

TRABAJOS ORIGINALES

CLAMPAJE TARDÍO Y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

LATE CLAMPING AND INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PREMATURE NEWBORNS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Sánchez-Reyna, Victor ¹Polo K ², Portales-Armas J ², Quilcat O ², Quiliche C. ² Quiñones-Cerna M ², Quispe P. ²

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia del clampaje tardío (CT) en comparación al clampaje temprano de recién nacidos prematuros en la incidencia de Hemorragia Intraventricular (HIV).

Material y métodos: Se realizó la búsqueda bibliográfica en Pubmed, Medline y Cochrane central, los artículos seleccionados se almacenaron en el Programa Informático Mendeley, los ECA se evaluaron mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. La herramienta de lectura crítica fue el instrumento de CASPe y para evaluar la calidad de la evidencia se utilizó el sistema GRADE. También se utilizó método de Mantel-Hanzel y las funciones de metabina y metacontenido de la metabiblioteca de la R.3.5.1 (www.r-project.or).

Resultados: En 10 estudios se registraron 7660 participantes. La media/mediana de la edad gestacional en semanas del CT estuvo comprendido entre 24.41.2 y 33.62.2. El mayor y menor peso promedio al nacer de los recién nacidos sometidos a CT fue de 2030.2gr y 645gr, mientras que para los que fueron sometidos a clampaje temprano fue de 1,916gr y 634gr, respectivamente. Comparado con el clampaje temprano, el CT no demostró una disminución de casos de HIV en prematuros. Se realizó el análisis por subgrupos teniendo a las 32 semanas como punto de corte. De manera semejante ocurrió en prematuros menores a 32 semanas.

Conclusión: Hay menor frecuencia de HIV en los prematuros con CT frente a recién nacido con clampaje temprano. Los cuatro grados de HIV estuvieron presentes tanto en ambos grupos.

Palabras Clave: Prematuridad, Cordón Umbilical, hemorragia Cerebral Intraventricular (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of late clamping (CT) compared to early clamping of premature newborns in the incidence of Intraventricular Hemorrhage (IVH).

Material and Methods: A bibliographic search was carried out in Pubmed, Medline and central

Cochrane, the selected articles were stored in the Mendeley Computer Program, the RCTs were evaluated using the Cochrane risk of bias tool. The critical reading tool was the CASPe instrument and the GRADE system was used to assess the quality of the evidence. The Mantel-Hanzel method and the metabolin and metacontent functions of the R.3.5.1 metalibrary (www.r-project.or) were also used.

¹ Médico Pediatra Neonatólogo, Docente de Pediatría de la Universidad Nacional de Trujillo.

² Alumnos de sexto año de la Universidad nacional de Trujillo.

Results: In 10 studies, 7660 participants were registered. The mean / median gestational age in TC weeks ranged from 24.41.2 to 33.62.2. The highest and lowest average birth weights of newborns subjected to CT were 2030.2g and 645g, while for those who underwent early clamping it was 1.916g and 634g, respectively. Compared with early clamping, CT did not show a decrease in HIV cases in preterm infants. Subgroup analysis was performed with 32 weeks

as the cut-off point. Similarly, it occurred in preterm infants less than 32 weeks.

Conclusion: There is a lower frequency of HIV in premature infants with TC compared to newborn with early clamping. All four grades of HIV were present in both groups.

Keywords: Premature, Umbilical Cord, Cerebral Intraventricular Hemorrhage (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial que además de ser un determinante imprescindible de morbilidad neonatal tiene consecuencias significativas a corto, mediano y largo plazo. En el Perú, cerca de 7.3 por cada 100 nacimientos son nacimientos prematuros ⁽¹⁾. El clampaje del cordón umbilical (CU) es una práctica estándar que se ha venido realizando durante los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha respaldado la práctica del denominado clampaje tardío (CT) lo cual sugiere que se realice después de 1 min del nacimiento o cuando haya cesado la pulsación del CU (OMS, 2014) ⁽²⁾. La (American College of Obstetricians and Gynecologists, (ACOG -2017) recomienda un CT durante al menos 30 a 60 segundos después del nacimiento ⁽³⁾. La Norma Técnica Ministerio de Salud de Perú 8 MINSA- 2013) recomienda un CT de 2 a 3 minutos después del nacimiento ⁽⁴⁾. Existen muchos beneficios del CT en el prematuro como el mejoramiento de la circulación de transición, mejoramiento del establecimiento del volumen de glóbulos rojos, una menor necesidad de transfusión de sangre, una menor incidencia de enterocolitis necrotizante, mayor transferencia de inmunoglobulinas y células madre, menor transfusión por anemia y entre uno de los principales beneficios es la disminución del riesgo de hemorragia intraventricular (HIV,) los recién nacidos prematuros son un grupo de alto riesgo de HIV ^(3,5). A pesar de una tendencia hacia un aumento de la bilirrubina, se han encontrado estudios con beneficio de la implementación del CT que ofrece protección contra la HIV ⁽⁶⁾. Cualquier reducción en la HIV es importante, ya que incluso los grados I y II no están libres de secuelas ya que la incidencia de HIV grave (grados III y IV) es aproximadamente del 12 al 15% en los neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer ⁽⁶⁾. Esta disminución del riesgo de HIV se debe principalmente a la transfusión

