



SIBEN

MANUAL PRÁCTICO PARA TOMA DE DECISIONES EN HEMATOLOGÍA NEONATAL



**Lourdes Lemus-Varela, Augusto Sola, Sergio G. Golombek,
integrantes del IV Consenso SIBEN
y la experta de opinión Martha Sola-Visner**

SIBEN



Lemus-Varela, María de Lourdes

Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal
/ María de Lourdes Lemus-Varela; Sergio G. Golombek; Augusto Sola.

1ª ed. - Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011.

152 p. :il.; 28x20 cm.

ISBN 978-987-25303-9-6

1. Neonatología. 2. Hematología. I. Golombek, Sergio G. II. Sola,
Augusto III. Título

CDD 618.92

© **MANUAL PARA LA TOMA DE DECISIONES EN HEMATOLOGÍA NEONATAL**
2.000 ejemplares

© 2011 Edimed-Ediciones Médicas SRL
Paraguay 2019 1º "B" (C1121ABD), C.A.B.A.
República Argentina
Telefax: (54-11) 4962-2416
e-mail: edimed@edimed.com.ar

Coordinación editorial:
Fernanda Gallego

Impresión:
CyS Offset, Octubre 2011

ISBN: 978-987-25303-9-6

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Todos los derechos reservados
All rights reserved

Impreso en Argentina
Printed in Argentina

MANUAL PRÁCTICO PARA TOMA DE DECISIONES EN HEMATOLOGÍA NEONATAL

CONSENSO SIBEN 2010: HEMATOLOGIA NEONATAL

INTRODUCCIÓN

Este Consenso SIBEN de Hematología Neonatal se realizó con la participación colaborativa de 35 neonatólogos de 12 países de la región Iberoamericana. (Listado de autores en la página VII).

Los investigadores principales y coordinadores de este Consenso fueron la Dra. Lourdes Lemus-Varela y el Dr. Sergio G. Golombek. La líder, experta de opinión, fue la Dra. Martha Sola-Visner.

El Grupo de Consenso SIBEN en Hematología Neonatal comenzó a trabajar por vía electrónica en marzo de 2010 y realizó una reunión de los integrantes en La Habana, Cuba, en noviembre de 2010, liderada y coordinada por la Dra. Lourdes Lemus-Varela.

Todos los autores de este manual ceden sus derechos a SIBEN para el apoyo a su misión y sus objetivos.

Todo el contenido ha sido coordinado, editado y corregido por los Dres. Lourdes Lemus-Varela, Sergio G. Golombek, Augusto Sola y Martha Sola-Visner. En abril de 2011 se envió el material para su impresión.

JUNTA DE SIBEN
PERÍODO NOVIEMBRE 2010-2013

Presidente: Fernando Cabañas

Presidente electo: Augusto Sola

Secretaria: Teresa del Moral

Vicepresidente: Gabriela Bauer

Tesorero: Diego Natta

INTEGRANTES DEL IV CONSENSO SIBEN: HEMATOLOGÍA NEONATAL

Hernando M. Baquero L.

Coordinador de Posgrado de Neonatología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Daniel Borbonet

Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina - C.H.P.R., Montevideo, Uruguay.

Ricardo Oscar Castellanos-Sánchez

Pediatra Neonatólogo, Hospital Jorge Voto Bernales, Corpancho Essalud, Lima, Perú.

Judith Dachesky

Neonatóloga - Pediatra. Médica de planta Clínica Pueyrredon, Clínica Colón, Mar del Plata, Argentina.

Carmen Rosa Dávila Aliaga*

Médica Pediatra Neonatóloga Miembro del staff de UCIN del Instituto Nacional Materno Perinatal. Docente de Facultad de Medicina de la Universidad Particular San Juan Bautista, Lima, Perú.

Teresa del Moral

División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Universidad de Miami, Miami, EE. UU.

Carlos Fajardo

Section of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá.

Diana Fariña

Neonatóloga Área de Terapia Intensiva, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Matías Fernández-Martín

Neonatólogo, Hospital San Martín de La Plata, La Plata, Argentina.

Clara Esperanza Galvis-Díaz*

Pediatra Neonatóloga. Jefa de Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Militar Central. Presidente Asociación Colombiana de Neonatología, Colombia.

Inés García-Fiorini

Neonatóloga, Mar del Plata, Argentina.

Gustavo Goldsmit*

Neonatólogo, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. Subdirector de la carrera de Médico Especialista en Neonatología Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Sergio G. Golombek

Profesor de Pediatría y Salud Pública. New York Medical College. Médico Neonatólogo del Centro Neonatal Regional – Hospital de Niños Maria Fareri, Westchester Medical Center, Valhalla, Nueva York. EE. UU.

José María Lacarruba

Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría, Unidad de Neonatología. Profesor asistente de Pediatría. Asunción, Paraguay.

Gabriel Lara-Flores

Profesor Titular de Neonatología Perinatal, UMAE Ginecobstetricia, Luis Castelazo Ayala IMSS, México D.F.

Mario Lee-López

Pediatra Neonatólogo, Coordinador de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Clínica Maison Sante del Sur. Secretario General Consejo SIBEN, Lima, Perú.

Lourdes Lemus-Varela

Pediatra-Neonatóloga, Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Asociada “A”, Adscrita a la UCIN del Hospital de Pediatría, UMAE, IMSS, Guadalajara Jalisco, México.

Ma. Victoria Lima-Rogel*

Jefe de Neonatología Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Profesor Pediatría y Neonatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Maestría en Ciencias en Biología Molecular, San Luis Potosí, México.

Miguel Roberto Majano-Carballo

Jefe del Departamento de Neonatología, Hospital Nacional Especializado de Maternidad “Dr. Raúl Arguello Escolan”. San Salvador, El Salvador.

Gonzalo Mariani*

Profesor asistente de Pediatría, Vicedirector de la especialidad en Neonatología, Subjefe del Servicio de Neonatología. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Ramón Mir Villamayor

Prof. Adjunto Cátedra de Pediatría Facultad de Ciencias Medicas Universidad Nacional de Asunción. Jefe de Sala Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Centro Materno Infantil-Hospital de Clínicas-FCM. UNA, Asunción, Paraguay.

Marcela Montaña

Médico Neonatólogo HMIGU Cochabamba, Bolivia. Pediatra-Neonatólogo Caja Petrolera de Salud. Docente Responsable de la Residencia de neonatología Hospital Materno Infantil German Urquidi. Cochabamba, Bolivia.

Mónica Morgues Nudman*

Pediatra Neonatóloga, Profesora de la Universidad de Chile, Santiago, Chile. Asesora Técnica del Ministerio de Salud, Chile.

Diego Natta

Médico Pediatra Neonatólogo, Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata, Argentina.

Freddy Neira

Pediatra Neonatólogo Coordinador UCIN Hospital Niño Jesús de Barranquilla, Colombia.

Ada Nydia Oviedo-Barrantes

Pediatra Neonatóloga. Servicio de Neonatología, Hospital San Juan de Dios. Coordinadora del Programa Nacional de Reanimación Neonatal. San José, Costa Rica.

Jorge Pleitez

Pediatra Neonatólogo - El Salvador.

Susana Rodríguez*

Neonatóloga Coordinadora de Investigación, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

José María Rodríguez-Perez*

Director Médico de PIT UCIN, São Paulo, Brasil. Consejero de SIBEN São Paulo, Brasil.

Augusto Sola

Pediatra Neonatólogo. Educador. Consultor de Investigación Neonatal, Masimo y grupo Neonatológico Children's Hospital Orange County (Irvine, California). Presidente electo, SIBEN.

Sandra Sposito

Clínica de la Mujer y Maternidad Santa Ana, Santa Marta, Colombia.

Maricel Uria

Pediatra Neonatóloga, Hospital Italiano de la Plata, Argentina. La Plata, Argentina.

Arturo Vargas-Origel

Profesor de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato León Guanajuato, México.

Guillermo Zambosco

Jefe de Neonatología, Hospital Italiano de La Plata. La Plata, Argentina.

(*Coordinadores de grupo)

SUPERVISIÓN Y COORDINACIÓN GENERAL

Lourdes Lemus-Varela

Pediatra Neonatóloga

Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas.

Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría,

Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS.

Guadalajara Jalisco, México.

Augusto Sola

Pediatra Neonatólogo

Educador, Consultor de investigación neonatal, Masimo y Grupo Neonatológico Children's Hospital
Orange County (Irvine, California).

Presidente electo, SIBEN.

Sergio G. Golombek

Profesor de Pediatría y Salud Pública – New York Medical College.

Médico Neonatólogo del Centro Neonatal Regional - Hospital de Niños Maria Fareri,

Westchester Medical Center, Valhalla, Nueva York, EE. UU.

LÍDER – EXPERTA DE OPINIÓN:

Martha Sola-Visner

Departamento de Pediatría y Neonatología, Universidad de Harvard, Boston, EE. UU.

Índice

CAPÍTULO I

Anemia neonatal.....	1
1. Fisiopatología de la anemia neonatal	1
2. Costo/beneficio y riesgos del tratamiento con eritropoyetina.....	5
3. Medidas preventivas de la anemia del prematuro: Vitamina C, vitamina E, hierro y ácido fólico.....	9
4. Diagnóstico y tratamiento de la anemia neonatal precoz.....	11
5. Hidrops inmunológico	15
6. Abordaje terapéutico de la anemia hemolítica.....	17
7. Anemia de origen genético	19

CAPÍTULO II

Valores normales de la serie roja en neonatos	21
1. Valores normales en el recién nacido de término (RNT)	21
2. Valores normales de hemoglobina y hematocrito en (RNPt).....	23
3. Valores normales de hemoglobina y hematocrito de acuerdo con la edad posnatal del RNT	25
4. Valores normales de hemoglobina y hematocrito de acuerdo con la edad posnatal del RNPt.....	27
5. Vida media y tamaño del eritrocito	29
6. Índices hematimétricos.....	31
7. Volumen sanguíneo en RNT y RNPt.....	33

CAPÍTULO III

Hemotransfusiones.....	35
1. Guía práctica para hemotransfusiones	35
2. Criterios para hemotransfusión.....	37
3. Oxigenación tisular	39

- 4. Transfusión de concentrado de glóbulos rojos 41
- 5. Indicaciones de inmunoglobulina humana..... 43

CAPÍTULO IV

- Policitemia/hiperviscosidad 45**
- 1. Abordaje diagnóstico de policitemia/hiperviscosidad..... 45
- 2. Abordaje terapéutico de policitemia/hiperviscosidad 47

CAPÍTULO V

- Neutropenia 49**

CAPÍTULO VI

- Neutrofilia 51**

CAPÍTULO VII

- Hemostasia neonatal 55**
- 1. Valores normales de tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPTA) y fibrinógeno, en recién nacidos de término y pretérmino 55
- 2. Fisiología de la coagulación neonatal 59
- 3. Síndrome hemorrágico del recién nacido 61
- 4. Coagulopatías neonatales, ruta diagnóstica 65

CAPÍTULO VIII

- Enfermedad tromboembólica neonatal 77**
- 1. Trombofilia primaria..... 79
- 2. Trombosis arterial y venosa 81
- 3. Heparina, agentes trombolíticos y cirugía 85
- 4. Tromboelastografía 91
- 5. Indicaciones para la administración del factor VII 93
- 6. Indicaciones para la administración de plasma fresco congelado y crioprecipitados..... 99

CAPÍTULO IX

Patología plaquetaria	101
1. Valores plaquetarios normales, número de plaquetas y volumen plaquetario medio.....	101
2. Trombocitopenia.....	103
3. Otras causas de trombocitopenia	109
4. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la trombocitopenia.....	113
5. Indicaciones y complicaciones de la transfusión de plaquetas	117

CAPÍTULO X

Resumen de puntos de importancia clínica para mejorar los cuidados de neonatos con trastornos hematológicos. Reflexiones finales y sugerencias para identificar conductas apropiadas, inapropiadas e incluso riesgosas en hematología neonatal	121
Temas y preguntas	122
ÍNDICE ANALÍTICO	133

ANEMIA NEONATAL



1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA NEONATAL

Clara Galvis, Mario Lee, Jorge Pleitez, Maricel Uria

La **anemia neonatal** de naturaleza multifactorial es común en los recién nacidos prematuros menores de 32-34 semanas de edad gestacional internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Es importante comprender y reconocer los procesos que contribuyen a la anemia en la vida posnatal temprana para elegir el tratamiento más apropiado, sin embargo, es probable que la prevención resulte más eficaz que cualquier tratamiento en diferentes escenarios clínicos. El **hierro** es esencial para el crecimiento y desarrollo, y su deficiencia durante la gestación y la infancia puede tener efectos de por vida. El hierro es necesario para el transporte de oxígeno, la respiración celular, la mielinización, la producción de neurotransmisores y la proliferación celular. Su deficiencia puede reducir el crecimiento del hipocampo y alterar el metabolismo oxidativo, las concentraciones de neurotransmisores y de ácidos grasos, y los perfiles de la mielinización cerebral. Existen informes en la literatura acerca del efecto del hierro sobre el desarrollo cognitivo^{2,3}.

■ 1. INADECUADA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

La **eritropoyetina (EPO)** es considerada el principal factor de crecimiento hematopoyético, sin desconocer el papel de los granulocitos, macrófagos y factor estimulante de colonias; no atraviesa la barrera placentaria o la atraviesa muy poco y su producción aumenta significativamente después de las 30 semanas. Cabe recordar que el hígado es el principal productor de eritropoyetina en el feto, seguido del riñón en el neonato a término^{4,5}. La EPO producida en monocitos y macrófagos del hígado tiene menos receptores que la producida por el riñón⁶. La EPO es una glicoproteína producida por las células intersticiales peritubulares renales, responsables de la maduración y proliferación de la línea de células eritroides del humano. Las cifras bajas de EPO

participan en la aparición de la **anemia de la prematuridad** y es por ello que ésta ha sido empleada en la prevención y el tratamiento de la anemia del prematuro. Esto se debe a que provee un efecto eritropoyético fundamental para suplir la carencia que se observa en estos pacientes y además modera la evolución de la anemia neonatal y por lo tanto reduce en gran medida el número de transfusiones⁷.

El estímulo principal para la liberación de esta hormona glicoprotéica es la hipoxia tisular. Las células del intersticio peritubular renal reciben la información para la síntesis y su posterior liberación al plasma, y así alcanzarán la medula ósea, donde actuarán sobre las células progenitoras eritropoyéticas estimulando su proliferación y diferenciación. Si bien el mecanismo a través del cual se recibe la información del nivel de oxígeno tisular aún no se conoce por completo, se sugiere la existencia de un sensor llamado **grupo hem proteína** con un núcleo central de cobalto que al pasar de la forma oxi a deoxi induce la producción de ARN mensajero de la eritropoyetina⁷.

En el desarrollo de las células hematopoyéticas suceden por lo menos 12 replicaciones desde la célula primordial más primitiva hasta el **reticulocito**. La **eritropoyesis** se desarrolla desde las semanas 4 y 5 de gestación en el hígado y disminuye hacia las 18 a 21 semanas de gestación y la medula ósea se transforma en el principal sitio eritropoyético. No obstante, la producción hepática continúa hasta el término de la gestación⁸.

A partir del nacimiento y a causa del brusco aumento en la tensión de oxígeno se produce inhibición en la secreción de eritropoyetina, lo que tiene como consecuencia la caída dramática de la síntesis de hemoglobina que alcanza en el segundo día de vida el 50% y el décimo día menos del 10% de los valores intrauterinos. Los niveles de **hemoglobina (Hb)** son en promedio 9,4 g/dL (rango 8 a 11,4 g/dL) en recién nacidos (RN) de 1.500 a 2.000 g

y de 8,8 g/dL (rango 7,1 a 11,5 g/dL) en RN de 1.000 a 1.500 gramos⁹. Las concentraciones séricas de eritropoyetina son bajas en los recién nacidos prematuros¹⁰ y no hay correlación entre el descenso de hemoglobina circulante y el aumento de la producción de eritropoyetina, que es más evidente cuanto más pretérmino es el neonato¹¹. Se debe comentar también que los valores mencionados varían según la edad gestacional y el

género. Alrededor de las 32-33 semanas, los RN de sexo masculino tienen una Hb igual a los recién nacidos de término (\pm 16-18 g/dL), pero las RN de sexo femenino tardan más. Su concentración se puede estimar según: $Hb = \text{Edad gestacional en "meses lunares"} + 7$ (Ej., 28 semanas son 7 meses lunares, o sea Hb promedio = 14 g/dL). La Tabla 1 muestra distintos valores según edad gestacional y posnatal.

TABLA 1. Valores de hemoglobina, hematocrito (HTO), volumen corpuscular medio (vcm) y reticulocitos según edad gestacional y posnatal

EDAD	VALORES NORMALES			
	HB (G/DL)	HTO (%)	VCM (U3)	RETICULOCITOS
EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS				
18-20	11,5+/-0,8	36+/-3	134+/-8,8	NA
21-22	12,3+/-0,9	39+/-3	130+/-2	NA
23-25	12,4+/-0,8	39+/-2	126+/-6,2	NA
26-27	19,0+/-2,5	62+/-8	132+/-14,4	9,6+/-3,2
28-29	19,3+/-1,8	60+/-7	131+/-13,5	7,5+/-2,5
30-31	19,1+/-2,2	60+/-8	127+/-12,7	5,8+/-2,0
32-33	18,5+/-2,0	60+/-8	123+/-15,7	5,0+/-1,9
34-35	19,6+/-2,1	61+/-7	122+/-10,0	3,9+/-1,6
36-37	19,2+/-1,7	64+/-7	121+/-12,5	4,2+/-1,8
38-40	19,3+/-2,2	61+/-7	119+/-9,4	3,2+/-1,4
EDAD POSNATAL EN DÍAS				
1	19+/-2,2	61+/-7	119+/-9,4	3,2+/-1,4
2	19,0+/-1,9	60+/-6	115+/-7,0	3,2+/-1,3
3	18,7+/-3,4	62+/-9	116+/-5,3	2,8+/-1,7
4	18,6+/-2,1	57+/-8	114+/-7,5	1,8+/-1,1
5	17,6+/-1,1	57+/-7	114+/-8,9	1,2+/-0,2
6	17,4+/-2,2	54+/-7	113+/-10,0	0,6+/-0,2
7	17,9+/-2,5	56+/-9	118+/-11,2	0,5+/-0,4
EDAD POSNATAL EN SEMANAS				
1-2	17,3+/-2,3	54+/-8	112+/-19,0	0,5+/-0,3
2-3	15,6+/-2,6	46+/-7	111+/-8,2	0,8+/-0,6
3-4	14,2+/-2,1	43+/-6	105+/-7,5	0,6+/-0,3
4-5	12,7+/-1,6	36+/-5	105+/-12	1,2+/-0,7
5-6	11,9+/-1,5	36+/-6	102+/-10,2	1,0+/-0,7
6-7	12,0+/-1,5	36+/-5	105+/-12	1,2+/-0,7
7-8	11,1+/-1,1	33+/-4	100+/-13	1,5+/-0,7

TABLA 1 Valores de hemoglobina, hematocrito (hto), volumen corpuscular medio (vcm) y reticulocitos según edad gestacional y posnatal (Cont.)

