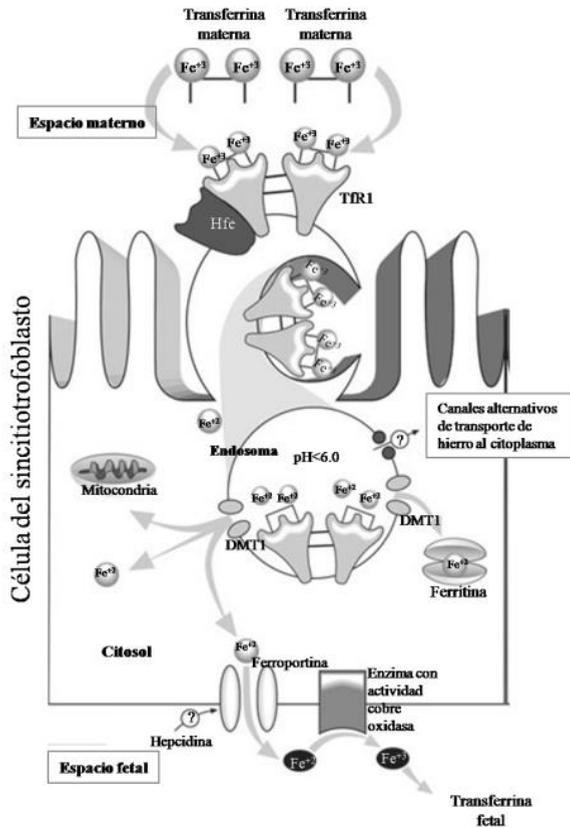


Figura 1.6.2. Modelo de transporte de hierro materno-fetal. Fuente: Adaptada por Corrales *et al.* de McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling L. Copper and iron transport across the placenta: regulation and interactions. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 427-431. Hfe: gen de la hemocromatosis. TfR1: Receptor 1 de transferrina, DMT1: Transportador 1 de metales divalentes.

1.7 EL PINZAMIENTO DEL CORDÓN UMBILICAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS /WHO, 2012) considera dos tiempos en el pinzamiento del cordón umbilical tras el nacimiento:

- Pinzamiento precoz (PP): aquel que se realiza en el primer minuto de vida.
- Pinzamiento tardío o demorado (PD): aquel que se realiza una vez transcurrido el primer minuto de vida.

1.7.1 Manejo activo del alumbramiento

La tercera etapa del parto o alumbramiento es la que transcurre entre el nacimiento y la expulsión de la placenta.

El manejo activo del alumbramiento en su forma original consistía en la administración de un uterotónico después del nacimiento de un bebé, el pinzamiento precoz y corte del cordón umbilical y la tracción controlada del cordón placentario. En el 2007, la OMS revisó sus recomendaciones para introducir el retraso del pinzamiento del cordón umbilical en lugar del pinzamiento precoz, habida cuenta del aumento de la evidencia sobre los beneficios del retraso del pinzamiento del cordón umbilical para el niño y la falta de evidencia sobre los perjuicios de ese retraso para la madre o para el niño (OMS, 2007). Esto redujo significativamente -en un 60%- la incidencia de hemorragia postparto (HPP) por atonía uterina, la incidencia de pérdida puerperal de sangre de 1 litro o más y la necesidad de transfusiones sanguíneas costosas y peligrosas, y permitió prevenir así las complicaciones relacionadas con la HPP (WHO: *Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage*, 2012).

La HPP es la principal causa de mortalidad materna en el mundo, contribuye con el 25% de todas las defunciones maternas, y su causa más frecuente es la atonía uterina. Se calculan unos 15 millones de casos anuales de hemorragia postparto a nivel mundial (*WHO: Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage*, 2012).

La intervención principal de la estrategia de manejo activo en la prevención de la HPP es la administración del uterotónico, la oxitocina 10 UI, intramuscular o endovenosa (*WHO*, 2012). En nuestro medio, el alumbramiento espontáneo sin utilización de fármacos es una opción aceptable para aquellas mujeres que, teniendo un riesgo bajo de hemorragia, lo prefieran (Guía de Práctica Clínica en el SNS, 2014).

1.7.2 Pinzamiento tardío del cordón umbilical para reducir la anemia en lactantes

La anemia en la infancia, provocada principalmente por la ferropenia, causa un aumento de la mortalidad infantil, así como la alteración del desarrollo cognitivo, motor y conductual (Lozoff *et al.*, 2000). El 68 % y el 66 % de los niños en edad preescolar tienen anemia en África subsahariana y en el sudeste de Asia, respectivamente. Dos tercios de los 293 millones de niños en edad preescolar con anemia viven en estas dos regiones del mundo (McLean *et al.*, 2008).

En las Recomendaciones de la OMS a nivel mundial para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto (*WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum*

Haemorrhage) de 2012, la OMS reiteró su recomendación previa de esperar tras el nacimiento y realizar un pinzamiento demorado del cordón.

Esta recomendación se basó en el conocimiento de que la demora en el pinzamiento del cordón umbilical permite que la sangre continúe pasando de la placenta al neonato durante entre 1 y 3 minutos adicionales después del parto. Se considera que esta breve demora aumenta las reservas de hierro del lactante pequeño en más del 50 % a los 6 meses de vida entre los neonatos nacidos a término (Chaparro *et al.*, 2006), y en los neonatos prematuros aumenta las reservas de hierro y disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis. Sin embargo, se continuó limitando la cobertura para esta intervención debido a falta de información sobre sus beneficios, y a las preocupaciones sobre la práctica en la salud de los recién nacidos, hecho que los diferentes estudios y revisiones sistemáticas publicados tras esta fecha, fueron descartando (McDonald *et al.*, 2013).

Para la OMS los condicionantes a nivel mundial de la práctica del pinzamiento tardío del cordón umbilical son la salud materna, salud del recién nacido, VIH y nutrición (OMS, 2014) (Figura 1.7.1).



Figura 1.7.1. Condicionantes a nivel mundial de la práctica del pinzamiento tardío del cordón umbilical.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. (2014). Pinzamiento tardío del cordón umbilical para reducir la anemia en lactantes. Numero de documento: WHO/RHR/14.19 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/120076>

En el período entre el parto y el pinzamiento del cordón umbilical, el flujo sanguíneo de la placenta al recién nacido es el mismo que durante el embarazo. No hay datos científicos que sustenten que, entre 1 y 3 minutos de flujo sanguíneo placentario adicional después del parto, aumenten la posibilidad de transmisión del VIH de la madre al neonato. El pinzamiento demorado debe practicarse en el contexto de otros elementos de prevención de la transmisión vertical del VIH, especialmente reducir la carga viral materna del VIH con antirretrovirales durante el embarazo, el parto y después de este (OMS, 2014).

A nivel mundial, la prevención del paludismo, la diarrea y otras infecciones son un componente crítico de un paquete integral de prevención de la anemia en los lactantes durante los primeros 6 meses de vida (OMS, 2014).

1.7.3 Instauración del pinzamiento precoz del cordón

El debate sobre el momento “correcto” para pinzar el cordón umbilical después del nacimiento está documentado al menos desde principios del siglo XX, cuando en 1935 las prácticas obstétricas empezaron a desplazarse hacia el pinzamiento precoz, que parece ser la práctica corriente y prevalente ahora en muchos entornos.

Diferentes factores ejercieron una influencia, entre ellos un movimiento general de la obstetricia hacia técnicas más “intervencionistas”, donde las mujeres desarrollan el trabajo de parto en posiciones dorsales y el cordón umbilical y la placenta se manipulan más activamente. El entorno hospitalario pudo haber generado una situación en la cual la ligadura precoz del cordón permitió a los recién nacidos y sus madres abandonar más rápidamente de la sala de partos (Montgomery, 1960). Otras razones mencionadas para explicar la institución del PP son el temor a un aumento de la hiperbilirrubinemia o la policitemia entre aquellos a quienes se ha practicado un PD, la presencia de un neonatólogo o pediatra en la sala de partos presto a asistir al neonato, la prisa por obtener muestras de sangre del cordón para gasometría y la premura por colocar cuanto antes al neonato en contacto de piel-con-piel con la madre (Philip y Saigal, 2004).

Recién en este siglo XXI, se publicaron estudios bien diseñados que permitieron disminuir las controversias. Las evidencias actuales son lo suficientemente sólidas como para confirmar los innegables beneficios del pinzamiento demorado del cordón en recién nacidos de término (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; McDonald *et al.*, 2008).

1.7.4 Aspectos fisiológicos del pinzamiento del cordón

Los mecanismos fisiológicos juegan un rol esencial en los resultados que se observan cuando se realiza un pinzamiento demorado del cordón. Conocerlos implica poder comprender sus efectos sobre el neonato.

1.7.4.1 Transfusión placentaria

Es la transferencia de sangre desde la placenta al recién nacido (RN). Constituye un mecanismo fisiológico de trascendental importancia y es la base para entender las diferencias entre los tiempos de pinzamiento del cordón y sus efectos en el neonato. Al minuto de vida, el RN recibe 80 ml de sangre y, entre los dos y los tres minutos, 100 ml, lo cual significa alrededor de 30-35 ml/kg, un volumen que es un 75% más elevado que en el PP (Ceriani-Cernadas, 2017).

Farrar *et al.*, 2011, midieron los cambios de peso ocurridos durante los 5 primeros minutos después del nacimiento, cuando no se pinzó el cordón umbilical y se permitió la transfusión placentaria. Los neonatos fueron pesados utilizando balanzas digitales que se situaron al lado de la madre y que registraron un peso promedio cada 2 segundos. El aumento pronunciado durante el primer minuto, seguido de un aumento más gradual hasta los 3 minutos y de una meseta general entre los 3 y los 5 minutos de edad confirmó el carácter gradual de la transfusión placentaria (Figura 1.7.2).

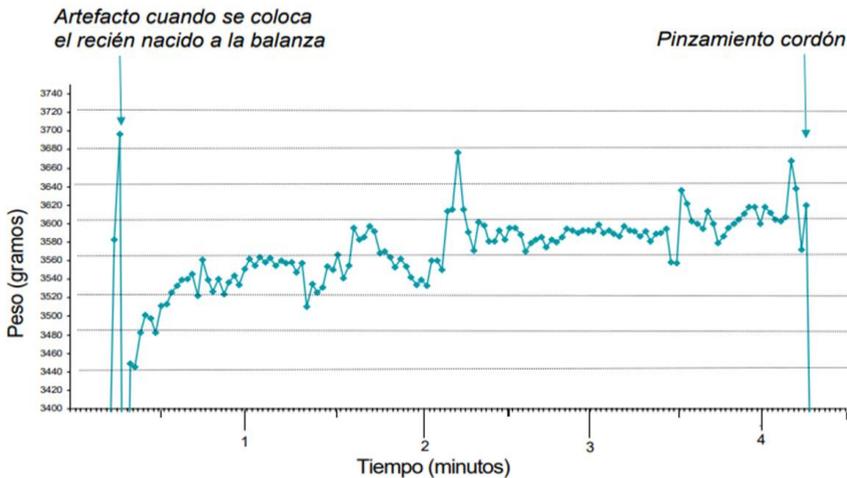


Figura 1.7.2. Cambios de peso que ocurren durante los 5 primeros minutos después del nacimiento cuando no se ha pinzado el cordón umbilical y se ha permitido la transfusión placentaria. Fuente: Farrar *et al.*, Measuring placental transfusion for term births: weighing babies with cord intact. BJOG 2011; 118: 70-75.

Entre los factores que pueden afectar a la velocidad y volumen de la trasfusión placentaria se ha descrito:

- La fuerza de la gravedad. Si se posiciona al RN muy por debajo del nivel del útero, la gravedad acelera la transferencia, pero no cambia la cantidad total de sangre transferida. Con RN entre 50 y 60 cm por encima del útero materno, la transfusión placentaria se impide por detención del flujo sanguíneo a través de la vena umbilical. Entre 10 cm por encima o por debajo del nivel del útero, el volumen y la velocidad de transferencia es similar (Yao y Lind, 1974; Linderkamp, 1982; van Rheenen y Brabin, 2006). Estudios recientes sugieren que la transfusión placentaria en RN colocados sobre el abdomen de la madre puede tardar hasta 5 minutos en completarse (Mercer y Erickson-Owens, 2012) (Figura 1.7.3).

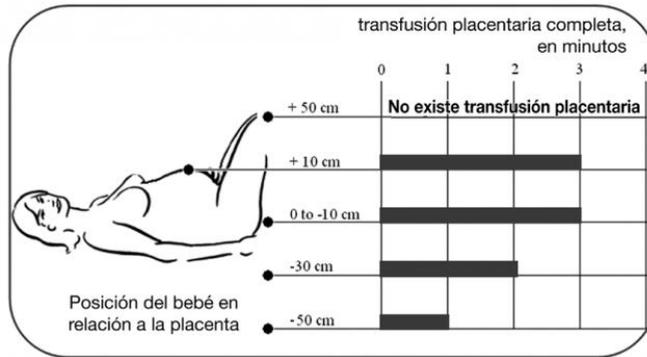


Figura 1.7.3. Importancia de la gravedad y la posición del RN en la velocidad de la transfusión placentaria. Fuente: Chaparro CM, Lutter C. Más allá de la supervivencia: Prácticas integrales durante la atención del parto, beneficiosas para la nutrición y la salud de madres y niños. Organización Panamericana de la Salud: Washington D.C., December 2007.

- La contracción uterina. En condiciones naturales, la transfusión placentaria se debe a las contracciones uterinas que se dan entre 1 y 3 minutos tras el expulsivo. Este tiempo podría acelerarse por el uso de oxitocina (Yao *et al*, 1968) (Figura 1.7.3).

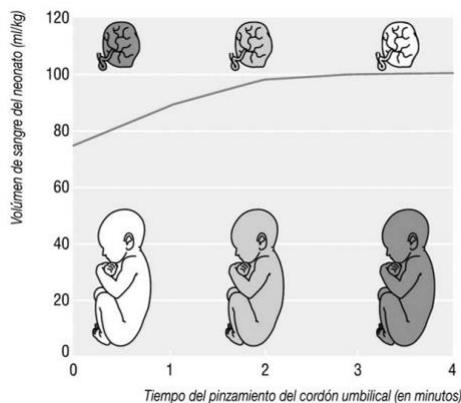


Figura 1.7.4. Distribución de la sangre entre el RN situado a nivel del introito y la placenta, dependiendo del tiempo de ligadura del cordón después del nacimiento. Fuente: adaptado de Van Rheenen PF, Brabin BJ. A practical approach to timing cord clamping in resource poor settings. BMJ. 2006; 333(7575): 954-8.

- El “ordeño” del cordón, que consiste en comprimir el cordón desde el extremo placentario hacia el del RN, reiteradas veces, forzando a la sangre del cordón a fluir hacia el neonato. Tras este ordeño queda un menor volumen sanguíneo residual en la placenta (Mercer y Erickson-Owens, 2012), aunque es una práctica que no respeta la fisiología de la transfusión placentaria.

1.7.4.2 Aporte de hierro con la transfusión placentaria

Al nacer, el recién nacido a término (RNT) tiene un depósito de 75 mg/kg de Fe y, mediante la transfusión placentaria con el PD, recibe un aporte extra de Fe, 40 mg/kg al minuto y 50 mg/kg a los tres minutos. De esa forma, cuenta con un depósito de Fe de 115 a 125 mg/kg, cantidad que alcanza para prevenir su deficiencia en los primeros 6 meses y, probablemente, hasta el año (Ceriani-Cernadas, 2017).

La deficiencia de Fe en las primeras etapas de la vida puede tener efectos perjudiciales en el sistema nervioso central con trastornos cognitivos (Szajewska *et al.*, 2010), y es la principal causa de anemia, una afección grave en países en vías de desarrollo y de menor cuantía en los desarrollados.

1.7.4.3 Primera respiración al nacer y el momento en que se pinza el cordón umbilical

Demorar el pinzamiento del cordón, al menos hasta después de la primera respiración, mejora marcadamente la función cardiovascular, debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar en el RN y la consecuente

estabilidad hemodinámica cerebral en los momentos claves de la transición posnatal (Bhatt *et al.*, 2013).

En la vida fetal, la fuente de la precarga para el ventrículo izquierdo proviene de la circulación de sangre desde la placenta y continua al nacer mientras la sangre de la placenta pasa al RN a través del cordón umbilical. El gasto cardíaco es el mecanismo fisiológico más importante para evitar la hipoxia e isquemia en la circulación cerebral: el PP limita marcadamente el retorno venoso en ausencia de la respiración. Mientras el cordón umbilical se mantenga sin pinzar y permita la transfusión placentaria, se evitará la restricción en la precarga y tendrá una circulación más estable en la adaptación neonatal (Hooper *et al.*, 2015).

1.7.4.4 Células madre y la transfusión placentaria

La presencia de células madre en la sangre que proviene desde la placenta tiene un papel esencial, no solo en el neonato, sino también en niños y adultos. El número de células madre es significativamente mayor en los prematuros extremos que en los RNT. En este proceso fisiológico, las estas células tienen múltiples funciones protectoras en el feto y luego del nacimiento (Haneline *et al.*,1996). Si bien, al término de la gestación las células madre disminuyen, es mayor la cantidad que pasan al RNT con un pinzamiento demorado. Los métodos de transfusión placentaria, como PD y ordeño del cordón, proporcionan un mayor volumen de sangre, más transferencia de células madre al RN, que pueden ser una fuente terapéutica preventiva para enfermedades del período neonatal, y una mejor oxigenación cerebral en los primeros minutos de vida (Okulu *et al.*, 2022).

1.7.4.5 Anemia connatal y a las 48 horas de vida

La presencia de anemia temprana descrita en algunos estudios fue significativamente mayor en los RNT con PP del cordón, y más frecuente todavía, si la finalización del embarazo fue por cesárea, donde el PP es la práctica habitual (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006).

1.7.4.6 Estrés oxidativo

El súbito pasaje del medio uterino con hipoxia fisiológica al brusco aumento de la presión arterial de oxígeno (pO_2) al nacer, entre otros factores, podría liberar radicales libres tóxicos en el neonato. Para evitar daños en los tejidos, desde los primeros minutos posteriores al nacimiento, es necesario que actúen los sistemas antioxidantes: los elementos protectores medidos -catalasa eritrocitaria, superóxido dismutasa, receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR2), entre otros-, fueron significativamente más elevados en RNT con pinzamiento demorado (Díaz-Castro *et al.*, 2014).

1.7.4.7 Contraindicaciones del pinzamiento demorado

Aunque no existen contraindicaciones maternas para PD u ordeño del cordón más allá de algunas patologías maternas que cursen con producción de anticuerpos o patologías infecciosas con transmisión vertical en el momento del parto, existen algunas condiciones emergentes, como un sangrado uterino masivo, que requieren un pinzamiento inmediato del cordón para salvaguardar la salud de la madre.

Para las siguientes situaciones clínicas estaría recomendando un PP, según un panel de opinión de expertos: asfixia al nacer secundaria a eventos

hipóxico-isquémicos -desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina, distocia de hombros, ruptura de vasa previa, colapso materno, embolia amniótica, paro cardíaco materno-, transfusión de gemelo a gemelo, RN de madre VIH positiva con carga viral no controlada, hidropesía fetal con evidencia de descompensación cardíaca fetal, enfermedad de Rhesus, duda sobre la integridad del cordón umbilical y parto por cesárea bajo anestesia general. Teóricamente, cuando se sospecha un shock hipovolémico - distocia de hombros, desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina-, el ordeño del cordón puede ser una fuente inmediata de sangre fetal adicional mientras se inician las maniobras de reanimación (Ghirardello *et al.*, 2018).

1.8 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En los últimos años ha habido de un creciente interés en el estudio del tiempo de pinzamiento del cordón umbilical, sobre todo en países en vías de desarrollo, a los que se fueron sumando otros países de rentas más altas. La publicación de nuevos estudios originales permitió la aparición de revisiones sistemáticas y metaanálisis, con la posterior incorporación de sus conclusiones en forma de recomendaciones de organismos como la OMS/*WHO*, Guías de Práctica Clínica Nacionales (GPC) y documentos de sociedades científicas. No es fácil encontrar en el área de la Salud, una práctica tan simple, sin costo alguno y que obtenga beneficios tan grandes a corto y a largo plazo: solo hay que esperar unos minutos y respetar los mecanismos fisiológicos.

En nuestro país, la Guía de Práctica Clínica de atención embarazo y puerperio (GPC del SNS, 2014), recomendó un pinzamiento demorado del cordón umbilical. Antes, el PD ya fue recogido en un documento de consenso de distintas sociedades científicas en la atención al parto normal (Luna *et al.*, 2009), e incluso se pudo optar en los Planes de Parto de las Cartillas de Control del Embarazo de algunas Comunidades Autónomas, por este tipo de pinzamiento. Todas estas recomendaciones se basaron en los resultados de estudios realizados en países con bajos recursos o con características socioeconómico y sanitarias diferentes al nuestro.

En nuestro entorno, en el momento en que se inició este estudio, sólo encontramos las publicaciones del grupo de De Paco *et al.*, centrados en determinar el estado ácido-base en los vasos del cordón umbilical de RNT

comparando el PP con el PD (De Paco *et al*, 2011) y las repercusiones del PD en valores hematológicos maternos y estado ácido-base en los RNT (De Paco *et al.*, 2016). No hallamos ningún estudio con un diseño metodológico adecuado, en forma de ensayo clínico aleatorizado (ECA), que de forma global aborde y describa los resultados obtenidos- beneficios o efectos no deseados-, secundarios a un pinzamiento precoz o demorado del cordón umbilical, en las primeras cuatro semanas de vida -periodo neonatal-.

2 HIPÓTESIS

El volumen de sangre adicional que se aporta al recién nacido desde la placenta por el aumento de la transfusión placentaria que se produce al retrasar la ligadura del cordón umbilical, incrementa el aporte de hierro sin aumentar la morbilidad neonatal.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación entre dos tiempos de ligadura o pinzamiento del cordón umbilical –inmediato o precoz, y demorado o tardío-, con la morbilidad secundaria neonatal y los depósitos de hierro en las cuatro primeras semanas de vida -periodo neonatal-.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en las madres próximos al parto y al alta de la maternidad, en cada uno de los dos grupos.

2. Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en el neonato en sangre de cordón umbilical, a las 6 horas y al alta de la maternidad -48 horas de vida -, en cada uno de los dos grupos.

3. Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- al final periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos.

4. Identificar y relacionar situaciones de ferropenia y/o anemia a las 48 horas de vida y al final del periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos.

5. Identificar y relacionar situaciones de policitemia, ictericia neonatal patológica o distrés respiratorio en las primeras 48 horas de vida, en cada grupo.

6. Identificar que variables se asocian con el aumento de los niveles de hierro en el compartimento de depósito, en el recién nacido y al final del periodo neonatal.

7. Valorar la ingesta de hierro en el periodo neonatal. Alimentación - lactancia materna exclusiva, mixta o fórmula adaptada-, en cada grupo.

8. Realizar seguimiento de los recién nacidos de gestaciones con anemia materna grave con Hb <10 g/dl, diabetes gestacional y madres fumadoras.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y METODOS

“En principio, la investigación necesita más cabezas que medios” (Severo Ochoa)

El ámbito de estudio fue la maternidad, el servicio de neonatología y el laboratorio del Hospital Universitario de La Plana, Hospital Comarcal de Nivel I-II, y su Departamento de Salud 3 de Vila-Real, Castellón -España-. Se desarrolló en el contexto de la práctica clínica habitual en la atención del parto y recién nacido, en la que se introdujo la variable independiente del estudio. Se utilizaron los instrumentos de medida con los que el laboratorio, servicio de maternidad y neonatología estaban dotados. Todo ello, con el fin de evidenciar los efectos que un pinzamiento precoz o demorado del cordón umbilical tenía sobre madres y neonatos en la práctica clínica diaria, y que rol podían tener los instrumentos de medida en la detección de probables complicaciones.

4.1 Elección del diseño

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado (ECA), con asignación de los sujetos participantes en dos grupos: pinzamiento precoz o pinzamiento demorado del cordón umbilical.

El desarrollo del diseño siguió la metodología de la Declaración CONSORT 2010 - *Consolidated Standards Of Reporting Trials*- para ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos (Cobos-Carbó y Augustovski, 2011; Schulz *et al.*, 2010).

En este estudio se consideró:

Pinzamiento precoz (PP) es el que, tras el nacimiento, se realiza en el primer minuto de vida.

Pinzamiento demorado (PD) es el que se realiza una vez transcurrido este primer minuto. En este estudio se esperó hasta que el cordón umbilical dejó de latir.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Plana (Anexo I) y registrado en el *ClinicalTrials.gov* (NCT03624335).

4.1.1 Cálculo del tamaño muestral

Fue calculado con una aplicación informática a partir de los resultados de un estudio, en los que se comparó la ferritina a los dos meses de edad en tres grupos con distintos tiempos de pinzamiento del cordón umbilical (Grajeda *et al.*, 1997). Se determinó que para una diferencia considerada de relevancia clínica en los valores de ferritina (30ng/ml), utilizando un error α del 5% y un poder estadístico (1- β) del 80%, el número de participantes que deberían configurar cada grupo era de 78.

4.1.2 Aleatorización de los participantes

Los participantes fueron asignados al grupo del PP o PD en una proporción 1:1. Para asignar a los pacientes a estos grupos, se utilizó un programa informático (*IBM statistics SPSS v.19*) que generó una lista de números aleatorios a partir del cálculo de probabilidad de un evento de Bernoulli para proporción estimada del 0,5. Cada participante fue identificado por un código con una asignación única. No se utilizó estratificación en la asignación.

4.1.3 Cegamiento y enmascaramiento

Se aplicó la ocultación de la secuencia de aleatorización (OSA). En la sala de partos se dejó una caja con sobres cerrados, opacos y numerados de forma secuencial. Cada uno de estos sobres contenía en su interior el grupo asignado -PP o PD-, siguiendo la aleatorización previamente realizada, y se abrían en el momento final del expulsivo, próximo al nacimiento del RN (Figura 4.1).



Figura 4.1. Ocultación de la secuencia de aleatorización. Fuente: elaboración propia

Antes de la intervención, los profesionales encargados de realizar el parto desconocían el grupo asignado. No se informó a la madre del tipo de intervención.

