

ALTERACIONES DE LA COAGULACION EN EL RECIÉN NACIDO

Dr. Andrés Peña V.

La hemorragia y la trombosis son más frecuentes en el recién nacido que en niños mayores. En el recién nacido, el sangramiento puede deberse a: trastornos del sistema de coagulación, anomalías plaquetarias (número o función) o daño en el endotelio vascular.

Clínica

1.-Anamnesis:

Antecedentes familiares de hemorragia o trombosis, medicamentos maternos (aspirina, fenitoína). Antecedentes del embarazo, parto y de otros hijos con enfermedades hemorrágicas. Enfermedad, medicación o procedimiento en el RN.

2.-Exámen físico:

- RN se ve enfermo: considerar posibilidades de CID, infección o disfunción hepática.
- RN de aspecto sano: considerar el déficit de vitamina K, el déficit aislado de factores de la coagulación o trombopenia de causa inmunitaria.
- Consignar petequias, equimosis, hemorragia de mucosas, visceromegalias, ictericia.

Laboratorio.

- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Tiempo de protrombina
- Tiempo parcial de tromboplastina
- Fibrinógeno y productos de degradación de fibrina si se sospecha CID.

Tabla 1.-Exámenes de coagulación en el RN: valores normales.

	Prematuro	RN de término
Rcto. de plaquetas x mm ³	150.000 – 400.000	150.000 – 400.000
Tiempo de protrombina (seg)	12 - 16	11 - 15
Tiempo parcial de tromboplastina	30 - 80	30 - 40
PDF (mg/ml)	15 - 300	175-400
Fibrinógeno (mg/dl)	<10	<10

Tabla.- Síndromes Hemorrágicos del RN. Diagnóstico diferencial

	Plaquetas	TP	TPT	Diagnóstico probable
RN "enfermo" Grave	D	A	A	CID
	D	N	N	Consumo de plaquetas (infección, ECN, Trombosis vena renal), post ET.
	N	A	A	Alteración hepática
	N	N	N	Compromiso vascular (Asociado a hipoxia, prematuridad, acidosis, hiperosmolaridad)
RN "sano" No grave	D	N	N	Trombocitopenia inmune, infección o trombosis oculta, hipoplasia medular (rara)
	N	A	A	Enfermedad hemorrágica del RN
	N	N	N	Alteraciones hereditarias de factores de coagulación
	N	N	N	Factores locales (trauma y anomalías anatómicas). Defectos cualitativos plaquetarios, Deficiencia FXIII (rara)

CID: coagulación intravascular diseminada; ECN: enterocolitis necrotizante; ET: exsanguinotransfusión; N: normal;

A: aumentado; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina

Tratamiento.

De la hemorragia y desencadenantes (asfixia, infección, ECN, etc).

Hemorragias.

- Vitamina K1: si no la recibió, si hay duda o está con N.P total más de 1 semana o con antibióticos durante más de 2 semanas, deben recibir 0,5 – 1 mg de vitamina K1.
- Plasma fresco congelado: dosis de 10 ml/kg/iv. Se puede repetir cada 8 a 12 horas, según necesidad (repone de inmediato factores de la coagulación).
- Plaquetas: Administrar 10-15 ml/kg de concentrado plaquetario si el recuento es < de 50.000 y no existe aumento de la destrucción plaquetaria (CID, sepsis, trastorno inmunológico plaquetario). Su vida media: 4 a 5 días (si no hay destrucción aumentada). En los RN asintomáticos, si el recuento de plaquetas es de <50.000, evaluar su uso de acuerdo con la condición clínica.
- Sangre total fresca: 10 a 20 ml/kg (preferir componentes reconstituidos)
- Concentrado de factores de la coagulación: cuando existe un déficit conocido de factor VII o IX se utilizan crioprecipitados de estos factores.

Tratamiento de trastornos específicos.