placentaria y a la mejora de la estabilidad cardiovascular. Es por eso que este metaanálisis tiene como objetivo comparar la eficacia del clampaje tardío en comparación al clampaje temprano de recién nacidos prematuros en la incidencia de HIV según la evidencia científica disponible.

JUSTIFICACIÓN

Este metaanálisis se está realizando porque algunos estudios revisados han demostrado que no hay alteración en la frecuencia de la HIV en recién nacidos prematuros mientras que otros estudios reportan que esta intervención redujo el riesgo de HIV en recién nacido prematuros; sin embargo, de los estudios que reducen la frecuencia de HIV la mayoría presentan una muestra poco representativa o dicha frecuencia de HIV no es significativa. Además, se han encontrado en algunos estudios que no comparan los resultados de la frecuencia de la HIV o no son pertinentes con nuestra población o simplemente no comparan el CT con el clampaje temprano los cuales fueron excluidos de nuestro estudio. Es por eso que este trabajo cobra relevancia debido a que el CT al reducir el riesgo de secuelas, tiempo de estancia hospitalaria, costos durante la hospitalización y estrés intrafamiliar tiene además el fin de mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros y disminuir la morbilidad.

PROBLEMA

¿Es eficaz el clampaje tardío comparado con el clampaje temprano en recién nacidos prematuros en la incidencia de HIV?

HIPÓTESIS

El CT sí es eficaz en disminuir la incidencia de la HIV en comparación con el clampaje temprano de recién nacidos prematuros.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Comparar la eficacia del clampaje tardío en comparación al clampaje temprano de recién nacidos prematuros en la incidencia de HIV según la evidencia científica disponible.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la frecuencia de la HIV en el recién nacido prematuros con CT y clampaje temprano.
- Clasificar el grado de HIV en el recién nacido prematuro tanto para el CT como para el clampaje temprano.
- Comparar el promedio el tiempo de CT y del clampaje temprano en recién nacidos prematuros con HIV.
- Comparar el promedio de peso de los recién nacidos prematuros con HIV con CT y temprano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Corresponde a un estudio secundario de revisión sistemática que será reportado de acuerdo con la guía PRISMA ⁽⁷⁾.

Fuentes de datos

Realizamos búsquedas en Pubmed, Medline y Cochrane Central desde el inicio hasta el 07 de agosto de 2020. Se seleccionaron los resúmenes de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaban a los recién nacidos prematuros y en los que la intervención primaria era el CT en comparación con el clampaje temprano (Población: Recién nacidos prematuros con edad gestacional < 37 semanas; Intervención: CT al nacimiento; Control: Clampaje temprano al nacimiento; Outcome: Incidencia de HIV). No hubo límite por año de publicación. Se excluyeron los informes de casos, los editoriales, los comentarios, las revisiones narrativas y los metaanálisis.

Selección de estudios

Dos autores (JPA, PQS) revisaron de forma independiente los títulos y el contenido de los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron los estudios relevantes y se buscaron los textos completos para su evaluación adicional. Las discrepancias en las selecciones se consultaron con un tercer

autor (VSR) y se llegó a un consenso. Los artículos seleccionados se almacenaron en el programa informático Mendeley.

Desenlace

El principal desenlace fue la incidencia de HIV. Se utilizaron las definiciones dadas por los autores de los ECA originales.

Extracción de datos

Dos autores (JPA, PQS) extrajeron los datos de forma independiente utilizando formularios predefinidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso, y se consultó a un tercer autor (VSR) si era necesario. Los datos extraídos fueron: primer autor, año, rango y media de edad gestacional, peso al nacer promedio, número de participantes (tamaño de muestra), tiempo de clampaje y resultado primario de incidencia de HIV.

Evaluación del riesgo de sesgo

Los ECA se evaluaron mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. Esta herramienta evalúa siete elementos: generación de una secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes e investigadores (sesgo de desempeño), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), cegamiento y datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste), información selectiva (sesgo de información) y otros sesgos. Dos revisores (JPA, PQS) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo clasificando cada elemento por separado como bajo, incierto o con alto riesgo de sesgo. Un ECA con alto riesgo de sesgo en cualquiera de los ítems de la aleatorización o el cegamiento se consideró como de alto riesgo de sesgo.