Para minimizar posibles sesgos, se aplicó la técnica de enmascaramiento doble ciego, donde participantes y el evaluador de la variable resultado, desconocían el grupo de intervención asignado.

4.1.4 Aplicación de normas éticas y legales

La Confidencialidad y el tratamiento de los datos, que incluye la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los

sujetos participantes, se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los aspectos relacionados con la privacidad de los participantes en el estudio estaban recogidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 del 13 de diciembre y Protección de Datos de carácter Personal (LOPD) y su Reglamento de desarrollo (RLOPD) aprobado mediante el Real Decreto 1720/ 2007 del 21 de diciembre.

En la Hoja de información al paciente figuró expresamente el reconocimiento de los derechos ARCO -Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición-, regulados por la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Los datos que se recogieron de las historias clínicas fueron codificados y guardados en un Fichero de Investigación Clínica (FIC), incluido, a su vez, en el FIC de Investigación del Departamento de Salud 3 La Plana, cuyo titular era la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. A estos datos solo tuvieron acceso los investigadores de este estudio.

Al tratarse de un estudio en el que participaban menores de edad, se tuvo que realizar un documento de notificación al Ministerio Fiscal a través de la Fiscalía de Menores de Castellón.

4.1.5 Consentimiento informado

La participación voluntaria en el estudio se verificó con la firma del consentimiento informado, tras recibir la información detallada del estudio a realizar y confirmar los investigadores el entendimiento por parte de los participantes.

El consentimiento informado contenía los siguientes apartados (Anexo II):

- Identificación de estudio
- Participación voluntaria
- Descripción general del estudio
- Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio
- Confidencialidad y tratamiento de datos

Al tratarse de un estudio con participación de menores, el consentimiento informado contenía, además, un modelo informado para padres o representantes legales.

Dado que una parte de la población diana incluía a personas árabes, se redactó un consentimiento informado en árabe clásico, como forma de asegurar un adecuado entendimiento del estudio y participación (Anexo III).

4.2 La población de estudio

4.2.1 Población diana

La población quedó constituida por embarazadas que finalizaron su gestación en el Hospital Universitario de la Plana, Vila-Real durante el periodo de estudio y sus recién nacidos.

Este es un hospital comarcal, incluido en el departamento 3 de Salud de la Comunitat Valenciana, en donde pueden finalizar embarazos de 35 o más semanas de gestación. Entre 35 y 36 semanas y 6 días de gestación se consideran RN pretérminos tardíos, y a partir de las 37 semanas son RN a término (RNT).

El número de nacimientos anuales oscila alrededor de 1400-1500 partos, con un 70-80% de partos naturales no instrumentados y un 15-18% de cesáreas. El hospital posee unidad de neonatología, con personal y equipamiento necesario para estabilizar neonatos de riesgo vital.

El periodo de estudio se desarrolló entre los meses de abril y septiembre del 2015.

4.2.2 Población de estudio

Subconjunto de casos que cumplieron los criterios de selección – criterios de inclusión o elegibilidad y criterios de exclusión-, y fueron accesibles al investigador.

4.2.2.1 Criterios de inclusión o elegibilidad

-Madres con embarazos controlados, entre 35 y 42 semanas de gestación por ecografía obstétrica, con parto vaginal como forma de finalización del embarazo y sin alteraciones en el registro cardiotocográfico fetal durante el trabajo de parto.

4.2.2.2 Criterios de exclusión

a) Maternos: embarazo gemelar o múltiple, cesárea, situaciones que requieran una finalización urgente de la gestación -desprendimiento de placenta normo inserta, eclampsia, corioamnionitis-, situaciones en que no se debe demorar la ligadura del cordón -madre Rh negativa sensibilizada, patologías que cursen con autoanticuerpos maternos como púrpura trombopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico o hipertiroidismo-,

riesgo transmisión vertical de infecciones maternas -VIH, hepatitis B o C-, enfermedad hematológica grave.

b) Recién nacido: sufrimiento fetal agudo intraparto con asfixia al nacer, depresión neonatal moderada con Apgar < 5 al minuto de vida, ausencia llanto a los 15 segundos de vida, líquido meconial espeso que precise aspiración, circular de cordón apretada, patologías que cursen con policitemia -trisomías 21, 13 y 18, hiperplasia adrenal congénita-, otras patologías -gastrosquisis, onfalocele, cardiopatías congénitas cianóticas-, enfermedad grave que precise derivación a hospital con unidad de cuidados intensivos neonatales.

4.2.3 Captación de la población de estudio

Meses antes del inicio de estudio, se realizaron varias reuniones de sensibilización informativas entre los distintos profesionales encargados del seguimiento de los embarazos en distintas zonas: centros de salud y áreas de controles ecográficos, unidad de bienestar fetal y sala de partos del hospital, explicando las características y objetivos del estudio.

Todas estas zonas fueron fundamentales para la captación de las participantes por parte de matronas, auxiliares de enfermería, ginecólogos y pediatras.

Se confeccionaron afiches que se colgaron en las zonas de captación, con información sobre el estudio a realizar, y con invitación expresa a participar en él.

En las zonas de captación, a las madres interesadas se les entregó el formulario del consentimiento informado.

4.2.4 Consideraciones sobre la fecha de inicio del estudio

Finalizado el periodo inicial de información que involucró a los distintos profesionales encargados de la atención y seguimiento de los embarazos en los centros de atención primaria y unidades hospitalarias, considerados puntos críticos de captación de participantes, se contactó de nuevo con los responsables de los servicios de Laboratorio, Obstetricia y Ginecología, y Pediatría, con participación de las supervisoras de la maternidad y servicio de neonatología, del Hospital Universitario de La Plana.

Se propuso una fecha aproximada de inicio del estudio. En la elección de la fecha se consideraron distintos aspectos:

-A nivel del Laboratorio de análisis clínicos: constancia de que no se fueran a sustituir los equipos automatizados en los meses que seguían al inicio del estudio y autorización para que determinaciones del laboratorio consideradas de rutina se procesaran como urgentes. Todas las muestras fueron mantenidas a temperatura ambiente y procesadas dentro de la hora siguiente de su extracción.

-A nivel del servicio de neonatología y maternidad: autorización para incrementar el número de controles y analíticas en las madres y sus recién nacidos.

-A nivel temporal: estación del año donde los virus respiratorios tuviesen menos presencia -evitar errores interpretación de los datos de laboratorio-, y donde no hubiese campañas de recolección de cítricos - dificultaría el seguimiento de algunos neonatos-.

El estudio se inició en el segundo mes de la primavera.

4.2.5 Estrategia para no perder participantes durante el estudio

La pérdida de los participantes de un estudio puede invalidar los resultados de este si su porcentaje es alto. El momento del control a las cuatro semanas era crítico, ya que había que realizar un nuevo análisis sanguíneo a los neonatos. Las participantes debían de estar muy implicadas en el estudio para que no fuera un hecho traumático. Se diseñaron dos estrategias:

-Control telefónico a las 2 semanas del parto, donde se preguntó por la maternidad y posibles eventos ocurridos.

-Entrega de un informe con los primeros datos del estudio y de los resultados analíticos de sus neonatos, que incluyeron el estudio del metabolismo del hierro.

4.3 Las variables de la investigación

4.3.1 Variables cuantitativas

Hemograma: analizadores automáticos:

- Número de hematíes (millones/ml)
- Hemoglobina (g/dl)
- Hematocrito (%)
- Plaquetas ($10^5/\mu\text{l}$)
- VCM (fl)
- HCM (pg)
- CHCM (g/dl)

Pruebas que evalúan el hierro del compartimento funcional: analizadores automáticos

- Sideremia ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
- Índice saturación de la transferrina (IST) (%)
- Transferrina (mg/dl)

Pruebas que evalúan el hierro del compartimento depósito: analizadores automáticos

- Ferritina sérica (ng/ml ó $\mu\text{g}/\text{l}$)

Determinaciones por analizadores automáticos:

- Proteína C reactiva (mg/dl)
- Bilirrubina venosa (mg/dl)
- Hematocrito en vena umbilical (%)

Bilirrubina transcutánea (mg/dl)

Tiempo de ligadura cordón umbilical (segundos)

Puntuación test Apgar (0-10)

Índice de masa corporal (IMC) (%)

Edad materna (años)

Número de partos

Duración del parto (segundos)

Peso RN (g)

Talla RN (cm)

Perímetro craneal RN (cm)

4.3.2 Variables cualitativas

Características sociodemográficas de las madres: país de nacimiento y edad.

Antecedentes maternos: patologías maternas -diabetes gestacional e HTA-, tabaquismo.

Otros factores maternos: toma de hierro en tercer trimestre de gestación, tipo de finalización del parto, episiotomía, desgarros perineales, sutura del periné, inducción de parto, piel con piel, tipo de lactancia.

Necesidad de aporte de hierro materno tras parto: endovenoso y/o transfusión sanguínea.

Variables neonatales: distrés respiratorio neonatal, policitemia neonatal, ictericia grave neonatal con necesidad de fototerapia.

La identificación dimensión e indicadores de las principales variables se describe en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Identificación, dimensiones e indicadores de las principales variables

IDENTIFICACIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR/RES
Tiempo de ligadura cordón umbilical (variable independiente)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del recién nacido hasta la ligadura del cordón umbilical	- segundos
Depósitos de hierro (variable dependiente)	Marcadores del nivel de hierro en los compartimentos funcional y de depósito	1.Compartimento funcional: - sideremia ($\mu\text{g}/\text{dl}$) - transferrina (mg/dl) - índice saturación - transferrina (%) - hemoglobina(g/dl) 2.Compartimento depósito: - ferritina (ng/ml)
Morbilidad neonatal (variable dependiente)	- Policitemia neonatal: hematocrito venoso central es $>65\%$ - Ictericia: Aumento cifras bilirrubina sérica - Distrés respiratorio: dificultad respiratoria neonatal	- hematocrito (%) - bilirrubina indirecta y directa (mg/dl) -número neonatos afectados

Fuente: elaboración propia.

4.4 Instrumentos y herramientas de recogida de datos

El sistema de Gestión de Calidad del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de La Plana está certificado según la norma ISO 9001: 2008, desde el año 2006.

4.4.1 Equipos del laboratorio de hematología

-Unicel DXH 800. Coulter Cellular Analysis System (Beckman Coulter, Inc. California, US).

Control calidad interno 6C diarios y patrón semanal.

Control de calidad externo: Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología.

4.4.2 Equipos del laboratorio de bioquímica

Plataforma Analítica Modular cobas®800. (Roche Diagnostics. Basilea, Suiza)

Análisis del hierro, bilirrubina, transferrina y ProtCReactiva.

Control de calidad interno a dos niveles PCC1 y PCC2.

Plataforma Analítica Modular E 170. (Roche Diagnostics. Basilea, Suiza)

Análisis de ferritina.

Control de calidad interno a dos niveles PC TM1 y PC TM2.

Control de calidad externo: Programa de Supervisión Externa de la calidad de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). Programa mensual.

Las responsables de los distintos laboratorios emitieron un informe sobre los controles de calidad aplicados a sus equipos (Anexo IV).

4.4.3 Equipos de la sala de partos y neonatología

Radiometer ABL 80 Flex (Radiometer S/C, Copenhague, Dinamarca).

Analizador de gases.

Jaundice Meter JM-103 (Dräger. Lübeck, Alemania)

Bilirrubinómetro cutáneo.

Cronómetro digital On start 100 de Geonaute (Oxylane. Villeneuve d'Ascq cedex, France).

Balanza digital Seca. Model 374 1321009 (Seca GmbH and Co. Germany).

Unas imágenes de algunos de los equipos utilizados en las diferentes pruebas de laboratorio aparecen en la Figura 4.2.



Figura 4.2. Equipos de laboratorio. Fuente: elaboración propia.

4.4.4 Tubos recogida muestras sangre

a) Neonatos:

-BD Microtainer® STT™ Tubes (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nueva Jersey, USA) para bioquímica.

-BD Microtainer® K2E Tubes (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nueva Jersey, USA) para hemograma -con EDTA K2-.

-Clinitubes (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark) para muestras capilares.

b) Madres:

-BD vacutainer® STT™ II Advanced (Becton, Dickinson and Company, Belliver Industrial Estate, Plymouth, United Kingdom) para bioquímica.

-BD vacutainer® K2E (Becton, Dickinson and Company, Belliver Industrial Estate, Plymouth, United Kingdom) para hemograma – con EDTA K2-.

4.5 Descripción de actividades

4.5.1 Etapa perinatal

a) Madre:

- Próxima al parto y a las 48 horas: extracción de analítica para hemograma y metabolismo de hierro.

-Como forma de homogenizar el manejo activo de la tercera etapa del parto, se les administró 10 UI de oxitocina intramuscular o endovenosa al minuto de dar a luz.

b) Recién nacido:

-Tras el nacimiento los RN se colocaron sobre el abdomen de la madre para favorecer la relación piel-con-piel y se aplicó una fuente de calor para evitar pérdida de temperatura, hasta el momento de la ligadura del cordón umbilical.

-Apertura del sobre opaco correspondiente que contenía el tipo de intervención a realizar -PP o PD-, sin informar a la madre del grupo asignado.

-Se utilizaron cronómetros digitales, que iniciaron el conteo del tiempo desde el nacimiento -salida de los hombros- hasta el pinzamiento del cordón umbilical - antes del primer minuto en PP y cuando dejó de latir en PD-.

-Mediante una pinza Kocher se clampó el cordón en su tramo más cercano a la placenta, y luego se aplicó otra más proximal al RN. Se extrajo una muestra de sangre de la vena umbilical en el segmento entre doble pinza

para determinar la ferritina en el cordón, estudio del estado acido-base y gases, y grupo sanguíneo y Rh del RN. Todos los demás aspectos de la atención se manejaron de acuerdo con la práctica habitual en el hospital.

-A las 6 horas de vida, en los RN se obtuvo muestra de sangre de la vena de la zona antecubital para un hemograma.

-Se revisó a los RN a su llegada a la maternidad desde paritorios. En las primeras 6, 12 y 24 horas de vida fueron valorados por un neonatólogo para descartar la presencia de patología respiratoria - frecuencia respiratoria > 60 respiraciones por minuto, presencia de aleteo nasal, quejido o retracciones intercostales-, signos de policitemia -plétora, intolerancia digestiva-, hipoglucemia -letargia o tremulaciones-.

-Durante los dos días de permanencia en la sala de maternidad, a los RN se realizó estudio de bilirrubina transcutánea cada 8 horas.

-A las 48 horas de vida, se obtuvo muestra de sangre de la vena de la zona antecubital para el cribado metabólico neonatal, hemograma y bioquímica con estudio del metabolismo de hierro y bilirrubina.

4.5.2 Etapa final del periodo neonatal

A las cuatro semanas de vida -final del periodo neonatal-:

-Se obtuvo una nueva muestra sangre venosa en la vena de la zona antecubital para realización de hemograma y bioquímica con estudio del metabolismo del hierro, bilirrubina y proteína C reactiva -PCR-.

-Control de salud del neonato con estudio antropométrico, utilizando las tablas de crecimiento de la asociación española de pediatría.

-Recogida de datos sobre el tipo de alimentación recibida por el neonato en este primer mes de vida -lactancia materna exclusiva, mixta o leche de formula-.

-Seguimiento de la evolución de la posible morbilidad aparecida en la fase previa.

Para la recogida de las muestras de sangre en las dos etapas del estudio, se utilizaron tubos descartables con tapón de goma con anticoagulante EDTA K2 -para los hemogramas- y tubos descartables sin anticoagulante para las determinaciones del laboratorio de bioquímica, utilizando dos tamaños, según se tratara de determinaciones maternas o del neonato, tal como se describieron en el apartado 4.4.4.

Los lugares donde se realizaron las extracciones fueron la zona de paritorios, sala de maternidad y unidad de neonatología. Tras su obtención, estas muestras fueron remitidas a los distintos laboratorios para su procesamiento inmediato, utilizando un sistema neumático de tubos (sistema aerocom®) que conectan las distintas áreas y plantas del hospital. Este sistema está diseñado para el transporte de muestras de laboratorio sin que sufran ninguna alteración durante el mismo.

4.6 Definiciones

Se consideró anemia neonatal cuando la Hb fue $Hb < 15 \text{ g/dl}$ o $Htc < 45 \%$ en una vena antecubital.

Se consideró policitemia neonatal, cuando el Htc fue $> 65\%$ en una vena antecubital.

Se consideró anemia neonatal a las 4 semanas de vida -final del periodo neonatal-, cuando la Hb fue < 10 g/dl en una vena antecubital.

Se consideró anemia materna en el tercer trimestre cuando la Hb < 11 g/dl o ferritina < 12 μ g/l.

4.7 Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se ha utilizado el programa *Stata*[®] V.14 (*StataCorp LLC*, Texas, USA). Para la interpretación de los resultados estadísticos se recurrió a un manual de bioestadística aplicada a las Ciencias de la Salud (Moncho y Maciá, 2021).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra de participantes, tanto de madres como de neonatos. Para ello se utilizaron frecuencias relativas y absolutas para describir las características cualitativas y, medidas de centralidad y dispersión (media, desviación estándar, cuartiles, mínimo y máximo) para describir las características cuantitativas.

4.7.1 Comparación de variables cuantitativas

Para comprobar si los valores de una variable cuantitativa diferían entre dos o más grupos previamente definidos, se utilizó la comparación de medias:

El primer paso para realizar la comparación fue evaluar la normalidad mediante el test de normalidad de Shapiro-Wilk, para aquellas variables con un $p > 0,05$ se asumió normalidad.

En caso de no normalidad ($p < 0,05$) se realizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis para más de dos grupos.

En caso de normalidad se evaluó la homogeneidad de varianzas. En aquellos casos en los que además de normalidad existiese dicha homogeneidad se utilizó la prueba t Student para la comparación de dos medias independientes y la prueba ANOVA para más de dos medias. Para aquellas variables con heterogeneidad de varianzas se utilizó la prueba de Welch (Figura 4.3).

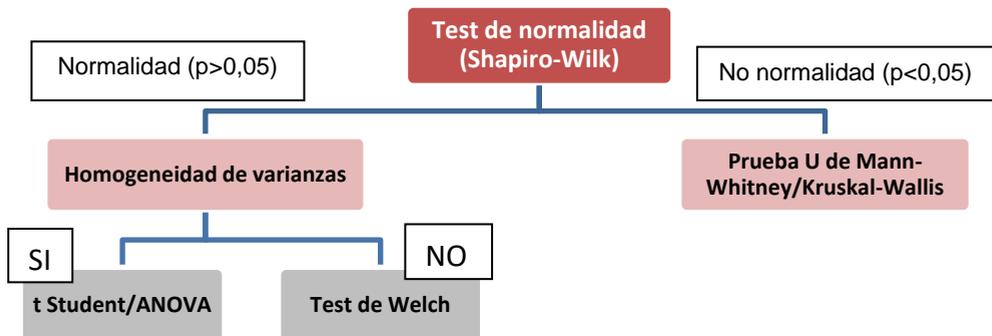


Figura 4.3. Esquema para la comparación de variables cuantitativas entre grupos. Fuente: elaboración propia.

En las variables con distribución normal se ha obtenido el intervalo de confianza -IC- al 95%.

4.7.2 Comparación de variables cualitativas

Cuando queremos comparar una respuesta que se mide como una proporción entre dos o más niveles queremos comprobar si estas proporciones se distribuyen homogéneamente entre los niveles de la

variable o por el contrario existen diferencias. Para realizar las comparaciones de proporciones en este estudio se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson.

4.7.3 Regresión múltiple

Se realizó una regresión lineal múltiple aplicando el modelo o algoritmo stepwise.

Este algoritmo selecciona el subconjunto de variables independientes que ofrecen un mejor ajuste de los datos al modelo, eliminando aquellas variables que no tienen influencia en la variable dependiente. Como resultado se obtiene el subconjunto de variables independientes que influyen en la variable dependiente.

Los coeficientes de las variables independientes que influyen significativamente ($p < 0,05$) se interpretan de la siguiente forma:

-Variables cuantitativas: si una variable cuantitativa es significativa y el coeficiente que extrae la regresión es positivo, indica que a mayor valor de la variable independiente mayor es el valor de la dependiente.

-Variables cualitativas: se interpretan definiendo una categoría de referencia, por ejemplo, el tipo de pinzamiento. Si tomamos como referencia el PP, si el coeficiente obtenido de la regresión es positivo, significaría que la variable dependiente aumenta para el subgrupo de tardío respecto al de precoz y si el coeficiente es negativo indicaría que la variable dependiente disminuye para el subgrupo de tardío respecto al del PP.

5 RESULTADOS

5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.1.1 De la población diana a la población de estudio

En la sala de partos, a la población diana se le aplicó los criterios de selección -inclusión o exclusión- del estudio, y a las madres que los cumplieron, se les invitó a participar en él. Solo aquellas que aceptaron, firmaron el consentimiento informado (Figura 5.1).

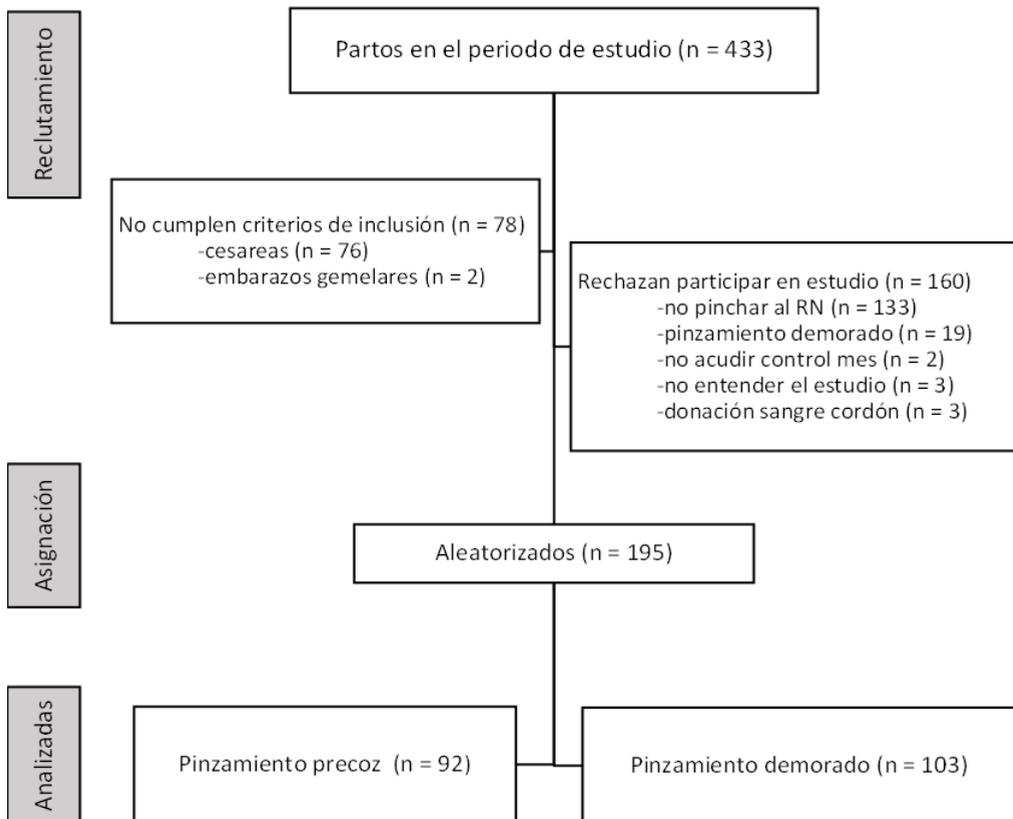


Figura 5.1. Diagrama de flujo de la población de estudio. Fuente: elaboración propia.

Entre los motivos por los cuales declinaron su participación en el estudio destaca por su elevada proporción -83%- el deseo de que “no se realizaran pinchazos a sus recién nacidos”, fuera del cribado metabólico neonatal. Otros motivos fueron: desear un pinzamiento demorado del cordón umbilical -12%-, solicitar donación de sangre del cordón -1, %-, no entender el estudio -1,8%- o imposibilidad para acudir al control de las cuatro semanas de vida -1,2%- (Figura 5.1).

5.1.2 Periodo de reclutamiento y seguimiento

El periodo de reclutamiento de las madres y sus RN se realizó entre los meses de abril y agosto del 2015, alcanzando hasta el mes de septiembre del 2015 el periodo de seguimiento de los últimos RN reclutados.

5.1.3 Consideraciones sobre el tamaño muestral

En el presente estudio se realizaron 975 determinaciones analíticas, con un total de 1.950 muestras para los laboratorios de hematología y bioquímica, 195 muestras de cordón umbilical para determinación de ferritina y 195 muestras para estudio ácido-base y gases en el cordón.

En el siguiente apartado se expondrán los resultados obtenidos en función de los objetivos, con los datos de laboratorio. En ellos, el n de cada grupo puede variar, sin que suponga una pérdida superior al 10 %, debido a distintos motivos: hemograma o gasometría informados como coagulados, error en el envío de la muestra por el sistema neumático de tubos o error puntual en el funcionamiento de este, o error en la solicitud de alguna determinación del laboratorio.

Durante el estudio, 5 neonatos no acudieron al control de las 4 semanas: el primero estaba en Marruecos, el segundo ingresado por infección urinaria en otro hospital, el tercero no se presentó a la cita, el cuarto tuvo una sepsis neonatal precoz y el quinto abandonó el estudio antes de la extracción de las 6 horas de vida. Todos ellos, ratificaron el consentimiento explícito para poder extraer los datos necesarios para este estudio, a partir de sus historias clínicas. En la distribución de estos 5 neonatos, 3 correspondieron a un PP y 2 a un PD.

5.1.4 Características maternas, antecedentes obstétricos, parto y postparto

Las principales características maternas y antecedentes obstétricos se recogen en la Tabla 5.1.A, donde sólo el IMC resultó significativamente diferente entre los dos grupos ($p=0,023$).