EDAD	VALORES NORMALES			
	HB (G/DL)	HTO (%)	VCM (U3)	RETICULOCITOS
EDAD POSNATAL EN SEMANAS				
8-9	10,7+/-0,9	31+/-3	93+/-12	1,9+/-1,0
9-10	11,2+/-0,9	32+/-3	91+/-9,3	1,2+/-0,6
10-11	11,4+/-0,9	34+/-2	91+/-7,7	1,2+/-0,7
11-12	11,3+/-0,9	33+/-3	88+/-7,9	0,7+/-0,3

Adaptado de Bizarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA: Diagnóstico y manejo de anemia en el neonato. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 2004;51 (ref #6).

■ 2. VIDA MEDIA CORTA O HEMÓLISIS

En comparación con el adulto, el RNT tiene una vida media del eritrocito que está reducida en un 20-25%, en el recién nacido de pretérmino hasta en un 50% (35-50 días), posiblemente secundaria a menor actividad enzimática, menor nivel de carnitina y ATP intracelular, mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica y por fragmentación de la membrana¹².

■ 3. PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Transfusión feto-materna, feto-placentaria o gemelo-gemelo, extracciones repetidas de sangre para muestras de laboratorio y hemorragias internas. La repercusión de las pérdidas sanguíneas es mayor en los recién nacidos pretérminos con peso menor de 1.000 g, quienes tienen una masa de glóbulos rojos de 27 mL^{13,14}. En los RNpt con una volemia total calculada en 100 mL, se estima que extraer 1 mL (1%) de muestra sanguínea, equivale a extraer 50 mL en un adulto.

Podemos caracterizar la anemia neonatal de acuerdo con el tiempo de aparición en:

- ✓ La **anemia precoz** evidenciada en las 2 primeras semanas de vida y el principal mecanismo involucrado es el volumen de sangre extraído para estudios de laboratorio. Un contribuyente importante a

la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos es la pérdida por flebotomías sostenidas poco después del nacimiento, cuando la enfermedad cardiorrespiratoria neonatal es más severa^{15,16}. Todos los esfuerzos posibles se deben implementar para evitar esta anemia.

- ✓ La **anemia tardía** o anemia del prematuro propiamente dicha, que es aquella que aparece entre las 3 y 12 semanas de vida posnatal, se trata de anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica. Se caracteriza por la progresiva disminución de la concentración de Hb y disminución del recuento reticulocitario (marcado por la insuficiente producción de eritropoyetina) y aumento de la ferritina¹⁷. En esta fase luego hay un período de recuperación con reanudación de eritropoyesis en la médula ósea, secundario a los niveles bajos de Hb. Éste se caracteriza por un aumento de la eritropoyetina y reticulocitos. Muchas veces, la concentración de Hb no aumenta debido al rápido crecimiento del neonato, con el consiguiente aumento de la volemia total (proceso denominado hace muchos años por Oski como “*la hemorragia dentro de la propia circulación*”). Entre el segundo y tercer mes de vida¹⁸ puede comenzar el aumento de la hemoglobina y la disminución de la ferritina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Widness J. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *NeoReviews* 2008; 9 (11):e520.
2. Cheng C, Juul S. Iron Balance in the Neonate. *NeoReviews* 2011; 12(3): e148-e158.
3. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU. Length of stay: a cohort study. *Crit. Care*. 2006; 10:R140.
4. Strauss RG. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of neonatal anemia. *Transfusion* 1995 Jan.; 35(1): 68-73.
5. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity-where do we stand? *J. Perinat. Med.* 2005; 33 (4):277-286.
6. Bizarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Diagnóstico y manejo de anemia en el neonato. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 2004 Aug.; 51(4):1087-107.
7. Salsbury DC. Anaemia of prematurity. *Neonatal Netw.* 2001; 20:13-20.

8. Ohls RK. Developmental erythropoiesis. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia, Pa. WB SaundersCo: 1762-1786.
 9. Von Kohorn I. Anemia in the preterm infant versus erythrocyte transfusion. Its not that simple. *Clin. Perinatol.* 2009; 36:111-123.
 10. Schwarz KB. Efectos de la transfusión en anemia de la prematuridad. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22:551-559.
 11. López Negrín M, Álvarez T. Anemia muy precoz del prematuro con peso ≤ 1.500 g: prevalencia y factores asociados. *Rev. Cubana Pediatr.* 2010 Abr-Jun;82(2) Ciudad de la Habana.
 12. Camila M, Chaparro P. Pinzamiento tardío del cordón umbilical: Una revisión de la evidencia. *Rev. Med. Argentina.* 2007; 41(4):55-9.
 13. Nader B, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin. Perinatol.* 2009 Feb; 33(1):29-34.
 14. Straus RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. *Clin. Perinatol.* 2005; 22: 641-55.
 15. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de estudios fetoneonatales (CEFEN): Anemia del prematuro. Recomendaciones para el tratamiento. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2000; 94(4):247.
 16. Martínez J. Anemia del prematuro. Estrategias terapéuticas. *Rev. Med. Argentina.* 2007; 10(1):45-9.
 17. Echevarrea G, Fustiñana G, García H, García S. Anemias del recién nacido prematuro. Recomendaciones para su tratamiento. *Rev. Med. Argentina.* 2008; 47(14):51-3.
 18. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum. Dev.* 2008; 84 (8):525-532.
-

2. COSTO/BENEFICIO Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

Desde 1990, más de 50 estudios clínicos han sido publicados en relación con el uso de la **eritropoyetina recombinante humana** (rh-EPO) en recién nacidos de pretérmino, con el objetivo de disminuir el número de transfusiones sanguíneas y el volumen de transfusiones, evaluar la elevación de los reticulocitos y la elevación del hematocrito¹⁻³. En los distintos estudios existen diferencias en el tiempo de inicio de la terapia, temprana o tardía, el número de dosis⁴, las dosis utilizadas, la duración de la terapia, los intervalos y la vía de administración⁵⁻⁷.

■ COSTO/BENEFICIO

A. COSTO

Eritropoyetina B de origen ADN recombinante humana 50.000 UI (polvo liofilizado) para administración intravenosa o subcutánea, frasco vial con ampolla de 10 mL (\$483,88) (Roche).

Muchos estudios han mostrado que el costo-efectividad es muy alto, pero muchos centros han utilizado alícuotas de la misma ampolla, con lo cual se disminuye el costo⁸. En los prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional o con peso <1.000 g, un régimen posible de **EPO** es la administración de 250 UI/kg/dosis, 3 veces a la semana de 4 a 6 semanas. Se han ensayado múltiples ciclos, sin que ninguno se muestre superior a los demás⁹⁻¹¹.

B. BENEFICIO

En los RNpt, el hematocrito desciende después del nacimiento debido a factores fisiológicos y a la pérdida de sangre. Los bajos niveles de EPO en los neonatos prematuros justifican su administración para prevenir o tratar la anemia¹², particularmente en los neonatos prematuros debido a su respuesta deficiente a la anemia y a la cantidad de sangre que debe extraerse para la realización de pruebas¹³. Los niveles de plasma bajos de EPO en neonatos prematuros proporcionan un fundamento para su uso, con el fin de prevenir y tratar la anemia e igualmente reducir el número de transfusiones en los menores de 32 semanas de edad gestacional¹⁴.

La administración **temprana** de EPO (<8 días) reduce el uso de una o más transfusiones de eritrocitos, el volumen de eritrocitos transfundidos, y el número de

donantes y transfusiones a los que está expuesto el neonato¹⁵. Estas reducciones pequeñas tienen importancia clínica limitada^{16,17}.

La administración **tardía** de EPO (>8 días) reduce el uso de una o más transfusiones de eritrocitos, el número de transfusiones de eritrocitos por recién nacido y el volumen total de eritrocitos transfundidos por recién nacido. La importancia clínica de los resultados para las dos últimas medidas de resultado es marginal (<1 transfusión por neonato y 7 mL/kg de eritrocitos transfundidos)¹⁸.

Actualmente, faltan pruebas que demuestren que la **EPO** temprana Vs. tardía brinda algún beneficio significativo con respecto a cualquier exposición sanguínea a donantes. Varios metaanálisis han dado fuerza a la teoría de que la rh-EPO impide la transfusión tardía en los recién nacidos prematuros; a pesar de la magnitud del efecto, la muestra se considero pequeña¹⁹. Un solo metaanálisis mostró reducción en transfusión de glóbulos rojos en recién nacidos con bajo peso al nacer, con la administración de rh-EPO en forma tardía²⁰.

Para obtener este resultado se enrolaron 19 estudios que incluían 912 neonatos. El número necesario a tratar para el beneficio fue de 5. La reducción media ponderada en el número de transfusiones fue de 0,78, y el total ponderado de reducción media del volumen de glóbulos rojos fue de 7 mL. El análisis post hoc de los estudios de mayor calidad mostró un efecto menor que el observado en el análisis primario^{21,22}. De todas maneras, se ha demostrado que con claros protocolos que disminuyen la extracción innecesaria de sangre y el uso innecesario de transfusiones la EPO puede no dar resultados tan beneficiosos como para ser utilizada de rutina en todos los RN prematuros. Muchos centros del mundo NO la utilizan así.

C. RIESGO

En los últimos años se han publicado varios estudios acerca de los efectos beneficiosos de la EPO en la prevención de la anemia de la prematuridad, pero en pocos se habla de los posibles efectos secundarios de este tratamiento. Algunos informan disminución del conteo absoluto de neutrófilos (neutropenia), incremento en el número de plaquetas y pobre ganancia de peso. Existen

dudas razonables sobre los posibles efectos adversos de la administración de **rh-EPO**. La administración precoz y con dosis repetidas en las primeras semanas de vida puede conllevar a incremento en la frecuencia de la **Retinopatía del prematuro (ROP)** \geq grado 3²³⁻²⁵. Sin embargo, esto todavía es debatible y algunos estudios sugieren lo contrario. La EPO no sólo tiene propiedades hematopoyéticas, sino que también es un importante factor estimulador de la angiogénesis, sobre todo a nivel cerebral y retiniano. Por lo tanto, se debe administrar sólo a aquellos recién nacidos prematuros que realmente se beneficien de ella.

La vía más frecuente de administración es subcutánea, cuando los pacientes ya no tienen vías canalizadas por otros motivos. Esto conlleva 3 inyecciones semanales a un prematuro, con las posibles consecuencias a largo plazo que pudieran producir los estímulos dolorosos sobre el cerebro en desarrollo.

El momento de iniciar el tratamiento es controvertido. Se sugiere que iniciarlo antes de los 8 días de vida posnatal se relaciona con incremento de la ROP, por lo que parece prudente esperar por lo menos hasta los 10-15 días de vida.

“Los integrantes del consenso en relación con la rh-EPO como prevención de la anemia del RNPT consideran que los riesgos superan a los beneficios, con lo cual no recomiendan su administración”. Para ello se deben tener protocolos para disminuir las extracciones de sangre y las transfusiones innecesarias, y la decisión puede ser tomada a nivel de cada unidad, según datos conocidos, para no exponer innecesariamente a muchos RN a un tratamiento generalizado²⁶. Estudios recientes sugieren que la rh-EPO también puede tener efectos neuroprotectores en infantes prematuros y en infantes a término con encefalopatía hipóxica-isquémica, pero estudios adicionales son necesarios antes de recomendar el uso generalizado de la rh-EPO con este fin.

BIBLIOGRAFÍA

- Obladen M, Maier R, Segerer H, Grauel EL, Holland BM, Stewart G et al. Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemias of prematurity. European Randomized Multicenter Trial. *Contributions to Nephrology* 1991; 88:314-26.
- Amin AA, Alzahrani DM. Efficacy of erythropoietin in premature infants. *Saudi Medical Journal* 2002; 23:287-90.
- Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin. Perinatol.* 2000 Sep.; 27:681-96.
- Brown MS, Keith III JF. Comparison between two and five doses a week of recombinant erythropoietin for anemia of prematurity: a randomized trial. *Pediatrics* 1999; 104:210-15.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1173-1178.
- Chang L, Liu W, Liao C, Zhao X. Preventive effects of different dosages of recombinant human erythropoietin on anemia of premature infants. *Journal of Tongji Medical University* 1998; 18:239-42.
- Lauterbach R, Kachlik P, Pawlik D, Bajorek I. Evaluation of treatment results for anemia of prematurity treated with various doses of human recombinant erythropoietin. *Pediatrics Polska* 1995; 70:739-44.
- Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, Strauss RG, Mutnick AH. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995; 35: 936-943.
- Stockman JA III, Garcia JF, Oski FA. The anemia of prematurity: factors governing the erythropoietin response. *N. Engl. J. Med.* 1977 Mar. 24; 296(12):647-650.
- Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, Speer CP, Fellman V, Grauel EL, Groneck P, Wagner M, Moriette G, Salle BL, Verellen G, Scigalla P. High- versus low dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1998 May.; 132: 866-870.
- Avent M, Cory BJ, Galpin J, Ballot DE, Cooper PA, Sherman G, Davies VA. A comparison of high versus low dose recombinant human erythropoietin versus blood transfusion in the management of anaemia of prematurity in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics* 2002; 48:227-33.
- Hayès S, Guy B, Boulard MS, Bourgeois J, Blondet C, Putet G. Transfusion malgré érythropoïétine recombinante: échec ou limite du traitement? Étude d'une cohorte annuelle de poids de naissance inférieur à 1.500 g. *Arch. Pédiatr.* 2001; 8:355-60.
- Yeo CL, Choo S, Ho LY. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion needs in preterm infants. *J. Paediatr. Child Health* 2001; 37: 352-358.
- Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J. Pediatrics* 1997; 131:661-5.
- Salvado A, Ramolfo P, Escobar M, Nunez A, Aguayo I, Standen J et al. Early erythropoietin use for the prevention of anemia in premature infants (Uso precoz de la eritropoyetina en la prevención de la anemia del prematuro). *Revista Médica de Chile* 2000; 128:1313-7.
- Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina temprana versus tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2).
- Kotto-Kome A, García M, Calhoun D, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on “early” and “late” erythrocyte transfusions: a meta-analysis. *J. Perinatol* 2004 Jan.; 24(1):24-9.
- Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.

19. García M, Hutson A, Christensen R. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *J. Perinatol.* 2002;22(2):108-11.
 20. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Larguía M, Digregorio J, Vecchiarelli C, Valverde R, García C, Subotovsky P, Solana C, Gorenstein A. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000 May; 105:1066.
 21. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin Versus Erythrocyte Transfusion It's not that Simple. *Clin. Perinatol.* 2009; 36:111-123.
 22. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, Stark AR, Shankaran S, Donovan EF, Close NC, Das A. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1.250 grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001 Oct; 108(4):934-942.
 23. Liu A, Fayard E, Dunbar J, Chan A, Niemeyer M. High-dose recombinant human erythropoietin may increase the incidence and severity of ROP in premature infants. *Pediatric Academic Societies' 2006 Annual Meeting.* <http://www.abstracts2view.com/pas/>. 2006.
 24. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Murakami T, Kobayashi T, Masuda S, Nagao M, Yoshimura N, Takagi. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005 Aug.; 353(8):782-92.
 25. Musante G, Gederlini A, Prudent L. Treatment with erythropoietin and incidence of retinopathy of prematurity in ELBW infants. *Pediatric Academic Societies' 2006 Annual Meeting.* <http://www.abstracts2view.com/pas/>. 2006.
 26. Sola A. Cuidados Neonatales: Descubriendo las necesidades de un recién nacido enfermo. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina. 2011.
-

3. MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA ANEMIA DEL PREMATURO: VITAMINA C, VITAMINA E, HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO

En Latinoamérica, el estado de ferropenia crónica sin anemia manifiesta afecta al 52-55% de la población. Las reservas de hierro presentes al nacimiento, que dependen directamente de la duración del período gestacional y del peso del RN, y el transporte placentario insignificante hasta el tercer trimestre del embarazo (1,2 mg/kg/día), son factores determinantes en la presencia de anemia.