Herramienta de lectura crítica

La herramienta de lectura crítica para entender cada uno de los ECA utilizados se realizó de acuerdo a 11 preguntas según las pautas del instrumento CASPe las cuales se basaron en: 1) La orientación del ensayo a una pregunta claramente definida. 2) Aleatorización de la asignación de los pacientes a los tratamientos. 3) Si los pacientes fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio. 4) El cegamiento del estudio. 5) Similitud de los grupos al comienzo del ensayo. 6) Intervención del estudio en los grupos del mismo modo. 7) Magnitud del efecto del tratamiento. 8) Precisión del efecto de estudio. 9) Aplicabilidad de los resultados en nuestro medio o población

local. 10) Resultados de importancia clínica.
11) Justificación de los riesgos y los costes en comparación a los beneficios ⁽⁸⁾.

Evaluación de la calidad de la evidencia

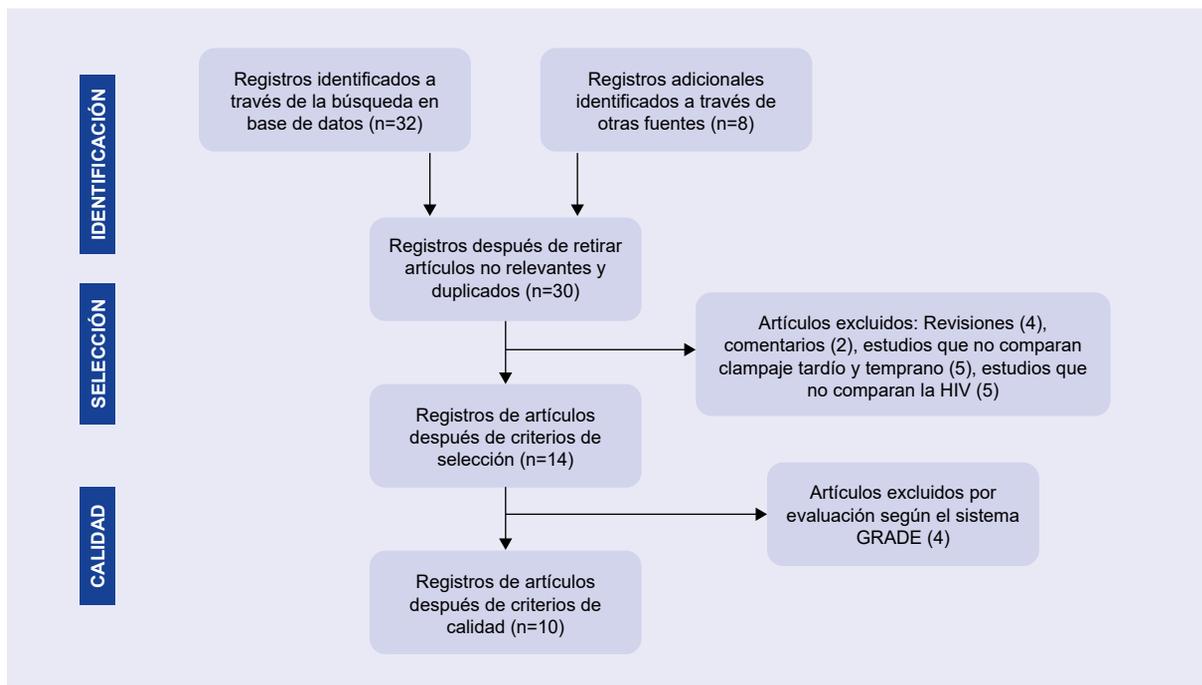
Para evaluar la calidad de la evidencia clínica en nuestro estudio se utilizó el sistema GRADE que nos permitió evaluar el grado de fuerza de recomendación en nuestro caso para la revisión sistemática ⁽⁹⁾.

Análisis estadístico

En esta revisión sistemática se adaptó a un metaanálisis se utilizó modelos de efectos aleatorios y el método de la varianza inversa. Los efectos del CT se describieron con riesgos relativos (RR) y diferencias de medias (MD) con

sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los resultados dicotómicos y continuos, respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística I^2 : 0-30% significa heterogeneidad baja, 30-60% moderada y >60% alta. Se realizaron análisis de subgrupos por peso al nacer (<1500 g versus \geq 1500 g) y edad gestacional (<32 versus \geq 32 semanas) para los resultados primarios. También se realizaron análisis de sensibilidad para los resultados primarios utilizando modelos de efectos fijos y el método de Mantel-Haenzel debido a la escasez de eventos esperada por brazo (es decir, <10% de incidencia de resultados dicotómicos). Se utilizaron las funciones de metabina y metacontenido de la metabiblioteca de la R 3.5.1 (www.r-project.org).