Tabla 5.1.A. Características maternas y antecedentes obstétricos en ambos grupos

Variable	Pinzamiento Precoz (n=92)	Pinzamiento Demorado (n=103)	p-valor
Nacionalidad, n (%)			
Española	65 (70,7%)	81 (78,6%)	NA
Otras	27 (29,3%)	22 (21,4%)	NA
Edad en años, mediana (RIC)	33 (29-36)	32 (29-35)	0,595
IMC, mediana (RIC)	23,37 (21,66-25,79)	22,72 (20-25)	0,023
Partos previos, mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,581
Cesáreas previas, mediana (RIC)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,814
Semanas de gestación, mediana (RIC)	39,86 (28,64-40,57)	39,86 (39-40,57)	0,892
Tabaquismo, n (%)	15 (16,3%)	19 (18,4%)	0,694
HTA, n (%)	4 (4,3%)	2 (1,9%)	0,424
Diabetes, n (%)	11 (12,0%)	8 (7,8%)	0,325
Hierro oral 3T, n (%)	76 (82,6%)	90 (87,4%)	0,350
Polivitamínico 3T, n (%)	30 (32,6%)	31 (30,1%)	0,706

RIC: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza; n: tamaño muestral; 3T: tercer trimestre. Fuente: elaboración propia.

Las principales características de la evolución y conducción del trabajo de parto y el postparto se recogen en la Tabla 5.1.B. El inicio y finalización del parto, la realización de una episiotomía y el tiempo del alumbramiento presentaron una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5.1.B. Características del parto y postparto en ambos grupos

Variable	Pinzamiento Precoz (n=92)	Pinzamiento Demorado (n=103)	p-valor
Inicio del parto, n (%)			
Espontáneo	59 (64%)	80 (78%)	0,018
Inducción	33 (36%)	23 (22%)	
Tipo analgesia, n (%)			
Sin analgesia	16 (17%)	21 (20%)	0,438
Epidural	59 (64%)	60 (58%)	
Local	17 (19%)	22 (22%)	
Finalización del parto, n (%)			
Espontáneo	56 (61%)	93 (90%)	0,000
kiwi/vacum	34 (37%)	10 (10%)	
Espátulas o fórceps	2 (2%)	0 (0%)	
Episiotomía, n (%)	26 (28%)	14 (14%)	0,030
Horas expulsivo, mediana (RIC)	0,833 (0,408-2)	0,833 (0,5-1,833)	0,804
Manejo activo del parto con uso Oxitocina posparto (10 UI), n (%)	92 (100%)	103(100%)	0,990
Fluidoterapia total parto (ml), mediana (RIC)	1.000 (177,5-1.500)	1.000 (0-1.500)	0,322
Tiempo alumbramiento (s), mediada (RIC)	501 (303-856,5)	830 (530-1.371)	0,000
Hierro ev postparto, n (%)	5 (5,4%)	1 (1,0%)	0,082
Transfusión de concentrado hematíes, n (%)	3 (3,3%)	0 (0,0%)	0,103

RIC: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza; n: tamaño muestral; s: segundos; ev: endovenoso. Fuente: elaboración propia.

5.1.5 Características del recién nacido y periodo perinatal inmediato

Las principales características antropométricas de los RN y marcadores de bienestar del periodo perinatal inmediato se recogen en la Tabla 5.2, donde solo el *test* de APGAR a los 5 minutos es significativamente

diferente para ambos grupos ($p < 0,0001$). El peso al nacimiento no tuvo una diferencia significativa entre un PP vs PD.

Tabla 5.2. Características antropométricas del RN y periodo perinatal inmediato en ambos grupos

Variable	Pinzamiento Precoz (n=92)	Pinzamiento Demorado (n=103)	p-valor
Edad gestacional (semanas), mediana (RIC)	39,86 (28,64-40,57)	39,86 (39-40,57)	0,892
Peso (g), media (IC 95%)	3.327,55 (3.223,87-3.431,24)	3.342,91 (3.260,47-3.425,35)	0,817
Talla (cm), media (IC 95%)	49,59 (49,16-50,02)	49,56 (49,18-49,95)	0,921
Perímetro cefálico (cm), media (IC 95%)	33,85 (33,53-34,18)	34,00 (33,75-34,25)	0,480
Sexo (mujer), n (%)	47 (51%)	52 (51%)	-
Apgar 5', n (%)			
7	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
8	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0,000
9	15 (16,3%)	2 (1,9%)	
10	75 (81,5%)	100 (97,1%)	
pH capilar vena cordón umbilical, mediana (RIC)	7,34 (7,27-7,38)	7,32 (7,28-7,38)	0,445
Circular cordón, n (%)			
0	58 (63%)	62 (60%)	
1	29 (32%)	37 (36%)	0,740
≥2	5 (5%)	4 (4%)	

RN: recién nacido; RIC: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza; n: tamaño muestral; g: gramos. Fuente: elaboración propia.

5.2 RESULTADOS POR OBJETIVOS

5.2.1 Determinar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en las madres próximos al parto y alta de la maternidad, en cada uno de los dos grupos

En las analíticas maternas obtenidas en la sala de partos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de Hb ($p=0,460$), Htc ($p=0,843$) y ferritina ($p=0,541$) entre el grupo del PP y PD. El valor de Hb más bajo, 7,9 g/dl se obtuvo en una madre del grupo de PD (Tabla 5.3).

Las medianas en los valores de Hb fueron de 12,0 y 12,1 g/dl, con ferritinas de 23,65 y 28,30 ng/ml en los grupos del PP y PD, respectivamente (Tabla 5.3).

Para la determinación del porcentaje de madres con anemia en este tercer trimestre (3T) se consideraron los valores de Hb < 11g/dl o de ferritina < 12 ng/ml. Un 10,3% presentaron anemia en este periodo.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores hematológicos maternos -Hb y Htc- y de depósito -ferritina- a las 48 horas del parto al alta de la maternidad, que serían un indicador indirecto de un mayor sangrado materno o de una hemorragia postparto (HPP). El valor más bajo para la Hb fue de 7,1 g/dl, en una madre con PP (Tabla 5.3).

En relación con la administración de hierro endovenoso -100 ó 200 mg- o necesidad de transfusión de concentrado de hematíes tras el parto, seis madres precisaron hierro endovenoso, de las cuales cinco correspondían al

Tabla 5.3. Valores hematológicos y de ferritina maternos en el parto y al alta de la maternidad en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%	n	p-valor	Test	
Parto													
Hemafes (x10 ⁶ /μL)	Precoz	4,14	0,36	3,27	3,89	4,15	4,37	5,04	4,07	4,22	91,00	0,107	Test t para la comparación de medias
	Tardío	4,07	0,30	3,17	3,90	4,08	4,28	4,90	4,01	4,13	103,00		
Hemoglobina (g/dL)	Precoz	11,95	0,92	9,40	11,30	12,00	12,60	14,10	11,76	12,14	91,00	0,460	Test t para la comparación de medias
	Tardío	12,06	1,09	7,90	11,40	12,10	12,80	14,80	11,84	12,27	103,00		
Hematocrito (%)	Precoz	37,08	2,77	30,00	35,00	37,00	39,00	44,00	36,50	37,65	91,00	0,843	Test t para la comparación de medias
	Tardío	36,99	3,24	26,00	35,00	37,00	39,00	43,00	36,36	37,62	103,00		
Plaquetas (x10 ⁵ /μL)	Precoz	222,36	62,40	108,00	181,00	216,00	259,00	459,00	NA	NA	91,00	0,303	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	212,11	53,68	71,00	173,00	205,00	245,00	364,00	NA	NA	103,00		
Ferritina (ng/ml)	Precoz	31,96	25,45	7,10	16,00	23,65	44,55	160,40	NA	NA	92,00	0,541	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	32,96	24,21	6,40	15,90	28,30	44,30	173,60	NA	NA	103,00		
Alta de la maternidad													
Hemafes (x10 ⁶ /μL)	Precoz	3,61	0,55	2,18	3,24	3,55	4,05	4,75	3,49	3,73	85,00	0,070	Test t para la comparación de medias
	Tardío	3,46	0,52	2,33	3,14	3,44	3,80	5,40	3,36	3,57	94,00		
Hemoglobina (g/dL)	Precoz	10,47	1,56	7,10	9,30	10,50	11,50	14,10	10,13	10,81	85,00	0,673	Test t para la comparación de medias
	Tardío	10,37	1,48	7,20	9,50	10,35	11,40	14,10	10,07	10,68	94,00		
Hematocrito (%)	Precoz	32,15	4,81	21,00	29,00	32,00	36,00	43,00	31,12	33,19	85,00	0,470	Test t para la comparación de medias
	Tardío	31,65	4,50	22,00	29,00	32,00	35,00	43,00	30,73	32,57	94,00		
Plaquetas (x10 ⁵ /μL)	Precoz	225,08	52,05	126,00	184,00	223,00	256,00	377,00	NA	NA	85,00	0,160	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	216,23	57,97	79,00	183,00	206,00	240,00	398,00	NA	NA	94,00		
Ferritina (ng/ml)	Precoz	50,34	60,99	6,40	21,20	33,30	55,00	425,00	NA	NA	85,00	0,902	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	42,02	32,05	5,60	20,50	34,30	48,70	190,30	NA	NA	91,00		

NA: no aplicable; n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75. Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.4.A. Valores de ferritina en la vena del cordón umbilical en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%	n	p-valor	Test	
Ferritina (ng/ml)	Precoz	200,70	99,99	13,70	130,85	188,10	270,20	549,90	NA	NA	92	0,001	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	265,91	135,24	21,80	165,40	225,10	374,90	601,10	NA	NA	103		

NA: no aplicable; n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75. Fuente: elaboración propia.

grupo del PP -2 recibieron 200 mg-. Tres madres precisaron una transfusión de concentrado de hematíes, todas pertenecientes al grupo del PP (Tabla 5.1.B).

5.2.2 Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- en el neonato en sangre de cordón umbilical, a las 6 horas y al alta de la maternidad – 48 horas de vida -, en cada uno de los dos grupos

5.2.2.1 Valores en el cordón umbilical

Los resultados de las extracciones de sangre de la vena del cordón umbilical, que incluyeron una determinación capilar del Htc, estado ácido-base y gases se muestran en la Tabla 5.4.B y la ferritina sérica en la Figura 5.2.A y Tabla 5.4.A.

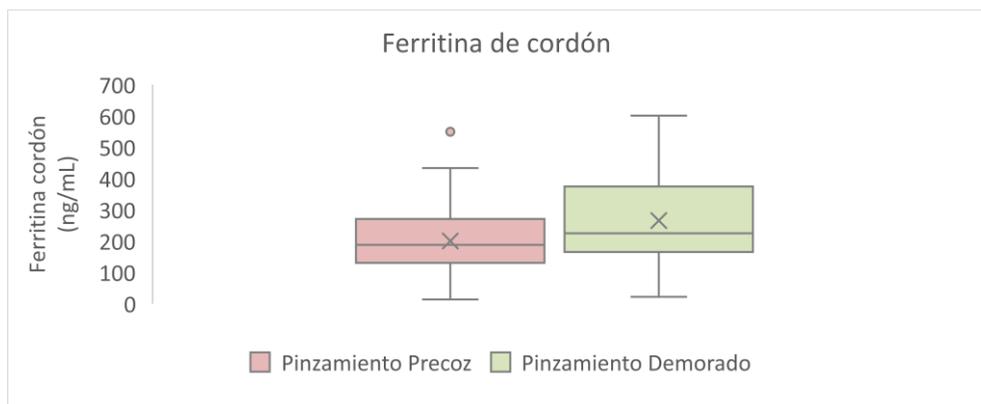


Figura 5.2.A. Valores de ferritina sérica en el cordón umbilical en cada grupo. X: valor promedio. Fuente: elaboración propia.

Los valores de ferritina en el cordón umbilical fueron mayores en el PD ($p=0,001$) (Tabla 5.4.A), mientras que el valor del Htc capilar de cordón fue mayor en el PP ($p=0,028$) (Tabla 5.4.B).

En relación con el estado ácido-base y gases en la vena del cordón umbilical, no hubo diferencias significativas entre el pH, PCO_2 , HCO_3 y Hb entre los grupos. Hubo una diferencia significativa en el valor de la presión parcial de oxígeno (pO_2) que fue mayor en el PD ($p=0,003$) (Tabla 5.4B).

En la Figura 5.2.B, se representan los valores medios de la ferritina del cordón umbilical en intervalos de 30 s. El hecho de determinar unos tiempos de pinzamiento del cordón umbilical dentro de dos intervalos de tiempo -PP en el primer minuto- y PD -cuando el cordón dejó de latir-, nos permitió poder agruparlos en subconjuntos, para poder valorar los cambios en la ferritina en función del tiempo de pinzamiento y, por tanto, de un mayor volumen de transfusión placentaria. El valor más elevado se obtuvo a los 5 min, seguido del valor de >12 min, 10 min y 3,5 minutos. Los valores al primer min fueron superiores a los valores de los primeros 60 s -PP-. No hubo diferencia entre las medias de la ferritina entre los dos subgrupos del PP.

Tabla 5.4.B. Valores capilares de hematocrito, estado ácido-base y gases en vena umbilical en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n	p-valor	Test
pH cordón	Precoz	7,29	0,33	4,27	7,27	7,34	7,38	7,48	NA	NA	90,00	0,445	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	7,32	0,10	6,82	7,28	7,32	7,38	7,69	NA	NA	100,00		
PCO2	Precoz	42,79	10,87	23,50	34,70	39,80	51,30	75,30	NA	NA	90,00	0,728	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	42,99	10,53	17,80	35,95	42,05	49,00	89,60	NA	NA	100,00		
PO2	Precoz	34,13	13,26	10,00	24,00	33,00	40,00	84,00	NA	NA	90,00	0,003	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	38,23	10,55	18,00	31,00	37,00	43,50	76,00	NA	NA	100,00		
Hb	Precoz	17,29	2,55	11,00	15,80	17,30	18,50	27,20	NA	NA	90,00	0,082	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	17,02	3,65	11,30	15,65	16,80	17,75	46,70	NA	NA	100,00		
HCO3	Precoz	21,33	2,90	11,60	19,50	21,10	23,20	30,40	NA	NA	90,00	0,186	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	20,76	3,23	2,40	19,40	20,75	22,15	32,60	NA	NA	100,00		
Hto	Precoz	52,73	6,67	34,00	49,00	53,00	56,50	74,00	51,35	54,11	92,00	0,028	Test t para la comparación de medias
	Tardío	50,77	5,65	35,00	47,00	52,00	54,00	65,00	49,66	51,88	102,00		
Base	Precoz	-4,46	2,96	-22,60	-5,40	-4,20	-2,80	1,00	NA	NA	90,00	0,283	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	-4,851	2,91	-15,30	-6,20	-4,30	-3,10	0,60	NA	NA	100,00		

PCO2: presión parcial de CO₂; PO2: presión parcial de O₂; Hb: hemoglobina; HCO₃=HCO₃: bicarbonato; Hto: hematocrito; Base: exceso de bases; NA: no aplicable; n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75. Fuente: elaboración propia.

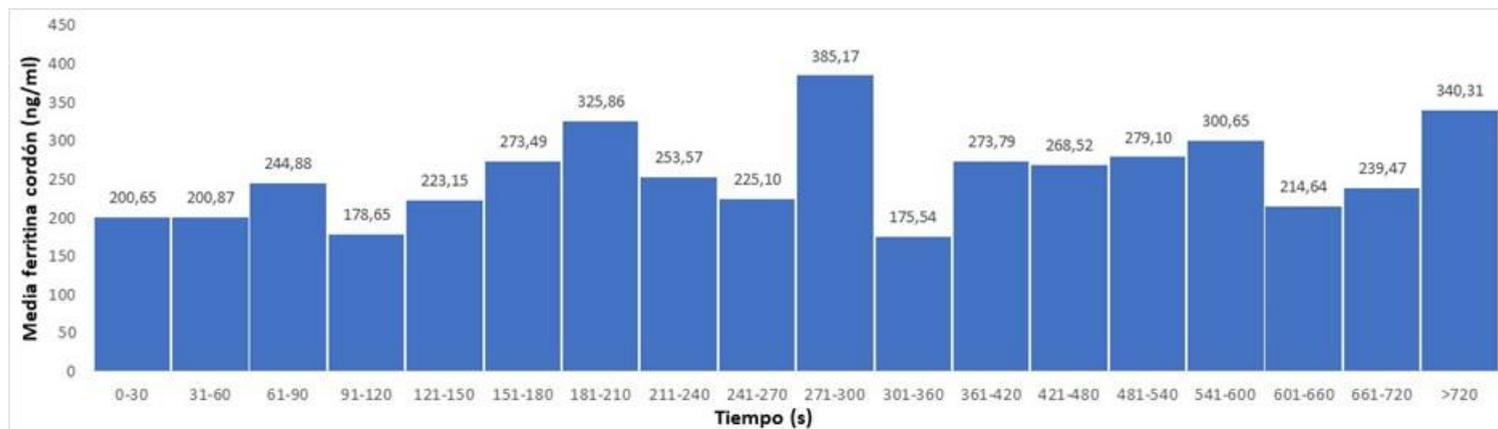


Figura 5.2.B. Valores promedios de ferritina sérica en el cordón umbilical en intervalos de 30 s de ambos grupos -n=195-. Fuente: elaboración propia.

5.2.2.2 Valores hematológicos a las 6 horas

A las 6 horas de vida, se extrajo una muestra de sangre de la vena antecubital para descartar situaciones de policitemia -Htc >65%- o de anemia neonatal -Hb <15 g/dl ó Htc <45%-. Tanto el núm. de hematíes, como la Hb y el Htc fueron mayores en el PD con una diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,0001$). El Htc más elevado fue de 68,1% y correspondió a un PP que no presentó síntomas y no requirió ningún tratamiento. También a este grupo de pinzamiento corresponde tanto el Htc más bajo -38,1%-, como la Hb menor -12,4 g/dl- (Tabla 5.5).

Los casos de anemia neonatal y policitemia a las 6 horas, discriminadas por PP o PD, se representan en la Tabla 5.6. No encontramos diferencias estadísticas en la presencia de policitemia entre los dos tiempos de pinzamiento del cordón ($p > 0,99$), pero la anemia neonatal es llamativamente muy superior cuando se realiza un PP ($p = 0,003$). En condiciones normales, en la maternidad, no se realizan hemogramas para determinar si se presenta esta situación.

Tabla 5.6. Anemia neonatal y policitemia a las 6 horas de vida en cada grupo

Anemia neonatal (6h)	Precoz		Tardío		p-valor
	n	%	n	%	
No	68	73,9%	99	99,0%	0,003
Sí	24	26,1%	1	1,0%	
Total	92	100,0%	100	100,0%	

Policitemia (6h)	Precoz		Tardío		p-valor
	n	%	n	%	
No	90	97,8%	97	97,0%	0,99
Sí	2	2,2%	3	3,0%	
Total	92	100,0%	100	100,0%	

n: tamaño muestral. Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.5. Valores hematológicos en los RN a las 6 h y valores hematológicos de bilirrubina y ferritina a las 48 h en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%	n	p-valor	Test	
Análítica 6 horas													
Hematías (x10 ⁶ /μL)	Precoz	4,76	0,63	3,49	4,27	4,70	5,15	6,32	4,63	4,89	92	0,000	Test de Welch
	Tardío	5,31	0,51	3,54	4,94	5,34	5,68	6,33	5,21	5,41	100		
Hemoglobina (g/dL)	Precoz	16,53	2,21	12,40	14,85	16,30	17,90	22,60	16,08	16,99	92	0,000	Test de Welch
	Tardío	18,60	1,69	12,50	17,50	18,70	19,80	22,30	18,26	18,93	100		
Hematocrito (%)	Precoz	50,92	6,80	38,10	45,85	49,85	55,10	68,40	49,51	52,33	92	0,000	Test de Welch
	Tardío	56,87	5,13	38,50	53,50	57,00	61,20	67,10	55,85	57,89	100		
VCM (fL)	Precoz	106,87	3,98	94,00	104,00	107,00	109,50	116,00	NA	NA	92	0,474	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	107,05	3,39	94,00	105,00	108,00	109,00	115,00	NA	NA	100		
HCM (pg)	Precoz	34,73	1,46	30,00	34,00	35,00	36,00	38,00	NA	NA	92	0,085	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	35,01	1,40	30,00	34,50	35,00	36,00	38,00	NA	NA	100		
CHCM (g/dL)	Precoz	32,53	0,65	30,00	32,00	33,00	33,00	34,00	NA	NA	92	0,022	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	32,73	0,87	27,00	32,00	33,00	33,00	36,00	NA	NA	100		
Plaquetas (x10 ⁵ /μL)	Precoz	262,00	55,32	80,00	228,50	263,50	290,00	414,00	250,54	273,46	92	0,002	Test de Welch
	Tardío	290,49	70,58	99,00	244,50	291,50	341,50	471,00	276,48	304,50	100		
Análítica 48 horas													
Hematías (x10 ⁶ /μL)	Precoz	4,77	0,57	3,46	4,42	4,73	5,14	6,23	4,65	4,89	89	0,000	Test t para la comparación de medias
	Tardío	5,24	0,58	3,07	4,90	5,27	5,63	6,83	5,12	5,36	98		
Hemoglobina (g/dL)	Precoz	16,47	2,03	12,30	15,10	16,50	17,90	21,10	16,05	16,90	89	0,000	Test t para la comparación de medias
	Tardío	18,41	1,80	13,40	17,30	18,40	19,60	22,40	18,05	18,78	97		
Hematocrito (%)	Precoz	50,20	6,17	36,70	46,10	50,30	54,50	64,90	48,91	51,50	89	0,000	Test t para la comparación de medias
	Tardío	55,53	6,03	32,80	52,40	55,85	59,70	68,70	54,32	56,74	98		
VCM (fL)	Precoz	105,57	3,77	94,00	103,00	105,00	108,00	116,00	104,78	106,37	89	0,588	Test t para la comparación de medias
	Tardío	105,86	3,39	95,00	104,00	106,00	108,00	113,00	105,18	106,54	98		
HCM (pg)	Precoz	34,70	1,46	30,00	34,00	35,00	36,00	39,00	34,39	35,00	89	0,277	Test t para la comparación de medias
	Tardío	34,92	1,32	30,00	34,00	35,00	36,00	38,00	34,65	35,18	98		
CHCM (g/dL)	Precoz	32,80	0,66	31,00	32,00	33,00	33,00	35,00	32,66	32,94	89	0,017	Test t para la comparación de medias
	Tardío	33,02	0,61	31,00	33,00	33,00	33,00	35,00	32,90	33,14	98		
Plaquetas (x10 ⁵ /μL)	Precoz	270,57	73,10	79,00	230,00	275,00	316,00	488,00	255,17	285,97	89	0,742	Test t para la comparación de medias
	Tardío	267,02	74,25	90,00	210,00	266,50	323,00	421,00	252,13	281,91	98		
Bilirrubina (mg/dL)	Precoz	7,58	3,15	0,73	5,41	7,84	9,91	15,69	NA	NA	90	0,470	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	7,79	3,04	1,07	5,32	8,39	10,15	13,30	NA	NA	100		
Ferritina (ng/ml)	Precoz	356,96	140,40	69,40	263,70	358,25	424,90	941,70	NA	NA	90	0,008	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	432,47	216,91	101,40	298,50	415,70	513,20	1.786,00	NA	NA	99		

RN: recién nacido; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media. NA: no aplicable; n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75. Fuente: elaboración propia.

Se correlacionó el Htc del cordón, obtenido a partir de una muestra capilar en la vena umbilical, con los valores venosos a las 6 horas de vida, tratando de buscar una herramienta precoz y accesible de detección de policitemia neonatal, para lo que se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (Figura 5.3). Se obtuvo un valor de $r=0,1991$ ($p=0,006$). El coeficiente obtenido se encuentra más próximo al cero, en tal sentido, las dos variables estudiadas presentaron una correlación muy débil.

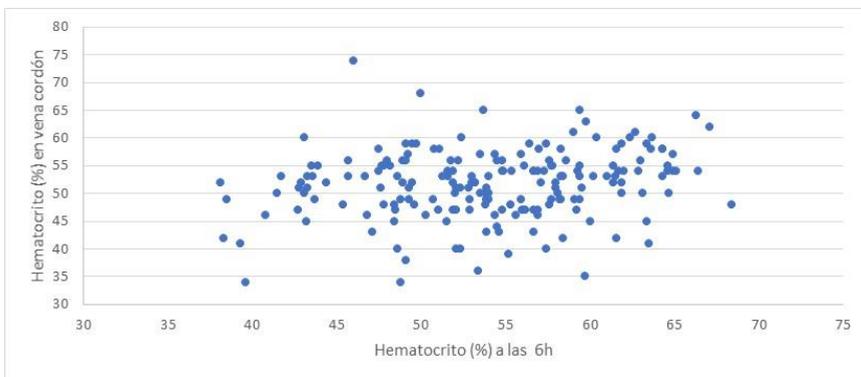


Figura 5.3. Correlación entre el hematocrito capilar en vena umbilical y hematocrito venoso a las 6 horas de vida en la población muestral -n:195-. Fuente: elaboración propia.

5.2.2.3 Valores hematológicos a las 48 horas

Este periodo de tiempo era importante para determinar los beneficios -aumento del núm. de hematíes, Hb, Htc y ferritina sérica- y documentar, si los hubiera, los efectos secundarios -policitemia, aumento en las cifras de bilirrubina, aumento de las necesidades de fototerapia, o presencia de dificultades respiratorias e ingresos en unidad de neonatología- asociados a un PD.

Desde el nacimiento, se establecieron unos controles de bilirrubina transcutánea que se realizaban cada 8 horas, con el objeto de evidenciar, a través de un instrumento de medida, la relación entre los valores de la bilirrubina y los distintos tiempos de pinzamiento del cordón (Tabla 5.7). Solo en la determinación de las 8 primeras horas hubo una diferencia estadística significativa entre PP o PD ($p=0,032$) de forma aislada, y de poco valor.

Previo al alta de la maternidad, se realizó una nueva toma de sangre en la vena antecubital para determinar los valores hematológicos, depósitos de hierro, bilirrubina y realizar el cribado metabólico neonatal (Tabla 5.5). El PD continuó aportando valores más altos con significación estadística ($p<0,0001$) de Hb, Htc, y ferritina a las 48 horas. El valor de la bilirrubina venosa no fue significativamente diferente entre los grupos ($p=0,470$), con un máximo de 15,69 mg/dl que correspondió al grupo del PP. Al aplicar el nomograma de riesgo de fototerapia, sólo un RN pretérmino del grupo del PP requirió este tratamiento durante 24 horas. Otro RNT con un PD precisó tratamiento con fototerapia por una isoimmunización de grupo con test de Coombs positivo, no atribuible al tipo de pinzamiento.