A. Enfermedad hemorrágica del RN: Por déficit de vitamina K. Hay tres formas de presentación.

- La enfermedad clásica se presenta durante los primeros 2 a 7 días de vida en RN que no recibieron vitamina K. RN sanos, de buen aspecto y alimentados al pecho cuyos primeros síntomas aparecen entre el 2° y 3° días de vida en forma de sangramiento digestivo (más frecuente), sangrado cutáneo o en sitios de punción. En raras ocasiones con hemorragias intracraniales.
- La forma tardía se expresa entre la 2° y 12 ° semanas de vida en RN con lactancia exclusiva que recibió o no la Vit K profiláctica al nacer, con tratamiento antibiótico prolongado, con afectación hepática o con malabsorción digestiva.
- La precoz (muy infrecuente) se produce dentro de las primeras 24 horas de vida, con hemorragias graves, frecuentemente a nivel intracranial, en RN de madres que han recibido ciertos fármacos: fenobarbital, fenitoina, rifampicina, isoniacida.

Exámenes de laboratorio: las plaquetas están normales y el TP y TTP están alargados.

Tratamiento: vitamina K vía IV (dado que existe un intervalo de unas 2 horas entre la administración de la vitamina y el ascenso de los niveles plasmáticos de los factores vitamina K dependientes, se recomienda administrar plasma en los niños con sangrados francos.

B. Coagulación intravascular diseminada (CID): El RN se ve enfermo: puede tener petequias, hemorragia de mucosas, sangramiento por sitios de punción. La infección, asfisia o hipoxia pueden ser factores desencadenantes.

Laboratorio: las plaquetas están bajas y valores de TP y TTP aumentados; el frotis sanguíneo: poiquilocitos. El fibrinógeno disminuido y aumento de los PDF.

Tratamiento: De la causa subyacente, lo más importante.

- Vitamina K 1 mg EV.
- Plasma fresco congelado: 10 a 15 ml x kg y repetir según necesidad cada 8-12 hrs.
- Plaquetas (mantener recuento plaquetas > 50000 x mm³)
- Crioprecipitado y exsanguinotransfusión (excepcional) si persiste la hemorragia.
- La necesidad de transfundir hemoderivados: según pruebas de coagulación que deben repetirse periódicamente en caso de CID.

C. Deficiencia congénitas de factores de la coagulación: La mayoría corresponde a hemofilias A (déficit factor VIII) o B (factor IX) severas. Sospechar cuando hay antecedentes familiares. Otros déficit severos de factores de la coagulación (FII, V, VII, X, XI, XIII) son más raros. A esta edad la enfermedad de Von Willebrand no suele ser sintomática (existe aumento fisiológico de este factor (FVII) en este período de la vida.

Clínica: sangrados espontáneos en niños aparentemente sanos, siendo posible que la primera manifestación corresponda a una hemorragia intracraneana.

Diagnóstico: cuantificación del factor deficiente. Si hay antecedente de hemofilia familiar y el RN es de sexo masculino, se debe tomar una muestra de cordón para la cuantificación de FVIII o IX según corresponda.

Tratamiento: aportar el factor deficitario si existe sangrado anormal. Se utiliza liofilizado de factor VIII o IX según corresponda. En RN asintomático se deben tomar las precauciones necesarias ante cirugía o procedimientos invasivos, e indicar la vitamina K por vía iv.

D. Alteraciones de las plaquetas: Trombocitopenia neonatal (TP)

Definición: recuento plaquetario de menos de 150.000/mm³. Suele detectarse en un Hemograma completo, aunque si es grave, puede causar petequias o sangramientos.

Clasificación:

Según severidad:

- Leve: (100-150.000 x mm³) Moderada (50-100.000) Severa (<50.000 x mm³)

Según momento de aparición:

- Inicio precoz (<72 horas de vida) y tardía

Mecanismos: aumento del consumo/aumento destrucción/disminución de producción.