Diseño de estudio



RESULTADOS

La evidencia científica disponible de la eficacia del CT en comparación al clampaje temprano de recién nacidos prematuros en la incidencia de HIV se resume en la **Tabla 1**. Se revisaron inicialmente 30 estudios, dentro de los cuales se excluyeron 4 revisiones, 2 comentarios, 5 estudios que no comparan CT y temprano y 5 estudios que no evalúan la incidencia de HIV, quedando 14 que cumplían los criterios de selección. Sin embargo, se revisó los criterios de calidad por medio del sistema

GRADE, que nos permitió excluir a 4 artículos. Los 10 estudios registraron 7660 participantes (3255 aleatorizados para CT y 4405 para clampaje temprano). El número de participantes osciló entre 40 a 4680. Los ECA fueron publicados entre el 2015 al 2019. La media/mediana de la edad gestacional en semanas del CT estuvo comprendido entre 24.4 ± 1.2 y 33.6 ± 2.2 . El mayor y menor peso promedio al nacer de los recién nacidos sometidos a CT fue de 2030.2g y 645g, mientras que para los que fueron sometidos a clampaje temprano fue de 1,916g y 634g, respectivamente (**Tabla 1**).

Todos los ECA reportaron el outcome primario. La incidencia de HIV en recién nacidos prematuros fue de 24% (1090/4405) en el grupo clampaje temprano y de 16% (538/3255) en el grupo CT. Comparado con el clampaje temprano, el CT no demostró una disminución de casos de HIV en prematuros (RR: 0,82; 95%IC, 0,56 – 1,2; =84%). Además, se realizó el análisis por subgrupos (**Tabla 2**) teniendo a las 32 semanas como punto de corte. En prematuros mayores a 32 semanas, el CT no disminuyó la incidencia de HIV de forma estadísticamente significativa (RR:0,5;95%IC,0,16 – 1,53, =89%). De manera semejante ocurrió en prematuros menores a 32 semanas (RR:1,04; 95%IC, 0,77 – 1,40, =59%). Sin embargo, se evidencia una alta heterogeneidad respecto a los estudios involucrados en el análisis estadístico.

Por otro lado, tampoco se demostró que el CT fuera factor protector de forma significativa para evitar el desarrollo de estadios graves III – IV de HIV en recién nacidos prematuros (RR: 0,39; IC95%,0,11 – 1.36, = 93) (**Tabla 3**)

DISCUSIÓN

El clampaje temprano del cordón umbilical, menos de 10 segundos después del nacimiento, ha sido una práctica generalizada durante años para facilitar el manejo del trabajo del parto, así como permitir la reanimación cardiopulmonar inmediata del recién nacido, y con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el CT del cordón umbilical, mayor de 30 segundos, se ha asociado con diversos beneficios para el neonato