En la Figura 5.4 se representan los valores de ferritina en ambos grupos a las 48 horas de vida, uno de los parámetros fundamentales del estudio. Este valor fue significativamente mayor en el grupo del PD con un $p=0,008$ (Tabla 5.5).

Tabla 5.7. Valores de bilirrubina transcutánea en los primeros días de vida en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n	p-valor	Test
Día 1													
Mañana (mg/dL)	Precoz	2,76	1,45	0,80	1,50	2,60	3,60	6,60	NA	NA	30	0,032	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	3,86	2,27	0,10	2,70	3,30	4,80	11,20	NA	NA	35		
Tarde (mg/dL)	Precoz	3,21	1,63	0,00	2,20	3,00	4,20	9,40	NA	NA	54	0,081	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	3,99	2,17	0,70	2,20	3,70	5,20	12,00	NA	NA	63		
Noche (mg/dL)	Precoz	3,85	1,93	0,00	2,35	3,70	5,30	8,80	NA	NA	80	0,364	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	4,26	2,28	0,00	2,60	3,70	5,80	12,50	NA	NA	100		
Día 2													
Mañana (mg/dL)	Precoz	5,38	2,26	0,00	3,60	5,50	6,70	10,60	4,89	5,86	85	0,312	Test t para la comparación de medias
	Tardío	5,73	2,48	0,40	3,75	5,80	7,25	13,30	5,23	6,24	96		
Tarde (mg/dL)	Precoz	6,34	2,65	0,00	4,55	6,45	8,20	12,40	5,76	6,91	84	0,513	Test t para la comparación de medias
	Tardío	6,59	2,47	0,30	4,90	6,50	8,40	11,80	6,09	7,09	97		
Noche (mg/dL)	Precoz	7,04	2,99	0,00	5,50	7,10	9,30	14,20	6,38	7,70	81	0,354	Test t para la comparación de medias
	Tardío	7,44	2,74	0,30	5,45	7,70	9,30	13,60	6,88	8,01	92		
Día 3													
Mañana (mg/dL)	Precoz	7,91	3,24	0,00	5,90	8,00	10,30	14,40	NA	NA	73	0,523	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	8,28	3,11	0,60	5,90	8,70	10,60	14,50	NA	NA	91		
Tarde (mg/dL)	Precoz	9,21	3,69	1,60	6,70	9,15	12,10	15,60	7,99	10,42	38	0,634	Test t para la comparación de medias
	Tardío	8,83	3,08	0,30	7,60	9,60	10,90	13,40	7,84	9,83	39		
Noche (mg/dL)	Precoz	10,06	3,87	2,20	7,80	9,85	13,25	16,20	8,75	11,37	36	0,270	Test t para la comparación de medias
	Tardío	9,10	3,40	0,10	8,00	10,00	11,10	14,00	7,93	10,27	35		

n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Fuente: elaboración propia.

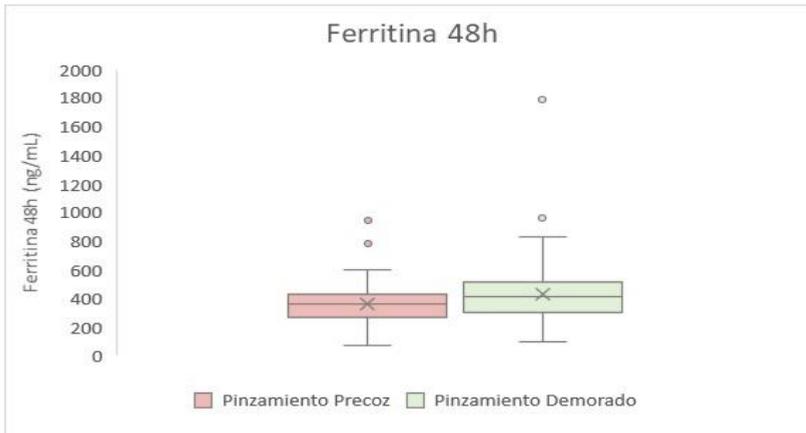


Figura 5.4. Ferritina sérica neonatal las 48 horas de vida en cada grupo. X: valor promedio. Fuente: elaboración propia.

5.2.3 Determinar y comparar los valores hematológicos y los niveles de hierro de los diferentes compartimentos -funcional y de depósito- al final periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos

En el control al final del periodo neonatal -4 semanas de vida-, incluimos un hemograma, evaluación del metabolismo del hierro -ferritina sérica- y PCR. La ferritina sérica, como reactante de fase aguda, se puede elevar con los procesos infecciosos, muy frecuentes en la edad pediátrica. Se incluyó este marcador centinela con el fin de localizar aquellos neonatos cuyo valor de la ferritina podría llevar a confusión. Solo un neonato del grupo PP tuvo un valor mayor -2mg/dl-, no se eliminó este participante ante la inapreciable repercusión que este valor tendría sobre los resultados de la ferritina de este estudio. Todos los parámetros hematológicos relacionados con los niveles de hierro -núm. hematíes, Hb, Htc, HCM, VCM, CHCM-, su depósito -ferritina, saturación de la transferrina-, fueron significativamente superiores en el PD ($p < 0,02$).

Tabla 5.8. Valores hematológicos, metabolismo del hierro, bilirrubina y PCR en sangre venosa al mes de vida en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n	p-valor	Test
Hematías (x10 ⁶ /μL)	Precoz	3,81	0,44	2,75	3,49	3,78	4,13	4,85	3,71	3,90	88	0,000	Test t para la comparación de medias
	Tardío	4,13	0,47	3,03	3,85	4,14	4,42	5,19	4,04	4,23	101		
Hemoglobina (g/dL)	Precoz	12,48	1,92	8,90	11,20	12,40	13,60	23,30	NA	NA	88	0,000	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	13,56	1,54	9,90	12,70	13,50	14,40	17,30	NA	NA	101		
Hematocrito (%)	Precoz	37,22	4,60	26,90	34,00	37,40	40,75	47,60	36,24	38,19	88	0,000	Test t para la comparación de medias
	Tardío	40,69	4,73	30,10	37,60	40,70	43,40	52,10	39,75	41,62	101		
VCM (fL)	Precoz	97,60	3,55	87,00	96,00	98,00	99,50	107,00	NA	NA	88	0,019	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	98,59	3,10	88,00	97,00	99,00	101,00	105,00	NA	NA	101		
HCM (pg)	Precoz	32,45	1,36	28,00	32,00	32,00	33,00	36,00	32,17	32,74	88	0,017	Test t para la comparación de medias
	Tardío	32,93	1,35	28,00	32,00	33,00	34,00	37,00	32,66	33,20	101		
CHCM (g/dL)	Precoz	33,18	0,75	32,00	33,00	33,00	34,00	35,00	33,02	33,34	88	0,159	Test t para la comparación de medias
	Tardío	33,36	0,92	30,00	33,00	33,00	34,00	36,00	33,17	33,54	101		
Plaquetas (x10 ⁵ /μL)	Precoz	307,77	71,52	93,00	264,00	3.004,00	351,00	556,00	292,62	322,93	88	0,215	Test t para la comparación de medias
	Tardío	293,30	86,57	79,00	231,50	288,00	361,00	524,00	276,05	310,41	100		
PCR (mg/dL)	Precoz	0,06	0,23	0,01	0,02	0,03	0,03	2,00	NA	NA	88	0,052	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	0,05	0,09	0,00	0,02	0,03	0,04	0,66	NA	NA	102		
Bilirrubina (mg/dL)	Precoz	2,52	2,55	0,00	0,58	2,00	3,20	12,30	NA	NA	89	0,284	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	2,23	2,53	0,00	0,70	1,30	2,80	11,10	NA	NA	102		
Ferritina (ng/ml)	Precoz	318,08	138,74	59,80	217,80	283,40	424,90	726,60	NA	NA	89	0,000	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	406,05	186,25	64,30	285,60	394,15	501,50	1.258,00	NA	NA	102		
Hierro (μg/dL)	Precoz	110,33	25,94	54,00	94,00	108,00	129,00	179,00	104,86	115,79	89	0,080	Test t para la comparación de medias
	Tardío	116,65	23,71	42,00	98,00	116,00	133,00	164,00	111,99	121,30	102		
Transferrina (mg/dL)	Precoz	168,08	27,43	117,00	150,00	165,00	178,00	258,00	NA	NA	89	0,024	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	159,96	25,14	119,00	140,00	158,00	173,00	253,00	NA	NA	102		
Saturación transferrina (%)	Precoz	47,06	11,16	19,00	40,00	47,00	55,00	89,00	44,70	49,41	89	0,002	Test t para la comparación de medias
	Tardío	52,25	11,03	22,00	45,00	51,50	58,00	82,00	50,08	54,41	102		

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media;

PCR: proteína C reactiva. NA: no aplicable; n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza;

P25: percentil 25; P75: percentil 75. Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.9. Incremento de la ferritina a las 4 semanas de vida en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%	n	p-valor	Test	
Ferritina al mes - ferritina cordón (ng/ml)	Precoz	118,76	107,02	-114,70	51,80	96,40	186,80	498,40	NA	NA	89	0,516	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	138,35	156,16	-286,80	31,50	123,70	234,30	854,60	NA	NA	102		

n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Fuente: elaboración propia.

Los valores de bilirrubina descendieron respecto el control de las 48 horas y se mantuvieron fuera del rango de fototerapia, sin diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 5.8).

La representación gráfica de los valores de la ferritina sérica en estas cuatro semanas en ambos grupos queda reflejada en la Figura 5.5. Este valor fue significativamente mayor en el grupo del PD con un $p < 0,0001$ (Tabla 5.8).

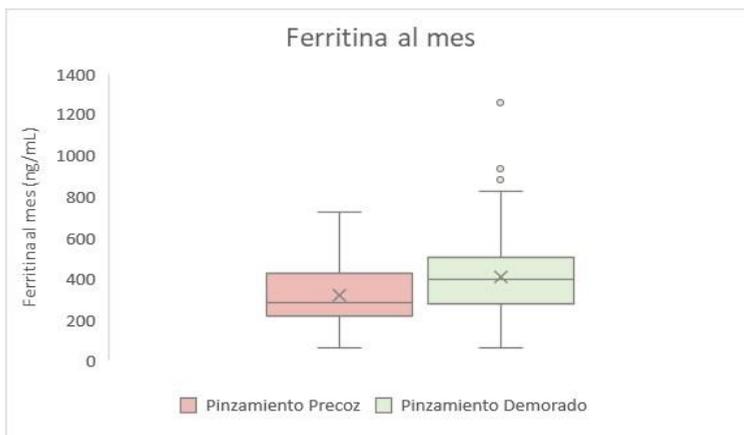


Figura 5.5. Ferritina sérica neonatal las 4 semanas en cada grupo. X: valor promedio. Fuente: elaboración propia.

Con el fin de documentar si en el valor de la ferritina al mes de vida, el sistema de reciclaje del hierro obtenido por la destrucción de los eritrocitos viejos tenía su papel y la ferritina en el grupo del PD acrecentaba su diferencia respecto al grupo con el PP, tomamos como momento 0 los valores de ferritina del cordón umbilical, restándoles el valor que tenían a las 4 semanas, y obtuvimos el incremento en cada grupo en ese primer mes de vida. Al comparar el valor del incremento de la ferritina en PD vs PP, esta diferencia no fue significativo ($p=0,516$). La intervención más importante en

relación con el aumento de los depósitos de hierro del neonato es la que se realiza demorando el pinzamiento del cordón tras el nacimiento (Tabla 5.9).

La representación gráfica de los cambios en los valores de la ferritina sérica a lo largo del periodo neonatal en ambos grupos se observa en la Figura 5.6.

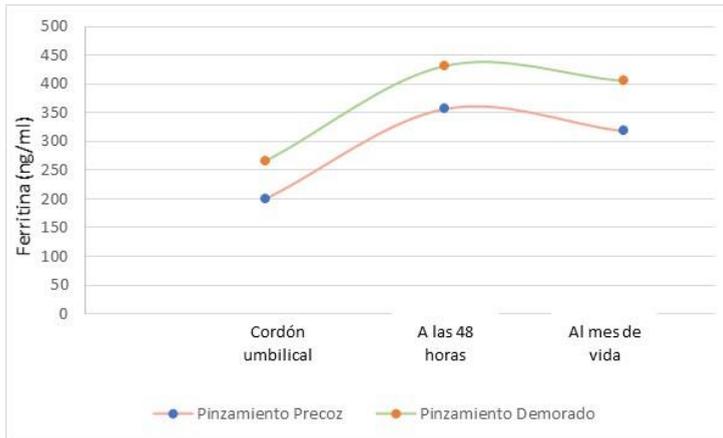


Figura 5.6. Evolución comparativa de los valores de ferritina sérica en cada grupo a lo largo del periodo neonatal. Fuente: elaboración propia.

5.2.4 Identificar y relacionar situaciones de ferropenia y/o anemia a las 48 horas de vida y al final del periodo neonatal, en cada uno de los dos grupos

Dentro de la interpretación del metabolismo del hierro, la definición de ferropenia se basa en el descenso de los valores de la ferritina sérica. Durante el periodo neonatal y primeros meses de lactante, no existen valores de referencia para este parámetro dada su gran variabilidad.

La anemia neonatal en las primeras 48 horas se define como un Hb < 15 g/dl o un Htc <45%.

El diagnóstico de anemia al mes de vida se define como la disminución de los niveles de la hemoglobina y/o el hematocrito por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) para la edad: Hb <10 g/dl ó Htc <31% (Dallman y Siimes, 1979; Nathan y Oski's, 2015).

5.2.4.1 Situaciones de ferropenia y/o anemia a las 48 horas

En condiciones normales, no se determinan los valores hematológicos en RNT o pretérminos tardíos sanos. El PP aplicado en este estudio a lo largo del primer minuto de vida, presenta un alto porcentaje de anemia neonatal -22,5%-, diez veces mayor que el PD, con un p altamente significativo ($p < 0,0001$) (Tabla 5.10). Estos datos orientan a que, esta cifra podría ser incluso mayor, si se hubiera realizado un pinzamiento inmediato -en los primeros 10 s- del cordón, al limitar la transfusión placentaria.

Tabla 5.10. Anemia neonatal a las 48 horas de vida en cada grupo

Anemia neonatal (48h)	Precoz		Tardío		p-valor
	n	%	n	%	
No	69	77,5%	95	97,9%	0,0001
Sí	20	22,5%	2	2,1%	
Total	89	100,0%	97	100,0%	

n: tamaño muestral. Fuente: elaboración propia.

5.2.4.2 Situaciones de ferropenia y/o anemia al final del periodo neonatal

El porcentaje de anemia al final del periodo neonatal varió respecto a los valores de las primeras 48 horas, sin una diferencia estadística significativa entre los dos grupos ($p = 0,26$) (Tabla 5.11). Estos resultados responden ante el hecho de que durante el período neonatal y los meses

siguientes se producen cambios significativos en la masa de hematíes. En las primeras semanas de vida va disminuyendo la producción de hematíes a la vez que aumenta la proporción de Hb A -con lo que aumenta la liberación de oxígeno a los tejidos- y se almacena hierro para la posterior hematopoyesis, sin que esto suponga una verdadera anemia funcional (Aher *et al.*, 2008).

Tabla 5.11. Anemia neonatal a las 4 semanas de vida en cada grupo

Anemia al mes	Precoz		Tardío		p-valor
	n	%	n	%	
No	80	90,9%	96	95,0%	0,262
Sí	8	9,1%	5	5,0%	
Total	88	100,0%	101	100,0%	

n: tamaño muestral. Fuente: elaboración propia

5.2.5 Identificar y relacionar situaciones de policitemia, ictericia neonatal patológica o distrés respiratorio en las primeras 48 horas de vida, en cada grupo

El incremento en la policitemia neonatal, ictericia patológica con necesidad de fototerapia y de los casos de distrés respiratorio con ingreso en las unidades de neonatología, que se le asoció al PD, fueron los motivos invocados por los cuales se mantuvo un PP del cordón en las maternidades.

En este estudio, no existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos del PP vs PD, en la frecuencia de aparición de policitemia a las 6h ($p > 0,99$) y 48h ($p = 0,07$), en la frecuencia de aparición de ictericia patológica con fototerapia o presencia de distrés respiratorio con ingreso ($p > 0,99$), con un exiguo número de casos. Se aportaron los valores del riesgo relativo (RR) de presencia del evento. Ningún caso de policitemia

precisó tratamiento al ser todos los Htc <70 % y no presentar síntomas. Las analíticas se extrajeron de la vena antecubital. No evidenciamos la evolución descrita del hematocrito neonatal, donde tras el nacimiento, este aumenta entre las 2-6 horas siguientes, para luego ir descendiendo entre las 24-48 horas. En este estudio el valor medio del Htc de cada grupo fue similar a las 6 y 48 horas. Los valores del Htc para el PP fueron de 50,92% vs 52,20% y 56,87% vs 55,53% para PD. Hubo una mayor frecuencia de aparición de policitemia no sintomática a las 48 horas ($p=0,07$) en el PD (Tablas 5.5 y 5.12).

Tabla 5.12. Frecuencia de aparición de policitemia, ictericia patológica y distrés respiratorio en las primeras 48 horas de vida en cada grupo

	Pinzamiento Precoz (n=92)	Pinzamiento Demorado (n=103)	Riesgo relativo (RR)	p-valor
Policitemia 6h	2 (2,2%)	3 (3,0%)	1,34	>0,99
Policitemia 48h	0 (0,0%)	4 (4,1%)	--	0,07
Fototerapia	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0	-
Distrés respiratorio	1 (1,1%)	1 (1,0%)	0,89	>0,99

n: tamaño muestral. Fuente: elaboración propia.

5.2.6 Identificar que variables se asocian con el aumento de los niveles de hierro en el compartimento de depósito, en el recién nacido y al final del periodo neonatal

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple utilizando el algoritmo *stepwise*.

Las variables dependientes fueron la ferritina del cordón umbilical en el RN y la ferritina al mes.

Las variables independientes numéricas fueron tiempo de pinzamiento, semanas de gestación, fluidoterapia, horas de expulsivo, ferritina en segundo trimestre (2T) y ferritina en el tercer trimestre (3T).

Las variables independientes categóricas fueron: HTA materna, analgesia durante el parto, oxitocina postparto, tabaquismo materno, diabetes gestacional, finalización instrumentada del parto, hierro oral en el tercer trimestre.

5.2.6.1 Variables en el recién nacido

Como resultado del algoritmo stepwise se obtuvo que el tiempo de pinzamiento del cordón, las horas de expulsivo, el hierro oral en el 3T y la ferritina en 3T fueron las variables independientes que se asociaron con la ferritina del cordón, de entre las variables descritas. A mayor tiempo de pinzamiento, horas de expulsivo y ferritina en 3T, mayor ferritina en el cordón. La administración de hierro oral en el 3T se asoció de forma positiva con la ferritina del cordón (Tabla 5.13).

Tabla 5.13. Regresión múltiple entre las variables independientes y el valor de la ferritina del cordón umbilical

	Coficiente	Error estándar	p-valor
Constante	138,21	36,66	<0,001
Tiempo pinzamiento (minutos)	6,78	2,13	0,002
Horas expulsivo	16,00	7,79	0,041
Hierro oral 3T	48,74	24,64	0,049
Ferritina 3T	0,53	0,25	0,034

3T: tercer trimestre gestación. Fuente: elaboración propia.

5.2.6.2 Variables al final del periodo neonatal

Como resultado del algoritmo de stepwise se obtuvo que sólo el tiempo de pinzamiento del cordón se asoció a la ferritina al final del periodo

neonatal. A mayor tiempo de pinzamiento del cordón, mayor ferritina al final del periodo neonatal (Tabla 5.14).

Tabla 5.14. Regresión múltiple entre las variables independientes y el valor de la ferritina al final del periodo neonatal

	Coefficiente	Error estándar	p-valor
Constante	333,8858	3,018867	<0,001
Tiempo pinzamiento (minutos)	8,84	3,02	0,004

3T: tercer trimestre gestación. Fuente: elaboración propia.

5.2.7 Valorar la ingesta de hierro en el periodo neonatal. Alimentación - lactancia materna exclusiva, mixta o fórmula adaptada-, en cada grupo

A las 4 semanas de vida los valores antropométricos -peso, talla y perímetro cefálico- con sus respectivos percentiles, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 5.15).

El tipo de alimentación -lactancia materna exclusiva, lactancia mixta o alimentación con leche de fórmula-, se observa en la Tabla 5.16, donde más del 60% de las madres en ambos grupos optaron por la lactancia materna exclusiva como forma de alimentación de sus neonatos.

Tabla 5.16. Tipo de alimentación al final del periodo neonatal en cada grupo

Alimentación neonato	Precoz		Tardío	
	n	%	n	%
Lactancia artificial	22	24,2%	27	26,2%
Lactancia materna	58	63,7%	68	66,0%
Lactancia mixta	11	12,1%	8	7,8%
Total	91	100%	103	100%

n: tamaño muestral. Fuente: elaboración propia.

En ninguno de los grupos de estudio los neonatos requirieron la administración de hierro oral al final de este periodo.

En relación con los aportes de hierro, la biodisponibilidad de este nutriente es diferente entre los distintos tipos de leche. La leche materna contiene 0,3 mg/L de hierro, con una absorción aproximada del 50%, mientras que en las leches de fórmula que contienen 6,8 mg/L la absorción se sitúa alrededor del 6% a nivel intestinal. Estos valores son aproximados y variables de acuerdo con el estado de hierro del individuo.

5.2.8 Realizar seguimiento de los recién nacidos de gestaciones con anemia materna grave (Hb <10 g/dl), diabetes gestacional y madres fumadoras

Se realizó un seguimiento de los RN de madres con anemia grave en el 3T de gestación. Fueron muy pocas madres -2 en el grupo del PP y 4 en PD- para poder aplicar un análisis con poder estadístico. Ningún neonato presentó anemia a las 48 horas ni a las 4 semanas, y los depósitos de hierro indicados por los valores de la ferritina fueron similares al resto de los participantes en el estudio, donde también se obtuvieron valores más elevados con un PD. No hubo ningún caso de policitemia (Tabla 5.17).

En madres con diabetes gestacional y fumadoras, está descrito el riesgo de policitemia neonatal asociadas a varios mecanismos. En este estudio en estos dos subgrupos de madres, no encontramos ningún caso de policitemia con Htc >70%, ni Htc >65% con presencia de síntomas. La respuesta de los parámetros hematológicos y de ferritina en relación con el tipo de pinzamiento aplicado, no mostró diferencias ($p < 0,008$) respecto al resto de neonatos de este estudio. Seguimos encontrando valores hematológicos mayores de Hb, Htc y ferritina sérica en el PD en todas las determinaciones -cordón, 6 h, 48 h y 4 semanas- (Tablas 5.18 y 5.19).

