# Síndromes hemorrágicos en el recién nacido

*A. Natal, G. Javier, W. Coroleu y J. Bel*

Todo recién nacido que sangre debe considerarse portador de un trastorno de la coagulación, congénito o adquirido. Aunque los trastornos adquiridos son los mas frecuentes, especialmente las trombopenias secundarias, la presencia de sangrado en un recién nacido sano debe orientarnos hacia un trastorno congénito de la hemostasia como el déficit de vitamina K y el déficit congénito de factores plamáticos de la coagulación.

El tipo de sangrado presente en los recién nacidos difiere del observado en otras etapas de la vida: hemorragias umbilicales, cefalohematomas, sangrado en los lugares de punción, púrpura petequial y equimótica y especialmente importantes son las hemorragias intracraneales, que pueden ser la primera y única manifestación del trastorno de coagulación.

Para orientar el diagnóstico hacia uno de los tres apartados expuestos inicialmente deben efectuarse unas mínimas pruebas de laboratorio que comprenden: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, recuento plaquetario y en ocasiones tiempo de sangría.

## Trombocitopenia neonatal

La trombocitopenia en el recién nacido, al igual que ocurre en otras edades de la vida, puede ser debida a una falta de producción, a un aumento de la destrucción o a un secuestro a nivel de un bazo aumentado de tamaño. La falta de producción plaquetaria es rara en el recién nacido y puede tener su causa tanto por reemplazamiento de los elementos medulares (leucemia congénita, histiocitosis, neuroblastoma, osteopetrosis, etc.) como por aplasias medulares reales (trombopenia con ausencia de radios, anemia de Fanconi). Más frecuentes son los episodios de trombocitopenia secundarios a un aumento de la destrucción periférica de las plaquetas, bien por mecanismos inmunes (púrpura trombopénica idiopática materna, lupus eritematoso materno, hipertiroidismo materno, trombopenia neonatal aloinmune, etc.) bien por mecanismos no inmunológicos (asfixia, enterocolitis necrotizante, hemangiomas, distrés respiratorio, etc).

En un recién nacido sano con trombocitopenia aislada debe descartarse el origen inmune de la misma. La trombocitopenia neonatal inmune es debida a un aumento de la destrucción plaquetaria secundario a la existencia de un auto o aloanticuerpo antiplaquetario de naturaleza IgG, producido por la madre y que, tras cruzar la placenta, produce una trombopenia en el neonato. Dado que el anticuerpo no es autólogo, sino de origen materno, la trombocitopenia persiste mientras dura el anticuerpo en la circulación del niño. A pesar de tratarse de una enfermedad autolimitada, de corta duración, puede provocar hemorragias importantes en el recién nacido, con riesgo para su vida. Es primordial, además, diferenciar entre formas autoinmunes y aloinmunes, ya que tanto la gravedad del cuadro como el manejo del mismo son diferentes.

## Trombocitopenia neonatal aloinmune

La patogenia de la enfermedad es similar a la de la enfermedad hemolítica del recién nacido: producción de aloanticuerpos maternos de tipo IgG contra antígenos plaquetarios fetales derivados del padre que están ausentes en las plaquetas maternas. Por dicho motivo, las madres de niños con trombocitopenia aloinmune tienen un recuento normal de plaquetas y ausencia de historia de sangrados, pudiendo haber dado a luz previamente niños trombocitopénicos. Se trata de un proceso relativamente frecuente que afecta a uno de cada 1.000 o 2.000 recién nacidos, pudiendo ocurrir tanto en el primer niño como en sucesivos embarazos.

La presentación clínica del proceso es habitualmente grave y precoz. Son habituales las manifestaciones de sangrado menores en forma de petequias, hemorragias digestivas o hematurias, aunque el problema mayor estriba en la frecuencia con que aparecen hemorragias intracraneales que pueden estar presentes en un 15% de los casos, pudiendo desarrollarse antes o después del parto. La gravedad del cuadro hemorrágico se debe no sólo a la intensa trombocitopenia, sino también a una disfunción plaquetaria añadida, originada por el aloanticuerpo al fijarse a las glucoproteínas IIb y IIIa de las plaquetas fetales.