Tabla N° 1
Evidencia científica clampaje tardío vs clampaje temprano

N° de estudio	Estudio (Autores. Año)	Población de pacientes (rango en semanas)	Media/mediana de la edad gestacional en semanas (clampaje tardío vs temprano)	Peso promedio al nacer (g) (clampaje tardío vs temprano)	Tamaño de la muestra (clampaje tardío vs temprano)	Tiempo de clampaje (clampaje tardío vs temprano)	Resultado primario de incidencia de HIV (clampaje tardío vs temprano)
1	Backes, et al. 2015 ⁽¹⁰⁾	22 – 27 semanas	24.4±1.2 vs 24.6±1.1	645±193 vs 634±160	40 (18 vs 22)	37.4±5.7 vs 3.8±1.0 s. (P<0,01)	Cualquier grado de HIV 35 VS 40% (p<0.77)
2	Ruangkit C, et al. 2018 ⁽¹¹⁾	31.4-35.8 semanas	33.6±2.2 vs 33.4±2.0 (p=0.56)	1,895.4±430.8 vs 1,916.4±402.2 (p=0.80)	101 (51 vs 50)	30-60 vs <3-5 s.	5.9% vs 2% (p=0.62, grado 1 y 2)
3	Mercer, et al. 2015 ⁽¹²⁾	24 – 31.6 semanas	28.3±2 vs 28.4±2	1203±352 vs 1136±350	208 (103 vs 105)	32±16 vs 6.6±6 s. (p>0.01)	31 vs 23 % (p<0,01)
4	Xiao-Yue Dong, et al 2016 ⁽¹³⁾	25 4/7 - 31 6/7 semanas	29.5±1.7 vs 29.1±1.6	1291 ± 276 g vs 1241 ± 301	90 (46 vs 44)	45 vs < 10 s.	HIV grado II 8 (38%) vs 5 (62%) P<0.42
5	Tarnow-Mordi W, et al/2017 ⁽¹⁴⁾	<30 semanas	28 ± 2 vs 28 ± 2	1018 ± 281 vs 1000 ± 269	1566 (782 vs 784)	≥60seg. vs ≤10 s.	3.3% vs 2.4% (p=0.34) (HIV grado III-IV)
6	Kazemi M, et al. 2017 ⁽¹⁵⁾	<32 semanas	30.1 ± 1.7 vs 29.8 ± 1.8 (p=0.645)	1260.8 ± 213.4 vs 1241.2 ± 233.7 (p=0.716)	70(35 vs 35)	30-45 seg. Vs <10 s.	18,3% vs 35,2% (p=0.12)
7	Wang M, et al. 2018 ⁽¹⁶⁾	27-30 semanas	Con RCIU: 29±2±7 vs 29±2 Sin RCIU: 28±2 vs 28±2	Con RCIU: 1020±303 vs 940±261 Sin RCIU: 1263±349 vs 1223±351	Con RCIU: 57 (25 vs 32) Sin RCIU: 151 (78 vs 73)	Con y sin RCIU: 30-45 vs <10 s.	Con RCIU: 8% vs 13% (P=0.58) Sin RCIU: 37% vs 26% (p=0.16)
8	Fenton C, et al. 2018 ⁽¹⁷⁾	<36 semanas	32.7 vs 31.8	2030.2 vs 1844.6	354 (94 vs 260)	45 – 60 vs < 15 s.	Cualquier grado de HIV (16 vs 84%) HIV grado III-IV (2.25 vs 87.5%)
9	Lodha A, et al. 2019 ⁽¹⁸⁾	<28 semanas	27 (25-28) vs 26 (25-27) (p<0,001)	930 (760-1120) vs 870 (700-1060) (P<0,001)	4680 (1852 vs 2828)	30 vs 10 s.	HIV Grado 3: 20.5% vs 25.7%
10	Jelin A, et al. 2015 ⁽⁶⁾	24- <35 semanas	31.8±2.8 vs 31.5±2.7 (p= 0,23)	1753.9±614.5 vs 1671.0±626.0 (p=0,18)	400 (196 vs 204)	30-60 vs <10 s.	HIV 35 (17,9) vs 57 (28,1) (p=0,02)

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino; HIV: Hemorragia intraventricular; s: segundos; m: minutos; g: gramos