Clasificación de trombocitopenia neonatal. (Causas más frecuentes resaltadas en negrita)

Momento de la presentación	Trastorno
Recién nacido < 72 hrs	Insuficiencia placentaria (SHE , RCIU, Diabetes) Infección neonatal Asfisia perinatal Trombocitopenia neonatal autoinmune (TNAI) Trombocitopenia materna autoinmune (PTI, LES) Infección congénita (CMV, rubéola, herpes, sífilis) Hereditarias (raras)
Recién nacido > 72 hrs	Infección bacteriana de aparición tardía, ECN Coagulación intravascular diseminada (CID) Hemangioma gigante (Síndrome de Kasabach-Merrit)

Estudio de la trombocitopenia neonatal:

- Hemograma con recuento plaquetario y volumen plaquetario medio
- Coagulación básica (para descartar causas combinadas)

El **tratamiento** está dirigido a la causa subyacente. En los niños gravemente enfermos o sépticos (donde puede haber compromiso de la producción), la transfusión de plaquetas está indicada si:

- El recuento de plaquetas es $< 50.000 \times \text{mm}^3$ en prematuros
- El recuento de plaquetas es $< 30.000 \times \text{mm}^3$ en recién nacidos de término.
- Hay sangrado activo o antes de una cirugía, con plaquetas $< 100.000 \times \text{mm}^3$

En un RN sano con trombocitopenia aislada debe descartarse el origen inmune.

a. Púrpura trombocitopénico inmune materno (Trombocitopenia neonatal autoinmune)

La madre produce Ac contra el antígeno común tanto de sus plaquetas como del feto y RN. Se presenta en RN de madres con enfermedades autoinmunes (PTI, Lupus, Hipertiroidismo). El RN presenta una trombocitopenia leve a moderada al nacimiento, con buen aspecto general, petequias y hemorragias en sitios de punción.

Manejo neonatal: Observación y chequear recuento de plaquetas al menos la primera semana de vida: Si RN asintomático y plaquetas $> 50.000 \times \text{mm}^3$: no tratar.

Si: Recuento es $< 50.000 \times \text{mm}^3$: Uso de prednisona 2 mg/kg/día y/o Gammaglobulina EV: 1 g/kg/día por 2 días (evaluación conjunta con hematólogo).

Si: presenta hemorragia o si el recuento plaquetario es < 30 o $50.000 \times \text{mm}^3$, se indica transfusión de plaquetas.

b. Púrpura trombocitopénico neonatal isoimmune

Ocurre cuando la madre no tiene el antígeno plaquetario (2% de la población) y se sensibiliza produciendo Ac contra los antígenos plaquetarios naturales de las plaquetas fetales (P1A1).

Clinica: petequias, hemorragia digestiva o hematuria, hemorragias intracraneanas (15%)

Tratamiento: Si el RN tiene un recuento plaquetario $< 30.000 \times \text{mm}^3$ y/o presenta hemorragia: transfusión de plaquetas maternas lavadas filtradas e irradiadas (P1A1 negativas). El uso de Gammaglobulina y/o corticoides (en igual dosis que PTI) puede ser útil.

Trastornos trombóticos (trombofilia):

Factores de riesgo de trombosis en el recién nacido

Factores genéticos	Factores de riesgo adquiridos
Déficit de proteína C	Catéter endovascular
Déficit de proteína S	Septicemia

Factores genéticos	Factores de riesgo adquiridos
Déficit de antitrombina	Asfixia neonatal e hipoxemia
Resistencia a PC activada (FV Leiden)	Shock, hipovolemia y deshidratación
Mutación de la PT (G20210A)	Diabetes materna, hiperviscosidad, N.Parenteral, Sind. Antifosfolípidos

Clínica: Los síntomas de trombosis dependen del órgano afectado, la ubicación, arterial o venoso y el tamaño del trombo, que determina la oclusión total o parcial. La causa más frecuente de trombosis en el neonato está relacionada con la presencia de catéter umbilical.

