

I. Introducción:

El sistema de coagulación es complejo y está formado por diferentes proteínas producidas por el hígado y por el sistema endotelial. Esta vía requiere de la activación de las plaquetas para iniciar la homeostasis y para ser la base para que los factores se activen. En recién nacidos (RN) el sistema de coagulación es inmaduro y complejo y sus alteraciones pueden ser mortales.

Las plaquetas de los recién nacidos son estructuralmente similares a las de los adultos, pero funcionalmente son hiporeactivas, especialmente en los recién nacidos prematuros (RNPT).

En RN las diferencias de factores procoagulantes son principalmente en cantidad. No cruzan barrera placentaria, el feto los produce desde las 10 semanas y van madurando funcional y cuantitativamente con la edad hasta los 6 meses. En RNPT los niveles aún más bajos tienen una maduración más acelerada por lo que también alcanzan niveles normales a los 6 meses.

Los bajos niveles de factores de coagulación se traducen en prolongación de TTPK (importancia de niveles según edad)

Los niveles plasmáticos de Factor VIII, Factor de Von Willebrand y fibrinógenos son cercanos o incluso mayores que los niveles de adultos. Si están bajos es anormal, no esperar que "madure"

Diferenciar Recién nacido "Sano" de "Enfermo", Precoz de tardío

- Enfermo: secundario a falla multiorgánica
- Sano: enfermedad hemorrágica por déficit de Vitamina K, trombopenias inmunes o no inmunes o a déficit congénito de los factores de coagulación

II. Clínica:

El primer signo de sangrado puede aparecer a nivel umbilical, mucosas, intracraneal, vesical, zona subaponeurótica del cráneo y en las zonas de punción vascular.

III. Aproximación de laboratorio al RN que sangra:

El estudio inicial debe incluir un hemograma, TTPK, TP y niveles de fibrinógeno. Debe además medirse el nivel de Factor XIII en RN con HIV importante (déficit no altera ni TP ni TTPK)

Los problemas de la toma de muestra son muy frecuentes en RN. Es importante evitar contaminación o activación de la muestra antes del análisis. Importante la forma de llenar el tubo y la correcta relación de plasma / citrato.

Los pacientes poliglobulia pueden tener falsas alteraciones de la coagulación, importante conocer Hto.

Table 4			
Defining coagulopathy in the premature and term neonate, at birth (A) and during the first 3 months of life (B), according to PT, APTT, and fibrinogen values			
(A) Gestational Age at Birth (wk)	PT, Upper Limit^a (s)	APTT, Upper Limit^a (s)	Fibrinogen, Lower Limit^a (mg/dL)
<28 ³³	>21	>64	<71
28–34 ³³	>21	>57	<87
30–36 ³²	>16	>79	<150
≥37 ³¹	>16	>55	<167
(B) Gestational Age at Birth (wk)	PT, Upper Limit^a (s)	APTT, Upper Limit^a (s)	Fibrinogen, Lower Limit^a (mg/dL)
30–36 ³² and postnatal age of			
5 d	>15	>74	<160
30 d	>14	>62	<150
90 d	>15	>51	<150
≥37 ³¹ and postnatal age of			
5 d	>15	>60	<162
30 d	>14	>55	<162
90 d	>14	>50	<150

Cómo interpretar los resultados de Laboratorio:

- 1) Prolongación TP y TTPK
 - Considerar déficit de vit K y problemas hepáticos. Si la clínica no es compatible y el TP es normal sugiere déficit factores de la vía común de la coagulación (factores I, II, V y X). Si el TP está alterado sugiere trastornos del fibrinógeno.
 - Considerar contaminación con heparina.
 - Si se asocia a trombocitopenia considerar CID
- 2) Prolongación aislada de TTPK
 - Considerar hemofilia A o B, defectos factores XI y XII
- 3) Prolongación aislada TP
 - Considerar déficit de vitamina K y déficit congénito de factor VII
- 4) Trombocitopenia aislada
 - Diagnóstico diferencial incluye trombocitopenia aloimmune neonatal y trastornos congénitos de las plaquetas

- 5) Todos los exámenes normales pero RN sangra
- 6) Considerar estudiar déficit factor XIII (sangramiento cordón)
 - Enfermedad von Willebrand
 - Disfunción plaquetaria
 - Defecto vía fibrinolítica

Déficit congénitos Factores de la Coagulación:

- Sospechar en RN sano con sangramiento y pruebas de coagulación alteradas
- herencia recesiva ligada al cromosoma X (Hemofilia clásica, por alteración del factor VII e incidencia de 1:5.000 recién nacidos, o Hemofilia B asociada al factor IX afectando a 1:25.000 recién nacidos)
- autosómicas dominantes (Enfermedad de Von Willebrand, disfibrinogenemia)
- autosómicas recesivas (déficit de factores II, V, VII, X, XII, XIII, V y VIII).