Tabla N° 2
Asociación entre CT y HIV en recién nacidos prematuros

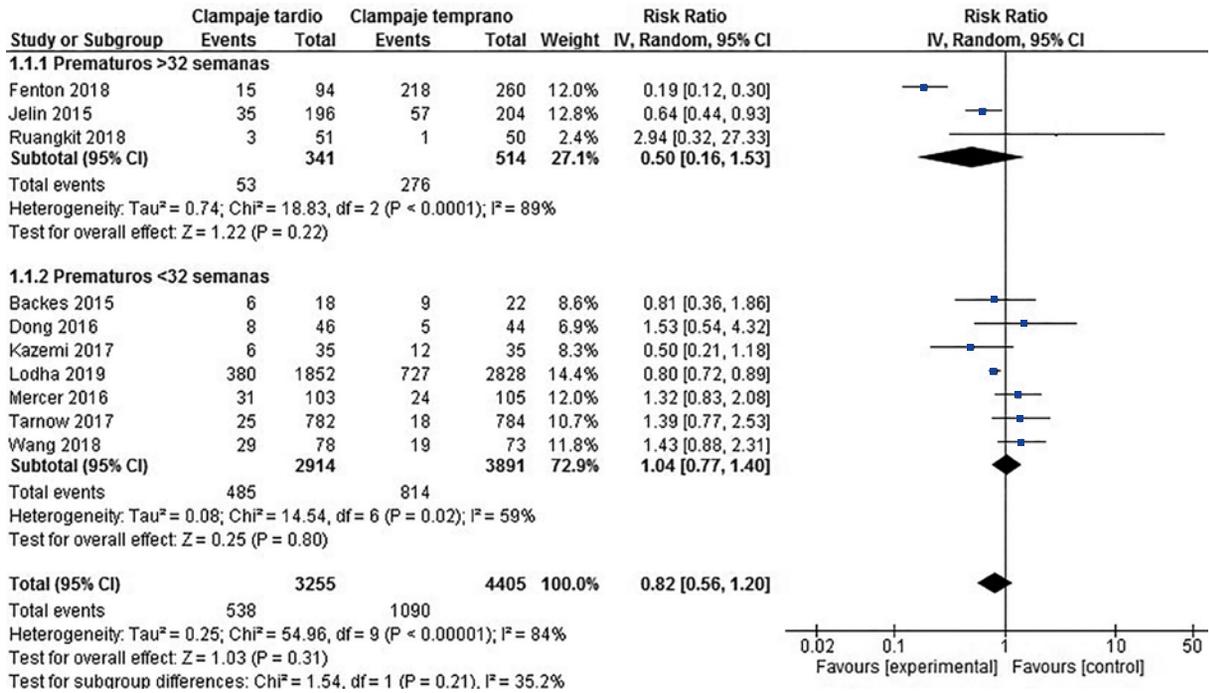
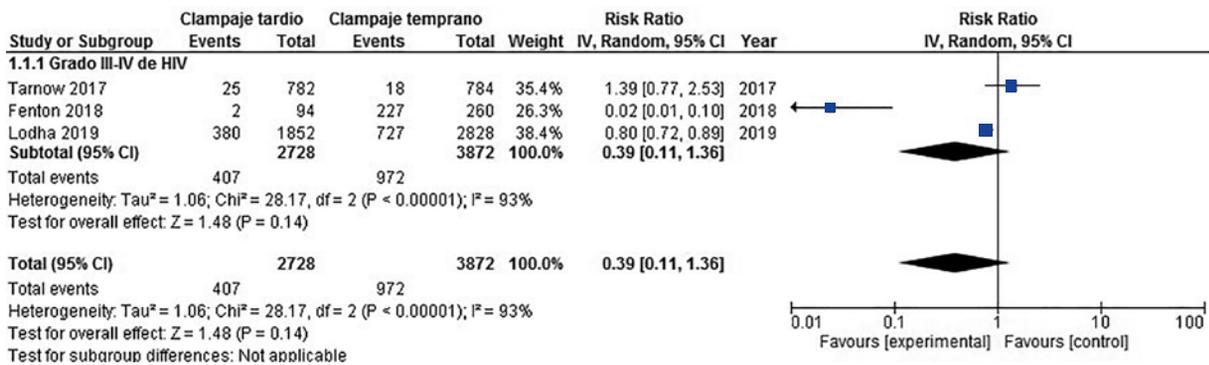


Tabla N° 3
Asociación entre CT y HIV severo en el recién nacido prematuro



como: mayor volumen de sangre neonatal, mayor reserva de hierro, menos transfusiones de glóbulos rojos y últimamente una disminución de la HIV, siendo ésta una causa importante de lesión cerebral en neonatos y en particular en los recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas) ⁽²⁰⁾.

La eficacia del CT en la incidencia del HIV aún no está del todo claro; como lo demuestra una revisión sistemática de Fogarty M et al. donde respalda el CT en prematuros como una

medida para reducir la mortalidad hospitalaria; sin embargo, no se evidenció una reducción significativa en la incidencia de HIV (- RD -0.03 [-0.06, 0.00]); 13% (temprano) vs 10% (tardío) ⁽²¹⁾.

En nuestro metaanálisis, Song D et al. Realizaron un ensayo controlado aleatorizado a 208 gestantes donde evidencio que no había diferencias en las tasas de HIV en prematuros (≤ 32 semanas) entre los grupos de CT (30-45 s) y temprano (<10 s). (12) Los mismos resultados se mostraron

en un estudio observacional que comparó dos grupos de CT con diferentes tiempos, de 30-45 s y de 60-75 s, obteniendo que en prematuros (≤ 32 semanas) no hubo diferencias significativas para HIV y HIV grave ⁽²²⁾.

Rabe H et al. en un metaanálisis revisaron 10 artículos con una población total de 539 prematuros, cuyo objetivo fue comparar el clampaje temprano y tardío en la incidencia de HIV (diagnosticada por ecografía); donde evidenciaron que el CT se asoció con un menor riesgo de HIV (RR 0,59; IC del 95%: 0,41 a 0,85) pues proporcionaba una mayor transfusión sanguínea de la placenta al recién nacido prematuro y mejoría de la estabilidad cardiovascular ⁽²³⁾. Así mismo, Chiruvolu A. et al, quienes estudiaron 60 lactantes en el grupo de CT y 88 en el grupo de clampaje temprano, con la edad gestacional y peso al nacer similar en ambos grupos; reportó una tasa de incidencia de HIV en el grupo de CT de 18.3%, mientras que en el grupo de clampaje temprano de 35.2%, la diferencia fue estadísticamente significativa ⁽²⁴⁾. Estos datos son apoyados por Kazemi M et al., estudio presentado en nuestro metaanálisis, quienes reportaron que el porcentaje de riesgo de HIV fue de 8.3% en el grupo de CT comparado con 35.2% del clampaje temprano en una población de 70 recién nacidos prematuros ⁽¹⁵⁾.