Tabla 5.15. Edad y valores antropométricos al final del periodo neonatal en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n	p-valor	Test
Edad (días)	Precoz	28,56	1,31	26,00	28,00	28,00	30,00	32,00	28,29	28,84	89,00	0,843	Test t para la comparación de medias
	Tardío	28,60	1,22	25,00	28,00	29,00	29,00	31,00	28,36	28,84	102,00		
Peso (g)	Precoz	4.185,29	558,51	2.900,00	3.690,00	4.155,00	4.645,00	5.210,00	4.067,64	4.302,94	89,00	0,860	Test t para la comparación de medias
	Tardío	4.171,73	504,53	2.630,00	3.865,00	4.117,50	4.500,00	5.210,00	4.072,63	4.270,83	102,00		
Peso (percentil)	Precoz	53,08	32,18	2,00	22,50	57,50	86,00	98,00	NA	NA	88,00	0,964	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	53,48	28,37	0,00	31,00	54,00	79,00	99,00	NA	NA	101,00		
Talla (cm)	Precoz	53,24	2,47	42,10	52,00	53,50	55,00	57,00	NA	NA	89,00	0,909	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	53,40	2,00	47,00	52,00	53,50	55,00	57,00	NA	NA	102,00		
Talla (percentil)	Precoz	56,98	2,00	30,24	34,50	62,00	86,00	99,00	NA	NA	88,00	0,827	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	56,78	27,46	0,00	42,00	61,00	79,00	97,00	NA	NA	102,00		
Perímetro cefálico (cm)	Precoz	36,67	1,33	33,00	36,00	37,00	37,50	39,00	36,39	36,95	89,00	0,854	Test t para la comparación de medias
	Tardío	36,64	1,09	34,00	36,00	36,50	37,00	40,00	36,42	36,85	102,00		
Perímetro cefálico (percentil)	Precoz	66,55	28,54	2,00	42,00	76,00	90,00	99,00	NA	NA	88,00	0,250	Prueba U de Mann-Whitney
	Tardío	63,87	23,75	10,00	46,00	62,00	88,00	99,00	NA	NA	102,00		

n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.17. Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres con anemia grave en 3T, en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n
Ferritina cordón (ng/ml)	Precoz	167,30	7,425	162,00	162	167,30	172,5	172,50	NA	NA	2
	Tardío	346,90	215,7	153,40	163,5	327,40	530,3	579,40	NA	NA	4
Hemoglobina 6h (g/dL)	Precoz	17,75	0,07071	17,70	17,7	17,75	17,8	17,80	NA	NA	2
	Tardío	17,33	3,615	12,50	14,55	18,35	20,1	20,10	NA	NA	4
Hematocito 6h (%)	Precoz	54,40	0,5657	54,00	54	54,40	54,8	54,80	49,32	59,48	2
	Tardío	53,08	11,12	38,50	44,4	55,95	61,75	61,90	35,39	70,76	4
Ferritina 48h (ng/ml)	Precoz	265,40	3,111	263,20	263,2	265,40	267,6	267,60	NA	NA	2
	Tardío	492,10	245,9	258,40	279,9	495,70	704,3	718,70	NA	NA	4
Hemoglobina 48h (g/dL)	Precoz	17,40	0	17,40	17,4	17,40	17,4	17,40	NA	NA	2
	Tardío	18,90	0,5	18,40	18,4	18,90	19,4	19,40	NA	NA	3
Hematocito 48h (%)	Precoz	52,75	1,202	51,90	51,9	52,75	53,6	53,60	41,95	63,55	2
	Tardío	49,75	12,07	32,80	41,2	53,30	58,3	59,60	30,55	68,95	4
Ferritina mes (ng/ml)	Precoz	299,80	65,27	253,60	253,6	299,80	345,9	345,90	-286,64	886,14	2
	Tardío	431,40	86,17	336,30	359,8	433,80	502,9	521,50	294,24	568,46	4
Hemoglobina mes (g/dL)	Precoz	13,60	0,5657	13,20	13,2	13,60	14	14,00	8,52	18,68	2
	Tardío	12,98	1,936	10,40	11,5	13,40	14,45	14,70	9,89	16,06	4
Hematocito mes (%)	Precoz	41,50	0,5657	41,10	41,1	41,50	41,9	41,90	36,42	46,58	2
	Tardío	39,65	7,301	30,70	34,15	40,00	45,15	47,90	28,03	51,27	4

n: tamaño muestral DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.18. Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres con diabetes gestacional, en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n
Ferritina cordón (ng/ml)	Precoz	188,60	110,40	13,70	85,60	204,50	268,80	361,00	114,43	262,77	11,00
	Tardío	280,80	183,30	21,80	167,10	233,30	436,40	551,40	127,61	434,02	8,00
Hemoglobina 6h (g/dL)	Precoz	16,61	2,84	12,40	14,00	16,00	19,10	20,80	14,70	18,52	11,00
	Tardío	18,63	1,57	17,20	17,45	17,80	20,00	21,30	17,31	19,94	8,00
Hematocito 6h (%)	Precoz	51,49	8,57	38,30	43,70	49,30	59,80	64,90	45,73	57,25	11,00
	Tardío	55,61	4,49	51,00	52,90	53,90	58,40	63,50	51,86	59,36	8,00
Ferritina 48 horas (ng/ml)	Precoz	317,60	129,80	69,40	220,30	334,60	405,10	522,10	NA	NA	11,00
	Tardío	622,70	550,50	126,00	327,50	450,40	795,20	1786,00	NA	NA	7,00
Hemoglobina 48h (g/dL)	Precoz	17,00	2,58	13,40	14,50	16,30	19,20	21,10	15,27	18,73	11,00
	Tardío	19,07	2,55	16,20	16,20	18,20	22,00	22,10	16,71	21,43	7,00
Hematocito 48h (%)	Precoz	52,00	7,94	41,50	45,00	50,40	59,70	64,90	46,67	57,33	11,00
	Tardío	57,86	7,69	49,50	49,60	54,40	66,80	66,90	50,75	64,97	7,00
Ferritina al mes (ng/ml)	Precoz	292,00	144,50	59,80	217,80	276,90	367,50	588,10	194,89	389,05	11,00
	Tardío	404,40	189,90	64,30	276,90	438,70	550,10	639,70	245,69	563,16	8,00
Hemoglobina al mes (g/dL)	Precoz	12,29	1,98	8,90	10,40	12,70	13,70	15,40	10,96	13,62	11,00
	Tardío	13,59	1,56	11,10	12,60	13,40	14,95	15,70	12,28	14,90	8,00
Hematocito al mes (%)	Precoz	37,14	5,98	26,90	30,50	38,70	40,50	46,50	33,12	41,15	11,00
	Tardío	41,10	4,42	36,60	37,40	39,60	44,95	48,30	37,40	44,80	8,00

n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 5.19. Valores hematológicos y de ferritina en el cordón umbilical, a las 6h, 48h y al mes en neonatos de madres fumadoras, en ambos grupos

	Subgrupo	Media	DE	Min	P25	Mediana	P75	Max	IC 95%		n
Ferritina cordón (ng/ml)	Precoz	210,40	117,2	80,20	120,9	174,70	286	433,60	NA	NA	15
	Tardío	278,70	137,4	78,10	183,1	239,70	366,6	579,40	NA	NA	19
Hemoglobina 6h (g/dL)	Precoz	16,98	2,436	13,10	15,2	16,90	18,4	21,30	14,70	18,52	15
	Tardío	19,76	1,277	17,50	18,9	19,50	20,9	22,30	17,31	19,94	19
Hematocito 6h (%)	Precoz	52,31	7,774	39,30	47,6	52,00	56,9	66,30	45,73	57,25	15
	Tardío	60,22	3,941	53,20	57,6	59,50	63,7	67,10	51,86	59,36	19
Ferritina 48h (ng/ml)	Precoz	409,60	221,1	220,30	239,1	373,10	438,7	941,70	230,44	404,79	14
	Tardío	478,20	202,6	213,70	338,9	442,30	574,1	958,60	113,51	1131,83	18
Hemoglobina 48h (g/dL)	Precoz	17,44	2,302	12,30	15,9	17,45	18,7	21,00	15,27	18,73	14
	Tardío	19,47	1,65	15,30	18,6	19,40	20,5	22,40	16,71	21,43	19
Hematocito 48h (%)	Precoz	52,66	6,78	36,70	48	54,25	56,6	62,30	46,67	57,33	14
	Tardío	58,49	5,719	43,50	55,7	58,40	61,7	68,70	50,75	64,97	19
Ferritina al mes (ng/ml)	Precoz	312,10	121,1	204,00	220,5	292,50	326,4	646,50	NA	NA	14
	Tardío	397,20	157,3	138,00	304,5	387,40	469,2	820,90	NA	NA	19
Hemoglobina al mes (g/dL)	Precoz	12,56	1,76	9,40	11,2	12,65	13,8	15,80	10,96	13,62	14
	Tardío	14,21	1,543	11,40	13,1	14,10	15,3	17,30	12,28	14,90	19
Hematocito al mes (%)	Precoz	37,99	5,21	28,80	33,6	38,65	42	47,60	33,12	41,15	14
	Tardío	42,30	4,494	34,80	38,6	42,20	44,8	50,40	37,40	44,80	19

n: tamaño muestral; DE: desvío estándar; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo confianza; P25: percentil 25; P75: percentil 75.
 Fuente: elaboración propia.

6 DISCUSIÓN

6. DISCUSION

En cada parto, matronas y obstetras deciden cuándo pinzar y cortar el cordón umbilical, sin que haya una clara evidencia para guiar esta decisión. El miedo a la hiperbilirrubinemia y la policitemia fueron preocupaciones que impidieron la adopción del PD como práctica de rutina, sin una correcta evaluación del impacto sobre la salud y desarrollo del RN (Mercer *et al.*, 2017).

La cantidad de sangre que obtiene un RN con una transfusión placentaria es considerable. Cuando el pinzamiento del cordón se retrasa tras el nacimiento o se ordeña el cordón umbilical, los bebés obtienen una transfusión que produce un aumento de aproximadamente 20 a 30 % en el volumen sanguíneo y un aumento del 50 % en el volumen de glóbulos rojos (Yao *et al.*, 1968). La velocidad de esta transfusión en relación con el tiempo-posición del RN respecto la placenta, varia. Para RNT colocados a 10 cm por debajo del nivel de la placenta, $\frac{1}{4}$ del volumen total pasó en los primeros 15 segundos -40 ml-, y la $\frac{1}{2}$ en los primeros 60 segundos -80 ml-. Retrasar el pinzamiento 5 minutos aportó un aumento del 61% en el volumen de esta transfusión (Usher *et al.*, 1963).

A partir de estas publicaciones, los cambios en la práctica del pinzamiento del cordón comenzaron a favorecer un PD, pero la evidencia de los resultados a medio y largo plazo continuaba siendo limitada (Mercer *et al.*, 2017).

6.1 El pinzamiento del cordón umbilical

El diseño del presente estudio tuvo como objetivo final poder valorar la repercusión del tiempo de ligadura del cordón umbilical en nuestra población diana constituida por las madres y sus neonatos, dentro del contexto de la práctica habitual en la atención al parto y RN normal en el paritorio, maternidad y servicio de neonatología del Hospital Universitario de La Plana, Vila-Real, Castellón. Se consideró, a nivel global, que las características socioeconómicas de España y de la provincia de Castellón, según el Producto Interior Bruto -PIB- per cápita, se correspondían a una zona de recursos medios (Banco Mundial, 2015; INE, 2015).

Todos los ECA publicados, evaluaron el efecto sobre los RN de un aumento de la transfusión placentaria a través de dos mecanismos: modificando los tiempos de pinzamiento del cordón umbilical y la posición del RN sobre el nivel de la placenta. De forma secundaria, describieron la presencia/ausencia de complicaciones neonatales -policitemia, anemia neonatal, necesidad de fototerapia, dificultad respiratoria- o materna -hemorragia postparto-, comparando los resultados ante un PP vs PD del cordón umbilical.

El cálculo del tamaño muestral en los ECA se realizó en función de los resultados de estudios previos donde se evidenció que un PD produjo un aumento de la ferritina con valores clínicamente significativos (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Chaparro *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011 y 2014; Mercer *et al.*, 2017; Kc *et al.*, 2017). En nuestro ECA, este cálculo se realizó a partir de los resultados del ECA de Grajeda *et al.*, de 1997.

En este estudio incluimos a todas las madres que por edad gestacional pueden finalizar su gestación en nuestro hospital, y se corresponden a RN comprendidos entre las 35 y 42 semanas -prematuros tardíos y RNT-. Los prematuros tardíos, si bien presentan a priori un mayor riesgo de ingreso en las unidades de neonatología, esta no asocia un mayor grado de morbilidad grave y por ello todos los ECA que incluían a ambos o sólo a RNT, fueron evaluados en un mismo metaanálisis (Gomersall *et al.*, 2021).

Con relación al tiempo del pinzamiento del cordón, en nuestro estudio se establecieron dos tiempos, un PP antes del primer minuto de vida, y un PD cuando el cordón dejó de latir.

En la elección del tiempo para el PP se consideraron varios aspectos. Por un lado, constatamos que en el paritorio el tiempo pasa muy rápido, y que, en la atención a un parto normal, tras el nacimiento se empleaban unos 25-30 s en colocar al RN sobre el abdomen materno, secarlo, esperar el inicio del llanto y realizar una primera valoración sobre su estado, antes de revisar como el expulsivo afectó a la vagina materna. Por otro lado, ya se disponían de unas primeras revisiones sistemáticas sobre ECA realizados en países en desarrollo, donde se evidenciaban que los beneficios de un PD sobre los RNT podrían generar más beneficios que las probables complicaciones neonatales. En la revisión Cochrane del 2013 sobre ECA de RNT en países en desarrollo, no encontraron diferencias significativas entre un PP o PD para la mayoría de las morbilidades neonatales como policitemia, distrés respiratorio e ingreso en unidades de neonatología. En el grupo con PD, el peso medio al nacer y las concentraciones de Hb en los lactantes a las 24 a

48 horas fueron significativamente mayores, y un 2% más de los RNT requirieron fototerapia. La mejora en las reservas de hierro pareció persistir hasta la infancia. Los lactantes que recibieron PP tuvieron el doble de probabilidades de tener deficiencia de hierro entre los tres y los seis meses en comparación con los lactantes que recibieron PD -RR 2,65; IC del 95%: 1,04 a 6,73- (McDonald *et al.*, 2013).

Asumiendo los intervalos establecidos por la Organización Mundial de la Salud en el 2014, en nuestro ECA, consideramos un PP cuando se producía dentro del primer minuto de vida. Pocos ECA realizados fueron comparables con nuestro estudio en relación con el PP. Sólo siete fueron incluidos en el último metaanálisis, entre los que se encuentra el estudio de Kc *et al.*, del 2017 realizado en Nepal (Gomersall *et al.*, 2021). En el resto se aplicó un PP más restrictivo: antes de los 30 s (Grajeda *et al.*, 1997; Gupta *et al.*, 2002; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; van Rheenen *et al.*, 2007; De Paco *et al.*, 2011; Andersson *et al.*, 2011; De Paco *et al.*, 2016; Mercer *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021; Okulu *et al.*, 2022), quizás tratando de diferenciar en el tiempo lo que sería un “verdadero” pinzamiento inmediato del cordón respecto el PD, para poder alcanzar unos resultados más pronunciados. En los estudios mencionados, el PP se produjo de forma inmediata (Gupta *et al.*, 2002; Okulu *et al.*, 2022) o no más allá de los 10 s (Chaparro *et al.*, 2006; Ofojebe *et al.*, 2021) o 20 segundos (Chaparro *et al.*, 2006; van Rheenen *et al.*, 2007; De Paco *et al.*, 2011; Andersson *et al.*, 2011; De Paco *et al.*, 2016; Mercer *et al.*, 2017).

La determinación del tiempo PD, atendió más a un concepto de atención natural de los partos, en un medio en el que fue posible esperar a

que cesaran las pulsaciones del cordón umbilical. A esta práctica, que ya estaba contemplada dentro de la atención al parto normal en el paritorio, solo quedaba cuantificar el tiempo para poder valorar su real repercusión. Muy pocos estudios consideraron alargar hasta este extremo el tiempo del PD (Grajeda *et al.*, 1997; Gupta *et al.*, 2002), y algunos que lo describieron en su metodología, no lo cumplieron (Grajeda *et al.*, 1997) donde en realidad el tiempo medio del PD quedaba alrededor de los 2 min. Mercer *et al.*, 2017 realiza un PD a los 5 min, colocando al RN sobre el abdomen materno. En nuestro estudio, en un 13,6% de los PD, el cordón dejó de latir más allá de los 10 min, con un tiempo máximo registrado de 20 min y 45 s.

Algunos ECA consideraron varios tiempos de pinzamiento del cordón, de los cuales al menos dos se realizaron pasado el primer minuto de vida (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006 van Rheenen *et al.*, 2007), otros estudios modificaron la posición del recién nacido respecto el nivel de la placenta en dos grupos con el mismo tiempo de PD (Grajeda *et al.*, 1997) e incluso alguno modificó durante el tiempo previo al PD esta posición, pasando de mantener al RN bajo el nivel de la placenta los primeros 30 s. a depositarlo sobre el abdomen materno (Andersson *et al.*, 2011).

En nuestro estudio, con la intención de conseguir una muestra homogénea, se realizó un manejo activo de la tercera etapa del parto, con la administración de uterotónicos 10 UI de oxitocina -intramuscular o endovenosa- a las madres en el primer minuto tras el expulsivo, con independencia del grupo de asignación. En este sentido, Ofojebe *et al.*, en el 2021, realizaron la misma intervención. En otros ECA este manejo activo fue diferente al aplicar el uterotónico tras el pinzamiento del cordón (Andersson

et al., 2011), no administrarlo (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006) o no constar en la metodología (Kc *et al.*, 2017; Okulu *et al.*, 2022).

En relación con la intervención realizada, pocos ECA se efectuaron posicionando al RN sobre el abdomen-tórax materno. En nuestro estudio y el de Mercer *et al.*, 2017, tras el expulsivo, el RN se depositó de forma inmediata sobre la madre. Otros estudios esperaron antes un periodo de 30 s por debajo del nivel de la placenta (Andersson *et al.*, 2011), otros lo hicieron tras el pinzamiento del cordón (Ofojebe *et al.*, 2021; Okulu *et al.*, 2022), incluso algunos ECA determinaron diferentes posiciones en los diferentes grupos de asignación (Grajeda *et al.*, 1997). El posicionamiento inmediato sobre el abdomen materno, piel con piel, de nuestro estudio, consiguió un inicio precoz de la interacción madre y RN, una disminución del estrés materno y neonatal, y contribuyó a poder enmascarar la intervención a realizar.

La mayoría de los ECA se realizaron en países en desarrollo con niveles de renta bajos y elevada prevalencia de anemia en las poblaciones de riesgo -niños y embarazadas- (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Kc *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021; Okulu *et al.*, 2022), donde se reportan valores de anemia materna entre el 13,6% (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006) y el 22,5% (Chaparro *et al.*, 2006). En nuestro estudio un 10,3% de las madres presentaron anemia previa al parto, sin encontrar una referencia explícita a esta situación en los ECA de países de renta más alta (Andersson *et al.*, 2011; Mercer *et al.*, 2017).

La aleatorización de la asignación consiguió una distribución de población homogénea en relación con los valores hematológicos y

características sociodemográficas maternas en los distintitos grupos de pinzamiento del cordón en todos los ECA. En nuestro estudio, sólo el tipo de finalización del parto y la realización de una episiotomía tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el PP y la duración del alumbramiento en el PD. Las definiciones de anemia o ferropenia materna variaron en estos estudios o no se describieron (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017; Okulu *et al.*, 2022).

Diferentes ECA, consideraron dentro de los criterios de exclusión aquellas patologías maternas que se podrían asociar a una situación de policitemia neonatal, como la diabetes gestacional, HTA, preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino y tabaquismo (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017; Mercer *et al.*, 2017). En este estudio todas estas madres fueron reclutadas, ya que forman parte de las gestantes que de forma habitual dan a luz en nuestro hospital y en base a poder describir como sus RN se comportarían ante un PD. El PD en estos grupos de madres obtuvo el mismo beneficio hallado en el resto de las participantes.

Es nuestro ECA, para el control de los factores de confusión que se pudieron asociar a las distintas situaciones maternas –tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, diabetes gestacional, edad gestacional, ferritina materna en el segundo (2T) y tercer trimestre (3T) de gestación-, intervenciones -toma hierro materno oral en el 3T, tipo de finalización del parto, uso de oxitocina, tiempo de pinzamiento del cordón-, que podrían actuar como variables independientes afectando en el resultado de la

variable dependiente -ferritina en el cordón y ferritina a las 4 semanas- se aplicó una regresión lineal múltiple. Esta regresión, aplicando el algoritmo de *stepwise*, seleccionó el subconjunto de variables independientes con influencia en la ferritina en el cordón que fueron: el tiempo de pinzamiento, las horas de expulsivo, la administración de hierro oral en 3T y la ferritina en 3T. De entre los distintos ECA revisados, en uno se realizó un análisis multivariante (Grajeda *et al.*, 1997) con los valores de depósito de hierro a los dos meses de edad, donde sólo el tiempo de pinzamiento se asoció con la variable dependiente. Este resultado coincide con nuestro estudio, donde al aplicar al mes de vida el análisis de regresión múltiple, únicamente el tiempo de pinzamiento se asoció con la ferritina al final del periodo neonatal.

En los dos análisis de regresión múltiple realizados, el tiempo del pinzamiento del cordón umbilical fue la variable independiente con mayor grado de asociación con la ferritina. En relación con la ferritina del cordón, la asociación con el uso de hierro oral en el 3T fue novedosa e interesante, pudiendo ratificar el resultado de otro estudio, donde a madres que recibieron suplementos de hierro con isótopos estables en último mes de gestación, estudiaron a sus RN tras el parto. En este trabajo describieron que existía una relación lineal entre la concentración materna de TfR1 y la transferencia de trazas de hierro al feto ($r=0,379$, $p<0,02$), concluyendo que el hierro de la dieta materna estaba relacionado con la transferencia materno-fetal de hierro y con la concentración de hierro neonatal (O'Brien *et al.*, 2003). Nuestro resultado, junto con el de la asociación con la ferritina materna en 3T, refuerza las conclusiones de estudios que enfatizan la

importancia de conseguir un adecuado estado de hierro materno durante el embarazo (Colomer *et al.*, 1990; Hay *et al.*, 2007), y reabre el debate sobre la suplementación de hierro durante la gestación (Colomer *et al.*, 1990; Scholl, 2005; Hay *et al.*, 2007; Corrales *et al.*, 2011). Pese a que la recomendación de ingerir un suplemento de hierro durante la gestación no es universal, debido a la controversia de algún estudio que muestran un aumento del estrés oxidativo en la madre (Scholl, 2005) se recomienda como una importante medida preventiva durante el embarazo y cuando existe una anemia materna (*WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*, 2012).

Numerosos ECA describieron en diversos países, que independientemente del nivel de renta, hubo un incremento en los valores hematológicos y de los depósitos de hierro, junto a la ausencia de complicaciones importantes neonatales dentro de las primeras 48 horas de vida en RNT (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Mercer *et al.*, 2017; Kc *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021; Okulu *et al.*, 2022) y en pretérminos menores de 33 semanas (Aziz *et al.*, 2012).

Algunos de los ECA se diseñaron tratando de describir hasta cuando se prolongaba en el tiempo el aumento de los depósitos de hierro obtenido con el PD. En los países en desarrollo constatar este hecho fue muy importante dada la elevada prevalencia de la anemia y ferropenia en los lactantes, en una etapa donde el papel del hierro es crucial para el adecuado desarrollo cerebral y de otros sistemas (Hay *et al.*, 2007; Ceriani-Cernadas, 2017). El primer estudio referenciado demostró que, hasta los 2 meses, por

lo menos, se mantuvo el beneficio (Grajeda *et al.*, 1997). A este le siguieron los que abarcaron hasta los 6 meses (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2011), momento en el que se introduce la alimentación complementaria. Alguno demostró la extensión de sus beneficios hasta los 8 y 12 meses en países de bajos recursos (Kc *et al.*, 2017). Con relación a países de renta elevada y menor prevalencia de anemia, un estudio describió el alcance de sus beneficios hasta los 4 meses (Andersson *et al.*, 2011).

Respecto al tipo de alimentación recibido por los lactantes, diversos ECA realizaron encuestas nutricionales (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2011; Andersson *et al.*, 2011; Mercer *et al.*, 2017), aportando datos sobre la lactancia materna exclusiva en este periodo. En nuestro estudio, al final del periodo neonatal, la proporción de neonatos con lactancia materna exclusiva fue de un 63,7% y 66% con PP vs PD, respectivamente. A los 4 meses la proporción de lactancia exclusiva en un país de renta alta como Suecia (Andersson *et al.*, 2011), fue muy similar a la reportada por otro estudio que la situaba alrededor del 55% en ambos grupos (Gregori *et al.*, 2018).

Distintos ECA describen la proporción de madres con aportes de hierro oral durante la gestación. En nuestro estudio, en el 3T sólo un 6,7% de las madres con PP y 6% de madres con PD, no tomaron hierro. La prescripción de hierro oral, bien como suplemento ferroso exclusivo o como parte de parte de polivitamínicos, fue muy alta y no existió diferencia significativa entre los grupos. Andersson *et al.*, 2011 y Mercer *et al.*, 2017, son dos estudios de países de renta media-alta en que no consta registrado si hubo prescripción. Un estudio cuasi experimental español refiere toma

oral de hierro materno en un 52,5% y 62% del PP y PD, respectivamente (Rincón *et al.*, 2014). Grajeda *et al.*, en el 1997 y Caparro *et al.*, en el 2006, ambos en países con alta prevalencia de anemia, refieren una proporción del 25% y 90% respectivamente en su ingesta, situación que ha podido cambiar con los años. Los polivitamínicos en el 2T y 3T no están recomendados por las Guías de Práctica Clínica españolas (GPC del SNS, 2014). La prescripción de hierro durante el 3T en nuestro medio no guardó relación con la situación de anemia materna, y como se mencionó anteriormente, se relacionó con los valores de ferritina del cordón umbilical en el análisis de regresión múltiple.

A la luz de las evidencias científicas que se fueron produciendo, el diseño metodológico de nuestro estudio abarcó todo el periodo neonatal, con controles a las 48 horas y a las 4 semanas -final del periodo neonatal-. Era un periodo no explorado y más accesible para un adecuado seguimiento, con la certeza de que, si los beneficios del PD se evidenciaban al mes, esta situación se mantendría en los siguientes meses hasta el inicio de la alimentación complementaria. Y así fue en las dos vertientes: los efectos del PD se mantuvieron en los valores hematológicos y en los depósitos de hierro al final del periodo neonatal, y además se extendieron hasta los 6 meses, tal como se demostró en el subconjunto de participantes de nuestro estudio, que aceptaron acudir para un nuevo control a los 6 meses de vida (Gregori *et al.*, 2018). Nuestros resultados concuerdan con los ECA realizados en países en desarrollo y países de rentas medias-altas, donde sólo los valores de la ferritina continuaban más altos en los lactantes con un PD del cordón a los 6 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, y, por tanto,

el grupo con PD tuvo menor grado de ferropenia. En todos estos estudios los valores de Hb a los 6 meses no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2011; Mercer *et al.*, 2017; Gregori *et al.*, 2018). Andersson *et al.*, 2011, hallaron el mismo resultado a los 4 meses en un país de renta alta. Kc *et al.*, en el 2017 reportaron que, en un país con alta prevalencia de anemia, este efecto beneficioso del PD del cordón se prolongó hasta los 8 y 12 meses de vida. En los ECA para evitar que un proceso infeccioso intercurrente aumentara los valores de la ferritina, en las analíticas de control se solicitó la proteína C reactiva. Se descartaron para el análisis final aquellos lactantes con valores por encima del rango de normalidad. En nuestro ECA sólo detectamos un neonato al mes con proteína C reactiva con un valor apenas aumentado.

Andersson *et al.*, en el 2015 publicaron un ECA que evaluaba los efectos a largo plazo del PD de 3 o más minutos frente al PP en el neurodesarrollo a los 4 años. Reportaron puntuaciones más altas para el comportamiento prosocial informado por los padres, así como para el desarrollo personal-social y motor fino a los 4 años, particularmente en los niños. En esta población de altos recursos y baja prevalencia de anemia, el PP no tuvo ningún efecto sobre el coeficiente intelectual a gran escala ni en dificultades de comportamiento. Otros estudios demostraron asociaciones entre los niveles bajos de ferritina del cordón umbilical y habilidades motoras finas más pobres a los 5 años y entre un bajo nivel de ferritina al año con inferiores puntuaciones motoras a los 6 años (Tamura *et al.*, 2002; Gunnarsson *et al.*, 2010). Estos hallazgos reflejan un período de vulnerabilidad del desarrollo psicomotor a las bajas reservas de hierro

durante la primera infancia, que fue reversible con la suplementación temprana de hierro, con mejoras significativas en las escalas de valoración del desarrollo psicomotor a los 12 meses (Szajewska *et al.*, 2010; Kc *et al.*, 2017). Un estudio reciente comparó a los 12 meses de edad a RNT con un PD de 5 minutos frente a un PP en relación con el contenido de mielina cerebral. En este se documentó un mayor contenido de mielina en regiones importantes del cerebro involucradas en la función motora, el procesamiento visual-espacial y sensorial asociado al PD. Las pruebas de desarrollo -Escala de Mullen de Aprendizaje Temprano y puntajes compuestos no verbales y verbales- no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos (Mercer *et al.*, 2022).