1. El uso de la vitamina B12 no modifica la evolución de la anemia del prematuro¹⁻⁴.
2. La administración de la vitamina E (acuosa, de cualquier fuente, hoy incluida en muchas fórmulas lácteas) aumenta significativamente la hemoglobina en unos 0,4 g/dL⁵. La administración de vitamina E reduce el número de reticulocitos en los neonatos prematuros pero no modifica la indicación de transfusión sanguínea. La vitamina E y el hierro suplementario en los neonatos prematuros incrementan el valor de la hemoglobina (promedio 0,57 g/dL)⁶⁻⁹.
3. El hierro suplementario por vía oral¹⁰ y la leche fortificada con hierro en los recién nacidos de término y pretérmino logró una prevención de la anemia de prematuridad (en las fórmulas estándares el contenido de hierro es de 10-12 mg/L)¹¹⁻¹³ y disminuyó el índice de transfusiones sanguíneas en los recién nacidos¹⁴⁻¹⁶.
4. El uso de ácido fólico y folatos no previene la aparición de anemia del prematuro¹⁷.
5. No existen estudios grandes y bien diseñados que justifiquen el uso de ácido fólico para prevenir la anemia de prematuridad^{18,19}. (Sí se debe usar en casos de hemólisis importante, como incompatibilidad Rh u otras).
6. La Academia Americana de Pediatría menciona que²⁰: A) El déficit de hierro corporal total en los RNPT aumenta con la disminución de la edad gestacional. B) Esto se agrava por el crecimiento posnatal rápido y por flebotomías frecuentes. C) Por otro lado, los recién nacidos prematuros enfermos que reciben múltiples transfusiones corren el riesgo de sobrecarga de hierro. D) El uso de rh-EPO agota los depósitos de hierro en ausencia de hierro adicional suplementario.
 - a. Las recomendaciones de lactancia materna exclusiva durante 6 meses no tienen en cuenta lactantes que nacen con las reservas de hierro por debajo de lo habitual (bajo peso al nacer, prematuros extremos, hijos de madres con diabetes y otros), una condición que también se ha relacionado con menores concentraciones de ferritina sérica a los 9 meses de edad²¹⁻²³.
 - b. Los recién nacidos sanos tienen suficiente hierro, por lo menos durante los primeros 4 meses de vida posnatal. Posteriormente, dado que la leche humana contiene muy poco hierro, la lactancia exclusiva es un riesgo cada vez mayor de deficiencia de hierro después de 4 meses de edad cumplidos. Por lo tanto, ANTES de los 4 meses de edad, los lactantes de término amamantados deben complementarse con 1 mg/kg por día de hierro elemental por vía oral. En los RNT sanos comenzar cuanto antes, aun desde el alta hospitalaria, con 1 mg/kg/día (de cualquier fuente) es de suma utilidad y no tiene riesgos serios potenciales.
 - c. Todos los recién nacidos prematuros deberían tener una ingesta de hierro elemental de al menos 2 mg/kg por día hasta los 12 meses de edad, que es la cantidad de hierro que aportan las fórmulas fortificadas con hierro. Algunos prematuros extremos pueden requerir 4-6 mg/kg/día a partir de las 4-6 semanas (no antes, para evitar los riesgos oxidantes del hierro). Poco hierro es muy malo para el cerebro en desarrollo, pero el exceso es muy nocivo. Los lactantes prematuros alimentados con leche materna deben recibir un suplemento de hierro de 2 mg/kg/día a partir del primer mes de edad, y esto debe continuar hasta que el lactante es destetado a fórmula fortificada con hierro o cuando comienza a comer complementarias con alimentos que aporten 2 mg/kg de hierro²¹⁻²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Couto FD, Moreira LM, Dos Santos DB, Reis MG, Gonçalves MS. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in neonates from Brazil. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007 Mar.; 61(3):382-6. Epub. 2006 Sep 20.
2. La vitamina B12 no cambia la evolución de la anemia de la prematuridad. *Rev. Chil. de Pediatría* 2001, 72: 1:34-39.
3. Haiden N, Schwindt J, Cardona F, Berger A, Klebermass K, Wald M, Kohlhauser-Vollmuth C, Jilma B, Pollak A. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Nov.; 118(5):2004-13.
4. Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994 Dec.; 60(6):930-935.
5. Uso de de Vitamina E en prematuros. Revisión Cochrane Plus, 2008, No.2
6. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3):CD003665.
7. Pathak A, Roth P, Piscitelli J, Johnson L. Effects of vitamin E supplementation during erythropoietin treatment of the anaemia of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2003 Jul.;88:F324-F328.
8. Phelps S. The role of vitamin E therapy in high-risk neonates. *Clin. Perinatol.* 1988 Dec.; 15(4):955-63.
9. Arnon S, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Shiff Y, Bental Y, Dolfin T, Litmanovitz I. Vitamin E levels and iron supplementation in preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2009 May.; 26(5):387-92. Epub. 2009 Mar 4.
10. Sankar MJ, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Early iron supplementation in very low birth weight infants-a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2009; 98 (6):953-8.
11. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug.; 13(4):239-47. Epub. 2008 Apr. 14.
12. Agostoni C, Domellof M. Infant formulae: from ESPGAN recommendations towards ESPGHAN-coordinated global standards. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41(5): 580-583.
13. Singhal A, Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, Stephenson T, Lucas A. Clinical safety of iron-fortified formulas. *Pediatrics.* 2000 Mar.;105(3):E38. Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/3/e38.
14. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera R, Hornell O, Lönnerdal B. Iron supplementation effects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J. Nutr.* 2002; 132(11):3249-3255.
15. Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. *Clin. Perinatol.* 2002; 29:283-294.
16. Miller SM, McPherson RJ, Juul SE. Iron sulfate supplementation decreases zinc protoporphyrin to heme ratio in premature infants. *J. Pediatr.* 2006; 148:44-48.
17. Patak A, Godwin HA. Vitamin B 12 and folic acid values in premature infants. *Pediatrics.* 1972 Oct; 50(4):584-9.
18. Hoffbrand AV. Folate deficiency in premature infants. *Arch. Dis. Child.* 1970 Aug.; 45(242):441-4.
19. Beca JP, Saieh C. Folic acid supplement. Prevention of anemia in premature infants?. *Rev. Chil. Pediatr.* 1975 Jul.-Aug.; 46(4):347-50.
20. Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010 Nov.;126(5):1040-50. Epub. 2010 Oct 5.
21. Georgieff MK, Wewerke SW, Nelson CA, deRegnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J. Pediatr.* 2002; 141(3):405- 409.
22. Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Ortega-Gallegos H, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J. Nutr.* 2006; 136(2):452-458.
23. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the premature infant. In: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2008:79-112.
24. Sola A. Cuidados Neonatales: Descubriendo las necesidades de un recién nacido enfermo. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina. 2011.

4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA NEONATAL PRECOZ

Gustavo Goldsmit, Ricardo Oscar Castellanos-Sánchez, José Lacarruba, Sandra Sposito

La **anemia neonatal temprana** se define como la concentración de hemoglobina y hematocrito por debajo de más de 2 desviaciones estándares (DS) de la media para

la edad gestacional (EG). Algunos factores como el tiempo de la ligadura del cordón y el momento de la extracción de la muestra pueden afectar los valores de laboratorio¹:

TABLA 2. Valores normales de hematocrito, hemoglobina, reticulocitos y volumen corpuscular medio por edad gestacional y género

EDAD GESTACIONAL (GÉNERO)	HEMATOCRITO (%)	HEMOGLOBINA (GR/L)	RETICULOCITOS (%)	VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO
24-25 SEMANAS	30-46	10±1	6±2	135±4
26-28 SEMANAS	40-50	14,5±1	8±3	131±13
29-31 MASCULINO	45-58	18±2	6,5±2,5	127±12
29-31 FEMENINO	40-50	15±2	6,5±2,5	127±12
31-33 MASCULINO	45-62	19±2	5±2	124±14
31-33 FEMENINO	43-54	15,5±2	5±2	124±14
34-36 MASCULINO	45-61	19±2	4±1,6	122±10
34-36 FEMENINO	44-56	16±2	4±1,6	122±10
TÉRMINO	45-64	19±2	3±1,5	119±9

Modificado de: Brown M, Phibbs R, Sola A. Anemia y transfusiones de glóbulos rojos en el recién nacido en: "Cuidados Neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo". A Sola, Tomo 1 (4) pág. 588-98 Edimed, Argentina, 2011. (ref #1).

La etiología de la anemia temprana se subdivide en:

1. Pérdida sanguínea aguda.
2. Aumento en la destrucción de eritrocitos.
3. Disminución de la producción de eritrocitos².

■ ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE

Las variaciones en el volumen de sangre al nacer se atribuyen en un alto porcentaje a trasfusión placentaria; sin embargo, al tercer día de vida posnatal, el volumen sanguíneo del recién nacido se estabiliza en 85-90 mL/kg.

La pérdida de sangre representa el 10% de los casos de anemia temprana neonatal. La mayoría de los RN nacen asintomáticos, pero cuando el volumen perdido alcanza el 20% del volumen total, los signos de choque hipovolémico se hacen evidentes.

a. Antes del nacimiento: trasfusión fetomaterna, fetoplacentaria, trasfusión feto-feto².

La **hemorragia feto materna** ocurre en el 50% de los embarazos, pero en cantidad insignificante. Sin embargo, la pérdida significativa (>30 mL) complica 1/400 embarazos y es frecuente en el tercer trimestre.

La transfusión intergemelar ocurre en el 33% de las gestaciones monocigotas monocoriales. Existen anastomosis venoarteriales que actúan como "shunts" y permiten la transferencia de sangre. El feto donante está anémico y en fallo cardíaco congestivo, mientras que el receptor se presenta policitémico. Con el advenimiento de terapias de tratamiento intrauterino la mortalidad disminuyó del 66% al 15% en la actualidad².

b. Posterior al nacimiento.

Anormalidades del cordón umbilical, placenta y procedimientos obstétricos.

El estrés y trauma asociados al período intraparto pueden conducir a ruptura del cordón umbilical o de la placenta. El 33% de los partos que finalizan abruptamente pueden conducir a ruptura de cordón, más aún si existen malformaciones del cordón como hematomas y aneurismas.

La principal causa de pérdida de sangre por el cordón umbilical se relaciona con la inserción vementosa del cordón, es decir, que los vasos se insertan en la placenta y se presentan sin la protección del cordón umbilical. Se presenta en el 1-2% de los embarazos y se asocia con mortalidad elevada de hasta 80%²⁻⁴.

Las anomalías de la placenta también pueden complicar el trabajo de parto. Las más comunes son la placenta previa y el *abruptio placentae* (o desprendimiento de placenta).

Algunos procedimientos obstétricos también aumentan el riesgo de sangrado con pérdida de sangre del RN, por ejemplo, la incisión de placenta anterior durante la cesárea, así como también la amniocentesis y la punción percutánea del cordón umbilical²⁻⁴.

■ HEMORRAGIA INTERNA

Muchos factores la pueden producir, como malformaciones vasculares, traumatismos y trastornos hemorrápicos. Los sitios más frecuentes de sangrado son el cerebro, el pulmón, el hígado, las suprarrenales y la región cefálica (cefalohematomas y hemorragia subgaleal). Los cefalohematomas se limitan al espacio subperiosteal y se autolimitan, mientras que la hemorragia subgaleal puede extenderse rápidamente y producir choque hipovolémico y muerte, por lo que un aumento de la circunferencia craneana, cambios del sensorio y signos de hipovolemia deben hacer sospechar hemorragia subgaleal.

En los recién nacidos prematuros la hemorragia intraventricular aguda también se acompaña de anemia temprana, trastornos del sensorio y aumento del perímetro cefálico, y puede producir la muerte. La hemorragia de bazo, hígado y suprarrenales es menos frecuente, pero puede asociarse a trauma obstétrico.

Ante la presencia de anemia temprana sin causa aparente debe descartarse sangrado cerebral o subgaleal mediante tomografía de cráneo, o en presencia de distensión abdominal sospechar hemorragia de víscera maciza y solicitar ultrasonografía o tomografía abdominal^{2,3} (Figura 1).

En el examen físico debemos recordar que aparecen signos de compromiso hemodinámico en la hemorragia

cuando se perdió 15-20% del volumen total de sangre en forma aguda. Además, los valores de hematocrito pueden no disminuir hasta aproximadamente 6 horas de producida la hemorragia aguda. Cuando la pérdida es crónica, el RN se puede presentar sin signos de compromiso hemodinámico por los mecanismos compensatorios y a pesar de que exista depleción intravascular.

La presencia de anemia con ictericia y/o palidez junto con hepatoesplenomegalia puede orientar a proceso hemolítico o infeccioso.

El recuento normal de reticulocitos es del 5% en los recién nacidos de término hasta la segunda semana de vida, cuando disminuye al 0-1%. En presencia de anemia, la médula ósea compensa con actividad eritropoyética aumentada y esto se refleja por un aumento de reticulocitos, a menos que la producción en la médula esté comprometida, en cuyo caso los reticulocitos permanecerán bajos. En el paciente anémico con reticulocitos normales o aumentados, una causa frecuente es hemorragia previa o anemias hemolíticas.

El **volumen corpuscular medio** (VCM) mide el tamaño de los glóbulos rojos y en el caso de anemia con VCM menor a 2 DS para la edad se deberá investigar Talasemia o pérdida crónica de sangre fetal, por lo que la electroforesis de la hemoglobina y la medición del nivel de hierro y frotis de sangre periférica serán necesarias para llegar al diagnóstico^{2,3}.

■ TRATAMIENTO

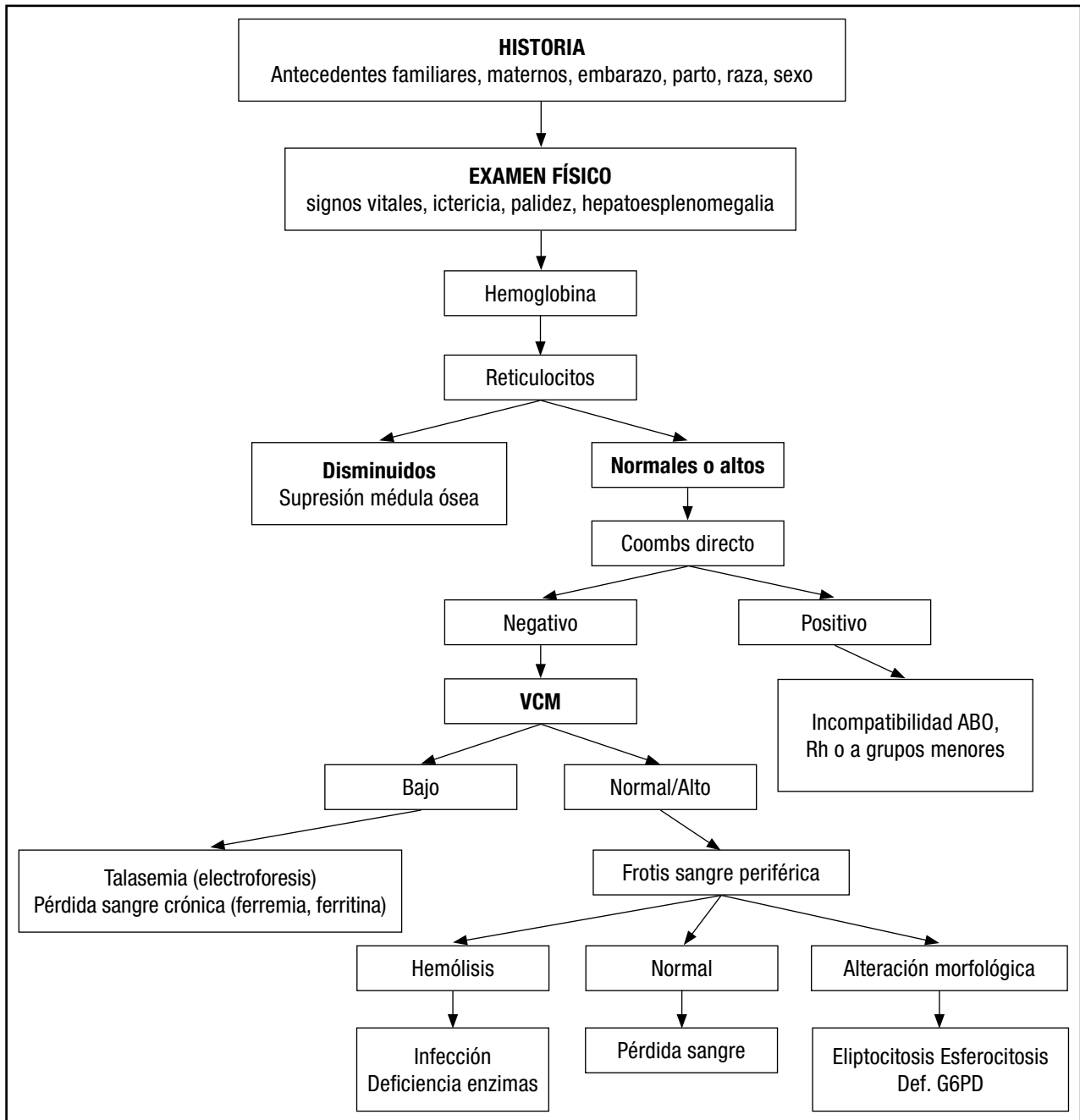
El tratamiento incluye terapia transfusional y aporte de hierro según las indicaciones. La transfusión con concentrado eritrocitario "0 negativo" en caso de urgencia o sangre con compatibilidad bien evaluada, es el tratamiento común de la anemia severa. El riesgo de transfusión puede ser minimizado si se limita la exposición a varios donantes. Existe poca seguridad adicional asociada con transfusión de "donante directo o dirigido" Vs. "sangre estándar de banco". De hecho, el donante directo puede aumentar las reacciones inmunológicas^{2,3} en el recién nacido.

■ CRITERIOS DE TRANSFUSIÓN

1. RN con evidencia de insuficiencia respiratoria, con soporte ventilatorio con presión media de vía aérea >8 cmH₂O y FiO₂ $>0,4$ o presión positiva a las vías aéreas (CPAP) >6 cmH₂O y FiO₂ $>0,4$: con hematocrito $<35-40\%$, glóbulos rojos sedimentados (o paquete globular) a razón de 10-15 mL/kg en 2-3 o hasta 4 horas según el cuadro clínico.
2. Evidencia clínica clara de hipovolemia, con hematocrito $<35\%$ se administrarán glóbulos rojos sedimentados (o paquete globular) a razón de 15 (20) mL/kg en 1-2 horas según el cuadro clínico.

3. RN sin evidencia de déficit respiratorio, con hematocrito <30% en la primera semana de vida con más de uno de los siguientes signos:
 - ✓ Taquicardia.
 - ✓ Aumento de la necesidad de oxígeno adicional a lo requerido previamente.
 - ✓ Aumento de lactato >2,5 mEq/L.
 - ✓ Aumento de los episodios de apnea: >10 episodios por día o >2 episodios que requieran ventilación con bolsa y máscara.
 - ✓ Pobre ganancia de peso a pesar de recibir aporte a 100 cal/k/d.
 - ✓ Requerimiento de cirugía.
- Se administrarán glóbulos rojos sedimentados o paquete globular a 15-20 mL/kg en 2-4 horas.
4. Hemoglobina <7 g/dL (hematocrito <21-22%), sin síntomas, con reticulocitos <100.000 cels/ μ L: Se administrarán glóbulos rojos sedimentados o paquete globular a 15-20 mL/kg en 2-4 horas²⁻⁵.

FIGURA 1: Ruta diagnóstica para Anemia Neonatal



Adaptado de: Blanchette VS, Zipursky A. "Evaluación de la anemia en recién nacidos". *Clínicas Perinatológicas* 1984 11(2): 489-510. (ref #5).

5. HIDROPS INMUNOLÓGICO

DEFINICIÓN

El **hidrops** es considerado como un edema subcutáneo generalizado en el feto o en el recién nacido, con derrame de líquido en más de 2 cavidades serosas (pleura, peritoneo y pericardio). Se asocia con polihidramnios y edema placentario (30-60%), el primero en etapas iniciales de la enfermedad. Antiguamente, era considerado idiopático hasta el descubrimiento de los grupos sanguíneos y la sensibilización al factor Rh, estableciéndose una causa inmunológica (*hidrops inmune*). Sin embargo, poco a poco fueron diagnosticándose causas diferentes a la isoimmunización Rh debido al uso masivo de la inmunoglobulina anti-D⁶ (*hidrops no inmune*).