IV. Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido

Prevención: uso profiláctico de vitamina K en todos los recién nacidos

Existen 3 formas según tiempo de presentación

- Precoz en las primeras 24 horas, en madres con algunos fármacos (fenobarbital, fenitoína, warfarina, rifampicina, isoniacida). Tratamiento: suspender medicamento, vitamina K al recién nacido
- "Clásica": 2-7 días de vida y afecta al 0,25-1,7% de recién nacidos que no recibieron profilaxis con Vitamina K . Tratamiento: profilaxis con vit K
- Tardía 2ª -8ª semana en niños con afectación hepática (atresia de vías biliares, hepatitis, colestasis), malabsorción intestinal (diarrea crónica, fibrosis quística, déficit de alfa1antitripsina). Tratamiento Vit K ev.

Uso de Plasma Fresco Congelado

Uso poco frecuente, pocos estudios y evidencia en RN

Dosis: 10 a 20 cc/kilo, en 30 a 60 minutos

Indicaciones:

- Sangrado asociado a CID
- Falla hepática (sangrado dependiente de vitamina K)
- Tratamiento de coagulopatías asociado a hemorragia masiva
- Pruebas de coagulación anormales en paciente que irá a cirugía
- Déficit de factores de coagulación
- Pruebas de coagulación anormales

V. TROMBOSIS EN RECIÉN NACIDOS

Debido a las características propias del sistema de coagulación de los Recién Nacidos (RN) el riesgo de complicaciones tromboembólicas es 40 veces mayor la primera semana de vida, especialmente en RN en UCI o con catéteres.

Factores de riesgo para trombosis:

- El más importante es el uso de catéteres: 90% eventos tromboembólicos son asociados a catéteres: daño mecánico pared vascular, enlentecimiento del flujo sanguíneo, materiales potencialmente trombogénicos, infusiones que dañan la pared vascular.
- Otros: asfixia neonatal, prematurez, cardiopatías sepsis, hipoxia, diabetes maternal
- Las congénitas tienen poca importancia en este período

Incidencia: 2,4 por 1000 RN hospitalizados

RN con catéteres: 1% tiene trombosis sintomática; 20 a 30% asintomática

1.- Trombosis Venosa.

- * Se puede presentar entre un 2 y 22% de los RN en UCI.
- * La trombosis de Vena Cava Superior (VCS) puede ser asintomática o presentar edema de cuello, cara y /o tórax superior. Puede haber circulación colateral y falla cardíaca.
- * Trombosis de extremidades: cambio color piel, edema, dolor, calor local, cianosis. En extremidad superior puede aparecer Síndrome VCS.
- * Síndrome post trombótico: complicación a largo plazo, desde un mes hasta 10 años después. Edema crónico y decoloración piel de extremidades, cicatrización lenta, úlceras cutáneas e impotencia funcional.

2. Trombosis Vena Renal.

- * 10% de los casos de trombosis venosa en RN, trombosis no relacionada a catéteres más frecuente
- * Clínica: masa palpable en el flanco, hematuria, proteinuria, trombocitopenia, falla renal e hipertensión (Triada clásica sólo en 13% casos: masa + hematuria + HTA)
- * 50% casos la trombosis llega a Vena Cava, hay edema, frialdad y cianosis extremidades inferiores
- * 45% casos es bilateral

- * 67% ocurre los 3 primeros días de vida, pero puede producirse in útero
- * Factores de riesgo: asfixia, deshidratación, acidosis, hipotensión, poliglobulia, diabetes materna.
- * Diagnóstico: eco doppler
- * Manejo heparinas bajo peso molecular ha mejorado pronóstico

3. Trombosis Aurícula Derecha.

- * 6% de los casos de trombosis, relacionada a Catéter Venoso central
- * Clínica variable, signos de falla cardíaca derecha, sepsis persistente, soplo, bradicardia, taquiarritmia o distrés respiratorio
- * Ecografía cardíaca transtorácica
- * Complicaciones: tromboembolismo pulmonar

Tratamiento:

Manejo General: retiro de catéteres, monitorizar tamaño trombo por ecografía

Terapia Anticoagulante: pocos estudios en RN, normas de adultos adaptadas

Más usados: Heparina y Heparinas de bajo peso molecular

Duración tratamiento, poco estudiado 6 semanas a 3 meses, según clínica

- Antes de iniciar el tratamiento se deben controlar niveles de TP, fibrinógeno y plaquetas. Plaquetas deben estar > 50.000, fibrinógeno > 100 mg/dl. Eco cerebral antes de tratar, especialmente en RNPT