El estado ácido-base en la sangre del cordón umbilical al nacer refleja el metabolismo intrauterino aeróbico y anaeróbico del recién nacido, y es una medida retrospectiva objetiva de la exposición fetal a la hipoxia durante el trabajo de parto. La gasometría arterial del cordón umbilical es un criterio fundamental para definir la encefalopatía neonatal y la parálisis cerebral de causa intraparto (Qian *et al.*, 2019). La información sobre posibles cambios del estado ácido-base después de PD fue escasa hasta que, De Paco *et al.*, en un ECA del 2011 y corroborado en 2016, informaron que, un retraso de 2 min del pinzamiento del cordón umbilical no cambió significativamente los resultados del análisis ácido-base y gases entre en las muestras de la vena o la arteria umbilical entre un PP vs PD. Hallaron un valor medio más alto de PO_2 en la arteria umbilical en el grupo del PD. No se observaron diferencias significativas en los valores de PCO_2 o HCO_3 de la vena o arteria umbilical entre el PP y PD (De Paco *et al.*, 2011 y 2016; Andersson *et al.*, 2013).

Nuestro estudio, donde las determinaciones fueron obtenidas sólo a partir de la vena umbilical, único vaso que permanece con flujo más allá de 1-2 min (Yao y Lind, 1974), obtuvo los mismos resultados que el De Paco *et al.*, pero aportando el dato, no reportado por otros estudios, de un aumento en la PO₂ con una diferencia estadísticamente significativa en la vena umbilical, asociado a un PD, incluso cuando este se realizaba más allá de los 10 min. Este aumento de PO₂ en los vasos del cordón podrían explicarse por el hecho de que los RN comenzaron a respirar mientras el cordón umbilical no estaba pinzado.

Es posible que la sangre oxigenada en el retorno venoso umbilical mejore las saturaciones preductales durante los primeros 5 minutos después del nacimiento. Debido a que el PD del cordón, a partir de las nuevas evidencias, sea el estándar para los recién nacidos prematuros y a término vigorosos, es posible que sea necesario reconsiderar los rangos objetivo iniciales para la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno de la oximetría de pulso para guiar los esfuerzos de reanimación (McAdams y Lakshminrusimha, 2022).

Otros beneficios, descritos en relación con el PD del cordón umbilical estuvieron, asociados a las necesidades de reanimación neonatal. Cuando se estimula al recién nacido antes de pinzar el cordón, la mayoría de los RNT y prematuros comienzan a respirar espontáneamente en el primer minuto de vida (OMS, 2014; Backes *et al.*, 2016). El PD del cordón produjo un mayor volumen de sangre y aumentó la circulación pulmonar y el gasto cardíaco, lo que permitió un mayor suministro de oxígeno a los tejidos y una menor necesidad de intervenciones de reanimación (Qian *et al.*, 2019). Si el cordón

se mantiene sin pinzar, la sangre proveniente de la placenta a través de la vena umbilical continúa llenando el ventrículo izquierdo, mientras que el inicio de la ventilación del recién nacido aumenta el flujo sanguíneo pulmonar y el retorno venoso, donde un PD promueve una transición cardiopulmonar más suave al nacer (Bhatt *et al.*, 2013; Ceriani-Cernadas, 2017; Ghirardello *et al.*, 2018; McAdams y Lakshminrusimha, 2022). Otros estudios reportaron que los RN grandes prematuros que no respiraron durante PD, tuvieron peores resultados (Nevill y Meyer, 2015).

En relación con los RN pretérmino, Fogarty *et al.*, en su metaanálisis del 2018, incluyeron varios ECA con prematuros menores 28 semanas, donde un PD de 30-60 segundos redujo la mortalidad en un 30% y la necesidad de transfusión de hematíes en un 10%. Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias entre los grupos aleatorizados en las puntuaciones de Apgar, la intubación para la reanimación, la temperatura de admisión, la ventilación mecánica, la hemorragia intraventricular, la lesión cerebral, la enfermedad pulmonar crónica, el conducto arterioso permeable, la enterocolitis necrosante, la sepsis de aparición tardía y la retinopatía del prematuro. No incluyeron ECA con ordeño del cordón. Rabe *et al.*, en su metaanálisis del 2019, refuerzan el descenso de la mortalidad en prematuros con PD, aunque concluyen que faltan estudios para tratar de definir cuál es el tiempo óptimo para su pinzamiento y la repercusión del ordeño del cordón en grandes prematuros. Los ECA realizados sobre pretérminos, se desarrollaron en países de renta media-alta.

En relación con las células madre presentes a nivel placentario, los dos métodos de transfusión placentaria, PD y ordeño del cordón umbilical,

proporcionaron una mayor transferencia de estas células al RNT y pretérmino tardío, que pueden ser una fuente terapéutica preventiva para enfermedades del período neonatal y desempeñar un papel esencial en la reparación de tejidos y la construcción de inmunocompetencia (Okulu *et al.*, 2022).

Otro de los efectos no deseados atribuidos al PD fue la incompatibilidad de esta intervención con la donación de sangre del cordón para bancos de sangre, debido a la disminución del volumen residual placentario. De hecho, en nuestro estudio, fue el motivo alegado por algunas madres para rechazar su participación. Frändberg *et al.*, en el 2016, rechazaron esta incompatibilidad y propusieron unos tiempos de pinzamiento y posicionamiento del RN para que ambas situaciones fueran posibles.

6.2 Las complicaciones neonatales

En todos los ECA las complicaciones neonatales asociadas al tiempo de pinzamiento del cordón se recogieron dentro de los resultados secundarios, en las primeras 48 horas de vida. El PP asocia una mayor proporción de RNT con anemia neonatal de forma significativa respecto al PD (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017). Esta situación de anemia fue constante e independiente del desarrollo económico del país. Un ECA realizado en Nigeria, curiosamente, no reportó mayor incidencia de anemia neonatal para el PP (Ofojebe *et al.*, 2021).

Este resultado también se aprecia en nuestro estudio, donde en el control a las 6 horas de vida, la anemia neonatal del grupo del PP afectó a un 26,1% de los RN, y a un 22,5% a las 48 horas, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo con PD. Sin embargo, a las 4 semanas de vida, en nuestro estudio, si bien es mayor el número de neonatos con anemia en el grupo del PP, esta diferencia ya no tiene significación estadística. Los valores de ferritina sérica fueron significativamente mayores en el PD. No pudimos valorar la situación de ferropenia en función de este parámetro, al no existir valores de referencia de normalidad para esta edad. Si comparamos nuestros valores de ferritina en el cordón umbilical y a las 48 horas con los del estudio español cuasi experimental de Rincón *et al.*, del 2014, obtuvimos en el cordón umbilical unos valores 1,7 veces superiores en el PP y 1,3 en el PD. A las 48 h nuestros valores fueron superiores 1,4 veces en el PP y 1,3 veces en el PD. Estos resultados pueden deberse al mayor porcentaje de madres de nuestro estudio que tomaron hierro, ya que en ambos estudios el PP se efectuó antes del minuto de vida.

Las complicaciones históricamente asociadas al PD -policitemia, aumento de las necesidades de fototerapia, aumento del distrés respiratorio neonatal- en las primeras 48 horas de vida, fueron estudiadas en todos los ECA (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017; Mercer *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021).

Para la determinación de la policitemia de forma precoz, algunos estudios asumieron que tras el nacimiento el Htc aumenta en las primeras

2-6 horas para ir disminuyendo hasta a las 24-48 horas, en que su valor es similar al nacimiento (Dust *et al.*, 2011). Solo 2 estudios (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Caparro *et al.*, 2006) y el nuestro, realizaron una determinación de los valores del Htc a las 6 horas de vida. No se describió un aumento de la policitemia con significación estadística entre PD vs PP, ni la presencia de policitemia sintomática, ni un Htc >70% (Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006). Tampoco el grupo de Chaparro *et al.*, lo describen, aunque ellos determinaron el Htc a partir de una muestra capilar, asumiendo que este Htc capilar tendría un valor un 10% mayor. Estos resultados son coincidentes con nuestro estudio, donde además no pudimos constatar el aumento del Htc venoso esperado a las 6 horas y su descenso posterior, ya que los Htc fueron similares estadísticamente a en ambos periodos. En varios ECA la presencia de policitemia a las 48 horas no tuvo una diferencia estadística significativa entre los grupos PP vs PD (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017; Mercer *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021), y si la hubo, no aumentó la necesidad de tratamiento. En nuestro estudio hubo 4 casos de policitemia asintomática a las 48 horas en el grupo del PD, mientras que Rincón *et al.*, en el 2014 refieren una diferencia significativa en este mismo grupo, con todos los casos asintomáticos. El grupo de Mercer *et al.*, utilizó una muestra capilar para su determinación, informándolo como una limitación del estudio.

De los estudios analizados, el nuestro propone la novedad de correlacionar el valor del Htc capilar venoso umbilical con los valores del Htc venoso a las 6 horas de vida, a través del coeficiente de correlación de

Pearson mostrando una muy débil asociación, pero con significancia estadística.

Tampoco los distintos ECA analizados informan de un aumento significativo de la ictericia patológica con necesidades de fototerapia, o distrés respiratorio con ingreso en unidades de neonatología o cuidados intensivos neonatales, asociado a un PD en RNT (Grajeda *et al.*, 1997; Chaparro *et al.*, 2006; Ceriani-Cernadas *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011; Kc *et al.*, 2017; Mercer *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021; Okulu *et al.*, 2022), ni en RN prematuros tardíos o menores de 33 semanas (Ultee *et al.*, 2008; Aziz *et al.*, 2012), resultado coincidente con nuestro estudio con RNT y pretérminos tardíos. Andersson *et al.*, en su ECA del 2011, describieron un riesgo relativo de presencia de estos eventos, que fue muy bajo. Este resultado coincide con nuestro estudio.

Para determinar de forma precoz si el PD aumentaba el riesgo de ictericia patológica con necesidades de fototerapia, Mercer *et al.*, en el 2017 determinaron los valores de bilirrubina aplicando un nomograma a las 24 horas. Nuestro ECA se reporta un monitoreo de los valores de bilirrubina cada 8 horas utilizando un bilirrubiómetro transcutáneo durante los dos primeros días de vida, metodología no descrita en los ECA analizados. No hallamos diferencia estadísticamente significativa entre un PP vs PD para la ictericia, así como tampoco en el máximo valor de bilirrubina venosa a las 48 horas de vida en ambos grupos. Los valores de bilirrubina elevados en este periodo, dentro del rango de ictericia fisiológica, tienen un papel antioxidante y protector único para un cerebro en desarrollo (Zahir *et al.*, 2015).

6.3 En busca del momento óptimo para el pinzamiento del cordón umbilical

La transfusión placentaria es la transferencia de sangre de la placenta al RN, mecanismo fisiológico muy importante y base para comprender las diferencias y efecto que el tiempo de pinzamiento del cordón tiene sobre este. Al cabo de 1 minuto, los RN reciben 80 ml de sangre y a los 2-3 minutos, 100 ml que representa, aproximadamente 30-35 ml/kg, volumen que es un 75% mayor que con un PP. Al nacer, los RN tienen una reserva de hierro de 75 mg/kg; con un PD del cordón y transfusión placentaria, reciben 40 mg/kg adicionales de hierro al minuto y 50 mg/kg a los 3 minutos. De esta forma, los RN tienen una reserva de hierro corporal de 115-125 mg/ kg, lo cual es suficiente para prevenir la deficiencia de hierro en los primeros 6 meses de vida, y probablemente hasta que cumplan 1 año (Ceriani-Cernadas, 2017).

Algunos estudios midieron de forma indirecta este volumen placentario transfundido, con la comparación de los pesos de los RN entre un PP y PD. Los resultados fueron contradictorios: algunos con significación estadística encontraron diferencias para el PD (Ceriani-Cernadas, *et al.*, 2006; Chaparro *et al.*, 2006; Andersson *et al.*, 2011) y otros no (Grajeda *et al.*, 1997; Kc *et al.*, 2017; Ofojebe *et al.*, 2021). En nuestro estudio, no hallamos diferencias significativas en el peso inicial de los neonatos entre un PP vs PD.

El hecho de dejar los tiempos de pinzamiento del cordón dentro de unos intervalos temporales -antes del minuto y cuando el cordón dejara de latir-, nos permitió a la hora de analizar los resultados, realizar subgrupos dentro de cada periodo. Se relacionó el incremento en el volumen de la

transfusión placentaria, secundaria a un aumento del tiempo de pinzamiento, con los valores de ferritina en el cordón umbilical, en un RN posicionado sobre el abdomen-tórax materno. Los valores de ferritina del cordón en los primeros 30 s fueron similares a los que encontramos entre los 30 y 60 s, ambos inferiores a los que se presentan a partir del minuto, donde los valores de ferritina son superiores en la mayoría de los subgrupos al valor de los dos subgrupos del PP. El subgrupo con valores más elevados se corresponde al de los 5 min, siguiéndole el subgrupo de más de 10 min y el de los 3 min. Aquí convergen los resultados de dos importantes ECA: la transfusión placentaria es muy importante los primeros 15 s (Usher *et al.*, 1963) y el posicionamiento sobre el abdomen materno hace que esta se enlentezca en el tiempo, manteniéndose como mínimo hasta los 5 m (Mercer *et al.*, 2017). Nuestro estudio aporta que la transfusión al RN colocado sobre el abdomen materno se sigue produciendo mientras pulsen los vasos del cordón. No pudimos aportar más información en la búsqueda del momento óptimo para el pinzamiento del cordón ante la fragmentación del n en los distintos subgrupos del PD que le restó poder estadístico, al igual que describen McAdams y Lakshminrusimha en su metaanálisis del 2022. Nuestro estudio describe, por primera vez, como al esperar a que cedan las pulsaciones del cordón en RNT o pretérminos tardíos posicionados sobre el abdomen-tórax materno, la transfusión placentaria se sigue produciendo, incluso más allá de los 10 min.

6.4 Valoración de la literatura científica en relación con el tiempo de pinzamiento del cordón umbilical

En el metaanálisis de Gomersall *et al* del 2021, se valoraron los ECA relacionados con políticas y procedimientos en torno al manejo del cordón umbilical en RN prematuros tardíos y RNT, según la metodología descrita en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemática de Intervenciones (Higgins *et al.*, 2019) y adherirse a las pautas de informe *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis -PRISMA-* (Moher *et al.*, 2009).

Se identificaron 46 estudios con un total de 9159 mujeres y sus recién nacidos a término o prematuros tardíos, de los cuales 44 estudios tenían datos que podían incluirse en el metaanálisis. En general, el riesgo de sesgo a nivel del estudio fue de medio a alto, debido a limitaciones del diseño. La mayoría de los estudios tuvieron un ocultamiento de la asignación poco claro, dificultades con el cegamiento adecuado de los participantes y el personal debido a la naturaleza de la intervención y un alto nivel de deserción. La mayoría también tuvieron un riesgo alto o incierto de notificación selectiva, debido a la falta de protocolos registrados prospectivamente y a la notificación inadecuada. Los resultados seleccionados para aplicar la evaluación *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations -GRADE-* se calificaron como evidencia de certeza muy baja o baja. En los estudios se detectó cierta inconsistencia en los hallazgos entre los diferentes trabajos debido a definiciones poco claras o faltantes de resultados (Gomersall *et al.*2021).

Interpretar la literatura sobre los posibles beneficios y riesgos del PD del cordón en comparación con el PP del cordón puede ser un desafío, incluso cuando se consideran revisiones sistemáticas y metaanálisis. Estos se ven obstaculizados por la heterogeneidad en la definición de pinzamiento tardío del cordón y las diferencias en la edad gestacional en el momento del reclutamiento, las metodologías, la evaluación del riesgo de sesgo y la falta de estudios con un tamaño de muestra suficiente para evaluar resultados específicos y de subgrupos neonatales (McAdams y Lakshminrusimha, 2022).

6.5 Fortalezas y limitaciones del estudio

Las fortalezas del estudio radican en la aleatorización, claramente definida, y en el control de sesgos con la ocultación de la secuencia de aleatorización y enmascaramiento de los participantes e investigadores encargados del seguimiento y evaluación de los resultados de la intervención. El tamaño muestral se calculó para poder detectar diferencias significativas en las determinaciones de ferritina, según los resultados de estudios previos. Hubo muy buena adherencia durante el periodo de recogida de datos, en el que solo una madre abandonó el estudio de forma voluntaria y cuatro no se presentaron al control de las cuatro semanas de vida. En el reclutamiento se incluyeron RN a término y pretérminos tardíos con ≥ 35 semanas de gestación, que son los RN que por edad gestacional pueden finalizar su embarazo en nuestro hospital. A diferencia de la mayoría de los ECA, no se excluyeron a madres con patologías como diabetes gestacional ni fumadoras, para poder describir como afectaba un PP vs PD a este subgrupo de pacientes. Tampoco se excluyeron los partos

instrumentados. Se estableció un manejo activo de la tercera etapa del parto en todos los casos, unificando el uso de uterotónicos -oxitocina- al minuto de vida, ya que no era factible esperar para su administración a que el cordón dejara de latir, periodo que se podía alargar en el tiempo más allá de los 10 minutos, como así fue. Todos los partos y procedimientos se realizaron en un mismo hospital, enmarcados dentro de la práctica clínica habitual, con un mismo manejo materno y del RN. Este se colocó sobre el abdomen-tórax de la madre, piel con piel, tras el nacimiento, hecho que disminuyó el estrés y potenció el enmascaramiento de la intervención en la madre. Todas las muestras sanguíneas fueron procesadas de forma inmediata en un único laboratorio, con los mismos equipos, por lo que sus resultados son comparables. En todos los casos, las extracciones de sangre neonatales se obtuvieron de la vena del cordón umbilical y vena antecubital. En el análisis de los resultados se aplicó un análisis de regresión múltiple de paso a paso sobre las variables independientes que podrían afectar a los valores de la ferritina en el cordón umbilical y a las 4 semanas de vida. No hallamos en la literatura ningún estudio que abarque todo el periodo neonatal y determine los valores hematológicos y depósitos de hierro al final de este, ni que reporte un monitoreo de los valores de Bb con un bilirrubinómetro las primeras 48 horas de vida. En la literatura revisada, ningún ECA valoró la repercusión del tiempo de pinzamiento del cordón umbilical en la práctica clínica habitual de la atención a un parto normal de RNT y pretérminos tardíos, con un pinzamiento demorado que se alargue en el tiempo hasta el cese de las pulsaciones del cordón, y con el RN colocado piel con piel, sobre el abdomen-tórax materno.

Las limitaciones del estudio derivadas del propio diseño radican en la definición poco restrictiva del PP -antes del primer minuto de vida-, tiempo que varía mucho en los distintos estudios, y por la exclusión de las cesáreas como forma de finalización de la gestación. Durante el trabajo de parto, en la mayoría de los casos, las cesáreas son urgentes e indicadas ante alteraciones del bienestar fetal, con los factores de confusión que esto podría suponer. En nuestra área de quirófano, el PD del cordón umbilical no está protocolizado. A pesar de la aleatorización de las madres, los partos instrumentados fueron significativamente más frecuentes en el PP. Esto pudo ser debido a un cambio en la asignación, situación que negaron los distintos responsables de la aplicación de la intervención. El uso de uterotónicos al minuto de vida pudo acelerar la transfusión placentaria en el grupo PD y la posición del RN sobre el abdomen-tórax materno, considerada como más fisiológica en un parto normal institucionalizado, pudo demorarla. Debido a su gran variabilidad, no existen valores de normalidad para la ferritina en el periodo neonatal, por lo que no se pudo establecer situaciones de ferropenia a las cuatro semanas de vida en un PP vs PD.

6.5 Aplicabilidad del conocimiento e investigaciones futuras

Numerosos ECA que involucraron a recién nacidos a término y prematuros tardíos demostraron los beneficios del PD y la ausencia de complicaciones mayores, a los que se fueron añadiendo ECA con neonatos con diferentes grados de prematuridad, en los que un PD también aportó beneficios. La transfusión placentaria es un proceso fisiológico y universal, pero dentro de los dos mecanismos que la posibilitan, aumentar el tiempo de la transfusión es ajustarse a un mecanismo fisiológico mientras que, un

ordeño del cordón, no lo es. Es en la aplicabilidad de esta técnica en los grandes prematuros, en función de los beneficios inmediatos, complicaciones y efectos a largo plazo, donde hallamos una falta de investigaciones en la literatura científica. El momento óptimo para el pinzamiento del cordón umbilical en circunstancias específicas justifica una mayor investigación.

El PD debería ser la práctica habitual en la atención a los partos normales en RNT y prematuros tardíos, incluso si requieren de una reanimación inicial, por los beneficios que aporta esta transfusión placentaria. Pero la aplicabilidad de este conocimiento necesita de nuevos protocolos y de una formación adicional por parte de obstetras, matronas y pediatras para tratar de evitar que, esta necesidad de atención inmediata del RN plantee dudas sobre si debe aplicar un pinzamiento inmediato o tardío del cordón umbilical o si el ordeño del cordón umbilical podría ofrecer algún beneficio.

La viabilidad de la reanimación neonatal inicial junto a la madre con la circulación placentaria intacta emerge como una cuestión importante. A la formación del personal encargado de realizarla, se debe añadir una nueva adecuación del espacio, material y estructuras físicas de las salas de parto, para poderla desarrollar en unas condiciones adecuadas.

Atendiendo a los beneficios de la transfusión placentaria sobre el RNT y prematuros tardíos, esta se debería contemplar en el área de quirófano en los embarazos que finalizan con cesárea, en forma de PD u

ordeño del cordón. Esto implicaría protocolizar y formar al personal encargado de su aplicación.

El momento óptimo y la administración de agentes uterotónicos después del nacimiento en relación con el pinzamiento del cordón umbilical en nuestro medio, necesita más estudios. Así como su aplicabilidad en gestaciones múltiples y embarazos con factores de riesgo de policitemia neonatal diferentes a diabetes gestacional, tabaquismo y anemia grave en el 3T maternos.

El efecto del aumento de la cantidad de células madre que se incorporan a los RN asociada a un PD con respecto a la inmunidad inmediata y a largo plazo, la defensa del huésped y su función preventiva o terapéutica en el periodo neonatal y más allá de este, emergen como un área importante para investigaciones futuras.

7 CONCLUSIONES

La presente tesis doctoral contribuye al conocimiento en la práctica clínica habitual aportando las siguientes evidencias:

1) El pinzamiento demorado del cordón umbilical, no se asocia con un aumento de la hemorragia postparto materna.

2) El bienestar fetal valorado a través del estado ácido-base en la vena del cordón umbilical no presenta diferencias entre los neonatos con pinzamiento precoz o demorado del cordón umbilical.

3) Los RNT y pretérminos tardíos con un pinzamiento precoz del cordón umbilical, presentan una mayor frecuencia de anemia neonatal a las 6 y 48 horas de vida. A las 4 semanas esta diferencia desaparece.

4) Los RNT y pretérminos tardíos con pinzamiento demorado, presentan Htc mayores a las 6, 48 horas y 4 semanas de vida, pero no una mayor incidencia de policitemia.

5) El pinzamiento demorado genera un incremento superior en el hierro del compartimento funcional -número de hematíes, Hb y Htc- a las 6, 48 horas y 4 semanas de vida. Así mismo se asocia, al final del periodo neonatal, a un índice de saturación de la transferrina superior y a menores valores de transferrina.

6) El pinzamiento demorado aumenta el hierro del compartimento de depósito -ferritina- en el cordón umbilical, a las 48 horas y 4 semanas.

7) El tiempo de pinzamiento, las horas de expulsivo, la toma de hierro oral materna en el tercer trimestre y los valores de ferritina materna en el tercer trimestre se asocian con los valores de ferritina en el cordón umbilical.

8) La única variable estudiada que se asocia con un incremento del valor de la ferritina a las 4 semanas es el tiempo de pinzamiento.

9) El Htc capilar de cordón no sirve como herramienta para un diagnóstico precoz de policitemia neonatal ya que su correlación con el Htc venoso a las 6 horas es muy débil.

10) No constatamos la evolución teórica descrita de encontrar los valores máximos del Htc en las primeras 6 horas de vida y su descenso en las 48 horas siguientes en ninguno de los grupos.

11) Los RNT y pretérminos tardíos con pinzamiento demorado no asocian valores de bilirrubina superiores a las 48 horas de vida. En el grupo del pinzamiento demorado no hubo ningún caso de ictericia patológica ni necesidad de tratamiento con fototerapia.

12) El pinzamiento demorado no se asocia a una mayor frecuencia de distrés respiratorio neonatal.

13) La mayoría de las madres optaron por una lactancia materna exclusiva.

14) En los subgrupos de madres con anemia grave en el tercer trimestre, diabetes gestacional y tabaquismo, la respuesta frente al pinzamiento demorado es la misma que en el grupo general de madres. Sus neonatos no presentaron complicaciones, y aumentaron el hierro en los compartimentos funcional y de depósito.

15) La transfusión placentaria en los RNT y prematuros tardíos depositados tras el nacimiento, piel con piel, sobre el abdomen-tórax

materno, continúa mientras persisten las contracciones uterinas y la vena umbilical sigue pulsando. Este proceso se mantiene incluso más allá de los 15 minutos.

16) Depositar a los RNT y prematuros tardíos sobre el abdomen-tórax materno, ralentiza la transferencia de sangre placentaria. La transfusión placentaria completa requiere un retraso mínimo de cinco minutos antes del pinzamiento del cordón.

Todos los aspectos señalados en este estudio y la sólida evidencia que los respalda sustentan que, el pinzamiento demorado del cordón umbilical, debería ser la práctica habitual en la atención del parto normal para los RNT y pretérminos tardíos.