FISOPATOLOGÍA

El **hidrops inmune** tiene como mecanismo fisiopatológico la circulación de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos eritrocitarios fetales. Actualmente, es una causa poco frecuente de *hidrops* como ya se mencionó por el uso de inmunoglobulina anti-D. En general, en el *hidrops* las causas desencadenantes no son claras ni únicas. Lo que inicialmente se asignó como parte de la causa a la caída de la presión coloido-osmótica, en la actualidad no tiene sustento ya que en algunos casos existe *hidrops* que no se asocia a hipoalbuminemia, al igual que existen casos con reducción de hasta 40% de albúmina sérica sin presencia de *hidrops*. Un punto que podría tener un papel importante es la elevación de la presión venosa central y en la aurícula, descrito claramente en condiciones clínicas y experimentales en anemia, taquiarritmias, obstrucciones linfáticas y masas torácicas. Algunas condiciones asociadas, tales como la elevación de aldosterona, renina, norepinefrina y angiotensina I, probablemente son consecuencias de la presión venosa central elevada asociada a *hidrops*^{7,8}.

En el *hidrops* inmunológico, la severa hemólisis y los focos de eritropoyesis extra medular distorsionan la arquitectura hepática y esta alteración produce obstrucción venosa umbilical e hipertensión portal. La alteración del retorno venoso umbilical exacerbaría la hipoxia tisular

causada por la anemia y explicaría el edema placentario que ocurre en *hidrops* severo. Este mecanismo es tan importante como el fallo cardíaco intrauterino⁹. Además, es extremadamente inusual que un RN con *hidrops* tenga hipovolemia. Por el contrario, muchos tienen hipervolemia, lo que asociado con la elevación de la presión venosa central y auricular predispone a un alto riesgo de insuficiencia ventricular. Por ello, no se debe infundir volumen o glóbulos rojos en forma intempestiva a menos que se conozca la presión venosa central y ésta no se encuentre elevada. Hacer lo contrario puede agravar la descompensación cardíaca.

GUÍA PRÁCTICA PARA MANEJO EN SALA DE PARTOS DE UN RECIÉN NACIDO CON *HIDROPS* Y ANEMIA

Si se conoce con anticipación que existe *hidrops*: tener todo preparado para ventilar y punzar cavidades para drenar algo de líquido si la ascitis y/o el hidrotórax dificultan la ventilación exitosa. Tener glóbulos rojos (compatibles con la madre o bien "0 negativo") en suficiente cantidad (al menos 40 mL por kg de peso estimado intraútero).

Mientras se reanima y ventila y se punzan cavidades si hace falta, se obtiene Hto/Hb de urgencia (a veces esto ya se conoce por previa punción de cordón intraútero). Se ponen catéteres y se procede a aumentar lentamente el Hto por medio de "**exsanguinotransfusión**" **isovolumétrica** y lenta, pero NO transfusión ya que esto aumenta la volemia y puede agravar la insuficiencia cardíaca y la función pulmonar.

¿Cómo calcular volumen de glóbulos para tratar de que el Hto posexanguinotrasfusión sea al menos de 30% en la fase inicial? En forma práctica, un recambio de 20-40 mL/kg será suficiente en muchos casos. Si se cuenta con el Hto inicial, se calcula, estimando que cada 3 mL/kg de glóbulos sedimentados aumentará el Hto aproximadamente 2-3%. Luego del recambio se mide otro Hto y se decidirá, según el valor y la condición clínica, si proceder con otra exsanguino o no.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown M, Phibbs R, Sola A. Anemia y transfusiones de glóbulos rojos en el recién nacido en: "Cuidados Neonatales: descubriendo la vida de un recién nacido enfermo". A Sola, Tomo 1 (4) pág. 588-98, 1ª edición. Buenos Aires, Argentina. Edimed 2011.
 2. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2004 Aug.; 51(4):1087-107.
 3. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2008 Aug.; 13(4):239-47. Epub. 2008 Apr. 14.
 4. Brungara C, Platt O. The neonatal erythrocyte and its disorders: Hematology of infancy and childhood. (2)P21-63 Nathan Oski 6th ed, 2009 Hard Cover.
 5. Blanchette VS, Zipursky A. Evaluación de la anemia en recién nacidos. *Clínicas Perinatológicas* 1984 11(2): 489-510.
 6. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet. Gynecol.* 1992 Feb; 79(2):256-9.
 7. Gutiérrez J, Vazquez P, Sepúlveda W. Hidrops fetal: Diagnóstico etiológico y manejo. *Revista Médica. Clin. Condes.* 2008.19(3) 185-195. http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED_19_3/05HIDFETAL.pdf
 8. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops Fetalis: A Retrospective Review of Cases Reported to a Large National Database and Identification of Risk Factors Associated With Death. *Pediatrics* 2007 Jul.;120(1); 84-89.
 9. Chui DH, Waye JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998 Apr.; 91(7):2213-2222.
-

6. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA

En los casos de **anemia hemolítica** en los que se observa hematocrito bajo con hemoglobina baja y bilirrubina (Bi) elevada, la primera acción a tomar es la corrección de la anemia mediante una transfusión de concentrado de glóbulos rojos, a razón de 10-15 mL/kg según el Hto inicial. La anemia es lo primario a corregir para evitar la hipoxia tisular con la consiguiente afectación de membrana celular que lleve a la producción de radicales libres, acidosis, insuficiencia cardíaca, etc¹. En casos severos de *hidrops* inmunológico, lo primero es estabilizar al paciente: intubación y ventilación, acceso venoso y arterial-umbilical, drenaje de hidrotórax y ascitis en la misma sala de atención inmediata. Como se mencionó, la mayoría de los RN hidróticos tienen volúmenes sanguíneos normales, por lo que es conveniente medir la presión venosa central a través de la misma canalización venosa umbilical y realizar exsanguino transfusión parcial o de un solo volumen². Estudios hemodinámicos comparativos entre niños hidróticos y sanos no mostraron diferencias importantes en la volemia, ya que el volumen plasmático aumenta en forma proporcional al descenso de la masa globular roja, acompañada de hipalbuminemia; ésta y el grado de anemia se correlacionaron con la gravedad de la hidropesía³.

La administración de **inmunoglobulina intravenosa** es de utilidad. El objetivo es bloquear los receptores Fc de los **macrófagos** circulantes, “*natural killer*” (NK) y las células del sistema retículo endotelial de todo el cuerpo, de manera que el glóbulo rojo sensibilizado con anticuerpos anti D fijados no es captado por el macrófago, por lo tanto disminuye el grado de hemólisis^{4,5}.

Una revisión sistemática publicada en el año 2002 encontró 6 trabajos aleatorios controlados, con 226 niños

incluidos, que recibieron inmunoglobulina endovenosa a dosis de 0,5 a 1 g hasta por 3 días para intentar prevenir hiperbilirrubinemia significativa. Concluyó que significativamente menos neonatos requirieron exsanguino transfusión en el grupo tratado con inmunoglobulina (riesgo relativo (RR) 0,28 (95% intervalo confianza (CI) 0,17 a 0,47); con un número necesario de tratar (NNT): 2,7 (95% CI 2,0 a 3,8). Además, la duración de la hospitalización así como la necesidad de la fototerapia fue significativamente menor⁵.

Con las medidas profilácticas y la fototerapia intensiva⁶ se ha reducido significativamente la necesidad de realizar exsanguinotransfusiones, lo que es de alguna “preocupación” cuando hay que realizarla en la actualidad por la poca experiencia que tienen los neonatólogos en esta práctica. Por ello, la aplicación precoz de inmunoglobulina parece aun más indicada⁷. Una encuesta realizada en el Reino Unido mostró que el 66% de las 35 unidades que respondieron usaban inmunoglobulina, tanto para incompatibilidades ABO como Rh⁸. El uso de inmunoglobulina en neonatos aún no está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA), aunque su uso en este grupo etéreo incluye, además de las enfermedades aloinmunes como enfermedad hemolítica y trombocitopenia, la infección por parvovirus B19, hemocromatosis y enfermedad de Kawasaki. Los efectos adversos de la inmunoglobulina endovenosa en RNs incluyen el riesgo de enterocolitis necrotizante (aunque se ha postulado que esto podría estar relacionado con ciertas preparaciones específicas de inmunoglobulina endovenosa), y en adultos y niños incluyen anafilaxia, enfermedad tromboembólica, insuficiencia renal y meningitis aséptica, por lo que debe ser usada con precaución⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peña JL. Eritroblastosis feto-neonatal por conflicto Rh (D): fisiopatología y tratamiento actual. En Sola A, Rogido M, Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Buenos Aires Ed. Científica Interamericana 2001. 590-591.
2. Peterec S. Tratamiento de la enfermedad neonatal por Rh. En Bifano E y Ehrenkranz R. “Clínicas de Perinatología: Hematología”. México Ed Interamericana. 2005. Vol. 3, 531.
3. Phibbs RH, Johnson P, Kitterman JA, Gregory GA, Tooley WH, Schlueter M. Cardiorespiratory status of erythroblastotic newborn infants: III. Intravascular pressures during the first hours of life. *Pediatrics*. 1976 Oct.; 58(4):484-93.
4. Rubo J, Albrecht K, Lasch P et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J. Pediatr*. 1992; 121:93-7.

5. Gottstein R, Cooke RWI. Review: Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2003;88.
 6. Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004 114: 297-316.
 7. Department of Health. Demand management plan for immunoglobulin use. November 2007 http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080791 (consultado en julio de 2009).
 8. Ng GYT, Roberts I, New HV. Letters: Exchange transfusion and intravenous immunoglobulin use in the UK. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2010;95:F76-F77.
 9. Navarro M, Negre S, Golombek S, Matoses M, Vento M. Intravenous Immune Globulin: Clinical Applications in the Newborn. NeoReviews 2010; 11 (7):e370-e378.
-

7. ANEMIAS DE ORIGEN GENÉTICO

A. Anemia de células falciformes.

B. Anemia por déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)

Gustavo Goldsmit, Ricardo Oscar Castellanos-Sánchez, José Lacarruba, Sandra Spósito

Las anemias de origen genético globalmente se clasifican en tres grupos: trastornos de la membrana eritrocitaria (esferocitosis, eliptocitosis), defectos de la hemoglobina (talasemias, anemia de células falciformes *sickle cell*), y deficiencias enzimáticas (G6PD y *pyruvate kinase deficiencias*). Aquí describiremos la anemia de células falciformes y la anemia por déficit de G6PD.

■ A. ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

La **anemia de células falciformes** es un trastorno autosómico recesivo en el que se sustituye un aminoácido (valina por ácido glutámico) en la cadena de globina beta. El resultado de estos cambios es la producción de hemoglobina falciforme (Hb.S)¹. Dicha Hb se transforma en gel en presencia de bajas concentraciones de oxígeno, lo que distorsiona la membrana celular y forma las células falciformes. Los individuos heterocigotos no tienen anemia y son asintomáticos (portadores)¹. Los individuos homocigotos tienen anemia y sufren trastornos trombóticos e infecciosos. Existe incidencia aumentada en los individuos de raza negra (8%)¹.

Las manifestaciones clínicas aparecen alrededor de los 4 meses de edad en forma de crisis de secuestro esplénico, crisis óseas en metacarpianos y metatarsianos (dactilitis, febrícula y tumefacción dorsal dolorosa) o infecciones por disfunción esplénica por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

■ DIAGNÓSTICO

Se recomienda incluir en *screening* neonatal en sangre de cordón:

- ✓ Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a Ph 8,6.
- ✓ Confirmar con electroforesis de hemoglobina en agar con citrato Ph 6,3.
- ✓ Electroforesis de focalización isoelectrica de capa fina (IEF= *Thin layer isoelectric focusing*).
- ✓ Cromatografía líquida HPLC (*high performance liquid chromatography*).

■ TRATAMIENTO

- ✓ Orientado a la prevención.

- ✓ Profilaxis con penicilina a partir de los 2 meses (penicilina V 125 mg 2 veces al día).
- ✓ Inmunización antineumocócica¹.

■ B. ANEMIA POR DÉFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA (G6PD)

La **anemia por déficit de G6PD** está caracterizada por hemólisis ante la incapacidad del glóbulo rojo de defenderse ante presiones oxidantes externas asociadas a infección, fármacos o fiebre. El ataque oxidativo sobre la Hb resulta en la degradación de la globina (cuerpos de Heinz) con daño en la membrana, reducción de la movilidad y hemólisis².

Los glóbulos normales tienen en su interior glutatión reducido (GSH), un tripéptido que contiene sulfhidrilo que degrada el peróxido y protege a la célula de la injuria oxidativa. En los glóbulos rojos deficientes de G6PD hay niveles bajos de GSH y esto los expone a la injuria oxidativa^{2,3}. La anemia por deficiencia de G6PD se clasifica en 6 tipos de acuerdo con la magnitud de la deficiencia enzimática y por ende con la severidad de la hemólisis³. Este déficit está ligado al sexo (ligado al X, por lo que afecta casi exclusivamente a individuos del sexo masculino), es más frecuente en la raza negra, afecta a glóbulos rojos viejos y por lo tanto es autolimitado. En los blancos y asiáticos afecta a todos los glóbulos rojos, lo que resulta en hemólisis más severa^{3,4}.

■ DIAGNÓSTICO

- ✓ Debe sospecharse ante una anemia hemolítica con Coombs directo negativo, neonatos del sexo masculino (aunque muy raramente se ha descrito en recién nacidos del sexo femenino).
- ✓ Mediante la visualización de cuerpos de Heinz (aspecto de células mordidas).
- ✓ Pruebas cualitativas y cuantitativas: “*fluorescent spot test*” (método simple, confiable y sensible).

■ TRATAMIENTO

- ✓ En los neonatos con hemólisis: transfundir (las células transfundidas sobreviven normalmente).

- ✓ Prevenir la hiperbilirrubinemia. En caso de exanguinotransfusión usar sangre sin déficit de G6PD.
- ✓ Evitar infecciones y los siguientes fármacos:
 - × Acetaminofen.
 - × Vitamina K.
 - × Trimetroprim.
 - × Sulfas.
 - × Difenhidramina.
 - × Ácido ascórbico.
 - × L-dopa.
 - × Aspirina.
 - × Ácido nalidixico^{4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fanaroff & Martin's Neonatal Perinatal Medicine Disease 8th edition. Avery's Neonatology 6th edition y Neonatal perinatal medicine Fanaroff and Martins 8th Edition.
 2. Lunzatto L, Poggi V. The neonatal erythrocyte and its disorders. (17) p 883: Hematology of infancy and childhood. Nathan Oski 6th ed, 2009 Hard Cover.
 3. Bertil G. Diagnosis and treatment of glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency. <http://www.uptodate.com> Enero 2010.
 4. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for sickle cell disease in newborn: recommendation statement. American Family Physician 2008 May.; 77(9):1300-1302.
 5. Iranpour R, Hashemipour M, Talaei SM, Soroshnia M, Amini A. Newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Isfahan, Iran: a quantitative assay. J. Med. Screen. 2008; 15(2):62-4.
-

VALORES NORMALES DE LA SERIE ROJA EN NEONATOS



1. VALORES NORMALES EN EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO

A. De hemoglobina y hematocrito

B. De eritroblastos

C. De reticulocitos

Freddy Neira, Daniel Borbonet, Inés García Fiorini, Maribel Campos Rivera

TABLA 3. Valores normales recién nacido de término

EDAD	HEMOGLOBINA		HEMATOCRITO		ERITROBLASTOS		RETICULOCITOS	
	(g/dL)		(%)		(100 LEUCOCITOS)			
	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD
RNT (CORDÓN)	16,5	13,5	51	42	500	1,2	3,2	1,3
1º DÍA (CAPILAR)	18,5	14,5	56	45	200	1,2	3,0-5%	1,5

2. VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN RNPT

Definir según semanas de edad gestacional, la media, mediana y valores extremos

TABLA 4. Valores normales al nacer en RN de pretérmino (También ver Tabla 2)

EDAD EN SEMANAS DE GESTACIÓN	HEMOGLOBINA (g/dL)		HEMATOCRITO (%)	
	MEDIA	VALORES EXTREMOS	MEDIA	VALORES EXTREMOS
23-25 Semanas de gestación	15,3	13,7-16,9	45	40-50
26-28 Semanas de gestación	15,6	14,4-16,8	46	43-49
29-31 Semanas de gestación	16,7	15,1-18,3	50	45-55

3. VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO DE ACUERDO CON LA EDAD POSNATAL DEL RNT

- A. A las 4 semanas de vida
- B. A las 8 semanas de vida
- C. A las 12 semanas de vida

TABLA 5. Valores normales de Hb y Hto en RN de término según la edad posnatal

EDAD	HEMOGLOBINA (g/dL)		HEMATOCRITO (%)	
	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD
4 Semanas	14,0	10,0	43	31
8 Semanas	11,5	9,0	35	28
12 Semanas	11,5	9,5	35	29

4. VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO DE ACUERDO CON LA EDAD POSNATAL DEL RNPT

TABLA 6. Valores normales de Hb y Hto en RN de pretérmino (variables según edad gestacional al nacer) (ver también Tabla 4)

EDAD	HEMOGLOBINA (g/dL)		HEMATOCRITO (%)	
	MEDIA	VALORES EXTREMOS	MEDIA	-2 SD
4 Semanas	12,9	10,9–14,9	36	32-38
8 Semanas	10	8,6–11,4	32	29-34
12 Semanas	9,5	8,0–11,0	27	25-32

5. VIDA MEDIA Y TAMAÑO DEL ERITROCITO

- ✓ En condiciones normales, los reticulocitos permanecen alrededor de 4 días en la médula ósea y cuando salen a la sangre periférica tardan 1 ó 2 días en madurar a eritrocitos.
 - ✓ El recién nacido presenta eritrocitos más grandes y en mayor cantidad.
 - ✓ El tamaño del eritrocito es de 8 micras con una vida media de 90 días (menor que en el adulto, que es de 120 días).
-

6. ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS

TABLA 7. Índices hematimétricos: volumen corpuscular medio (VCM), concentración corpuscular media de hemoglobina (HCM), concentración media de hemoglobina (CHCM) normales, sin transfusiones previas (RN de término)

EDAD	VCM (f)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD	MEDIA	-2 SD
RN (Cordón)	108	98	34	31	33	30
1-3 días (capilar)	108	95	34	31	33	29
1 Semana	107	88	34	28	33	28
2 Semanas	105	86	34	28	33	28
4 Semanas	104	85	34	28	33	29
8 Semanas	96	77	30	26	33	29
12 Semanas	91	74	30	25	33	30

7. VOLUMEN SANGUÍNEO EN RN Y RNPT

- ✓ En el recién nacido será muy variable. Si la ligadura del cordón se efectúa inmediatamente después del nacimiento, el volumen sanguíneo medio es de 87 mL/kg.
- ✓ Si la ligadura se efectúa 3 minutos después y el niño se sitúa por encima del útero, el volumen sanguíneo puede bajar a 67 mL/kg, mientras que si el niño se encuentra por debajo del nivel del útero puede llegar a 106 mL/kg.
- ✓ Como promedio y en relación con la edad, el volumen sanguíneo oscila alrededor de los 90-100 mL/kg; en el pretérmino más extremo alrededor de 80-85 mL/kg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr. Clin. North Am.* 1996; 43:599-622.
2. Brugara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.
3. Oski F, Brugara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. En: Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998; p. 375-84.
4. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr. Clin. North Am.* 2002; 49:877-91.
5. Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000 Jun.; 105(6):1254-9.
6. Dallman PR. Developmental Changes in Number in Leukocytes. En: Rudolph A, editor. *Rudolph's Pediatrics*. 19th ed. New York: Appleton & Lange, 1991; p: 1142-3.
7. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998; p. 889-968.
8. Kyono W, Coates T. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr. Clin. North Am.* 2002; 49:929-71.
9. Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update on childhood acute myeloid leukaemia, recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. *Current Opin. Hematol.* 2003; 10:1-9.
10. Arceci RJ. Progress and controversies in the treatment of pediatric acute myelogenous leukaemia. *Current Opin. Hematol.* 2002; 9:353-60.
11. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukaemia. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15:23-35.
12. Zeidler C, Schwinger B, Welte K. Congenital neutropenias. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2003; 7:72-83.
13. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Boylard AA, Bonilla MA, Boxer LA et al. Severe chronic neutropenia treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am. J. Hematol.* 2003; 72:82-93.
14. Dale DC. Severe Chronic Neutropenia. *Seminars in Hematology* 2002; 39:73-141.
15. Palmblad J, Papadaki H, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias: What is new? *J. Inter. Med.* 2001; 250:476-91.
16. Pui CH, Rellig MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004 Apr 8; 350(15):1535-48.