1. Heparina:

- Dosis inicial de 75 UI/kg (10 minutos), seguido de dosis de mantención 28 UI/kilo/hora
- Objetivo lograr TTPK 1,5 a 2 veces el valor normal. Una vez logrado, controlar TTPK y plaquetas cada 24 horas.
- Complicaciones: sangrado, trombopenia inducida por heparina
- En caso de sangrado suspender infusión y uso de protamina (1 mg de Protamina por 100 UI de Heparina, en 10 minutos)

2. Heparinas de Bajo Peso Molecular:

- Uso subcutáneo, cada 12 a 24 horas
- Requiere poca monitorización y tiene resultados más predecibles
- Menor riesgo de sangrado y de Trombopenia
- Más usada: Enoxaparina 1,5 mg/kg cada 12 horas

VI. Trastornos de las Plaquetas en Recién Nacidos

1. Trombocitopenia:

Definición: Recuento de plaquetas menor a 150.000

- Leve: 100.000 a 149.000
- Moderada: 50.000 a 109.000
- Severa < 50.000

* Aún no se establecen niveles “normales” en RN de término (RNT) y RN prematuros (RNPT)
Niveles de plaquetas son menores en RNPT, aumentan en la etapa fetal hasta las 40 semanas

* Con niveles < 20.000 el riesgo de sangrado aumenta

- Confirmar niveles bajos con 2ª muestra (error de laboratorio, toma de muestra)

Incidencia: 1 a 5% de recién nacidos (RN) sanos / 18 a 35% RN en UCI
Trombopenia severa en hasta 40% RNPT extremo bajo peso de nacimiento

Etiología:

Los principales mecanismos fisiopatológicos son

- 1) Menor producción de plaquetas
- 2) Consumo intravascular de plaquetas aumentado
- 3) Pérdida extravascular de plaquetas por sangrado o fragmentación de plaquetas (ECMO, cirugía cardíaca con Bypass extracorpóreo, exanguineo transfusión)

- La mayoría de las veces se suma más de un mecanismo: mayor consumo y baja producción, especialmente en RNPT

- Es importante evaluar:

1. Tiempo de inicio: precoz (hasta las 72 horas de vida) o tardío. Orienta a etiología (figuras 1 y 2)
2. Origen primario: causa materna, placentaria o neonatal/ fetal
3. Riesgo de sangrado individual

Enfrentamiento:

- Buscar signos de sangrado menores (secreciones sanguinolentas sangre en deposiciones, hematuria, petequias, sitios de punción) o mayores (pulmonar, cerebral)

* Mielopoyesis anormal transitoria: en trisomía 21. Resolución espontánea alrededor de los 6 meses. 20 a 30% desarrollan leucemia. Puede haber en un 20 a 30% leucocitosis asociada.

* Trombocitopenia fetal aloimmune (causa más frecuente HIC RNT, puede ser prenatal). A veces severa, con recuento < 10.000. Puede requerir uso de IgeV e incluso transfusiones hasta que se acaben los AC maternos en sangre RN.

* Trombocitopenia Fetal autoinmune: en RN con madre LES, PTI, otras enfermedades autoinmunes. Control plaquetas al nacer.