8 BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah K, Birken CS, Maguire JL, Fehlings D, Hanley AJ, Thorpe KE, Parkin PC. Re-Evaluation of Serum Ferritin Cut-Off Values for the Diagnosis of Iron Deficiency in Children Aged 12-36 Months. *J Pediatr.* 2017; 188: 287-290. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.028. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431746.
- AGSP. 100 years on, and still no answer [editorial]. *Pediatrics.* 1975; 55(6): 813. <https://doi.org/10.1542/peds.55.6.813>
- Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4):239-47. doi: 10.1016/j.siny.2008.02.009. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411074.
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2(2): CD004865. doi: 10.1002/14651858.CD004865.pub4. PMID: 32048729; PMCID: PMC7014632.
- Alcina M, Martin-Ancel A. Policitemia neonatal. *An Pediatr Contin.* 2012; 10(3): 135-41.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004; 114(1): 297-316. doi: 10.1542/peds.114.1.297. Erratum in: *Pediatrics.* 2004 Oct;114(4):1138. PMID: 15231951.
- Andelman MB, Sered BR. Utilization of dietary iron by term infants. A study of 1,048 infants from a low socioeconomic population. *Am J Dis Child.* 1966; 111(1): 45-55. doi: 10.1001/archpedi.1966.02090040081007. PMID: 5900284.
- Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neurodevelopment at age

- 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(6): 547-54. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4639. PMID: 24756128.
- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Clausen J, Domellöf M. Effects of delayed compared with early umbilical cord clamping on maternal postpartum hemorrhage and cord blood gas sampling: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(5): 567-74. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01530.x. Epub 2012 Oct 17. PMID: 22913332.
- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2011; 343: d7157. doi: 10.1136/bmj.d7157. PMID: 22089242; PMCID: PMC3217058.
- Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(7): 631-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0358. PMID: 26010418.
- Aziz K, Chinnery H, Lacaze-Masmonteil T. A single-center experience of implementing delayed cord clamping in babies born at less than 33 weeks' gestational age. *Adv Neonatal Care.* 2012; 12(6): 371-6. doi: 10.1097/ANC.0b013e3182761246. PMID: 23187645.
- Backes CH, Huang H, Iams JD, Bauer JA, Giannone PJ. Timing of umbilical cord clamping among infants born at 22 through 27 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2016; 36(1): 35-40. doi: 10.1038/jp.2015.117. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26401752; PMCID: PMC5095613.
- Banco Mundial [base de datos en Internet]. PIB per cápita (US\$ a precios actuales). [acceso 6 junio de 2022]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>

- Baragaño González M. Alteraciones del metabolismo del hierro y las anemias sideroblásticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. Hematología y Oncología. 3ª ed. Madrid: Ergon S.A; 2015; p.95-112.
- Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, Cress GA, Johnson KJ, Kromer IJ, Zimmerman MB. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 115(6):1685-91. doi: 10.1542/peds.2004-1884. PMID: 15930233; PMCID: PMC2866196.
- Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, te Pas AB, Morley CJ, Polglase GR, Hooper SB. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol*. 2013; 591(8): 2113-26. doi: 10.1113/jphysiol.2012.250084. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401615; PMCID: PMC3634523.
- Black VD, Rumack CM, Lubchenco LO, Koops BL. Gastrointestinal injury in polycythemic term infants. *Pediatrics*. 1985; 76(2): 225-31. PMID: 4022696.
- Bonastre E, Thió M, Monfort L. Anemia neonatal. *An Pediatr Contin*. 2010; 8(2): 73-80.
- Bradley J, Leibold EA, Harris ZL, Wobken JD, Clarke S, Zumbrennen KB, Eisenstein RS, Georgieff MK. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(4): R894-901. doi: 10.1152/ajpregu.00525.2003. Epub 2004 Jun 3. PMID: 15178542.
- Budin P. A quel moment doit-on pratiquer la ligature du cordon ombilical? *Progr Med [Paris]*. 1875; 3: 765-7.

- Caballero SM, González-Valcárcel M. Ictericia patológica en el recién nacido. En: Casado Flores J, Serrano González A. Urgencias pediátricas niño grave. Madrid: Ergon SA; 2015. p. 1146-53.
- Capasso L, Parrella C, Borrelli AC, Maffucci R, Milite P, Sodano A, Ferrara T, Raimondi F. Is it worthwhile using a transcutaneous bilirubinometer in the nursery? *Early Hum Dev.* 2012; 88 (Suppl 2): S25-6. doi: 10.1016/S0378-3782(12)70008-7. PMID: 22633506.
- Carbonell X, Álvarez E, Figueras J. Anemia de la Prematuridad. En: Vento M, Moro M, editores. *De Guardia en Neonatología*. 2.ª ed. Madrid: Ergon SA; 2008. p.587-91.
- Carrillo R, Peña C, Zepeda AD, Meza JM, Neri R, Meza CM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritínicos. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2015; 29(3): 157-166.
- Ceriani-Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Giordano D, Lardizábal J. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006; 117(4): e779-86. doi: 10.1542/peds.2005-1156. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16567393.
- Ceriani-Cernadas JM. Timing of umbilical cord clamping of term infants. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(2): 188-194. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.eng.188. PMID: 28318187.
- Ceriani-Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Lardizabal J, Morasso Mdel C. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida: Estudio clínico controlado aleatorizado [The effect of early and delayed umbilical cord clamping on

- ferritin levels in term infants at six months of life: a randomized, controlled trial]. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(3): 201-8. Spanish. doi: 10.1590/S0325-00752010000300005. PMID: 20544134.
- Chaparro CM, Lutter C. Más allá de la supervivencia: Prácticas integrales durante la atención del parto, beneficiosas para la nutrición y la salud de madres y niños. Washington D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2007.
- Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Líz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9527): 1997-2004. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68889-2. PMID: 16782490.
- Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos [CONSORT 2010 Declaration: updated guideline for reporting parallel group randomised trials]. *Med Clin (Barc).* 2011; 137(5): 213-5. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2010.09.034. Epub 2011 Jan 15. PMID: 21239025.
- Colomer J, Colomer C, Gutiérrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J, Fernández-Delgado R, Donat F, Alvarez-Dardet C. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia infant anaemia cohort (VIAC) study. *Ped.Perinatol.Epidemiol* 1990; 4: 196-204.
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional; Comité Nacional de Nutrición. Iron deficiency and iron deficiency anemia. Guideline for prevention, diagnosis and treatment [Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento]. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(4): s68-s82. Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.s68. PMID: 28737884.

- Corrales LV, Parra BE, Maldonado JG, Burgos LC. Moléculas que participan en el transporte materno-fetal de hierro: importancia del receptor 1 de transferrina y de la ferroportina en la placenta humana. *latreia*. 2011; 24(1): 41-50.
- Dallman P. Iron. Present knowledge in nutrition. 6ta ed. North America: International Life Sciences Institute; 1990.
- Dallman PR, Looker AC, Johnson CL, Carroll M. Influence of age on laboratory criteria for the diagnosis of iron deficiency anaemia and iron deficiency in infants and children. In: Hallberg L, Asp N-G editors. Iron nutrition in health and disease. London: John Libbey & Company; 1996. p.65-74.
- Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33(1): 86-118. doi: 10.1093/ajcn/33.1.86. PMID: 6986756.
- Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1979; 94(1): 26-31. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80344-3. PMID: 758417.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Oski FA (eds.). Philadelphia, W.B: Saunders; 1993. p.413-50.
- Darwin E. Zoonomia. In: The laws of organic life. London: Johnson; 1801. p. 302.
- De Paco C, Florido J, Garrido MC, Prados S, Navarrete L. Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonates at term. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283(5): 1011-4. doi: 10.1007/s00404-010-1516-z. Epub 2010 May 25. PMID: 20499075.
- De Paco C, Herrera J, Garcia C, Corbalán S, Arteaga A, Pertegal M, Checa R, Prieto MT, Nieto A, Delgado JL. 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.* 2016; 207: 153-156. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.031. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27863273.
- Dempsey EM, Barrington K. Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(1): F2-6. doi: 10.1136/adc.2004.071431. Epub 2005 Sep 20. PMID: 16174666; PMCID: PMC2672641.
- Díaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Garrido-Sánchez M, Padilla C, de Paco C, Navarrete L, Ochoa JJ. The timing of cord clamping and oxidative stress in term newborns. *Pediatrics.* 2014; 134(2): 257-64. doi: 10.1542/peds.2013-3798. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25022744.
- Dijk PH, Hulzebos CV. An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr.* 2012; 101(464): 3-10. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02544.x. PMID: 22404885.
- Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias carenciales. En: Donato H, Rapetti C, editores. *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Fundasap; 2005. p.39-86.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, editores. *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Ed. Journal; 2014. p.35-80.
- Donnelly L, Campling G. Functions of the placenta. *Anaesth Intensive Care* 2010; 12(3): 111-115.
- Drew JH, Guaran RL, Cichello M, Hobbs JB. Neonatal whole blood hyperviscosity: the important factor influencing later neurologic function is the viscosity

- and not the polycythemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1997; 17(1): 67-72. PMID: 9181760.
- Dust N, Daboval T, Guerra L. Evaluation and management of priapism in a newborn: A case report and review of the literature. *Paediatr Child Health.* 2011; 16(1): e6-8. doi: 10.1093/pch/16.1.e6. PMID: 22211080; PMCID: PMC3043029.
- Emond AM, Hawkins N, Pennock C, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentrations in infants at 8 months of age. *Arch Dis Child.* 1996; 74(1):3 6-9. doi: 10.1136/adc.74.1.36. PMID: 8660043; PMCID: PMC1511608.
- Fahraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol* 1931; 96: 562–568.
- Farrar D, Airey R, Law GR, Tuffnell D, Cattle B, Duley L. Measuring placental transfusion for term births: weighing babies with cord intact. *BJOG.* 2011; 118(1): 70-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02781.x. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21083868.
- Fernández-Plaza S, Viver S. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral.* 2021; XXV(5): 222–232.
- Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(1): 1-18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.231. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29097178.
- Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BB. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr.* 1981; 98(4): 540-5. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80756-1. PMID: 7193717.

- Fouron JC, Hébert F. The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic newborn lambs. *J Pediatr.* 1973; 8 2(6): 995-1003. doi: 10.1016/s0022-3476(73)80432-9. PMID: 4702920.
- Frändberg S, Waldner B, Konar J, Rydberg L, Fasth A, Holgersson J. High quality cord blood banking is feasible with delayed clamping practices. The eight-year experience and current status of the national Swedish Cord Blood Bank. *Cell Tissue Bank.* 2016; 17(3): 439-48. doi: 10.1007/s10561-016-9565-6. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27342904.
- Fuchs R, Ellinger I. Endocytic and transcytotic processes in villous syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. *Traffic.* 2004; 5(10): 725-38. doi: 10.1111/j.1600-0854.2004.00221.x. PMID: 15355509.
- Gambling L, Danzeisen R, Gair S, Lea RG, Charania Z, Solanky N, Joory KD, Srail SK, McArdle HJ. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro. *Biochem J.* 2001; 356(Pt3): 883-9. doi: 10.1042/0264-6021:3560883. PMID: 11389698; PMCID: PMC1221917.
- García Reymundo M, Hurtado Suazo JA, Calvo Aguilar MJ, Soriano Faura FJ, Ginovart Galiana G, Martín Peinador Y, Jiménez Moya A, Demestre Guasch X. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío [Follow-up recommendations for the late preterm infant]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019; 90(5): 318.e1-318.e8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.01.008. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30777715.
- Ghirardello S, Di Tommaso M, Fiocchi S, Locatelli A, Perrone B, Pratesi S, Saracco P. Italian Recommendations for Placental Transfusion Strategies. *Front*

Pediatr. 2018; 6:372. doi: 10.3389/fped.2018.00372. PMID: 30560107; PMCID: PMC6287578.

Gomersall J, Berber S, Middleton P, McDonald SJ, Niermeyer S, El-Naggar W, Davis PG, Schmölzer GM, Ovelman C, Soll RF; International liaison committee on resuscitation neonatal life support task force. Umbilical cord management at term and late preterm birth: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021; 147(3): e2020015404. doi: 10.1542/peds.2020-015404. PMID: 33632933.

González-Valcárcel M, Raynero RC, Caballero SM. Ictericia neonatal. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII (3): 147-153.

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*. 1997; 65(2): 425-31. doi: 10.1093/ajcn/65.2.425. PMID: 9022526.

Gregori P, Orenza BJ, Sánchez P, Monteagudo E, Fajardo MA. Influencia del tiempo de ligadura del cordón umbilical en la morbilidad secundaria neonatal, los depósitos de hierro en el lactante y efectos maternos asociados. Castellón: Fundación Dávalos-Fletcher; 2018. ISBN: 978-84-09-02138-3.

Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004; 114(5-6): 397-407. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.038. PMID: 15507270.

Guideline: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls. Geneva: World Health Organization; 2016^a. PMID: 27195351.

Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children. Geneva: World Health Organization; 2016^b. PMID: 27195348.

Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G, Gretarsson SJ. Iron status at 1 and 6 years versus developmental scores at 6 years in a well-nourished affluent

- population. *Acta Paediatr.* 2007; 96(3): 391-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00086.x. PMID: 17407463.
- Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6): 1640S-1646S. doi: 0.3945/ajcn.117.155978. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070559; PMCID: PMC5701724.
- Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2002; 39(2): 130-5. PMID: 11867842.
- Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res.* 1996; 39(5): 820-5. doi: 10.1203/00006450-199605000-00013. PMID: 8726235.
- Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(1): 64-73. doi: 10.1093/ajcn/86.1.64. PMID: 17616764.
- Hernández-Merino A. Anemias en la infancia y la adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral.* 2012; 16: 357-65.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al, eds. *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 6.0.* Cochrane, 2019. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
- Hod M, Merlob P, Friedman S, Rusecki Y, Schoenfeld A, Ovadia J. Prevalence of congenital anomalies and neonatal complications in the offspring of

- diabetic mothers in Israel. *Isr J Med Sci.* 1991; 27(8-9): 498-502. PMID: 1960047.
- Hooper SB, Polglase GR, te Pas AB. A physiological approach to the timing of umbilical cord clamping at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(4): F355-60. doi: 10.1136/archdischild-2013-305703. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540147.
- Iacopetta BJ, Morgan EH. The kinetics of transferrin endocytosis and iron uptake from transferrin in rabbit reticulocytes. *J Biol Chem.* 1983; 258(15): 9108-15. PMID: 6135697.
- Instituto Nacional de estadística (INE) [base de datos en Internet]. PIB per cápita por provincias. [acceso 6 junio de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736167628&menu=metodologia&idp=1254735576581
- Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol.* 1998; 25(3): 555-74, viii. PMID: 9779334.
- Kc A, Målvqvist M, Rana N, Ranneberg LJ, Andersson O. Effect of timing of umbilical cord clamping on anaemia at 8 and 12 months and later neurodevelopment in late pre-term and term infants; a facility-based, randomized-controlled trial in Nepal. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 35. doi: 10.1186/s12887-016-0576-z. PMID: 26965317; PMCID: PMC4787033.
- Kc A, Rana N, Målvqvist M, Jarawka Ranneberg L, Subedi K, Andersson O. Effects of Delayed Umbilical Cord Clamping vs Early Clamping on Anemia in Infants at 8 and 12 Months: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(3): 264-270. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3971. PMID: 28114607.

- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009; 23(3): 95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18835072; PMCID: PMC2717717.
- Kotagal UR, Kleinman LI. Effect of acute polycythemia on newborn renal hemodynamics and function. *Pediatr Res.* 1982; 16(2): 148-51. doi: 10.1203/00006450-198202000-00014. PMID: 7058080.
- Kumar A, Rai AK, Basu S, Dash D, Singh JS. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics.* 2008; 121(3): e673-7. doi: 10.1542/peds.2007-1986. PMID: 18310187.
- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2001; 22(1-2): 1-87. doi: 10.1016/s0098-2997(00)00006-6. PMID: 11207374.
- Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol.* 1982; 9(3): 559-92. PMID: 6761038.
- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta.* 2007; 28(1): 47-51. doi: 10.1016/j.placenta.2006.01.010. Epub 2006 Mar 3. PMID: 16516289.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics.* 2000; 105(4): E51. doi: 10.1542/peds.105.4.e51. PMID: 10742372.
- Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull.* 2007; 28(4 Suppl): S560-71. doi: 10.1177/15648265070284S409. PMID: 18297894.

- Luban NL. Management of anemia in the newborn. *Early Hum Dev.* 2008; 84(8): 493-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.06.007. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18640796.
- Luna MS, Alonso CR, Mussons FB, Urcelay IE, Conde JR, Narbona E; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el cuidado y atención del recién nacido sano en el parto y en las primeras horas después del nacimiento [Recommendations for the care of the healthy normal newborn at delivery and during the first postnatal hours]. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(4): 349-61. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.012. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19766069.
- Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2005; 25(1): 21-5. doi: 10.1038/sj.jp.7211201. PMID: 15496875.
- Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics.* 2007; 120(5): 1053-7. doi: 10.1542/peds.2007-0502. PMID: 17974743.
- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2012; 32(9): 660-4. doi: 10.1038/jp.2012.71. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22678141.
- Mateos ME, De-la-Cruz J, López-Laso E, Valdés MD, Nogales A. Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jul; 30(7): 539-42. doi: 10.1097/MPH.0b013e31817580ca. PMID: 18797202.

- McAdams RM, Lakshminrusimha S. Management of Placental Transfusion to Neonates After Delivery. *Obstet Gynecol.* 2022; 139(1): 121-137. doi: 10.1097/AOG.0000000000004625. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2022 Mar 1;139(3):475. PMID: 34856560.
- McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling L. Copper and iron transport across the placenta: regulation and interactions. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(4): 427-31. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01658.x. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18266949.
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(7): CD004074. doi: 10.1002/14651858.CD004074.pub3. PMID: 23843134; PMCID: PMC6544813.
- McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD004074. doi: 10.1002/14651858.CD004074.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004074. PMID: 18425897.
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009; 12(4): 444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401. Epub 2008 May 23. PMID: 18498676.
- Mercer JS, Erickson-Owens DA, Collins J, Barcelos MO, Parker AB, Padbury JF. Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37(3): 260-264. doi: 10.1038/jp.2016.222. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27929530; PMCID: PMC5334141.

- Mercer JS, Erickson-Owens DA, Deoni SCL, Dean Iii DC, Tucker R, Parker AB, Joelson S, Mercer EN, Collins J, Padbury JF. The Effects of Delayed Cord Clamping on 12-Month Brain Myelin Content and Neurodevelopment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2022; 39(1): 37-44. doi: 10.1055/s-0040-1714258. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32702760.
- Mercer JS, Erickson-Owens DA. Rethinking placental transfusion and cord clamping issues. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2012; 26(3): 202-17; quiz 218-9. doi: 10.1097/JPN.0b013e31825d2d9a. PMID: 22843002.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
- Moncho Vasallo J; Maciá Soler L. Estadística aplicada a las Ciencias de la Salud. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2021.
- Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia (I). Concepto, prevalencia y fisiología del metabolismo férrico. *Acta Pediatr Esp.* 2010; 68(5): 245-25.
- Montgomery TL. The umbilical cord. *Clin Obstet Gynecol.* 1960; 3: 900-10. PMID: 13772215.
- Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2015.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal Jaundice. Clinical guideline 98. London; 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG98>
- Nevill E, Meyer MP. Effect of delayed cord clamping (DCC) on breathing and transition at birth in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2015; 91(7): 407-11. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.04.013. Epub 2015 May 15. PMID: 25984654.
- Nowicki PT, Oh W, Yao A, Hansen NB, Stonestreet BS. Effect of polycythemia on gastrointestinal blood flow and oxygenation in piglets. *Am J Physiol.* 1984; 247(3 Pt1): G220-5. doi: 10.1152/ajpgi.1984.247.3.G220. PMID: 6476115.
- Oatley H, Borkhoff CM, Chen S, Macarthur C, Persaud N, Birken CS, Maguire JL, Parkin PC; TARGet Kids! Collaboration. Screening for Iron Deficiency in Early Childhood Using Serum Ferritin in the Primary Care Setting. *Pediatrics.* 2018; 142(6): e20182095. doi: 10.1542/peds.2018-2095. PMID: 30487142.
- O'Brien KO, Zavaleta N, Abrams SA, Caulfield LE. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(4): 924-30. doi: 10.1093/ajcn/77.4.924. PMID: 12663293.
- Ofojebe CJ, Eleje GU, Ikechebelu JI, Okpala BC, Ofojebe BA, Ugwu EO, Igbodike EP, Onwuegbuna AA, Ikwuka DC, Anikwe CC, Ejikeme TB. A randomized controlled clinical trial on peripartum effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping on term newborns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 262: 99-104. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.038. Epub 2021 May 7. PMID: 34004481.
- Okulu E, Haskologlu S, Guloglu D, Kostekci E, Erdeve O, Atasay B, Koc A, Soylemez F, Dogu F, Ikinciogullari A, Arsan S. Effects of Umbilical Cord Management Strategies on Stem Cell Transfusion, Delivery Room Adaptation, and Cerebral Oxygenation in Term and Late Preterm Infants. *Front Pediatr.*

2022; 10: 838444. doi: 10.3389/fped.2022.838444. PMID: 35444969; PMCID: PMC9013943.

Organización Mundial de la Salud. Pinzamiento tardío del cordón umbilical para reducir la anemia en lactantes. Ginebra; 2014. Numero de documento: WHO/RHR/14.19 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/120076>

Ozek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD005089. doi: 10.1002/14651858.CD005089.pub2. PMID: 20091569.

Paiva Ade A, Rondó PH, Pagliusi RA, Latorre Mdo R, Cardoso MA, Gondim SS. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica.* 2007; 41(3): 321-7. doi: 10.1590/s0034-89102007000300001. PMID: 17515983.

Philip AGS, Saigal S. When should we clamp the umbilical cord? *NeoReviews.* 2004; 5: 142-54.

Poiseuille JLM. Recherches experimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de tres petits diametres. *C R Acad Sci.* 1840; 11:961-1041.

Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019; 33(3): 393-408. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.006. Epub 2019 Mar 29. PMID: 31030809.

Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300(3): 531-543. doi: 10.1007/s00404-019-05215-8. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31203386; PMCID: PMC6694086.

- 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.* 2019; 9(9): CD003248. doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub4. PMID: 31529790; PMCID: PMC6748404.
- Ramamurthy RS, Brans YW. Neonatal polycythemia: I. Criteria for diagnosis and treatment. *Pediatrics.* 1981 Aug; 68(2): 168-74. PMID: 7267222.
- Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(1): 54-63. doi: 10.1016/j.siny.2006.10.007. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17157088; PMCID: PMC2048487.
- Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008; 30(1-2): 84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003. PMID: 18191543.
- Rincón D, Foguet A, Rojas M, Segarra E, Sacristán E, Teixidor R, Ortega A. Tiempo de pinzamiento del cordón umbilical y complicaciones neonatales, un estudio prospectivo [Time of cord clamping and neonatal complications, a prospective study]. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(3): 142-8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.10.051. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24315426.
- Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013; 11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185. PMID: 23968282; PMCID: PMC3751883.
- Rosenkrantz TS, Philipps AF, Skrzypczak PS, Raye JR. Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. *Pediatr Res.* 1988; 23(3): 329-33. doi: 10.1203/00006450-198803000-00019. PMID: 3353180.

- Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29(5): 515-27. doi: 10.1055/s-2003-44558. PMID: 14631551.
- Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel MD, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Pérez Munuzuri A, Rite Gracia S, Ruiz Campillo CW, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87: 243-98.
- Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A, Paul VK. Management of polycythemia in neonates. *Indian J Pediatr.* 2010; 77(10): 1117-21. doi: 10.1007/s12098-010-0177-z. Epub 2010 Aug 21. PMID: 20725868.
- Sarkar S, Rosenkrantz TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4): 248-55. doi: 10.1016/j.siny.2008.02.003. PMID: 18424246.
- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(5): 1218S-1222S. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1218. PMID: 15883455.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340: c332. doi: 10.1136/bmj.c332. PMID: 20332509; PMCID: PMC2844940.
- Sibley CP, Brownbill P, Dilworth M, Glazier JD. Review: Adaptation in placental nutrient supply to meet fetal growth demand: implications for programming. *Placenta.* 2010; 31 Suppl: S70-4. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.020. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20060581.

- Sonvico F, Dubernet C, Colombo P, Couvreur P. Metallic colloid nanotechnology, applications in diagnosis and therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(16): 2095-105. doi: 10.2174/1381612054065738. PMID: 15974961.
- Stark A, Bhutani V. Hiperbilirrubinemia Neonatal. En: Cloherty JP, Stark AR, editores. *Manual of neonatal care.* 8 ed. Wolters Kluwer. 2017. p.316-32.
- Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, Bell EF, Rijhsinghani A. 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. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01589.x. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18194383; PMCID: PMC2883857.
- Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(6): 1684-90. doi: 10.3945/ajcn.2010.29191. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20410098.
- Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr.* 2002; 140(2): 165-70. doi: 10.1067/mpd.2002.120688. PMID: 11865266.
- Third National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES III-, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat* 1. 1994; (32): 1-407. PMID: 7975354.
- Ultee CA, van der Deure J, Swart J, Lasham C, van Baar AL. Delayed cord clamping in preterm infants delivered at 34 36 weeks' gestation: a randomised

controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Jan; 93(1): F20-3. doi: 10.1136/adc.2006.100354. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17307809.

Usher R, Shephard M, Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. Acta Paediatr. 1963; 52: 497-512. doi: 10.1111/j.1651-2227.1963.tb03809.x. PMID: 14064804.

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 Health. 2007; 12(5): 603-16. doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01835.x. PMID: 17445128.

van Rheenen PF, Brabin BJ. A practical approach to timing cord clamping in resource poor settings. BMJ. 2006; 333(7575): 954-8. doi: 10.1136/bmj.39002.389236.BE. PMID: 17082547; PMCID: PMC1633763.

Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. Biochim Biophys Acta. 2010; 1800(8): 760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20304033; PMCID: PMC2893236.

Watson ED, Cross JC. Development of structures and transport functions in the mouse placenta. Physiology (Bethesda). 2005; 20: 180-93. doi: 10.1152/physiol.00001.2005. PMID: 15888575.

World Health Organization (WHO). Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.

WHO/UNICEF/ONU. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. Geneva. World Health Organization; 2001.

- World Health Organization (WHO). Guidelines on basic newborn resuscitation. Geneva: World Health Organization; 2012.
- World Health Organization (WHO). Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Yao AC, Hirvensalo M, Lind J. Placental transfusion-rate and uterine contraction. *Lancet*. 1968; 1(7539): 380-3. doi: 10.1016/s0140-6736(68)91352-4. PMID: 4169972.
- Yao AC, Lind J. Blood flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. *Biol Neonate*. 1974; 25(3-4): 186-93. doi: 10.1159/000240691. PMID: 4451691.
- Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39(3): 427-36. doi: 10.1093/ajcn/39.3.427. PMID: 6695842.
- Zahir F, Rabbani G, Khan RH, Rizvi SJ, Jamal MS, Abuzenadah AM. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century. *Cell Mol Biol Lett*. 2015; 20(3): 418-47. doi: 10.1515/cmble-2015-0012. PMID: 26208389.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO I

INFORME CEIC



D^a Patrocinio Gascón Calderón Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Plana de Vila-real (Castellón).