El tratamiento debe ser precoz e iniciarse ante la sospecha clínica del proceso. Históricamente este tratamiento consistía en la administración al recién nacido de transfusiones de plaquetas maternas o compatibles, lavadas e irradiadas. En la actualidad, el tratamiento de eleccción consiste en la administración de inmunoglobulina intravenosa a dosis alta (IgGAD) al recién nacido, con lo que se consigue una rápida elevación de la cifra de plaquetas circulantes, obviándose en la mayoría de los casos la necesidad de recurrir a la práctica transfusional. Además del control de la cifra de plaquetas es imprescindible efectuar un seguimiento estricto mediante ecografía cerebral para descartar la presencia de una hemorragia intracraneal. La pauta más habitual ante la sospecha de una trombocitopenia aloinmune consiste en practicar un recuento plaquetario y ecografía cerebral tan pronto se sospeche la existencia del problema, y si la cifra de plaquetas es inferior a $50 \cdot 10^9$/l, se administra IgGAD a dosis de 800-1.000 mg/kg/día durante 3-4 días, acompañado o no de transfusiones de plaquetas.

Por otra parte, toda madre que haya tenido un recién nacido con trombocitopenia aloinmune debe ser monitorizada en sucesivos embarazos. Dado el riesgo de hemorragias intracraneales durante la vida fetal, todo feto debe ser controlado por ultrasonidos a partir de la semana 20 de gestación. Además del control ecográfico, todo feto potencialmente afecto debe ser tratado antes del nacimiento; en algunos centros esto se realiza mediante cordocentesis, que permite tanto el recuento plaquetario del feto como la administración de plaquetas o IgG en caso necesario; sin embargo, se ha visto que la administración profiláctica de IgGAD a la madre en los últimos meses del embarazo es igualmente efectiva y sin riesgos para el feto.

## Trombocitopenia neonatal autoinmune

La trombocitopenia autoinmune se presenta en recién nacidos cuyas madres se hallan afectas de un proceso autoinmune, generalmente una púrpura trombopénica idiopática (PTI), aunque también puede ser secundaria a un lupus eritematoso o a un hipertiroidismo, y es

debida al paso de un anticuerpo materno dirigido contra antígenos plaquetarios comunes a las plaquetas maternas y fetales. El estado evolutivo de la enfermedad materna, así como el número de plaquetas de la madre, no son indicativos de lo que ocurrirá en el niño, por lo que no es posible efectuar predicciones. La incidencia del proceso es baja, ya que sólo el 3,4 % de los niños nacidos de madres con púrpura trombopénica desarrollan la enfermedad. La gravedad del cuadro hemorrágico es mucho menor que en los procesos aloinmunes y no suele manifestarse hasta pasadas horas o días del nacimiento, generalmente en forma de púrpura petequial, siendo raras las hemorragias graves, especialmente las intracraneales.

Todo niño nacido de una madre con un proceso autoinmune debe ser controlado con recuentos plaquetarios seriados, y si la cifra de plaquetas desciende por debajo de $50 \cdot 10^9$/l, debe ser tratado. En la actualidad el tratamiento de elección consiste en la administración de IgGAD al recién nacido, sola o en combinación con corticosteroides, con lo que se obtiene un índice de respuestas similar al conseguido en el tratamiento de la PTI (80 %). Las dosis recomendadas son de 800 mg/kg/día durante 2 días, pudiéndose añadir transfusiones de plaquetas irradiadas en caso de sangrado activo.

## Déficit congénito de factores de coagulación

Actualmente es posible la determinación prenatal de la mayoría de los trastornos congénitos de la coagulación por falta de producción de factores plasmáticos, lo que facilitará el posterior manejo del recién nacido o sentará las bases para una posible interrupción del embarazo. Las técnicas más extendidas están dirigidas al diagnóstico de las formas graves de hemofilia A (factor VIII) y hemofilia B (factor IX), aunque también es posible la detección de déficits de los factores V, VII y von Willebrand.

Como ya hemos mencionado, la presentación clínica de un déficit grave de un factor de coagulación se manifiesta en forma de sangrados espontáneos en niños aparentemente sanos, siendo posible que la primera manifestación sea en forma de hemorragia intracraneal. Ésta tiene lugar entre el 2 % y 8 % de los niños afectos de hemofilia A y B graves; por ello, todo niño con hemorragia intracraneal debe ser investigado sobre el estado de su hemostasia. En muchas ocasiones el diagnóstico en el periodo neonatal se hace difícil, ya que los niveles fisiológicos de muchos de los factores de la coagulación son bajos en esta fase de la vida.

## Déficit de vitamina K

La falta de vitamina K reviste particular importancia en el periodo neonatal ya que los factores de coagulación vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X) presentan fisiológicamente niveles muy bajos a estas edades.

Desde el punto de vista clínico, el déficit de vitamina K puede manifestarse de tres formas diferentes, tanto en función de su expresividad clínica como del momento de la aparición de la sintomatología.