Figura 1

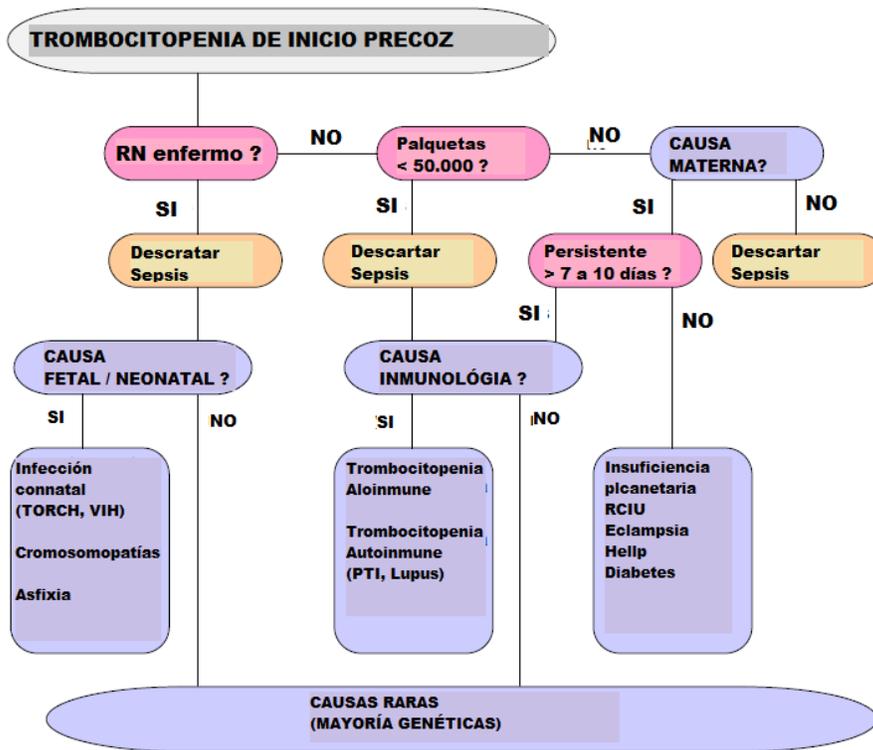
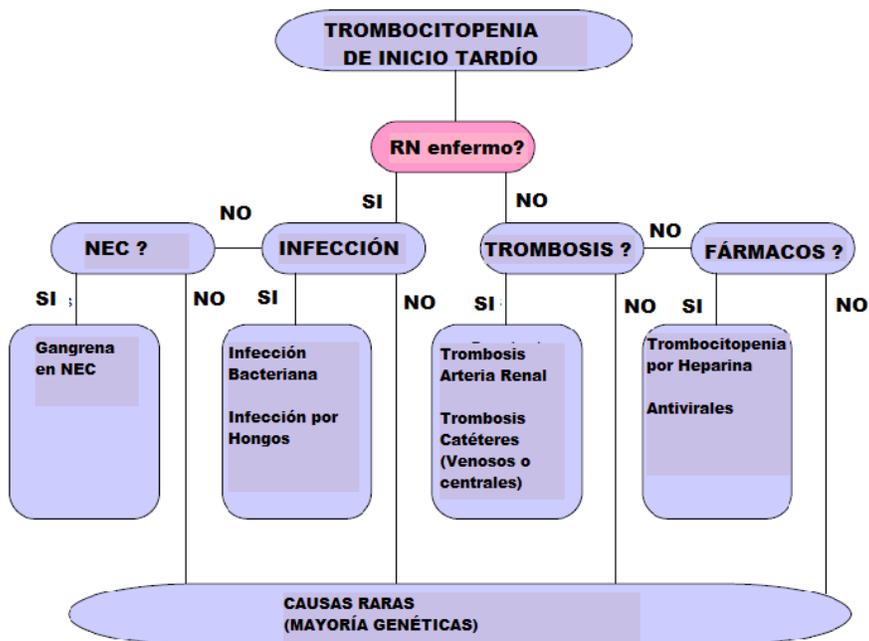


Figura 2



Manejo: Transfusión de plaquetas

- Objetivo: prevenir hemorragias mayores, especialmente intraventricular en RNPT
- 5 a 9% RN en UPC reciben transfusión de plaquetas, la mitad de ellos 2 o más veces
- Niveles para transfundir varían en diferentes centros, mayor que en niños mayores y adultos
- Estudio PlaNet-2, multicéntrico en Europa: RNPT randomizados para recibir transfusión de plaquetas con valores < 50.000 o < 25.000. Resultados: El grupo que recibió transfusión con valores más altos tuvo mayor mortalidad y/o mayor tasa de sangrado.
- En riesgo vital por sangrado masivo se deben transfundir plaquetas y plasma independiente del recuento de plaquetas
- Pacientes post cirugía o en ECMO transfundir con recuento de plaquetas < 100.000

Dosis: 10 a 20 cc/kg

Profiláctica	< 25.000
Antes de Cirugía	< 50.000
ECMO, neurocirugía	< 100.0000

2. Trombocitosis

- En las primeras 2 semanas de vida puede haber trombocitosis alrededor de 650 -700.000
- Niveles > 1 millón son raros, generalmente secundarios a procesos inflamatorios / infecciosos

Bibliografía.

- 1.- Malte Cremer, Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate.
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine
- 2.- Anna Curley, M.D, Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. N Engl J Med 2019; 380:242-251
- 3.- Robert D. Christense. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S4): 15–17
4. Jennifer Davila, MD. Coagulation Disorders in the Newborn. Neo Reviews. Vol. 19 No. 1 JANUARY 2018
5. Enrico Lopriore, MD, PhD. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. Am J Perinatol 2019;36(suppl S2):S37–S40.
6. MJ Sankar,, Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. Journal of Perinatology (2016), S29 – S34
7. *Viviana Bacciedoni, M.D.* Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr 2016;114(2)
8. Mario Motta, MD^a,*, Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit Evidence-Based Guidelines