HEMOTRANSFUSIONES



1. GUÍA PRÁCTICA PARA HEMOTRANSFUSIONES

Victoria Lima, Diego Natta, Ramón Mir Villamayor

Los neonatos con peso entre 500-1.000 gramos pueden presentar pérdidas sanguíneas mayores por las flebotomías que se realizan en la toma de las muestras para exámenes de laboratorio. Especialmente en los sitios donde no se cuenta con micromuestras, éstas pueden ser del orden del 10 a 30% del volumen total (10-25 mL/kg). Ésta es la principal causa de anemia y transfusiones, además del déficit de eritropoyetina propio de este grupo de pacientes¹. Widness y col. proponen la utilización de un gasómetro portátil para evitar muestreos mayores (Ej., *VIA-LVM blood gas and chemistry monitoring system*; VIA Medical, Austin, TX) y por lo tanto pérdidas sanguíneas importantes. Con este sistema sólo se pierden 25 microlitros (μ L) de sangre al calibrarlo. Los neonatos disminuyeron las pérdidas sanguíneas en un 25%¹.

Aproximadamente 90% de los neonatos con peso <1.000 gramos se transfunden al menos una vez en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales².

De acuerdo con la revisión de Murray para decidir hemotransfusión, se utilizan valores elevados de hematocrito, cuyo punto de corte en etapas tempranas es por debajo de 40%³.

En el estudio de Bell realizado en Iowa⁴, en el que se incluyeron 100 neonatos (51 en el grupo de restricción y 49 en el grupo de transfusión liberal) encontraron que en el grupo de restricción se observó un incremento significativo en los períodos de apnea, en la hemorragia intraventricular (HIV) grado IV y en leucomalacia

periventricular. Estos resultados no se demostraron en los estudios de Kirpalani, Bifano y Ohls⁵⁻⁷.

En el estudio de Kirpalani⁵ y col. ("PINT"), se analizaron 451 neonatos con peso de 1.000 g, se transfundieron 223 pacientes con niveles "altos" de Hb (grupo denominado "liberal") y 228 con niveles "bajos" de Hb. Los resultados mostraron un incremento en el número de transfusiones en el grupo liberal de 5,7 contra 4,9 en el grupo de restricción, lo que disminuyó las transfusiones de 95% a 89%, por lo que concluyen que estos neonatos pueden transfundirse con Hb <10 g/dL.

Los criterios de transfusión de 1999 de Oski⁸ actualmente no se utilizan.

Los criterios para transfusión de Arnon⁹ son semejantes a los utilizados en el grupo de Yale-New Haven¹⁰ mencionado por Kohorn y Ehrenkranz¹¹, y Ohls¹².

Esta tendencia proviene de estudios realizados inicialmente en adultos y posteriormente aplicados a población pediátrica^{13,14}.

Shannon y col. en la década del 90 establecieron la práctica restrictiva en las transfusiones de glóbulos rojos en prematuros¹⁵, tendencia que actualmente se mantiene.

En general, se recomiendan varios criterios para decidir hemotransfusión, mencionados en forma más resumida previamente en otra sección. Resumimos dos guías, ambas restrictivas, a continuación:

2. CRITERIOS PARA HEMOTRANSFUSIÓN

■ PRIMER CRITERIO

Sugerido por Bishara y Ohls¹⁶

Hematocrito central obtenido al ingreso, repetir sólo bajo orden específica.

1. Pérdida sanguínea aguda de $\geq 10\%$ asociada con síntomas de disminución de aporte de oxígeno o con hemorragia de $\geq 20\%$ del volumen sanguíneo.
2. Neonatos con ventilación mecánica moderada definida como: presión media de vías aéreas (PMVA) $> 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ y $\text{FiO}_2 > 0,40$ bajo ventilación convencional o PMVA $> 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ y $\text{FiO}_2 > 0,40$ en ventilación de alta frecuencia, si el **Hto es $\leq 30\%$** (hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dL}$).
3. Neonatos con ventilación mecánica mínima definida como: PMVA $\leq 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ y/o $\text{FiO}_2 \leq 0,40$ en un ventilador convencional, o PMVA $< 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ y/o $\text{FiO}_2 < 0,40$ bajo ventilación de alta frecuencia, si el **Hto es $\leq 25\%$** (hemoglobina $\leq 8 \text{ g/dL}$).
4. Para los neonatos con oxígeno adicional que no requieren ventilación mecánica se considerará transfusión con: Hto $\leq 22\%$ (hemoglobina $\leq 7 \text{ g/dL}$) y en caso de que uno o más de los siguientes datos este presente:
 - a. ≥ 24 horas de taquicardia (> 180) o taquipnea ($\text{FR} > 60$).
 - b. Requerimientos de oxígeno del doble a los utilizados en las 48 horas previas.
 - c. Lactato $\geq 2,5 \text{ mEq/L}$ o acidosis metabólica aguda ($\text{pH} < 7,20$).
 - d. Incremento de peso $< 10 \text{ g/kg/d}$, con aporte $\geq 120 \text{ kcal/kg/d}$, en los últimos 4 días.
 - e. Si se someterá a cirugía mayor en las siguientes 72 horas.
5. Para neonatos sanos y sin síntomas se considerará transfusión si el Hto $\leq 18\%$ (hemoglobina $\leq 6 \text{ g/dL}$) asociada con una cuenta de reticulocitos absoluta $< 100.000 \text{ células}/\mu\text{L}$ ($< 2\%$).

■ SEGUNDO CRITERIO

Normas de New Haven 2006 para transfusión¹⁰.

CRITERIOS CONSERVADORES PARA NEONATOS DE MUY BAJO PESO

1. Neonatos que requieren ventilación significativa (PMVA $> 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ y $\text{FiO}_2 > 0,40$ se transfunden con **Hto $\leq 35\%$** (Hb $\leq 11 \text{ g/dL}$).
2. Neonatos que requieren ventilación mínima, se refiere a ventilación con presión positiva intermitente o presión positiva continua a las vías aéreas con presión igual o mayor a $6 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2 > 0,40$ se transfunden con **Hto de 30%** y Hb $\leq 10 \text{ g/dL}$.
3. Para los neonatos con suplemento de oxígeno pero que no necesitan asistencia a la ventilación, se transfunden con **Hto $\leq 25\%$** y Hb de $\leq 8 \text{ g/dL}$ si tienen uno o más de los siguientes criterios:
 - ✓ Taquicardia de > 180 por minuto o taquipnea con frecuencia respiratoria > 80 por minuto, por lo menos, más de 24 horas.
 - ✓ Aumento en los requerimientos de oxígeno en las 48 horas previas definido como:
 - a. Incremento en 4 veces al valor inicial de flujo (Ej., $0,25 \text{ L/min}$ a 1 L/min).
 - b. Incremento en la presión positiva continua nasal (CPAP nasal) del 20% o más, en las 48 horas previas (Ej., de 5 a $6 \text{ cmH}_2\text{O}$).
 - c. Incremento de oxígeno 10% o más en escafandra cefálica, CPAP nasal.
 - * Ganancia de peso de menor de 10 g/k/día , en los 4 días previos si recibe 100 Kcal/k/día o más.
 - * Episodios de apnea o bradicardia múltiples, ≥ 10 episodios en 24 horas, o 2 o más episodios que requieran de bolsa y máscara en 24 horas, bajo tratamiento con metilxantinas.
 - * Necesidad de cirugía.
4. Para los neonatos asintomáticos, transfundir si el Hto es 20% o menor (Hb $< 7 \text{ g/dL}$ y cuenta de reticulocitos absolutos $< 100.000 \text{ células}/\mu\text{L}$ ($< 2\%$)).

Los estudios de Cowley¹⁷ y White¹⁸ analizan las consecuencias a largo plazo (18-21 meses de edad gestacional corregida), en dos grupos de pacientes transfundidos

de acuerdo con criterios de transfusión liberal de glóbulos rojos o transfusión restringida. Según lo referido por estos autores, en el seguimiento de los neonatos del estudio "PINT" no existen diferencias significativas en cuanto a mortalidad y morbilidad en general. Sin embargo, el puntaje del índice cognitivo <85 fue más frecuente en los pacientes a los que se les restringió la transfusión;

estos pacientes tienen 4,3 veces más riesgo de presentar esta complicación (95% CI: 4 a 8,2; $p < 0,029$), que los transfundidos liberalmente.

No se justifica el uso de **plasma** como expansor de volumen en el recién nacido y esto está definido en el Consenso de Hemodinamia de SIBEN y en el estudio de Poterjoy^{19,20}.

3. OXIGENACIÓN TISULAR

En los neonatos críticamente enfermos, es de vital importancia asegurar la entrega de oxígeno a los tejidos, ya que el metabolismo celular depende del suministro adecuado de oxígeno. Las moléculas de oxígeno son fundamentales en la cadena respiratoria que se lleva a cabo en la mitocondria. La energía liberada durante este proceso oxidativo es suficiente para sintetizar ATP, que es la mayor fuente de energía en las células aeróbicas.

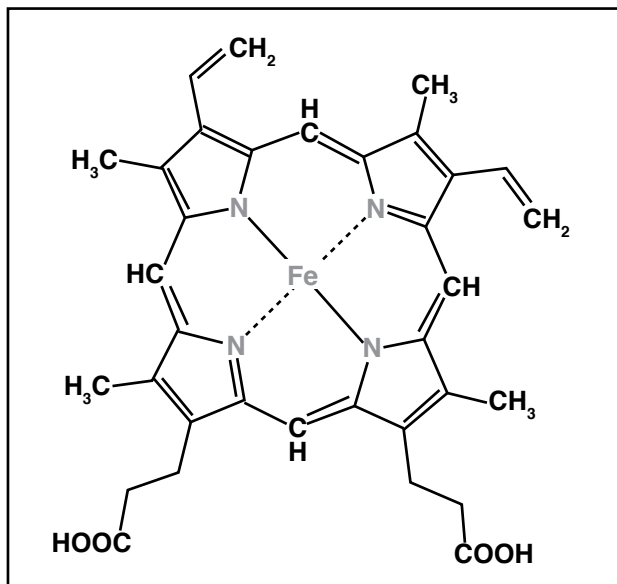
El oxígeno es poco soluble, tiene un coeficiente de solubilidad de 0,035 g/L/50° C, por lo que disuelto en la sangre el transporte es insuficiente. Sin embargo, tiene una alta afinidad por metales como el hierro y el cobre, y cada gramo de Hb puede transportar 1,34 mL de oxígeno. Esto significa que con una concentración de Hb de 15 g/dL el contenido de oxígeno sería de 20 mL/100 mL.

demanda de oxígeno del organismo para función óptima y supervivencia²¹. Esto depende del gasto cardíaco y del contenido de oxígeno arterial.

Cuando el gasto cardíaco es constante y el aporte de oxígeno no es adecuado, el contenido de oxígeno arterial (CaO₂) es fundamental, el CaO₂ se determina por la concentración de Hb, la saturación arterial de oxígeno (SaO₂ %), la capacidad de transporte de la Hb y la solubilidad del oxígeno en plasma¹².

$$CAO_2 = (SAO_2 \times 1,34 \times [HB]) + (0,003 \times PAO_2)$$

FIGURA 2. Grupo Hem



El nitrógeno dentro de la molécula del hem evita paso de $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, el Fe^{2+} se une en forma reversible al oxígeno. Tomado y modificado de Lenhninger²¹.

Se requiere aporte de O₂ adecuado para satisfacer el consumo sistémico general de oxígeno (Vo₂), es decir, la

Si el gasto cardíaco y la SaO₂ se optimizan y persiste el déficit en el aporte de oxígeno, la única manera de mejorar la oxigenación es elevando la concentración de Hb. La transfusión de paquete globular permite el incremento de la masa eritrocitaria.

Las técnicas actualmente disponibles como la extracción de oxígeno fraccionada periférico (FOE) por espectrofotometría y la medición de ácido láctico periférico no son métodos prácticos aplicables a la práctica cotidiana neonatal.

No hay disponibles métodos de alta calidad para la evaluación de la oxigenación a los tejidos. En la práctica, los estudios clínicos observacionales de la transfusión de glóbulos rojos representan la mejor evidencia disponible para guías transfusionales ya que hasta el momento no existe evidencia suficiente de que la oxigenación pueda ser la guía para la transfusión¹².

Concluimos entonces que hasta que no se encuentren marcadores más fidedignos de los requerimientos de oxígeno por los tejidos, de su entrega y utilización, deberemos continuar tomando como guía los valores de hemoglobina y hematocrito en nuestras prácticas transfusionales, individualizar los casos y tomar en consideración la situación o el estado del neonato en cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics* 2005 May; 115(5):1299-1306.
2. Maier R, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1.000 g. *J. Pediatr.* 2000 Feb.; 136(2):220-224.
3. Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* 2004; 89:F101-F107.
4. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, Cress GA, Johnson KJ, Kromer IJ, Zimmerman MB. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005 Jun; 115(6):1685-1691.
5. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, Peliowski Ai, Rios A, Lacorte M, Connelly R, Barrington K, Roberts RS. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2006 Sep.; 149(3):301-307.
6. Bifano E, Bode M, D'Eugenio D. Randomized trial of high Vs. low hematocrit in extremely low birth weight (ELBW) infants: one year growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 325A.
7. Ohls R. Transfusions in the preterm infant. *NeoReviews* 2007; 8:e377-386.
8. Oski FA, Naiman JL. Hematologic problems in newborn. 3.a edición. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1982.
9. Arnon S, Dolfín T, Bauer S, Regev RH, Litmanovitz I. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions: reassessment of practice safety. *J. Perinatol.* 2010;30; 736-740.
10. Kohorn IV, Ehrenkranz RA. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion- it's not that simple. *Clin. Perinatol.* 2009; 36:111-123.
11. Yale-New Haven Children's Hospital Newborn special care unit guidelines. Red blood cell transfusion criteria. New Haven (CT):2006.
12. Ohls RK. Why, when and how should we provide red cell transfusions to neonates? In Polin RA editor. *Neonatology questions and controversies*. 1.a ed. Saunders Elsevier Philadelphia (PA). 2008:44-57.
13. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999 Feb; 340(6):409-417.
14. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, MD, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Bيارrent D, Meert K, Peters MJ, MD, for the TRIPICU Investigators, the Canadian Critical Care Trials Group, and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1609-1619.
15. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM, Millard DD, Davis CB, Stevenson DK, Alverson DC, Simmons CF, Brim M, Abels RI, Phibbs RH. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95:1-8.
16. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin. Perinatol.* 2009; 33:29-34.
17. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22:151-157.
18. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Morris Blajchman M, Nancy Heddle N, LaCorte M, Robertson C, Clarke MC, Michael J, Vincer MJ, Doyle LW, Roberts RS, for the PINTOS Study Group. Neurodevelopmental Outcome of Extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009; 123:207-213.
19. Golombek SG, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Domínguez F, Fajardo C, Goldsmit GS, Lara-Flores G, Lee M, Lemus-Varela L, Mariani G, Miura E, Pérez JM, Zambosco G, Pellicer A, Bancalari E. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: Manejo Hemodinámico del Recién Nacido. *Rev. Panam Salud Pública.* 2011; 29 (4): 281-302.
20. Poterjoy BS, Josephson CD. Platelets, frozen plasma and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the Neonatal Intensive Care Unit? *Semin. Perinatol.* 2009; 33:66-74.
21. Lehninger A. Principles of biochemistry. 3.a ed. Worth Publishers, New York (NY): 2000:203-242.
22. Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clin. Perinatol.* 1995 Sep.; 22(3):609-25.

4. TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS

José María Pérez, Carlos Fajardo, Lourdes Lemus-Varela, Victoria Lima-Rogel

■ A. DOSIS O VOLUMEN DE CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS

Dosis: Se recomienda transfundir 10 a 15 mL/kg, en forma lenta (2 a 4 horas). ABO y Rh compatibles con el receptor^{1,2}.

