

Trombosis y hemorragia consultas frecuentes en pediatría

Thrombosis and bleeding: common consultations
in the paediatric population

Trastornos hemorrágicos en el recién nacido

Bleeding complications in newborns

Martínez M

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

britinez@yahoo.com.ar



SIMPOSIO 2

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 67-71
Septiembre 2016

Palabras clave: Neonatos,
Sangrado,
Hemorragia.

Keywords: Neonates,
Bleeding,
Hemorrhage.

El sistema hemostático en el recién nacido (RN) es un sistema dinámico y en desarrollo, diferente, tanto cuali como cuantitativamente, con respecto al sistema hemostático del adulto.

Los factores de coagulación comienzan a sintetizarse en el útero aproximadamente a las 10 semanas de edad gestacional, estas proteínas de coagulación no atraviesan la placenta. Las concentraciones fisiológicas de las proteínas de coagulación se van incrementando gradualmente durante el desarrollo. Los recién nacidos prematuros tiene concentraciones menores comparadas con los recién nacidos de término. A fines de la década del 80 la Dra. M. Andrew y sus colegas canadienses, estudiaron recién nacidos de término y pretérmino sanos y determinaron los primeros rangos de referencia del sistema de coagulación. Estudios más recientes del Dr. Monagle y

sus colegas (2006) demostraron que los valores de referencia de las pruebas de coagulación en los neonatos varían según los diferentes analizadores y los diferentes reactivos. El subcomité de Hemostasia Perinatal y Pediátrico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha recomendado la creación de rangos de referencia pediátrica en cada centro, aunque esto es difícil de implementar por diversos motivos (costos, tiempo, ética).

Los niveles plasmáticos de los factores V, VIII, XIII y VWF son iguales o mayores que los de un adulto. En el neonato los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X y proteínas C y S) y los factores de contacto (XI, XII, prekalicreína y quinínogeno de alto peso molecular) tiene concentraciones equivalentes al 50% de los valores del adulto. Los niveles de fibrinógeno son superior-

res pero con menor capacidad funcional, conocido como “fibrinógeno fetal” (mayor contenido de ácido siálico), responsable de la disfunción en la polimerización de la fibrina comparado con el fibrinógeno del adulto.

La capacidad de generar trombina en el RN está disminuida a expensas de las concentraciones reducidas de los factores procoagulantes. Como contrapartida, también esta disminuida la inhibición de la formación de trombina. La función de los inhibidores fisiológicos en el recién nacido está a cargo fundamentalmente de la α -macroglobulina, ya que la antitrombina III se encuentra disminuida al igual que la proteína C y la proteína S. Los niveles de proteína S libre son similares a los del adulto, ya que los niveles de C4b son muy bajos en el RN.

La capacidad fibrinolítica neonatal es baja debido a las concentraciones bajas de plasminógeno y su diferente patrón de glicosilación responsable de su menor eficiencia en conversión a plasmina.

Los precursores hematopoyéticos se encuentran en el saco vitelino, desde allí migran al principal órgano hematopoyético fetal (el hígado) a la sexta semana de gestación. Entre la semana 16-18 comienza la migración de los precursores a la médula ósea. Las primeras plaquetas aparecen en la circulación fetal entre la 5-6 semana. En el recién nacido las plaquetas son similares a las del adulto, tanto en tamaño, ultraestructura y número, pero las plaquetas neonatales son hiporreactivas.

Para la correcta interpretación de los estudios de coagulación en niños pretérmino y recién nacidos es esencial el conocimiento de la evolución del sistema hemostático. Los desórdenes de sangrado en el recién nacido se pueden clasificar en: trastornos plaquetarios, trastornos de factores de coagulación y defectos combinados.

Cuadro clínico

La presentación de signos de sangrado en el recién nacido es causa de preocupación tanto en los padres como de los médicos tratantes y es a menudo un desafío diagnóstico. El sangrado en un neonato sano es raro, pero en un RN enfermo es serio y puede ser incluso fatal. La presentación clínica puede ser: cefalohematoma, sangrado intracerebral, sangrado por cordón umbilical, sangrado por venopunturas, sangrado mucocutáneo o gastrointestinal. La causa del sangrado puede ser congénita o adquirida.