Un estudio realizado por Lodha A, et al., asocian el clampaje temprano y tardío con la lesión neurológica y la supervivencia en casos extremos, se realizó un ensayo controlado aleatorizado tanto en madres como en prematuros menores a 28 semanas. El tamaño de muestra fue 4680, grupo CT versus temprano: 1852 vs 2828. Hubo una incidencia significativamente mayor de mortalidad por lesión neurológica en el grupo por clampaje inmediato que en el grupo de CT 93(19,5%) frente a 22 (10,7%); diferencia de riesgo, 9%; con $p=0,005$. El grupo de clampaje inmediato se realizó en un tiempo menor o igual a 10 segundos y el grupo con CT, con un tiempo mayor o igual a 30 segundos. El resultado de incidencia de HIV de CT versus al clampaje temprano es de 20,5% ante un 25,7%, teniendo efecto sobre el grado de HIV grado 3. Los recién nacidos que recibieron CT, tenían probabilidades significativamente reducidas del compuesto resultado de lesión neurológica grave o mortalidad (odds ratio ajustado [AOR], 0,80; IC del 95%, 0,67-0,96), mortalidad (AOR, 0,74; IC del 95%, 0,59-0,93) y lesión neurológica grave (AOR, 0,80; IC del 95%, 0,64-0,99) ⁽¹⁸⁾.

Jelin A, et al. en un ensayo controlado randomizado, ha demostrado que el retraso del clampaje del cordón umbilical en recién nacidos prematuros da como resultado mejores resultados con un aumento de hematocrito y disminución de las tasas de HIV. Participaron 400 lactantes prematuros únicos entre 24-34 semanas. El número de pacientes en el grupo de CT fue de 196 y el grupo de clampaje temprano fue de 204 en periodos de 30 a 60 segundos frente a menores de 10 segundos. El resultado que se obtuvo respecto a HIV fue 35 (17,9) frente a 57(28,1) con un $p=0,02$ ⁽⁶⁾.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Realizamos este estudio basado en un protocolo a priori que definió un enfoque metodológico riguroso basado en el Manual Cochrane. También evaluamos la calidad de las pruebas mediante GRADE (y encontramos que la calidad de muchos resultados críticos era alta y otros moderada). Este estudio tuvo limitaciones. Primero, la principal limitación de este estudio fue la calidad metodológica general moderada de los ECA incluidos. En segundo lugar, aunque no hubo evidencia de una diferencia significativa entre el CT y clampaje temprano en la disminución de la HIV, es posible que este estudio no tenga el poder estadístico suficiente para evaluar la incidencia debido a la heterogeneidad y quizás a la variabilidad en cuanto al tiempo del clampaje. Recomendamos realizar revisiones sistemáticas que involucren más estudios homogenizados e incluso la incorporación de los ECA que hayan usado la variable tiempo de seguimiento hasta el desarrollo de HIV.

CONCLUSIONES

- Hay menor frecuencia de HIV en el recién nacido prematuro con CT frente a recién nacido prematuro con clampaje temprano.
- Los 4 grados de HIV fueron frecuentes en el recién nacido prematuro tanto para el CT como para el clampaje temprano.
- El promedio de tiempo del CT fue de 45 segundos y del clampaje temprano fue de 6 segundos en recién nacidos prematuros con HIV.
- El promedio del peso fue de 1332.1kg y 1280.5kg para los recién nacidos prematuros con HIV con CT y temprano respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mendoza Tascón LA, Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2016;81(4):330–42.
- WHO. Guideline: Delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes. Geneva: World Health Organization; 2014. 38 p.
- Committee Opinion No. 684. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):e5-10.
- Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°828. Norma técnica de salud para la atención integral de salud neonatal. [Internet]. Lima, Perú: MINSa; 2013. 31 p. Available from: <http://www.minsa.gob.pe>
- Kaempff JW, Tomlinson MW, Kaempff AJ, Wu YX, Wang L, Tipping N, et al. Delayed umbilical cord clamping in premature neonates. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2):325–30.
- Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, Gregorich SE, Nakagawa S, Clyman R. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: Delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(11):1705–9.
- Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;147(6):262–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>
- Cabello J. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe [Internet]. CASPe. Vol. I, Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante. Alicante; 2005. 5–8 p. Available from: http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=%0A <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* [Internet]. 2015;47(1):48–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
- 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* [Internet]. 2016;36(1):35–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2015.117>
- Ruangkit C, Bumrunghuet S, Panburana P, Khositseth A, Nuntnarumit P. A Randomized Controlled Trial of Immediate versus Delayed Umbilical Cord Clamping in Multiple-Birth Infants Born Preterm. *Neonatology*. 2019;115(2):156–63.
- Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W, et al. Effects of Placental Transfusion on Neonatal and 18 Month Outcomes in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2016;1(1):50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.068>
- Dong X-Y, Sun X-F, Li M-M, Yu Z-B, Han S-P. Influence of delayed cord clamping on preterm infants with a gestational age of < 32 weeks. 2016;18(7):635–8.
- Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2445–55.
- Varij Kazemi M, Akbarianrad Z, Zahedpasha Y, Mehraein R, Haghshenas Mojaveri M. Effects of delayed cord clamping on intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Iran J Pediatr*. 2017;27(5):30–3.
- Wang M, Mercer JS, Padbury JF. Delayed Cord Clamping in Infants with Suspected Intrauterine Growth Restriction. *J Pediatr* [Internet]. 2018;201(1):264–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.028>
- Fenton C, McNinch NL, Bieda A, Dowling D, Damato E. Clinical Outcomes in Preterm Infants Following Institution of a Delayed Umbilical Cord Clamping Practice Change. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(3):223–31.
- Lodha A, Shah PS, Soraisham AS, Rabi Y, Abou Mehrem A, Singhal N. Association of Deferred vs Immediate Cord Clamping With Severe Neurological Injury and Survival in Extremely Low-Gestational-Age Neonates. *JAMA Netw open*. 2019;2(3):e191286.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(2):138–44.
- Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term