La forma más habitual, conocida con el nombre de enfermedad hemorragípara del recién nacido, suele manifestarse en recién nacidos a término, sanos y alimentados con lactancia materna. Los primeros síntomas aparecen entre el 2º y 5º días de vida en forma de hemorragias digestivas, sangrado cutáneo y en los lugares de punción, y en ocasiones con

hemorragias intracraneales. Este proceso es debido a la concatenación de varios factores como son el bajo transporte placentario de vitamina K, la baja concentración de vitamina K en la leche materna, la escasa ingesta de leche durante los primeros días de vida y la esterilidad del tubo digestivo del recién nacido.

Existe una segunda forma de presentación que se manifiesta durante las primeras 24 horas de vida, con hemorragias graves, frecuentemente a nivel intracraneal, en recién nacidos de madres que han tomado fármacos (warfarina, anticonvulsivantes, rifampicina, isoniacida) que interfieren con los depósitos de vitamina K del niño.

La tercera forma corresponde a la presentación tardía que aparece durante las primeras semanas de la vida en niños con lactancia materna exclusiva y que suelen ser portadores de algún trastorno que dificulta la absorción de la vitamina K: diarrea crónica, mucoviscidosis, déficit de α1-antitripsina, hepatitis.

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico del déficit de vitamina K incluyen varias etapas:

1. Pruebas de *screening* global de la coagulación.
2. Determinación de las formas decarboxiladas de los factores de coagulación vitamino K dependientes.
3. Dosificación de los niveles de vitamina K.

La frecuencia de aparición del déficit de vitamina K varía en función de la población estudiada y del régimen alimentario a que son sometidos los recién nacidos. Se calcula que, en ausencia de profilaxis, está presente en el 1,7 % de los recién nacidos, manifestándose clínicamente en 1 de cada 200. Esta alta incidencia plantea la necesidad de una profilaxis para erradicar el problema. Existen múltiples datos que apoyan la necesidad de establecer una profilaxis sistemática del déficit de vitamina K; en primer lugar, los ensayos controlados y aleatorios que ponen de manifiesto el beneficio obtenido tras la suplementación de vitamina K, con la consecuente reducción del número de recién nacidos con manifestaciones hemorrágicas; este mismo dato se confirma tras la comparación de la evolución de grupos tratados profilácticamente con grupos no tratados utilizados como control, aunque en estudios no aleatorios; en tercer lugar, las determinaciones de los niveles de vitamina K al nacer en amplios grupos de población evidencian unos valores bajos de la misma, y por último se ha comprobado el efecto beneficioso (clínico y biológico) de la administración de vitamina K a la madre. Las dosis de vitamina K recomendadas para su administración profiláctica consisten en una dosis única de 0,5-1 mg intramuscular o bien 2-4 mg por vía oral, ya que se ha confirmado que la administración oral es efectiva, más barata y menos traumática. Además de estas pautas generales, existen casos excepcionales que precisan un aporte suplementario de vitamina K: niños con trastornos que dificultan la absorción de la vitamina y madres sometidas a tratamiento anticonvulsivante durante el embarazo.

El tratamiento de los niños con déficit de vitamina K y sintomatología clínica consiste en la administración de vitamina K por vía intravenosa o subcutánea. 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, en los niños con sangrados francos, la administración simultánea de plasma o de concentrados de factor IX, aunque este último preparado se reservará para niños que presenten hemorragia intracraneal.

## Bibliografía


1. Andrew M. The hemostatic system in the infant. En: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Oski FA(eds.). Saunders Cº, Philadelphia, 1993; 115-153.
2. Burrows RF y Kelton JG. Trombocitopenia perinatal. Clinicas de Perinatología 1995; 733-754.
3. Bussel J, Kaplan C, McFarland J et al. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. Thromb & Haemost, 1991; 65:631-634.
4. Bussel JB. Management of infants of mothers with immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1988; 113:497-499.
5. Editorial. Management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. Lancet 1989; i:137-138.
6. Greer R. Deficiencia de vitamina K y hemorragia durante la lactancia. Clinicas de Perinatología 1995; 715-732.
7. Hull D. Vitamin K and childhood cancer. B M J 1992; 305:326-327.
8. Kries RV, Shearer MJ, Göbel U. Vitamin K in Infancy. Eur J Paediatr 1988; 147:106-112.
9. Stevens RF. Handbook of Haematological Investigations in Children. Wrigth. Butterworth Cº, Kent (England), 1989.


## NOTAS