Trastornos plaquetarios

La trombocitopenia tiene una baja incidencia en el recién nacido sano (0,7-0,9%). Por el contrario, en la unidades de cuidado intensivo neonatal es un hallazgo frecuente, especialmente común en niños prematuros o de extremo bajo peso para la edad gestacional (50%). La trombocitopenia neonatal se define como el recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/l$, y se considera grave por debajo de $50 \times 10^9/l$. Según distintos estudios se han hallado valores de plaquetas inferiores a $150 \times 10^9/l$ en el 53% de los niños pequeños para la edad gestacional, pero sólo el 8% tuvieron trombocitopenia grave (inferiores a $50 \times 10^9/L$).

Existen diferentes maneras de clasificar la trombocitopenia neonatal. Un enfoque práctico para la interpretación de la misma es tener en cuenta el tiempo de aparición, definiéndose como trombocitopenia precoz o temprana a la que aparece antes de las 72 hs de vida y tardía a la que aparece después de las 72 hs.

Trombocitopenias tempranas

Hipoxia fetal crónica

Es la causa más frecuente de trombocitopenia precoz. Secundaria a insuficiencia placentaria por causas como la hipertensión materna, diabetes materna o niños pequeños para la edad gestacional. Usualmente es leve a moderada y evoluciona espontáneamente en 7-10 días. La causa sería una producción reducida de plaquetas.

Trombocitopenia aloinmune fetal/neonatal

Se considera en la actualidad la causa más común de trombocitopenia grave en el recién nacido, con una prevalencia estimada de 1/800 a 1/1000 nacidos vivos. Se produce por la aloinmunización materna frente a antígenos plaquetarios fetales heredados del padre y diferentes a los maternos. Se considera el proceso equivalente a la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh(D), pero, a diferencia de aquella, aproximadamente el 30% de los casos aparecen en la primera gestación. Los signos clínicos pueden ser: petequias, cefalohematoma o hemorragia intracraneana según la severidad de la plaquetopenia. El diagnóstico exige excluir otras causas de trombocitopenia neonatal: infecciones virales o bacterianas, coagulopatía por consumo, trastornos de la megacariocitopoyesis, hemangioma y,

particularmente, autoinmunidad materna (púrpura trombocitopénica autoinmune, lupus). Para confirmar el diagnóstico se debe demostrar la presencia de un aloanticuerpo plaquetario específico en el suero materno o, en su defecto, poner en evidencia la existencia de una incompatibilidad antigénica materno-fetal. Los anticuerpos de especificidad HPA-1a son responsables de entre el 75 y el 85% de los casos diagnosticados clínicamente. El diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo un reto, ya que los anticuerpos responsables son todavía indetectables en un número significativo de casos.

Ante la sospecha clínica firme de trombocitopenia neonatal aloinmune, debe instituirse el tratamiento de acuerdo al recuento plaquetario. Los casos que cursan con trombocitopenia extrema ($< 20 \times 10^9/l$) y diátesis hemorrágica grave deben recibir una transfusión de plaquetas de donante único con fenotipo HPA compatible con la madre. Se recomienda además que el donante sea ABO y Rh(D) compatible y, si se ignora la especificidad involucrada, HPA-1a y HPA-5b negativo. La transfusión de plaquetas maternas representa una opción frente a la falta de disponibilidad de plaquetas compatibles, deben ser previamente lavadas e irradiadas. El uso concomi-

tante de IgG endovenosa en dosis altas (1g/kg/d por dos días) es recomendado en caso de falta de respuesta a la transfusión de plaquetas procedentes de banco; también es el tratamiento de elección en los casos menos graves de trombocitopenia. Es una enfermedad autolimitada, y el recuento plaquetario se normaliza entre 1 a 4 semanas.

Trombocitopenia autoinmune neonatal

Comúnmente ocurre en niños de madres con diagnóstico de PTI pero también puede aparecer en niños de madres con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes, tales como lupus o tiroiditis autoinmune. La trombocitopenia es leve a moderada. Aproximadamente el 10% de los niños de madres con diagnóstico de PTI tienen recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$. La frecuencia de hemorragia intracraneana neonatal es menor al 1%.

Trombocitopenias hereditarias

Se caracterizan por una alteración en el desarrollo de los progenitores hematopoyéticos que causa una disminución en la producción plaquetaria en el feto y en el neonato. Suelen estar asociadas a otras anomalías congénitas, que nos orientan en el diagnóstico.