El paciente debe estar monitorizado y estudios de laboratorio y clínicos (en adultos críticamente enfermos) sugieren que puede ser beneficioso transfundir glóbulos rojos que han sido almacenados³ por no más de 7-14 días, para disminuir los riesgos potenciales asociados. Sin embargo, cuando se requieren múltiples transfusiones se debe evaluar dicho riesgo contra el riesgo de usar múltiples donantes.

■ B. ALMACENAMIENTO DEL CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS (CGR)

El CGR se almacena a 4° C, en medio líquido. Si el tiempo de almacenamiento es prolongado, se pierden las propiedades mecánicas: se disminuye la deformabilidad de los glóbulos rojos, con lo cual se pierde la flexibilidad eritrocitaria y se impide su paso a la microvasculatura. Asimismo, se alteran las propiedades bioquímicas: depleción del 2,3 difosfoglicerato, se desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda y esto reduce el aporte de oxígeno a los tejidos. En general se pierde la viabilidad de las células transfundidas⁴.

Estudios realizados en alícuotas de células con marcaje radioactivo como el Cr⁵¹ permiten evaluar la viabilidad del CGR en el torrente sanguíneo una vez que fue transfundido. Por eso, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. sugiere transfundir CGR con período de almacenamiento menor a 2 semanas, ya que en estas condiciones solamente el 1% de las células transfundidas se hemolizarán en las primeras 24 horas y el 75% de ellas permanecerán en la circulación⁵.

■ C. EFECTOS COLATERALES

Reacciones de hipersensibilidad, hemorragia cerebral intraparenquimatosas, leucomalacia periventricular, episodios de apnea como resultado controversial. Existen algunos reportes acerca de la asociación entre la transfusión de CGR, displasia broncopulmonar y enterocolitis

necrosante (ECN). Asimismo, se asocia a mayor utilización de diuréticos. Existe riesgo de **hiperkalemia** y/o acidosis cuando se administran transfusiones de volumen alto (>25 mL/kg), como ocurre en una exsanguino-transfusión, y se usan CGRs almacenados por más de 7 días³. En estos casos, es imperativo utilizar sangre fresca, almacenada por menos de 7 días, o glóbulos rojos lavados si la sangre fresca no está disponible.

■ D. CÓMO DISMINUIR AL MÁXIMO LA EXPOSICIÓN A DIFERENTES DONANTES

Mediante la utilización de un solo donante para las múltiples transfusiones en el RN de pretérmino y considerar las estrategias preventivas mencionadas previamente. (Las indicaciones de la transfusión de glóbulos rojos y concentrados se desarrollan en detalle en otras secciones de este manual).

■ E. ASOCIACIÓN ENTRE TRANSFUSIÓN DE GLÓBULOS ROJOS Y ECN

Los primeros reportes informaron acerca de casos anecdóticos donde la **enterocolitis necrosante** se documentó poco después de una transfusión de concentrado de glóbulos rojos^{6,7}. Posteriormente, Mally, Golombek y col.⁸, y después Valieva y su grupo⁹, encontraron una asociación entre más frecuentes eran las transfusiones 96 horas previas al cuadro de ECN. Más recientemente, dos informes de Christensen y colaboradores, reportaron que aproximadamente una tercera parte de los RN Pt sometidos a cirugía y el 38% de los que desarrollaron ECN estadio III de la clasificación de Bell, se asociaron a transfusión de CGR^{10,11}. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar esta asociación, difíciles de precisar por tratarse de una patología multifactorial, consecuentemente con múltiples variables de confusión. Un estudio reciente lo atribuye a reacción o daño gastrointestinal agudo secundario a la transfusión de CGR¹².

En forma general y basados en la evidencia se sugiere que en la sala de parto la ligadura del cordón en prematuros se postergue de 30 segundos a 2 minutos, de acuerdo con el caso y la ubicación del RN en relación con la madre. Este período permite una transfusión autóloga que, entre otras cosas, tal vez disminuiría el riesgo de ECN.

5. INDICACIONES DE INMUNOGLOBULINA HUMANA

La Inmunoglobulina humana es una solución concentrada y purificada de inmunoglobulinas derivada del plasma de un mínimo de 1.000 y generalmente de 3.000 a 100.000 donantes saludables.

Indicaciones: como terapia de reemplazo para pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias que carecen de anticuerpos o éstos son deficientes. También en trombocitopenia neonatal inmune severa y en hiperbilirrubinemia por hemolisis o incompatibilidades en neonatos. Asimismo, se ha reportado que en RN prematuros extremos disminuye las infecciones nosocomiales (3-4%), pero no modifica la mortalidad¹³⁻¹⁶. Una indicación precisa es la **hemocromatosis neonatal**.

■ NEUTROPENIA ALOINMUNE NEONATAL

En esta condición patológica, cuya incidencia es de 1 por 1.000 a 6.000 recién nacidos vivos, en donde se reportan anticuerpos contra los antígenos específicos de los granulocitos HNA-1a y HNA-1b como los más comunes, el trata-

miento con inmunoglobulina y factor estimulante de colonias de granulocitos ha demostrado respuestas variables.

Dosis de inmunoglobulina: 500 a 1.000 mg/kg en infusión de 2 a 6 horas. Dosis adicionales cada 24 horas¹⁷.

■ EFECTOS ADVERSOS

Christensen y col.¹⁸ sugieren que la inmunoglobulina puede ser administrada seguramente en RNpt que alcanzan niveles séricos de IgG similares a los de RNT. Existen varios informes en la literatura que reportan ausencia de efectos adversos debida a la administración de inmunoglobulina¹⁹. Sin embargo, se han reportado episodios de ECN en neonatos con trombocitopenia aloinmune y 2 reportes clínicos de ECN en RN de término y pretérmino asociados con el uso de inmunoglobulina^{20,21}. Recientemente, se publicó una revisión sobre el uso de IVIG en neonatología²².

El costo es elevado alrededor de US\$ 250.00.

BIBLIOGRAFÍA

- Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DB, Rowley M, Turner G. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br. J. Haematol. 2004 Feb.; 124(4):433-53.
- Gales SA, Fontaine MJ. Hazards of Neonatal blood transfusion. Neoreviews.org. <http://neoreviews.aapplications.org/cgi/content/full/neoreviews;7/2/c69>.
- Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin Versus Erythrocyte Transfusion - It's not that simple. Clin. Perinatol. 2009; 36:111-123.
- Koch CG, MD, Li L, Sessler DI, Priscilla Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery. N. Engl. J. Med. 2008; 358:1229-39.
- Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, Intaglietta M. Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with „fresh“ and „old“ red blood cells: the experimental evidence. Transfus. Apher. Sci. 2010; 43:69-78.
- Agwu J, Narchi H. In a preterm infant does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis? Arch. Dis. Child. 2005 Jan.; 90(1): 102-103.
- McGrady G, Rettig P, Istre G, Jason J, Holman R, Evatt B. An outbreak of necrotizing enterocolitis: association with transfusion of packed red blood cells. Am. J. Epidemiol. 1987; 126: 1165-1172.
- Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depal-Hma H, LaGamma EF. Association of Necrotizing Enterocolitis with Elective Packed Red Blood Cell Transfusions in Stable Growing Premature Neonates. Am. J. Perinatol. 2006 Nov.; 23(8):451-8. Epub 2006 Sep. 28.
- Valieva O, Strandjord T, Mayock D, Juul S. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. J. Pediatr. 2009; 155: 331-337.
- Christensen R, Lambert D, Henry E, Wiedmeiers S, Snow G, Baer V: Is "transfusion associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? Transfusion 2009; 50: 1106-1112.
- Christensen R, Wiedmeier S, Baer V, Henry E, Gerday E, Lambert D. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. J. Perinatol. 2010; 30: 54-57.
- Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. J. Pediatr. 2011; 158: 403-409.
- Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1:CD000361.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health

- and Human Development Neonatal Research Network. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(16):1107-1113.
15. Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomeiha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2004; 16(3):163-166.
 16. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 3:CD003313.
 17. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(4 suppl):S525-S553.
 18. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system. *J. Perinatol.* 2006; 26:682-687.
 19. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology.* 2002; 59:S28-S32.
 20. Marshall LR, Barr AL, French NP, Lown JA, Knowles S. A fatal case of necrotizing enterocolitis in a neonate with polyagglutination of red blood cells. *J. Paediatr. Child Health.* 1993; 29:63-65.
 21. Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek S, Vento M. Necrotizing enterocolitis as a consequence of the use of intravenous immune globulin for newborn hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr.* 2009; 98:1214-1217.
 22. Navarro M, Negre S, Golombek SG, Matoses ML, Vento M. Clinical uses of intravenous immunoglobulin (IVIg) in neonatology. *Neoreviews* 2010 Jul.; 11:e370-e378.
-

POLICITEMIA/ HIPERVISCOSIDAD

IV

1. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE POLICITEMIA/HIPERVISCOSIDAD

Gonzalo Mariani, Marcela Montaña, Miguel Majano, Gabriel Lara

Si bien no existe un acuerdo total, la mayoría de los autores coinciden en definir **policitemia** como hematocrito *venoso central* mayor de 65%¹⁻⁵. Es importante considerar la edad posnatal, ya que el Hto asciende en las primeras 6 horas y luego desciende hasta estabilizarse alrededor de las 18-24 horas de edad posnatal, el sitio de extracción ya que el Hto capilar y de venas periféricas con escaso flujo puede ser 5-25% mayor que el de una vena con buen flujo, la altitud geográfica, la edad gestacional y el método utilizado para la determinación del Hto, con el microhematocrito capilar se obtiene un valor mayor y con mejor correlación con viscosidad en comparación con el contador automático. El aumento en la viscosidad sanguínea, ocasiona incremento en la resistencia al flujo sanguíneo, enlentecimiento del mismo, disminución de la perfusión, disminución en la oxigenación tisular y tendencia a formar microtrombos⁴.

La policitemia puede o no estar relacionada con **hipervolemia**. Si ésta existe será la causa de muchos de los síntomas.

Si bien la causa más común de **hiperviscosidad** neonatal es la policitemia, existen otros factores que pueden contribuir a su presentación:

- a. Concentración anormal o disfuncional de algunas proteínas plasmáticas y fibrinógeno.
- b. Poca deformabilidad del eritrocito.
- c. Profunda leucocitosis.
- d. Diabetes materna.

Puede haber hiperviscosidad con Hto menor a 65%. Idealmente se debería medir la viscosidad sérica total, pero la mayoría de los centros no cuentan con viscosímetros⁴. De cualquier manera, debemos tener en cuenta que el número de los eritrocitos es el factor más importante que afecta la viscosidad, y por lo tanto, hasta que no existan micro viscosímetros, la medición del Hto es la mejor prueba para identificar aquellos niños con posible hiperviscosidad.

2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE POLICITEMIA/HIPERVISCOSIDAD

En el manejo de la policitemia/hiperviscosidad, se incluyen las medidas generales y el tratamiento específico.

Las medidas generales están destinadas a mantener un buen estado de hidratación, corregir las alteraciones metabólicas y electrolíticas que se presenten, y tratar las complicaciones asociadas.

El tratamiento específico es la exanguinotransfusión parcial (ETP). Está destinado a disminuir el Hto y la viscosidad sanguínea, reduce la resistencia vascular pulmonar e incrementa la velocidad del flujo sanguíneo cerebral^{1,3,4,6}.

Se recomienda solicitar Hto entre 8 a 12 horas de vida a aquellos recién nacidos que tienen factores de riesgo para presentar policitemia/hiperviscosidad³:

- ✓ Recién nacidos con hipoxia intrauterina crónica (restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes materna, hipertensión materna, madre fumadora, madre que recibió propanolol)².
- ✓ Transfusión placentaria (clampeo tardío del cordón, transfusión feto-fetal, transfusión materno-fetal)².
- ✓ Factores de riesgo fetales (hijo de madre diabética; trisomías 13, 18, 21; hiperplasia suprarrenal congénita; hipotiroidismo; hipertiroidismo; síndrome de Beckwith-Wiedemann; asfixia perinatal)^{2,4}.

La ETP debe realizarse en recién nacidos policitémicos (Hto >65%) en presencia de **síntomas** entre los que se incluyen:

- ✓ Letargia.
- ✓ Hipotonía.
- ✓ Rechazo del alimento o intolerancia alimentaria.
- ✓ Hipoglucemia.
- ✓ Dificultad respiratoria.
- ✓ Cianosis, hipoxemia, necesidad de oxígeno.
- ✓ Oliguria.
- ✓ Hematuria.
- ✓ Trombocitopenia.
- ✓ Signos de hipervolemia (taquipnea, disfunción miocárdica, etc.).

El tratamiento produce disminución de los síntomas y mejoría clínica, aunque no hay datos claros sobre los efectos beneficiosos a largo plazo^{6,7}.

En los niños *asintomáticos* no parece estar justificado el tratamiento universal. Considerar ETP cuando el Hto venoso confirmado por segunda medición es >70-75%^{3,4}.

El momento oportuno para el clampeo del cordón umbilical es motivo de controversias. Sin embargo, nadie sugiere que debe ser *inmediato*. Los riesgos potenciales de *demorar* (¿más de 1,3-3 minutos?) la ligadura incluyen hipervolemia, policitemia, dificultad respiratoria e hiperbilirrubinemia y accidentes trombóticos-infárticos cerebrovasculares y otros órganos. Estos efectos parecen ser infrecuentes y leves, en especial en los RNT con embarazos normales. Los beneficios de no ligar inmediatamente y esperar hasta 1-2 minutos y no más incluyen mejor estabilización cardiopulmonar posnatal, y en los prematuros disminución del requerimiento transfusional y menor incidencia de hemorragia intracraneana. En los RN de término, la ligadura luego del primer minuto se asocia a menor anemia ferropénica en la infancia⁸⁻¹⁰. La ligadura tardía no estaría recomendada en hijos de madre Rh negativas, ante signos de sufrimiento fetal agudo, RCIU, hijos de madre diabética, hijos de madres con hipertensión o preeclampsia, diagnóstico prenatal de patología cardíaca con sobrecarga de volumen y gemelos monocoriales.

■ A. ¿CON QUÉ SOLUCIÓN?

Los estudios han mostrado que la ETP debe hacerse con solución salina, ya que su efectividad no es inferior a los coloides, es más económica, fácilmente disponible y se disminuyen riesgos de transmisión de agentes infecciosos³.

■ B. ¿CÓMO SE CALCULA EL VOLUMEN PARA REALIZARLA?

El volumen calculado está basado en el descenso del Hto a 50-55%.

Volumen a intercambiar

$$= \frac{\text{Volemia} \times (\text{HTO observado} - \text{HTO deseado})}{\text{HTO observado}}$$

Generalmente, la volemia se estima en 85 mL/kg² pero en policitemia puede haber hipervolemia (hasta 100 mL/kg o más).

■ C. ¿POR QUÉ VÍA SE REALIZA?

El procedimiento puede realizarse por las siguientes vías de acceso^{2,3}, pero idealmente para ETP se debe intentar evitar la invasión con catéteres centrales si no se necesitan para otros cuidados:

- ✓ Catéter arterial o venoso umbilical único, intercalando alícuotas de 5-10 mL.
- ✓ Ambos catéteres umbilicales (arteria y vena). Isovolumétrica simultánea (extracción por la arteria).
- ✓ Un catéter arterial o venoso umbilical y una vena periférica. Isovolumétrica simultánea (extracción por la vía umbilical).
- ✓ Dos vías periféricas. La extracción por una vía arterial periférica y la infusión de la solución se realiza por una vena periférica. De elección en casos de onfalitis, alteraciones gastrointestinales o dificultades para la canalización umbilical.

■ D. CUÁNDO NO ESTÁ INDICADO REALIZARLA

- a. En aquellos pacientes que no presenten sintomatología con Hto menor a 70% (75%). En ellos se recomienda monitoreo cardiorrespiratorio, controles frecuentes de niveles de glucemia y Hto, y observar la aparición de síntomas relacionados y mantener una adecuada hidratación⁴. (PERO NO “ahogar” al RN con exceso de líquidos intentando “diluir” el Hto).
- b. En aquellos niños en los que se presume que la policitemia está causada por una reducción del

volumen sanguíneo o plasma. Pueden ser tratados con alimentación, cuidados generales o expansión intravascular. En los pacientes con deshidratación se debe rehidratar y realizar controles clínicos y de laboratorio⁴.

■ E. RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES DE ETP

Los siguientes riesgos han sido reportados: infección, arritmia cardíaca, trombosis, embolia, perforación venosa, enterocolitis necrosante, hemorragia accidental, émbolo de aire, hipotermia, reducción de la presión sanguínea y fluctuación del flujo sanguíneo cerebral e incluso la muerte. Sin embargo, la ocurrencia de ellos es muy poco frecuente^{3,4,6,7}.

Los beneficios potenciales son: corregir los síntomas asociados a policitemia/hiperviscosidad e intentar evitar alteraciones en el neurodesarrollo. Sin embargo, el pronóstico parece depender más de la causa primaria de la policitemia que de su efecto sobre la viscosidad sanguínea. En estudios controlados es imposible demostrar diferencias estadísticamente significativas de eventos poco frecuentes, a menos que se incluya una muestra de tamaño enorme y de sujetos con riesgo. Esto no ha sucedido en esta patología neonatal. No obstante, si un RN desarrolla un infarto cerebral o una hipertensión pulmonar severa con riesgo de morir o una NEC grave, por no realizar una ETP eso será responsabilidad del clínico tratante y no de la literatura ni de este manual. Sugerimos, sin evidencia concreta, pero desde un punto de vista de la relación clínico-paciente, que cuando un RN tenga policitemia (Hto >65%) y exista sospecha de hiperviscosidad o de hipervolemia, no se demore el tratamiento con ETP.

NEUTROPENIA



Gonzalo Mariani, Marcela Montañó, Miguel Majano, Gabriel Lara

El diagnóstico de **neutropenia** se basa en una baja concentración de neutrófilos en sangre, incluidos los neutrófilos segmentados, en banda, metamielocitos y otros precursores que se reportan en el recuento diferencial. En los neonatos, el rango normal del recuento absoluto de **neutrófilos** está dado por valores de referencia que se modifican en los primeros días de vida¹¹⁻¹⁴. Así, desde el punto de vista estadístico, se puede definir neutropenia como un recuento de 2 desvíos estándares por debajo de la media para la edad, o alternativamente, como un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de un valor límite definido según la edad¹⁵. Ese valor varía en

las primeras 72 horas, con un pico a las 12-24 horas. Por otra parte, los niveles son diferentes si consideramos neonatos de término o prematuros. Existen tablas para RNT¹³ y para RN de pretérmino de muy bajo peso al nacer¹⁴. Basados en esos valores de referencia, estadísticamente se puede hablar de neutropenia neonatal con un recuento de neutrófilos <5.000/mL en los primeros días de vida y <1.500/mL luego del tercer día en RNT, mientras que los valores umbrales en los RNPT son de 1.800/mL en los primeros días y 1.100/mL posteriormente. En la Figura 3 se pueden apreciar estos valores con mayor detalle.