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en acta de la reunión celebrada el día 28 de octubre 2009, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

Influencia del tiempo de ligadura del cordón umbilical en el la morbilidad secundaria neonatal y los depósitos de hierro en el neonato.

Cuyo investigador principal es el Dr. **Pasqual Gregori Roig**
Del Servicio de **Pediatría**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto ha decidido su aprobación.

Lo que firmo, en Vila-real, a 4 de noviembre de 2009

LA SECRETARÍA DEL CEIC

Patrocinio Gascón Calderón.



9.2 ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE

Para Proyectos de Investigación

TÍTULO DEL ESTUDIO: "INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL EN LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPOSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO".

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PASQUAL GREGORI ROIG. SERVICIO DE PEDIATRIA HOSPITAL DE LA PLANA.

CENTRO: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PLANA. VILA-REAL.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Plana, en el que se le INVITA A PARTICIPAR.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con **atención**, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es **voluntaria**, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO¹

Como saben este hospital se caracteriza por realizar **partos poco intervencionistas** –parto natural-. Hasta hace poco, cuando nacía un niño, se ligaba y se cortaba el cordón umbilical antes de entregárselo a la mamá. Actualmente se prefiere en algunas maternidades que el cordón umbilical deje de latir – entre el 2º y 3er minuto de vida- antes de ligarlo. Pero, **¿qué maniobra será la más apropiada?, ¿cuál aporta menos inconvenientes para el recién nacido y la madre?, y ¿cuál aporta más ventajas?**

¹ La información contenida debe ser relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos.

Para tratar de responder a estas y otras preguntas, hemos diseñado un **estudio** en el que de forma aleatoria se realiza la **ligadura precoz o tardía** del cordón umbilical al recién nacido.

Se realiza seguimiento habitual a todo recién nacido y madre.

- **Entre las 6- 8 horas de vida**, se realiza un hemograma (análisis de sangre) al recién nacido, donde valoramos que todo esté bien en su hijo.

Al segundo día de vida, aprovechando la extracción realizada para el screening metabólico al bebé previo al alta, se obtiene sangre para estudiar además otros marcadores de laboratorio en relación a los depósitos de hierro.

- Finalmente se citará al bebé **al mes de vida** y se le realizará un control de peso, talla y perímetro cefálico, se valorará entre otras cosas el tipo de alimentación recibida –lactancia materna o artificial- y se le realizará la **última determinación analítica** por personal de enfermería de nuestra unidad de neonatología.

Este último análisis es importante porque es el que nos permitirá **conocer el depósito de hierro** almacenado por el neonato en el primer mes de vida.

En relación con la mamá se le hará una determinación analítica antes del parto en el momento de tomar la vía para colocar los fluidos.

El análisis de los datos obtenidos en el estudio en el que ustedes y sus niños participaron, nos permitirá poder **determinar que tiempo de ligadura del cordón umbilical es el más adecuado** y se aplicará en un futuro a nuestros recién nacidos, y tal aporte datos esperamos influyan también en las maternidades de otros hospitales, tanto de nuestro entorno como de otros **países en vías de desarrollo**.

4. **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.**

Estudios similares se han realizado en otros países, **sin** que se objetivara un aumento en el número de **complicaciones** significativas para la mamá o el bebé.

En el caso de los niños, se les realizarán **dos extracciones de sangre** (a las 6-8 horas de vida, y al mes de vida), en la zona de la maternidad de este hospital, por enfermeras del servicio de neonatología, acostumbradas a este tipo de extracciones.

Ustedes podrán conocer la situación de las reservas de hierro de sus hijos en ese estudio, además de ofrecerá poder realizar el control de salud correspondiente al mes de vida en este hospital.

La **policitemia**, que es el aumento en el número de glóbulos rojos, es el único **riesgo teórico** que se puede presentar en el recién nacido, aunque **NO** se han descrito problemas relevantes por este motivo en diferentes estudios realizados. La policitemia **se puede presentar en partos normales** con independencia del tiempo de demora en el pinzamiento del cordón.

Los **BENEFICIOS ESPERADOS** para los recién nacidos al realizar la ligadura tardía del cordón umbilical es que aumente la cantidad de hierro en los depósitos de reserva, y esto pueda contribuir a disminuir el riesgo de anemia durante los primeros 12 meses de vida. Recordemos que **la anemia en los niños en los primeros meses de vida en países en vías de desarrollo es un problema importante.**

Si bien nuestro estudio finaliza al mes de vida, existe la posibilidad de poder ampliarlo en el tiempo a los 2, 4 y 6 meses de vida, en función de la respuesta obtenida.

5. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre** de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones², en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

De conformidad con lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos**, el Departamento de Salud de la Plana informa que los datos facilitados a través del presente impreso serán incorporados a un fichero de Pacientes y serán tratados de manera automatizada. La finalidad del fichero es servir como soporte de información a la gestión de los datos de los pacientes y de su historia clínica y de las tareas administrativas derivadas de la prestación asistencial. Si lo desea, puede dirigirse al investigador principal con el fin de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

En caso de que se quieran utilizar los datos obtenidos en el presente estudio para **investigaciones futuras** (con objetivos diferentes a los del presente estudio) se deberá solicitar en ese momento el consentimiento del paciente, utilizando una hoja informativa independiente, previamente aprobada por este Comité de Ética e Investigación Clínica.

² Si existen excepciones se deberán explicar aquí.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES O REPRESENTANTE LEGAL

(Menores de 18 años)

Yo,....., en calidad de (relación con el participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....(nombre del investigador).....

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante)toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participa.....participe en el estudio "INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL, LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPOSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO"..

Fecha:

Firma padres / representante.....

MODELO DE NOTIFICACIÓN AL MINISTERIO FISCAL

Inclusión de menores de 18 años

Fiscalía de Menores de Castellón
Bulevar Vicente Blasco Ibañez, 10
12003-Castellón

Le informados que en el HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PLANA (Vila-real), se va a realizar el proyecto de investigación:

“INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDON UMBILICAL EN LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO”, autorizado por el Comité ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Plana (Vila-real), en el cual **se prevé la inclusión de menores**.

Vila-real a 10 de diciembre del 2014

Fdo: Investigador Principal
PASQUAL GREGORI ROIG

9.3 ANEXO III:

CONSENTIMIENTO INFORMADO TRADUCIDO AL ÁRABE

3. وصف عام للبحث:

نسعى في قسم الولادة الى اجراء الولادة بدون تدخل طبي "الولادة الطبيعية". الى وقت قصير، كان عندما يولد الرضيع يتم ربط و قطع الحبل السري على الفور، قبل اعطائه للام. حاليا يفضل في بعض اقسام الولادة ترك الحبل السري ينبض ما بين 2 الى 3 دقائق بعد الولادة، ثم يتم ربطه، هذا يسمى الربط المتأخر. ولكن: ما هي الطريقة الامثل لربط الحبل السري؟ و من هي التي تقدم إيجابيات أكثر؟ للإجابة على هذه الاسئلة و أخرى، قمنا بالتخطيط لاجراء هذا البحث، حيث سيتم بطريقة عشوائية، ربط الحبل السري في وقت مبكر و في وقت متأخر، في ما بعد يتم تتبع حالة الرضيع و الأم في قسم الولادة.

ما هي الاجراءات الاخرى التي تجرى لطفلك؟

- ما بين 6 الى 8 ساعات بعد الولادة يتم اجراء تحليل دم للطفل لملاحظة ان صحته جيدة واستبعاد امراض الرضع.
 - في اليوم الثاني بعد الولادة نقوم باستغلال الفحص الروتيني الذي يجرى للرضيع عادة، و يتم اخذ عينة من الدم للتقييم ببعض التحاليل المخبرية المتعلقة بمخزون الحديد عند الطفل.
 - وفي الأخير يعطى للطفل موعد بعد شهر في قسم الولادة، حيث يتم تتبع (الوزن، الطول، ومحيط الرأس)
- ونوعية الرضاعة المعطاة للطفل (رضاعة طبيعية، او اصطناعية) و يجرى له آخر تحليل مخبري في قسم المواليد.
- هذا التحليل المخبري الاخير هو مهم لانه يساعدنا على معرفة كمية الحديد المخزن عند الطفل خلال الشهر الاخير.
- اما بالنسبة للام فسيتم استغلال التحاليل الروتينية التي تجرى عادة قبل الولادة لاجراء فحوصات أخرى .
- ان دراسة النتائج المحصل عليها في هذا البحث الذي تشاركون فيه مع ابنائكم يساعدنا على تحديد التوقيت الامثل لربط الحبل السري.

وسيت اعتماده كقاعدة علمية في قسم الولادة التابعين له، و نتمنى ان يكون ذو جدوى ايضا في اقسام الولادة القريبة، و في بلدان اخرى التي يشكل فيها نقص الحديد عند الطفل مشكل صحي مهم.

٠٣

9.4 ANEXO IV

CONTROLES DE CALIDAD EXTERNOS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA Y DE ANÁLISIS CLÍNICOS



A/A Dr. Pascual Gregori

ASUNTO: Validación de los resultados de hematimetría

Se adjuntan los resultados de los controles de calidad externos remitidos al Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia de los años 2015 y 2016.

Atentamente,

Vila-real, 21 de julio de 2017

Fdo. Dra. María Guinot Martínez
Jefe de Sección Hematología y Hemoterapia
Hospital La Plana (Vila-real)

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA Villarreal 170 - 08036 - Barcelona T: 93 227 57 64 F: 93 227 57 65 www.hemquai.com	EVALUACIÓN DE RESULTADOS HEMATOLOGÍA GENERAL	PARTICIPANTE: 771
		ENVÍO: 1511 FECHA: 02/11/15 PAGS.: 3/12

LEUCOCITOS ($\times 10^9/L$)

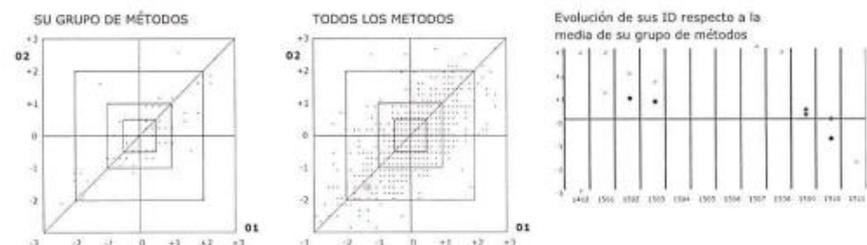
MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS METODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	11,1	69	10,6	4,72	0,27	2,5	1,85	749	10,5	5,71	0,39	3,8	1,54
02	2,7	69	2,7	0,00	0,09	3,3	0,00	749	2,6	3,85	0,12	4,4	0,83

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780
 Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER
 Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

**HEMATIES ($\times 10^{12}/L$)**

MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS METODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	3,72	69	3,81	2,36	0,049	1,3	-1,84	749	3,82	2,62	0,075	2,0	-1,33
02	2,60	69	2,68	2,99	0,043	1,6	-1,86	749	2,69	3,35	0,056	2,1	-1,61

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780
 Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER
 Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

**Valoración de los Índices de Desviación (ID):**

0,0 - 0,5: Excelente (-) 0,5 - 1,0: Bueno (•) 1,0 - 2,0: Satisfactorio (+) >2,0 No aceptable [•]
 #: ID superior a 3 ^ Cambio Aparatos

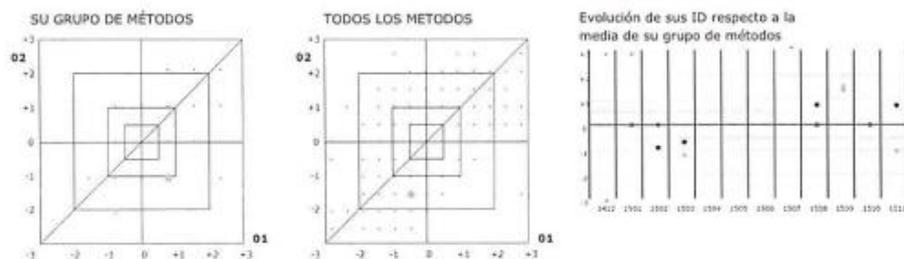
Fecha: 27/11/2015

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA Villarreal 170 - 08036 - Barcelona T: 93 227 57 64 F: 93 227 57 65 www.hemqual.com	EVALUACIÓN DE RESULTADOS HEMATOLOGÍA GENERAL	PARTICIPANTE: 771
		ENVÍO: 1511
		FECHA: 02/11/15
		PAGS.: 4/12

HEMOGLOBINA (g/L)

MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS METODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	117	69	116	0,86	1,28	1,1	-0,78	749	118	0,85	2,14	1,8	-0,47
02	77	69	78	1,28	0,95	1,2	-1,05	749	80	3,75	1,94	2,4	-1,55

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780
 Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER
 Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

**HEMATOCRITO (L/L)**

MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS METODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	0,367	69	0,354	3,67	0,0080	2,4	1,63	749	0,351	4,56	0,0200	5,6	0,80
02	0,244	69	0,237	2,95	0,0050	2,2	1,40	749	0,236	3,39	0,0150	6,2	0,53

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780
 Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER
 Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

**Valoración de los Índices de Desviación (ID):**

0,0 - 0,5: Excelente (-) 0,5 - 1,0: Bueno (*) 1,0 - 2,0: Satisfactorio (-) >2,0: No aceptable (*)
 #: ID superior a 3 ^ Cambio Aparatos

Fecha: 27/11/2015

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA Villarroel 170 - 08036 - Barcelona T: 93 227 57 64 F: 93 227 57 65 www.hemqual.com	EVALUACIÓN DE RESULTADOS HEMATOLOGÍA GENERAL	PARTICIPANTE: 771
		ENVIÓ: 1511
		FECHA: 02/11/15
		PAGS.: 5/12

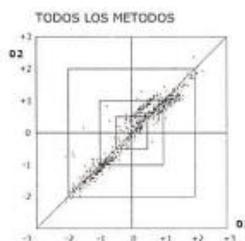
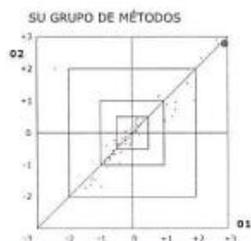
VCM (fL)

MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS MÉTODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	98,6	69	92,9	6,14	1,96	2,1	2,91	749	91,7	7,53	4,67	5,1	1,48
02	93,7	69	88,7	5,64	1,79	2,0	2,79	749	88,1	6,36	5,11	5,8	1,10

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780

Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER

Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

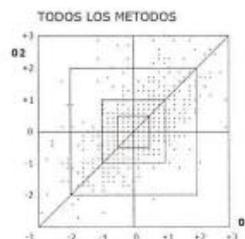
**HCM (pg)**

MUESTRA	RESUL.	SU GRUPO DE MÉTODOS						TODOS LOS MÉTODOS					
		N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.	N	MEDIA	%Dif.	D.E.	CV	I.D.
01	31,3	69	30,6	2,29	0,53	1,7	1,32	749	30,8	1,62	0,62	2,0	0,81
02	39,7	69	29,2	35,96	0,50	1,7	21,00	749	29,6	34,12	0,70	2,4	14,43

Analizador: 1065 / BECKMAN / COULTER LH 780

Reactivo: 2010 / BECKMAN / BECKMAN COULTER

Grupo: LH 750 - LH 780 - LH 1500

**Valoración de los Índices de Desviación (ID):**

0,0 - 0,5: Excelente (-) 0,5 - 1,0: Bueno (*) 1,0 - 2,0: Satisfactorio (-) >2,0 No aceptable (+)

#: ID superior a 3 ^ Cambio Aparatos

Fecha: 27/11/2015



SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS

En relación al proyecto de investigación " **INFLUENCIA DEL TIEMPO DE LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL, LA MORBILIDAD SECUNDARIA NEONATAL Y LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN EL NEONATO**". El Servicio de Análisis Clínicos, Laboratorio de Bioquímica, ha participado realizando las siguientes pruebas:

- Ferritina
- Hierro
- Transferrina
- Saturación Transferrina
- Bilirrubina Total
- PCR
- ASLO

Estas pruebas han sido procesadas en los *equipos* de ROCHE Diagnostic Services:

- Cobas 8000
- Modular EVO

Los Reactivos, Calibradores y Controles Internos de Calidad *diarios*, utilizados en el laboratorio son de la casa comercial ROCHE Diagnostic Services.

Así mismo se realiza Evaluación Externa de Calidad, *mensual*, con los Programas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), cuyos resultados aportamos.

Resaltar que el Sistema de Gestión de Calidad del Servicio de Análisis Clínicos está certificado según la norma ISO 9001: 2008, desde el año 2006.

Silvia Pesudo. —

Fdo: Silvia Pesudo
J.Servicio



CÓDIGO LABORATORIO: 0041.HOR



**PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
HORMONAS**
Informe correspondiente al Semestre 1 de 2015

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Cortisol	6	4	1	1	0	0	ACEPTABLE
Estradiol	6	4	1	1	0	0	ACEPTABLE
Ferritina	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Folitropina (FSH)	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Lutropina (LH)	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE
Progesterona	6	2	2	1	1	0	ACEPTABLE
Prolactina	6	4	1	0	1	0	ACEPTABLE
Parathormona (PTH)	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA)	6	1	3	1	1	0	ACEPTABLE
Testosterona	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE
Tirotropina (TSH)	6	4	0	2	0	0	ACEPTABLE
Tiroxina (T4) libre	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Folato	6	3	0	3	0	0	ACEPTABLE
Vitamina B12	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	84	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 41	48,81 %
Buenos	0,5 - 1 s : 24	28,57 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 16	19,05 %
A revisar	> 2 s : 3	3,57 %
No valorables	: 0	0 %

CÓDIGO LABORATORIO: 0041.HOR

SEQC

**PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
HORMONAS**
Informe correspondiente al Semestre 2 de 2015

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Cortisol	6	5	1	0	0	0	ACEPTABLE
Estradiol	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Ferritina	6	3	3	0	0	0	ACEPTABLE
Folitropina (FSH)	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Lutropina (LH)	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Progesterona	6	4	1	1	0	0	ACEPTABLE
Prolactina	6	5	1	0	0	0	ACEPTABLE
Parathormona (PTH)	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA)	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Testosterona	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Tirotropina (TSH)	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Tiroxina (T4) libre	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Folato	6	1	3	2	0	0	ACEPTABLE
Vitamina B12	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	84	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 47	55,95 %
Buenos	0,5 - 1 s : 26	30,95 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 11	13,10 %
A revisar	> 2 s : 0	0,00 %
No valorables	: 0	0 %

CÓDIGO LABORATORIO: 0274.SUE



**PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
SUERO**
Informe correspondiente al **Semestre 1 de 2015**

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	>2 s		
Albumina	6	2	1	3	0	0	ACEPTABLE
Bilirrubina total	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Calcio	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Cloruro	6	2	1	3	0	0	ACEPTABLE
Colesterol	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Colesterol de HDL	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Creatinina	6	2	1	3	0	0	ACEPTABLE
Fosfato no esterificado	6	5	0	1	0	0	ACEPTABLE
Glucosa	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Hierro (II + III)	6	6	0	0	0	0	ACEPTABLE
Magnesio	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Potasio	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Proteína	6	1	5	0	0	0	ACEPTABLE
Sodio	6	2	4	0	0	0	ACEPTABLE
Triglicérido	6	0	2	4	0	0	ACEPTABLE
Urato	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Urea	6	1	2	2	1	0	ACEPTABLE
Alfa-Amilasa	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE
Alanina aminotransferasa	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Aspartato aminotransferasa	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Creatina quinasa	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Fosfatasa ácida total	6	2	4	0	0	0	ACEPTABLE
Fosfatasa alcalina	6	5	0	1	0	0	ACEPTABLE
Gamma-Glutamiltransferasa	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Lactato deshidrogenasa	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	150	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 68	45,33 %
Buenos	0,5 - 1 s : 44	29,33 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 37	24,67 %
A revisar	> 2 s : 1	0,67 %
No valorables	: 0	0 %

**PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
SUERO**
Informe correspondiente al Semestre 2 de 2015

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Albumina	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Bilirrubina total	6	0	4	1	1	0	ACEPTABLE
Calcio	6	2	2	2	0	0	ACEPTABLE
Cloruro	6	3	0	1	2	0	ACEPTABLE
Colesterol	6	1	2	1	2	0	ACEPTABLE
Colesterol de HDL	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE
Creatinina	6	1	3	2	0	0	ACEPTABLE
Fosfato no esterificado	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE
Glucosa	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE
Hierro (II + III)	6	3	3	0	0	0	ACEPTABLE
Magnesio	6	5	1	0	0	0	ACEPTABLE
Potasio	6	2	0	4	0	0	ACEPTABLE
Proteína	6	1	5	0	0	0	ACEPTABLE
Sodio	6	3	2	0	1	0	ACEPTABLE
Triglicérido	6	4	2	0	0	0	ACEPTABLE
Urato	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Urea	6	5	1	0	0	0	ACEPTABLE
Alfa-Amilasa	6	1	3	2	0	0	ACEPTABLE
Alanina aminotransferasa	6	3	1	1	1	0	ACEPTABLE
Aspartato aminotransferasa	6	3	2	0	1	0	ACEPTABLE
Creatina quinasa	6	2	2	1	1	0	ACEPTABLE
Fosfatasa ácida total	6	1	5	0	0	0	ACEPTABLE
Fosfatasa alcalina	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Gamma-Glutamiltransferasa	6	1	1	4	0	0	ACEPTABLE
Lactato deshidrogenasa	6	3	1	2	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	150	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 59	39,33 %
Buenos	0,5 - 1 s : 53	35,33 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 29	19,33 %
A revisar	> 2 s : 9	6,00 %
No valorables	: 0	0 %

BUREAU VERITAS
Certification



Certificación Certification

Concedida a / Awarded to

HOSPITAL DE LA PLANA - LABORATORIO

CTRA. VILLARREAL-BURRIANA KM. 0,5
12540 VILLAREAL
SPAIN

Bureau Veritas Certification certifica que el Sistema de Gestión ha sido auditado y encontrado conforme con los requisitos de la norma:

Bureau Veritas certify that the Management System has been audited and found to be in accordance with the requirements of standard:

NORMA / STANDARD

ISO 9001:2008

El Sistema de Gestión se aplica a:

Scope of certification:

REALIZACIÓN DE LA ADMISIÓN, PROCESADO Y DETERMINACIONES DE ANALÍTICAS DE BIOQUÍMICA Y MICROBIOLOGÍA.

RECEPTION, PROCESSING AND BIOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ANALYTICAL DETERMINATIONS.

Número del Certificado
Certificate Number

ES063150-1

Directora de Certificación / Certification
Manager

Aprobación original :

05/09/2006

Original approval date :

Certificado en vigor:

28/07/2015

Effective date:

Caducidad del certificado:

27/07/2018

Certificate expiration date:

Este certificado está sujeto a los términos y condiciones generales y particulares de los servicios de certificación
This certificate is valid, subject to the general and specific terms and conditions of certification services

Entidad de Certificación / Certification Body: Bureau Veritas Iberia S.L.
C/ Valverdeillo Primera 22-24, Edificio Caobis, Pol. Ind. La granja, 28105 Alcobendas - Madrid, Spain

ENAC
CERTIFICACIÓN
N° 04/C-SC004



9.5 ANEXO V

COMUNICACIONES A CONGRESOS, PONENCIAS Y PUBLICACIONES

9.5.1 Comunicaciones a congresos y ponencias

- Efectos maternos asociados al pinzamiento precoz o tardío del cordón umbilical: un estudio randomizado. Orenga Orenga, BJ.; Sánchez Thevenet, P.; Gregori Roig, P. XVII Congreso de la Federación de Asociaciones de Matronas. Oviedo 4-6 de octubre 2018.
- ¿Cuál es el momento óptimo para el pinzamiento del cordón umbilical? Gregori Roig, P. 17 Reunión Anual de los Servicios de Pediatría de los Hospitales Comarcales de la Comunitat Valenciana. Requena, Valencia 16 febrero 2018.
- El Momento del Pinzamiento del Cordón Umbilical no afecta los valores hematológicos posparto en la madre. Orenga Orenga, BJ; Gregori Roig, P.; Sánchez Thevenet, P.; Medina García, MT. XVIII Congreso de la Federación de Asociaciones de Matronas de España. Málaga 6-8 junio 2019.
- Factores que condicionan la instauración, duración y calidad de la lactancia materna. Sánchez-Sales C; Mora-Broch I; Lores-Gómez B, Gregori-Roig P; Sánchez-Thevenet P. IX Congreso de Alimentos Siglo XXI, XLIII Reunión del Capítulo Argentino de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (CASLAN) y I Jornada Patagónica de la Asociación de Nutricionistas del Chubut (ANCH). Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina, 13-15 octubre 2021. Publicado en el libro resúmenes del Congreso. p. 189. ISBN: 9789878352275

-Prescripción de hierro y polivitamínicos en una población de gestantes de Castellón (España). Gregori-Roig P; Orenge-Orenge BJ; Sánchez-Thevenet P; Fajardo MA; Monteagudo-Montesinos E. IX Congreso de Alimentos Siglo XXI, XLIII Reunión del Capítulo Argentino de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (CASLAN) y I Jornada Patagónica de la Asociación de Nutricionistas del Chubut (ANCH). Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina, 13-15 octubre 2021. Publicado en el libro resúmenes del Congreso. p. 187. ISBN: 9789878352275

9.5.2 Publicaciones

- Gregori Roig P, Orenge Orenge BJ, Sánchez Thevenet P, Monteagudo Montesinos E, Fajardo MA. Influencia del tiempo de ligadura del cordón umbilical en la morbilidad secundaria neonatal, los depósitos de hierro en el neonato y lactante, y efectos maternos asociados. Castellón de la Plana: Fundación Dávalos-Fletcher; 2018. ISBN: 978-884-09-021130-3.

<http://hdl.handle.net/10637/10522>

9.6 ANEXO VI

BECAS

-2008: Beca del Colegio Oficial de Médicos de Castellón de la Plana.

Entidad que otorgó: Fundación del Colegio Oficial de Médicos de Castellón de la Plana.

-2016: Beca de Ayuda a la investigación en ciencias experimentales.

Entidad que otorgó: Fundación Davalos-Fletcher “La fundación de Castellón”.