Plaquetas pequeñas	Plaquetas normales	Plaquetas grandes
Wiskott-Aldrich Trombocitopenia ligada a X	Trombocitopenia con ausencia de radio Trombocitopenia amegacariocítica congénita	Bernard- Soulier MYH9 Síndrome plaquetas grises

Trombocitopenias tardías

En más del 80% de los casos son secundarias a enteritis necrotizante o sepsis. Una vez descartadas estas dos entidades se pueden considerar otras causas como infecciones virales, trombosis, enfermedades metabólicas o fármacos.

Respecto a los procesos infecciosos la trombocitopenia varía de acuerdo al germen implicado: en la sepsis fúngica neonatal alcanza el 80% de los casos, en la secundaria a Gram negativos llega al 70% y en la secundaria a Gram positivos es menor al 50%.

Trastornos de los factores de coagulación

Desórdenes hereditarios

En recién nacidos con enfermedades hemorrágicas hereditarias, los factores de riesgo incluyen: desconocer su condición de portador, formas severas de

déficit, uso de fórceps o *vacuum*, parto prematuro, historia familiar negativa. La hemorragia intracraneal es la complicación más frecuente y grave, por las secuelas (déficit neurológico) y por el riesgo de muerte.

El riesgo de hemorragia intracraneal en niños con trastornos hemostáticos hereditarios se ha reportado entre 15.5% hasta 50% según diferentes estudios.

Hemofilia: tanto la hemofilia A (déficit de F VIII) como la hemofilia B (déficit de factor IX) son un desorden hereditario ligado a X. La incidencia es de 1/5000 para FVIII y 1/20.000 para factor IX. Se clasifica según las concentraciones plasmáticas en severa ($< 1\%$), moderada (1-5%) o leve ($> 5-40\%$).

El sangrado puede presentarse luego de procedimientos (circuncisión o venopunturas) o incluso hemorragia intracerebral (HIC). Los neonatos con

hemofilia tienen un riesgo aumentado de HIC hasta 44 veces más que en un RN sano. El diagnóstico de hemofilia, cuando existe el antecedente familiar, es sencillo y se realiza en el primer mes de vida. En todo recién nacido con sangrado excesivo o inexplicable, que tenga valores de TTPA prolongado se debe realizar el dosaje de factores.

Se debe recordar que los niveles fisiológicos de factor IX en el RN son del 50% comparado con el adulto, pudiendo dificultar el diagnóstico de severidad. En el caso de los dosajes de factor VIII también pueden estar aumentados por el estrés del parto. Se recomienda repetir los niveles de factor VIII y especialmente de factor IX, entre los 6 meses y el año de vida, sobre todo para determinar correctamente el grado de severidad.

El tratamiento debe ser realizado con concentrados de factor VIII, preferentemente recombinantes.

Enfermedad de von Willebrand: es el desorden hereditario más frecuente. Sólo las formas graves como el vW tipo 3 o algunas formas de vW tipo 2 pueden manifestarse en el neonato con síntomas de sangrado. En el RN las concentraciones de factor von Willebrand están normales o aumentadas, ésta es la razón por la que los tipos 1 ó 2 no presentan signos de sangrado hasta etapas más tardías de la vida.

Otros desórdenes hereditarios de déficit de factores: las deficiencias raras de factor representan del 3 al 5% de todos los desórdenes de coagulación, con una incidencia de 1:500.000 a 1: 2.000.000. Los déficit de factores V, VII, XI, XII, protrombina y fibrinógeno en sus formas severas pueden causar sangrado neonatal.

El déficit de fibrinógeno puede presentarse en el neonato como sangrado por cordón umbilical, post-circuncisión, hemorragia intracraneal o sangrado mucocutáneo.

El déficit de factor XIII, estabilizador de la fibrina, se puede manifestar en el período neonatal como sangrado en cordón umbilical (50-70% de los casos), HIC o sangrado prolongado luego de punturas.