Tabla. Presentación clínica de trombosis neonatal

Trombosis arterial	Trombosis venosa
<p>1.-Periférica: extremidad fría, pálida, escasa perfusión, sin pulso</p> <p>2.-Aorta: asintomática, como CoAo, o blanqueo o falta de perfusión desde un dedo a ambas piernas y nalgas o signos de oclusión arterial renal</p> <p>3.-Arteria renal: hipertensión y anemia</p>	<p>1.-Vena cava superior. Edema de miembros superiores y cabeza o quilotórax</p> <p>2.-Vena cava inferior: edema de miembros inferiores y mitad inferior del cuerpo</p> <p>3.-Vena renal: hematuria, trombocitopenia masa renal.</p> <p>4.-Venas cerebrales: convulsión, anomalía del estado neurológico</p> <p>5.-Púrpura fulminante: déficit de proteína C o S, asociado con sepsis y CID</p>

Métodos diagnósticos para la trombosis neonatal:

- Imagenología: Depende del sitio:
- Eco-doppler (extremidades), Ecocardiografía (trombos intracardiacos y de grandes vasos).
- Angiografía (si ecografías son negativas), Angio -TAC (tromboembolismo pulmonar).
- Resonancia magnética nuclear: en casos de compromiso del SNC.
- De utilidad: determinación de dímero D plasmático.
- Estudio de la trombofilia hereditaria, debe realizarse mucho después del período trombótico y sin tratamiento anticoagulante (post 6 meses de vida).

Tratamiento: El objetivo del tratamiento anticoagulante a corto plazo es prevenir la embolia pulmonar, evitar la progresión de la trombosis y mejorar los síntomas locales.

Los pequeños trombos asintomáticos, no oclusivos, arteriales o venosos, relacionados con el catéter, se tratan sólo con la retirada del catéter. Los trombos venosos grandes u oclusivos y la mayoría de los arteriales, mediante anticoagulación con Heparina durante 7 a 14 días. En los trombos venosos masivos o trombos arteriales con deterioro clínico severo: considerar trombolisis local o sistémica. Prevención de la trombosis relacionada con el catéter: Heparina 0,5 -1 U/ml, en todas las perfusiones compatibles a través de los catéteres (retirarlos lo más pronto posible)

Trombolisis: Los fármacos trombolíticos convierten el plasminógeno endógeno en plasmina. Indicada en casos de trombosis arterial reciente, trombosis masiva con pruebas de disfunción orgánica o compromiso de viabilidad de la extremidad, que amenaza la vida.

Sus contraindicaciones son: hemorragia activa, cirugía mayor o hemorragia en los últimos 7 a 10 días, neurocirugía durante las últimas 3 semanas, trombocitopenia intensa y prematuridad < 32 semanas.

El Activador tisular del plasminógeno (t-PA): es el fármaco de elección. Se administra en infusión continua: 0,1 - 0,6 mg/kg/hora durante seis horas y puede usarse vía central o periférica. Previo al tratamiento: Hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de coagulación y fibrinógeno; ecografía cerebral y disponer de crioprecipitado, trombina tópica y vía venosa. Monitorización seriada: TP, TTPA y fibrinógeno, Hcto y recuento plaquetario; ecografía.

Bibliografía:

1. Lissahuer-Fanaroff. Neonatology at a glance. 2011. Trastornos trombóticos ,291-293
2. Maximo Vento. De guardia en Neonatología. 2015. Cap98. Trastornos de la coagulación.
3. Hematología, inmunología y Enfermedades infecciosas, Ediciones Journal 2011. Controversias en los trastornos trombóticos neonatales (58-69)
4. Tapia JL, González A. Neonatología. 3° ed. Alteraciones de la coagulación. Cap 55 (6357-646)
5. Cloherty J. Problemas hematológicos. Manual de Neonatología. 7° ed. 2012
6. V .Bacciedoni. Trombosis en el recién nacido. Arch.Argent.Pediatr 2016; 114 (2):159-16
7. Álvarez P, Verdugo P, Carvajal L., Mühlhausen G., Ríos P., Rodríguez D. Activador del plasminógeno tisular recombinante en el manejo de trombos cardiacos en recién nacidos.Rev Chil Pediatr. 2015; 86(3):194-199