FIGURA 3. Valores de neutrófilos/mL según peso al nacer y edad posnatal

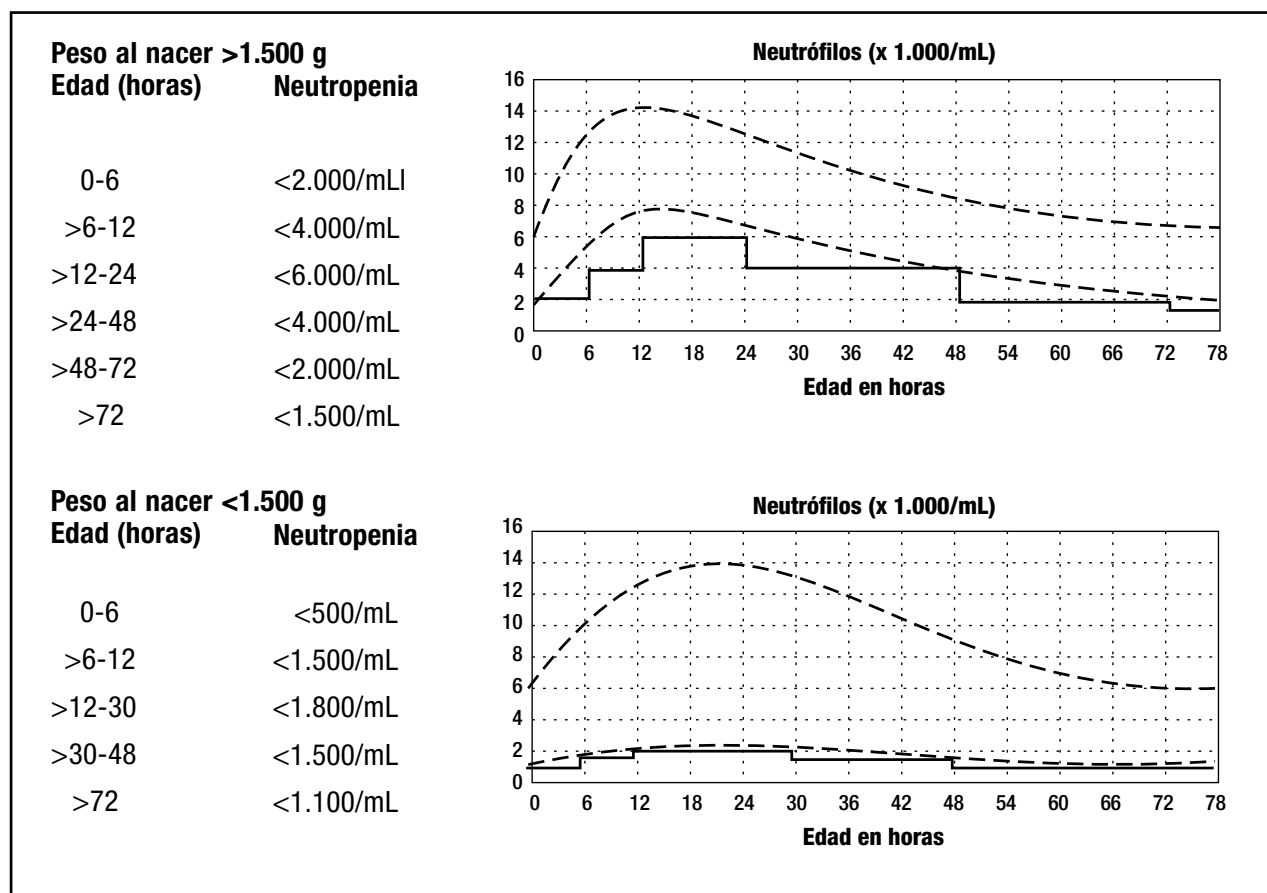


Figura modificada, traducida y adaptada de Funke A.¹¹ y tomada de Akhil Maheshwari y Robert D. Christensen: NeoReviews¹².

El gráfico superior muestra los rangos de referencia para neutrófilos (valores entre las líneas punteadas) de acuerdo con Manroe y col., para neonatos >1.500 g al nacer¹³. Los valores por debajo de la línea continua se consideran neutropenia. El gráfico inferior muestra los rangos de referencia para neutrófilos de acuerdo con Mouzinho y col.¹⁴ para neonatos <1.500 g al nacer.

Sin embargo, epidemiológicamente es mejor definir neutropenia en función del riesgo de contraer infecciones^{12,16,17}. Tomar un valor de corte tiene el objetivo de proveerle al clínico un umbral por debajo del cual profundizar la evaluación y eventualmente el tratamiento. Sin embargo, la relación entre concentración de neutrófilos y riesgo de infección no está bien establecida en los neonatos. Se ha consensuado que los RN con recuentos por encima de 1.000/mL no estarían en mayor riesgo, mientras que los RN con valores por debajo de 500/mL probablemente se encuentran ante mayor riesgo de desarrollar infección. Los recuentos entre 500 y 1.000/mL se consideran de riesgo intermedio¹².

Si bien recientemente se han publicado nuevas tablas de referencias, la población evaluada corresponde a sitios con una altitud de 1.500 metros sobre el nivel del mar, no aplicable a otras zonas¹⁸.

■ INDICACIONES PARA TRANSFUNDIR GLÓBULOS BLANCOS

La indicación de **transfusión de glóbulos blancos** es muy limitada. Existen dificultades para su preparación, que lleva horas. Se preparan por leucoforesis o por centrifugación de sangre entera. Ésta última es una técnica más sencilla pero probablemente menos efectiva. Los potenciales efectos adversos incluyen:

- ✓ Complicaciones pulmonares.
- ✓ Transmisión de infecciones.
- ✓ Sobrecarga de líquidos.
- ✓ Enfermedad injerto Vs. huésped.

La eficacia no es alta y el efecto es de corto plazo. Su uso estaría limitado a casos de sepsis muy graves que no responden a otros tratamientos¹⁹. También se puede considerar el uso de neutrófilos maternos en casos de **neutropenia aloinmune severa** que pone en riesgo de vida.

■ INDICACIONES DE FACTORES ESTIMULANTES

El **factor estimulante de colonias de granulocitos** actúa promoviendo la liberación de progenitores

granulocíticos desde la médula ósea a la sangre, y alarga la supervivencia de los neutrófilos circulantes por su efecto antiapoptótico²⁰. Los factores estimulantes de los granulocitos se pueden utilizar para el tratamiento de la neutropenia severa (neutrófilos inferiores de 500/mL), pero su efectividad varía según la etiología.

Es efectivo en las neutropenias hereditarias como los síndromes de Kostman y de Shwachman-Diamond, y en las neutropenias aloinmunes²⁰. Los estudios en neonatos neutropénicos con sepsis no son concluyentes^{21,22}. En los neonatos hijos de madres hipertensas con neutropenia no estaría indicado dada la corta duración de la neutropenia.

Existen estudios aleatorizados que evalúan su uso en dos grupos de pacientes:

- ✓ RN con infección sistémica establecida, con factores estimulantes como tratamiento para mejorar los resultados y reducir la mortalidad.
- ✓ RN con alto riesgo de infección nosocomial, como estrategia de prevención de sepsis.

La evidencia actual es insuficiente para apoyar la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o factor estimulante de colonia de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) en los recién nacidos, tanto como tratamiento o como profilaxis. No se han reportado efectos adversos en el corto plazo. Si bien los estudios aleatorizados hasta la fecha no han demostrado disminución en la mortalidad en los pacientes con sepsis, hay datos limitados que sugieren que los factores estimulantes podrían disminuir la mortalidad en los pacientes con sepsis y neutropenia severa. Esto requiere más investigación.

La administración es por vía subcutánea, en dosis de 5-10 mg/kg hasta llevar el recuento absoluto de neutrófilos por encima de 500/mL. La frecuencia de administración puede variar de diaria a semanal, dependiendo de la patología de base y la respuesta.

Para los pacientes internados en UCIN, se ha recomendado su uso (independientemente de la causa) cuando el conteo permanece por debajo de 500/mL por más de 2 días, o por debajo de 1.000/mL durante 6 o más días. En estas circunstancias se recomienda un esquema de 10 mg/kg/dosis durante 3 días consecutivos por semana, con dosis semanales en función de la respuesta del paciente, para mantener el conteo por encima de 1.000/mL. Sin embargo, los estudios no han confirmado un efecto beneficioso sobre mortalidad.

NEUTROFILIA

VI

Gonzalo Mariani, Marcela Montaña, Miguel Majano, Gabriel Lara

■ CAUSAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Al igual que con la definición de neutropenia, podemos basarnos en los valores de referencia para determinar si un paciente presenta **neutrofilia**, en este caso definida como un recuento superior al percentil 95 para la edad. De acuerdo con las curvas de Manroe¹³ y Mouzinho¹⁴, el diagnóstico estaría dado por un recuento de leucocitos mayor a 14.000/mL en las primeras 60 horas y mayor de 7.200 en RNT y 6.000 en RNPT durante los siguientes días.

Si bien la causa más común de leucocitosis es la sepsis, existen otras, entre las que se encuentran infecciones congénitas y asfisia perinatal¹⁶.

Un problema mayor en los recién nacidos constituye la diferenciación entre **reacción leucemoide**, **leucemia** mieloide congénita real y trastorno mieloproliferativo transitorio o **leucemia transitoria**.

La **reacción leucemoide** está caracterizada por un marcado aumento de los neutrófilos circulantes. El criterio diagnóstico para esta entidad está dado por un recuento absoluto de neutrófilos superior a 30.000/mL en las primeras 60 horas de vida, o superior a 15.000/mL posteriormente^{16,23}. También se la ha definido como una concentración mayor a 5% de formas inmaduras con capacidad de división celular (promielocitos, mielocitos). Si bien se ha definido mayormente en pacientes con trisomía 21 y en prematuros expuestos a corticoides prenatales, una evaluación prospectiva de Calhoun y col. sobre reacciones leucemoides en recién nacidos informó una incidencia de 1,3%, sin haber encontrado causas infecciosas ni cromosómicas en la mayoría de los pacientes²³. El cuadro es benigno y limitado (8,5+/-3,5 días). El origen está dado por un aumento en la producción de neutrófilos, de acuerdo con los resultados obtenidos en biopsias de médula ósea. Si bien puede haber hepatoesplenomegalia, estos pacientes no tienen blastos circulantes ni infiltraciones blásticas como en la leucemia transitoria o en la leucemia aguda. Esta reacción leucemoide es aun más frecuente en los prematuros extremos <1.000 g, en quienes se ha reportado una incidencia de hasta 15%²⁴.

Aunque la leucemia es la enfermedad oncológica más común de la infancia, la **leucemia congénita**, de manifestación en las primeras 4 semanas de vida, es rara y representa menos del 1% de las leucemias en los niños^{25,26}. Dentro de los problemas oncológicos neonatales, la leucemia sólo es superada por el neuroblastoma.

Se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos para leucemia neonatal:

1. Presentación en las primeras 4 semanas de vida.
2. Proliferación de células inmaduras eritroides, mieloides o linfoides.
3. Infiltración de esas células en tejidos no hematopoyéticos.
4. Ausencia de otras enfermedades que pudieran explicar esa proliferación.

La presentación característica de la leucemia congénita está dada por infiltrados o nódulos cutáneos (**leucemia cutis**) denominados manchas de mora (*blueberry spots*) (que también pueden presentarse en el rhabdomyosarcoma, neuroblastoma e histiocitosis) y por hepatoesplenomegalia. Las linfadenopatías son menos frecuentes. Cerca de un 50% de los pacientes tienen compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC). La leucocitosis está presente en la mayoría de los pacientes, con recuentos muy elevados (media de 100.000/mL en algunas series). Puede haber **trombocitopenia** con petequias, equimosis, melena, tendencia al sangrado, así como anemia, con palidez, letargia, rechazo alimentario e insuficiencia cardíaca. Los pacientes también pueden presentar infecciones secundarias a la alteración funcional de los neutrófilos. Algunos pacientes tienen hiperviscosidad secundaria a la profunda leucocitosis, con compromiso multiorgánico.

La leucemia congénita, a diferencia de la leucemia en los niños mayores, suele ser de la línea mieloide. El pronóstico es peor que las leucemias que se presentan en edades pediátricas más avanzadas ya que se observa mayor frecuencia de factores de mal pronóstico como leucocitosis severa, compromiso del SNC, morfología desfavorable y leucemia cutis. Una alta proporción de

leucemias neonatales y congénitas posee cariotipos anormales, asociados a mal pronóstico. Sin embargo, si bien es muy raro, se han reportado casos de remisiones espontáneas en **leucemia mielocítica aguda neonatal**.

La presencia de leucemia al nacimiento sugiere la posibilidad de anomalías genéticas o exposiciones intrauterinas a drogas u otras toxinas. El diagnóstico requiere de la presencia de blastos en la médula ósea y/o en tejidos no hematopoyéticos y la ausencia de infecciones congénitas, hipoxia y enfermedad hemolítica, que pueden producir un cuadro clínico y hematológico similar.

Los estudios de laboratorio pueden variar mucho, desde hallazgos normales hasta leucocitosis severa, anemia y trombocitopenia. Suelen encontrarse blastos en sangre periférica, aumento de deshidrogenasa láctica (DHL), y puede haber compromiso de la función hepática en función del infiltrado en ese órgano. La punción lumbar puede revelar la presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo. La punción biopsia de médula ósea es esencial para definir el diagnóstico y realizar análisis morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos.

La leucemia neonatal debe distinguirse del **trastorno mieloproliferativo transitorio** también llamado **leucemia transitoria**, que se ve fundamentalmente en RN con trisomía 21²⁶. La característica principal de este cuadro es la leucocitosis marcada, con resolución espontánea dentro de los primeros meses de vida. El cuadro clínico es similar a la leucemia congénita. Suele observarse trombocitopenia, pero la Hb se encuentra normal o aumentada. También existe organomegalia, pero secundaria a derrames pleurales, *hidrops* y falla cardíaca, sin alteraciones estructurales. Se encuentran blastos circulantes, de tipo mielóide (megacarioblastos). El pronóstico es bueno, aunque se ha reportado una mortalidad cercana al 11% por causas secundarias tales como sepsis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca y síndrome de hiperviscosidad. Por otra parte, los recién nacidos con trisomía 21 y trastorno mieloproliferativo transitorio tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia en los meses o años siguientes, por lo que se aconseja un seguimiento cercano en los primeros 3 años de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Özek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. The Cochrane Library, Issue 2, 2010 (disponible en <http://www.nichd.nih.gov/COCHRANE/Ozek/Ozek.htm>).
- Pappas A, Delaney-Black V. Differential diagnosis and management of polycythemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2004;51:1063-1086.
- Sarkar S, Rosenkrantz TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2008; 13: 248-255.
- Schimmel MS, Bromiker R, Soll RF. Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? *Clin. Perinatol.* 2004;31:545-553.
- Szyld E, Aguilar AM. Policitemia e hiperviscosidad. En *Hematología Neonatal*. H Donato, MC Rapetti, eds. Fundasap, 2007, pág. 177-194.
- Rothenberg T. Partial plasma exchange transfusion in polycythemic neonates. *Arch. Dis. Child.* 2002;86:60-2.
- Dempsey EM, Barrington K. Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed 2006;91:F2-F6.
- Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:779-86.
- Chaparro CM, Neufeld LM, Alavez GT, Cedillo RE-L, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1997-2004.
- McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. The Cochrane Library 2009, Issue 1.
- Funke A, Berner R, Traichel B, Schmeisser D, Leititis JU, Niemeyer CM. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2000 Jul.;106(1 Pt1):45-51.
- Maheshwari A, Christensen RD. Neutropenia in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2004;5:e431-e443.
- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J. Pediatr.* 1979 Jul.; 95(1): 89-98.
- Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Rissler R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics* 1994 Jul.;94(1):76-82.
- Maheshwari A. Practical approaches to the neutropenic neonate. In: *Hematology, Immunology and Infectious Diseases. Neonatology questions and controversies*. RK Ohls, MC Yoder. Consulting editor: RA Polin. Saunders Elsevier 2008, pág. 75-87.
- Donato H. Trastornos de los neutrófilos. En *Hematología Neonatal*. H Donato, MC Rapetti, eds. Fundasap, 2007, pág. 279-298.
- Omar SA, Salhadar A, Wooliever DE, Alsgaard PK. Late-onset neutropenia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):e55.
- Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J. Perinatol.* 2008 Apr.; 28(4): 275-281.
- Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. The Cochrane Library, Issue 4, 2007 (disponible en <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/Mohan3/mohan.HTM>).
- Calhoun DA, Christensen RD. The role of haemopoietic growth factors in neonatal neutropenia and infection. *Semin. Neonatal.* 1999; 4:17-26.
- Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. The Cochrane Library 2003, Issue 3, 2003 (disponible en <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/Carr/CARR.HTM>).

22. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY et al. A randomized, placebo controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics*. 1998;102:6-13.
 23. Calhoun DA, Kirk JF, Christensen RD. Incidence, significance and kinetic mechanism responsible for leukemoid reactions in patients in the neonatal intensive care unit: a prospective evaluation. *J. Pediatr*. 1996;129:403-409.
 24. Rastogi S, Rastogi R, Sundaram R et al. Leukemoid reaction in extremely low-birth-weight infants. *Am. J. Perinatol*. 1999;16:93-97.
 25. Bresters D, Reus AC, Veerman AJ, van Wering ER, van der Does-van den Berg A, Kaspers GJ. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *B. J. Haematol*. 2002 Jun.;117(3): 513-524.
 26. Sande JE, Arcec R, Lampkin BC. Congenital and neonatal leukemia. *Sem. Perinatol*. 1999 Aug.; 23(4): 274-285.
-

HEMOSTASIA NEONATAL

VII

1. VALORES NORMALES DE TIEMPO DE PROTROMBINA (TP), TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TPTA) Y FIBRINÓGENO, EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO

Susana Rodríguez, Susana Barreto, Teresa del Moral, Diana Fariña

El desarrollo del sistema hemostático humano comienza en útero y continúa después del nacimiento. Por lo tanto, los niveles neonatales funcionales de muchos componentes de ese sistema (procoagulantes, inhibidores, fibrinolíticos y plaquetas) difieren de los valores de niños y adultos¹.