Desórdenes adquiridos

Déficit de Vitamina K

Los RN de término y los prematuros tienen bajo nivel inicial de almacenamiento de vitamina K que,

sumado a las bajas concentraciones de vitamina K en la leche materna, los hace más susceptibles a complicaciones hemorrágicas. Clásicamente conocida como “enfermedad hemorrágica del recién nacido” se clasifica según el tiempo de aparición: temprana, clásica y tardía. La forma temprana aparece en las primeras 24 hs de vida, generalmente asociada a medicación materna (anticonvulsivantes, anticoagulantes orales, tuberculostáticos). Frecuentemente es severa y se asocia a cefalohematoma o hemorragia intracraneal.

La forma clásica aparece en la primera semana de vida, las manifestaciones clínicas son más leves, sangrado mucocutáneo, gastrointestinal, sangrado luego de procedimientos invasivos. Se previene mediante la administración profiláctica de vitamina K. La forma tardía se manifiesta entre la segunda y la octava semana de vida. Su incidencia se estima 4.4-7.2/100.000 nacimientos. Alto riesgo de hemorragia intracraneana. Se presenta en niños con lactancia materna exclusiva, enfermedades que condicionan baja absorción de vitamina K (enfermedad hepática, pancreática, antibióticos).

La forma más efectiva para prevenir la aparición de esta enfermedad es la administración de vitamina K inmediatamente después del nacimiento. La vía de administración puede ser oral o intramuscular, siendo ambas eficaces. La forma disponible es la fitomenadiona (K1) que puede ser administrada en forma intramuscular, intravenosa, subcutánea u oral. La respuesta al tratamiento es rápida, pero puede llevar horas; por lo tanto si el sangrado es importante, se debe contemplar el uso de complejo protrombínico para la corrección inmediata.

Defectos combinados

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Se caracteriza por consumo de los factores procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticos y de plaquetas. En neonatos se presenta como secundaria a sepsis, asfixia severa, distrés respiratorio, enteritis necrotizante, disfunción hepática y tumores vasculares.

La fisiopatología es un mecanismo complejo caracterizado por la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL6 - TNF α) que producen la activación del sistema de coagulación y daño endotelial, ocasionando trombosis microvascular, con disfunción

orgánica y consumo de plaquetas y de factores de coagulación.

La combinación de trombocitopenia, hipofibrinogenemia, TP Y TTPA prolongados, PDF y dímero D aumentado es fuertemente sugestiva de CID. El manejo apropiado de la enfermedad de base a menudo corrige la coagulopatía. El uso de plasma fresco congelado se debe reservar para la corrección del sangrado y no para corregir valores de laboratorio.

Asfixia: la asfixia perinatal se asocia a trombocitopenia moderada. También se han reportado niveles bajos de fibrinógeno y presencia de dímero D. Recientemente se ha implementado el uso de la hipotermia terapéutica para prevenir el daño neurológico en RN con eventos hipóxico-isquémicos. A pesar de la evidencia de mayor trombocitopenia y cambios en el sistema de coagulación, no se ha demostrado un incremento de sangrado en estos pacientes. Se recomienda realizar seguimiento del recuento plaquetario, estudio de coagulación y registro de sangrado en pacientes sometidos a hipotermia terapéutica.

Fallo hepático: impacto significativo en el sistema hemostático neonatal. Las causas más frecuentes de fallo hepático en el RN son hemocromatosis e infecciones virales congénitas.

En resumen, el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos en el recién nacido es complejo dada las características evolutivas del sistema hemostático. El diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes es un desafío.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios por conferencias, de los laboratorios Bayer y Novonordisk.

Bibliografía

1. Andrew M, Payes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988.
2. Gunnink S, Vluuj R, Fijnvandraat K et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(3),387-395.
3. Jaffray J, Young G and Ko R. The bleeding newborn: a review of presentation, diagnosis and management. *Semin in Fetal Neonatal Med*. 2015;21,44-49.
4. Nowak-Göttl U, Limperger V, Bauer A et al. *Thrombosis Research*. 2016;135 Suppl 1:S41-S43.
5. RevelVilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology*. 2012.
6. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatol Med*. 2011;16(6):294-300.
7. StraussT, Sidlik-Muskatel R and Kenet G. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Sem. Fetal Neonatal Med*. 2011;16:301-304.
8. Avila L and Barnard D. Bleeding in the neonate. In Balnchette V, Breakey V and Revel-Vilk S (eds) *Sickkids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Karger 2013:23-41.