- neonates: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Med Assoc*. 2007;297(11):1241–52.
21. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.231>
22. Song D, Jegatheesan P, DeSandre G, Govindaswami B. Duration of cord clamping and neonatal outcomes in very preterm infants. *PLoS One*. 2015;10(9):1–10.
23. Rabe H, Gyte GML, 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(CD003248):1–457.
24. Chiruvolu A, Tolia VN, Qin H, Stone GL, Rich D, Conant RJ, et al. Effect of delayed cord clamping on very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(5):676.e1-676.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.016>

ANEXOS

Tabla N° 1
Estudios descartados – observaciones

1	2018	Meyer MP, Nevill E, Wong MM. Provision of respiratory support compared to no respiratory support before cord clamping for preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018; 3(3):CD012491. doi:10.1002/14651858.CD012491.pub2	Revisión	No se aceptó este trabajo porque no está el control: Clampaje temprano. 2 grupos PT con soporte de ventilación (VPT) <12> sin soporte de ventilación (PT) <8> en nacidos prematuros (<37ss). No hubo diferencias significativas en la incidencia de cualquier HIV <de cualquier grado> (RR 1,50; IC del 95%: 0,65 a 3,46) y HIV grave III oIV (RR 1,33; IC del 95%: 0,31 a 5,75).
3	2020	Hasan Kilicdag, Hande Gulcan, Deniz Hanta, Birgin Torer, Zeynel Gokmen, Sonay Incesoy Ozdemir & Bulent Ali Antmen (2016) Is umbilical cord milking always an advantage?, <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> . 2015; 29:4, 615-618, DOI: 10.3109/14767058.2015.1012067	Ensayo clínico	No se relaciona con el objetivo del estudio Este estudio evalúa el ordeño umbilical vs PT en el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y la frecuencia de neutropenia de los prematuros.
4	2016	Popat H, Robledo KP, Kirby A, et al. Associations of measures of systemic blood flow used in a randomized trial of delayed cord clamping in preterm infants [published correction appears in <i>Pediatr Res</i> . 2019 Apr 15;:]. <i>Pediatr Res</i> . 2019; 86(1):71-76. doi:10.1038/s41390-019-0348-1	Ensayo clínico	No se relaciona con el objetivo del estudio
5	2016	Chapman, J., Marfurt, S., & Reid, J. (2016). Effectiveness of Delayed Cord Clamping in Reducing Postdelivery Complications in Preterm Infants. <i>The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing</i> , 34(4), 372–378. doi:10.1097/jpn.0000000000000215	Revisión	No se relaciona con el objetivo de estudio
6	2016	Popat H, Robledo KP, Sebastian L, Evans N, Gill A, Kluckow M, et al. Effect of Delayed Cord Clamping on Systemic Blood Flow: A Randomized Controlled Trial. <i>J Pediatr</i> [Internet]. 2016;178:81–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.004	Ensayo clínico	No se relaciona con el resultado del estudio El objetivo era determinar si el CT del cordón mejora el flujo sanguíneo sistémico en comparación con el clampaje inmediato del cordón en los recién nacidos muy prematuros debido a que no comparaban los resultados de la incidencia de la hemorragia intraventricular.