Los aspectos únicos de la *hemostasia neonatal* fueron reportados por primera vez por Andrew en la década del 80 (hemostasia del desarrollo). La comprensión de esta diferencia en RN y la elaboración de las primeras tablas de valores de referencia fueron clave para interpretar las pruebas de coagulación en RN. A pesar de las importantes diferencias, con poca frecuencia un RN sano tiene dificultades de coagulación o hemorragias, debido a que presenta un nuevo balance o estado fisiológico. Sin embargo, este estado le provee escasa reserva, que contribuye a significativa morbilidad del sistema hemostático en RN enfermos y prematuros¹.

El balance hemostático entre el sangrado y la coagulación (factores prohemorragia Vs. factores procoagulantes) es único en el feto y recién nacido.

La síntesis de proteínas de la coagulación fetal y neonatal comienza aproximadamente a las 10 semanas de gestación, y las concentraciones plasmáticas de estas proteínas aumentan con la edad gestacional. Las proteínas de coagulación materna no pueden atravesar la placenta. De este modo, los niveles de los diferentes componentes presentan variaciones específicas al nacer y se modifican con la edad posnatal¹.

Los niveles plasmáticos de *fibrinógeno* y los *factores V, VIII y XIII* están presentes en niveles de adultos en el nacimiento. Los niveles de *factor von Willebrand* (FvW), en particular multímeros de alto peso molecular, son más altos que los niveles de adultos desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad. Tanto los *factores*

de contacto (XI y XII) como los *factores vitamina K dependientes* (protrombina y factores VII, IX y X) están presentes pero en niveles más bajos que en los adultos y se acercan a esos valores a los 6 meses de edad aproximadamente².

Los prematuros tienen aun menores concentraciones, pero presentan un aumento acelerado en los niveles después del nacimiento y en general este *catch up* les permite equiparar sus valores con los del RN de término a los 3 meses.

En 1987, Maureen Andrew³ obtuvo los primeros valores de referencia al estudiar el sistema de coagulación a los 1, 5, 30, 60, 90 y 180 días de 118 RNT sanos que habían recibido 1 mg vit K IM al nacer (entre 40 a 79 RN para cada día de estudio). El estudio permitió determinar el valor promedio y rango normal (± 2 DS) para diversas pruebas y factores de coagulación, y demostró que los valores se modifican con la edad posnatal y según diferentes patrones de maduración. En general, los valores "casi-adultos" se alcanzan recién a los 6 meses. El tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), fibrinógeno y el factor VIII tienen valores semejantes al adulto desde el nacimiento³.

El mismo grupo de la Dra. Andrew en 1988 reportó los valores del sistema de coagulación en prematuros, al estudiar a los 1, 5, 30, 90 y 180 días a 137 RN de pretérmino (30 a 36 semanas de EG) sanos que recibieron 1 mg vit K IM al nacer (entre 40 a 96 RN de pretérmino para cada día de estudio). El estudio permitió determinar el valor promedio y rango normal (± 2 DS) para cada prueba. La menor EG mostró efecto sobre *plasminógeno*, fibrinógeno, factor II, V, VIII, IX, XI, XII e inhibidores. Los valores mostraron grandes diferencias en relación con adultos, y menores diferencias con los RNT. La

maduración posnatal fue acelerada y al igual que RNT, los valores adultos se alcanzaron a los 6 meses, lo que muestra patrones de maduración diferencial⁴.

Casi 10 años después, Monagle⁵ estableció que las pruebas de coagulación son ampliamente sensibles al funcionamiento de analizadores y reactivos. Dados los cambios existentes en la metodología del laboratorio que ocurrieron desde los reportes iniciales de Andrew, él volvió a realizar un estudio en 400 niños (de los cuales 112 fueron RNT sanos), con la finalidad de establecer si existían modificaciones con los valores de referencia reportados previamente. Los reportes en su estudio se realizan para los días 1, 3, 1 mes a 1 año, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 16 años y adultos. Monagle confirma el concepto de desarrollo de hemostasia y a partir de entonces se establece la necesidad de elaborar datos de referencia locales según el método de laboratorio utilizado (en su estudio utilizó analizador compacto STA y reactivos Diagnostics Stago®). Además de las diferencias con los valores ya reportados, en este estudio se agregan los valores de referencia para **dímero D**, **factor inhibidor tisular** (TFPI) y trombina endógena potencial⁵.

En 2008, Mitisiakos⁶ y col. estudiaron el efecto del retardo de crecimiento intrauterino sobre la **hemostasia** y compararon los valores de 90 RNT bajo peso con 90 controles de igual EG y peso adecuado. Si bien observaron prolongación en TP, aumento de t-PA y disminución de factor XII y **proteína S libre** en el grupo de bajo peso, estas diferencias no tuvieron correlación clínica. Basado en el hecho de que la mayoría de los componentes del tabaco cruzan la barrera placentaria, el mismo grupo⁷ posteriormente estudió la influencia del hábito de fumar durante el embarazo sobre la hemostasia neonatal y encontró una disminución estadísticamente significativa en factor II y proteína S, y una elevación de las concentraciones de t-PA y factor VIII en los recién nacidos de las madres fumadoras, sin manifestaciones clínicas⁷.

El enfoque diagnóstico en los defectos de la coagulación del recién nacido es complejo e inicialmente requiere la interpretación adecuada de los valores de coagulación, de acuerdo con los valores de referencia neonatales, según EG y edad posnatal. Lippi y su grupo⁸ mostraron que la aplicación de los rangos de referencia adultos para las pruebas de coagulación, especialmente el TP y el TPTa, NO pueden aplicarse sin ajuste en los recién nacidos⁸. Adicionalmente, la interpretación de los valores de referencia debe realizarse en el marco de su desarrollo teniendo en cuenta que existen otras fuentes de error en los valores obtenidos, como la forma de obtención de la muestra, el error del laboratorio y la variabilidad individual⁹.

La recolección de la muestra para pruebas de coagulación en los RN, especialmente en los prematuros, es un desafío debido al pequeño tamaño de los accesos que

dificulta la extracción y al valor elevado del hematocrito. La técnica de obtención debe evitar la contaminación con líquidos endovenosos o heparina y también debería prevenir la activación del sistema de coagulación recordando que la lentitud en la extracción y el contacto con tubos de plástico favorecen la activación. Todas las muestras deben ser inspeccionadas antes del procesamiento en la búsqueda de pequeños coágulos y en ese caso deben ser desechadas. Idealmente, el volumen de anticoagulante de la muestra se debe basar en el volumen de plasma de ésta. Las muestras sobre o subllenadas no deben ser analizadas⁹.

La evaluación inicial de un RN con sangrado debería incluir tiempo de protrombina (TP), tiempo tromboplastina parcial activada (TPTa), fibrinógeno y recuento plaquetario. Las alteraciones en relación con los valores de referencia pueden sugerir la realización de tests adicionales (Ej., dosaje de factores). En los RN de sexo masculino con sospecha de **hemofilia A o B**, los factores de coagulación específicos deben medirse independientemente del resultado del TPTa. Otros déficits de coagulación (factor XIII y α 1 antiplasmina) pueden tener pruebas con valores normales. Con los analizadores más modernos (STA Compact analyzer®), los valores plasmáticos de bilirrubina no alteran las mediciones. El **tiempo de sangrado** en general no se usa en los RN. A diferencia de las demás pruebas, el tiempo de sangrado es más corto que en los adultos en la primera semana de vida. Este hallazgo paradójico puede explicarse por el mayor nivel de factor VW y alto hematocrito⁹.

A continuación se presentan, a modo de resumen, las principales diferencias hemostáticas en RN, en relación con niños y adultos.

- ✓ **Menor** concentración plasmática de proteínas procoagulantes: factor II, VII, IX, X, XI y XII, precalicreína y quininógenos de alto peso molecular.
- ✓ **Disminución** de concentración plasmática de inhibidores de la coagulación: antitrombina III, cofactor II heparina, TFPI –inhibidor factor tisular-, proteína C, proteína S.
- ✓ Forma fetal de plasminógeno (menos eficiente en pasar a plasmina por acción de tPA).
- ✓ **Elevación** marcada de Dímero D (hasta día 3).
- ✓ **Aumento** de concentración plasmática de VWF – factor de Von Willebrand (multímeros ULVWF).
- ✓ Hiporespuesta transitoria y leve de plaquetas a ciertos agonistas (colágeno, epinefrina).

Finalmente, en la Tabla 8 se resumen los valores promedios y ± 2 DS de las pruebas de coagulación más frecuentemente usadas en neonatos, así como la comparación con el valor de éstas en adultos (los valores

corresponden a los reportados por Monagle y Andrew para los RN de término y pretérmino en el primer día de vida, entre el tercer y quinto día, y al mes).

Para un detalle completo del resto de los valores de otras pruebas y niveles de cada factor de coagulación se sugiere consultar la bibliografía¹⁻⁵.

TABLA 8. Valores promedios de tres pruebas de coagulación

		DÍA 1	DÍA 3 A 5	1 MES	ADULTO
TIEMPO DE PROTROMBINA (SEGUNDOS)	RN de término	15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)	13,1 (11,5-15,3)	13 (11,5-14,5)
	RN prematuro	14,0 (12,6-16,2)	13,5 (11,0-15,3)	11,8 (10,0-13,6)	
TPTA (SEGUNDOS)	RN de término	38,7 (34,3-44,8)	36,3 (29,5-42,2)	39,3 (35,1-46,3)	33,2 (28,6-38,2)
	RN prematuro	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	
FIBRINÓGENO (MG/DL)	RN de término	280 (192-374)	330 (283-401)	242 (82-383)	310 (190-430)
	RN prematuro	243 (150-337)	280 (160-418)	254 (150-414)	

Nótese que el tiempo de protrombina es mayor y que un TPTa puede ser hasta de 80 segundos y ser normal en RNPT.

2. FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN NEONATAL

Los factores de la coagulación son macroproteínas que no cruzan la placenta durante la vida intrauterina pero son producidas por el feto desde muy temprano. Entre las 5 y 10 semanas de edad gestacional ya se pueden medir las concentraciones plasmáticas de la mayoría de estas proteínas¹⁰. Las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación del RNpt y del RNT difieren de los del adulto y aumentan gradualmente con la edad gestacional. Como se ha mencionado, las diferencias en los niveles de los factores de coagulación del recién nacido reflejan la inmadurez de este sistema a esta edad. No obstante, estos niveles son fisiológicos y mantienen una homeostasis adecuada en el recién nacido normal¹⁰.

Las diferencias entre los factores de la coagulación de adultos, RNP y RNT no son homogéneas.

- ✓ Las concentraciones plasmáticas de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y de los factores de contacto (XI y XII) son menos del 70% de los valores del adulto y son aun más bajas en los bebés de menor edad gestacional.
- ✓ Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, factor V, factor VIII, factor Von Willebrand y factor XIII son normales o más altas que los valores normales del adulto.
- ✓ El recuento de plaquetas está dentro del rango normal del adulto. Sin embargo, los estudios de la función plaquetaria evidencian que la función está disminuida cuando se compara con la función plaquetaria de adultos¹⁰.

Todos los componentes de la **fibrinólisis** también están presentes al nacimiento. Los niveles plasmáticos de los inhibidores de la coagulación en los recién nacidos también son diferentes de los del adulto.

- ✓ La concentración plasmática de **antitrombina** y **cofactor II** de la heparina está disminuida en relación con los niveles de los adultos.
- ✓ La concentración plasmática de **proteína C y S** también está disminuida al nacimiento y se mantiene baja durante la primera semana de vida.
- ✓ El **plasminógeno** está reducido al 50%, lo cual resulta en un estado **hipofibrinolítico** que favorece

la trombosis. El aumento de la coagulabilidad de la sangre neonatal y fetal también se ha relacionado con un aumento de los niveles de factor tisular, junto con una disminución relativa de los inhibidores del factor tisular y antitrombina.

En general, el sistema de homeostasis del neonato está equilibrado y no hay sangrado o coagulación excesiva en los neonatos sanos. Sin embargo, los neonatos que están enfermos con frecuencia manifiestan desregulaciones de la producción de trombina y un aumento de la formación de trombos. La policitemia, hipoxia y acidosis son otros factores que aumentan la tendencia a la coagulación¹⁰.

Se han postulado como posibles mecanismos para explicar las diferencias fisiológicas del sistema de coagulación en los recién nacidos, la disminución de la síntesis, el aumento del aclaramiento y/o un consumo aumentado de los factores de coagulación. Los estudios de la síntesis de los factores de coagulación VII, VIII, IX, X y fibrinógeno en hepatocitos de embriones de 5 a 10 semanas de edad gestacional, fetos y adultos mediante la transcripción de RNAm sugieren que las diferencias en síntesis de los factores de coagulación pueden explicar estas diferencias sólo parcialmente. El aclaramiento de estas proteínas es más rápido en los neonatos que en los adultos. Por otra parte, el consumo de los productos de la coagulación parece ser autolimitado y es probable que no contribuya a la disminución plasmática de estos factores¹¹.

En resumen, cuando se evalúa la homeostasis en un recién nacido prematuro hay que tener presente que la **homeostasis fetal** es un sistema dinámico que depende de la edad gestacional y de la edad posnatal. Después del nacimiento, el sistema de coagulación del recién nacido y del prematuro se desarrolla gradualmente hasta ser similar al del adulto alrededor de los 6 meses de vida. La Asociación Británica de Medicina Perinatal ha realizado una encuesta que pone de manifiesto las diferencias a la hora de interpretar y tratar las alteraciones de la coagulación en los recién nacidos de pretérmino y apela a la necesidad de un consenso sobre cuáles serían los valores normales basados en la edad gestacional y posnatal, y de esta forma establecer guías de tratamiento consistentes¹². Es ese nuestro objetivo en esta sección del manual del Consenso de SIBEN.

Un artículo reciente utiliza la técnica de Tromboelastografía (TEG) (*“Rotating thromboelastogram”* ROTEM®) para evaluar la formación de trombos comparando recién nacidos normales y de pretérmino, y así establecer

valores normales en esta población. En este estudio los parámetros de formación del coágulo se correlacionaron con la edad gestacional¹³.

3. SÍNDROME HEMORRÁGICO DEL RECIÉN NACIDO

El trastorno de la coagulación asociado al **déficit de vitamina K** es una de las causas más frecuentes de hemorragia en los neonatos sanos. Se estima que su incidencia es de 0,7% a 1,7%. En 1894 fue descrito como un síndrome hemorrágico autolimitado que ocurre en los primeros días de vida. La Academia Americana de Pediatría lo reconoció como síndrome en 1961 y lo denominó Enfermedad Hemorrágica del RN. La denominación actual es **Hemorragia por déficit de Vitamina K** (*Vitamin K Deficiency Bleeding VKDB*) y se define como un trastorno hemorrágico con tiempo de protrombina prolongado (plaquetas y fibrinógeno normal), que rápidamente corrige con la administración de vitamina K¹⁴.

El déficit de vitamina K lleva a la síntesis de **proteínas subcarboxiladas inactivas** (PIVKA). El dosaje en plasma de PIVKA es muy elevado en el déficit de vitamina K, aun en etapas tempranas (antes del descenso de la protrombina) y persiste luego de la corrección con vitamina K por su vida media 60 horas, lo cual puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico luego de realizado el tratamiento con vitamina K¹⁵.

■ FISIOPATOLOGÍA

La vitamina K es liposoluble y necesaria para modificar los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S.

Hasta ahora se han identificado tres vitaminas K: K1 presente en los vegetales de hoja (se emplea para la profilaxis de la enfermedad), K2 fabricada por la flora intestinal y K3 que es sintética y poco empleada en los RN. El pasaje transplacentario de la vitamina K es pobre, por lo que el RN tiene baja concentración de vitamina K en el plasma y el hígado. La leche materna es una fuente pobre de vitamina K, mientras que la leche artificial está enriquecida con esta vitamina. Al nacer, el intestino neonatal es estéril y la flora intestinal productora de vitamina K se establece luego de instalada la alimentación. Dado que la lactancia tarda unos días en establecerse completamente, los niños que se alimentan con leche materna exclusivamente están expuestos al riesgo de hemorragia por déficit de vitamina K. El uso de antibióticos, que limitan el crecimiento de la flora, contribuye al déficit¹⁶.

Existen tres tipos de enfermedad hemorrágica del RN por déficit de vitamina K según el momento de aparición: forma temprana, clásica y tardía.

FORMA TEMPRANA

El sangrado ocurre antes de las 24 horas de vida. Es secundaria a la ingesta materna de anticonvulsivantes o antibióticos y se expresa como un sangrado grave e incluso hemorragia intracraneana. Sin embargo, la Academia Americana de Neurología señala que la evidencia para asociar la ingesta de anticonvulsivantes durante el embarazo con hemorragia en las primeras horas de vida es insuficiente¹⁶.

FORMA CLÁSICA

Aparece entre el día 1 y 7 de vida, se asocia a pobre ingesta de vitamina K o falta de administración en los niños alimentados a pecho y se manifiesta por sangrado cutáneo, gastrointestinal o por la circuncisión.

FORMA TARDÍA

Ocurre luego de la primera semana de vida y hasta la semana 12. En general, ocurre en los niños alimentados exclusivamente con leche materna que no han recibido o han recibido en forma incorrecta vitamina K en el período neonatal. También puede asociarse a malabsorción de vitamina K debido a enfermedades que impidan la absorción de vitaminas liposolubles, como atresia de vías biliares, fibrosis quística, diarrea crónica. Las principales manifestaciones son hemorragias cutáneas o intracraneanas (50%)¹⁶.

■ DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La enfermedad se sospecha en todo RN de aspecto saludable que presenta hemorragias en los primeros días de vida y que en el estudio de coagulación sólo presenta tiempo de protrombina (TP) prolongado con el resto de los estudios normales (recuento de plaquetas, TTP, fibrinógeno). Frente a la sospecha, se debe administrar sin demora 100 mcg de vitamina K1 endovenosa (no intramuscular por el riesgo de sangrado). No se debe esperar el resultado de los estudios por el riesgo de sangrado más severo. Los síntomas ceden y el TP se normaliza dentro de las 24 horas. Si el sangrado es intenso, además de la vitamina K, puede administrarse

10 a 20 mL/kg de **plasma fresco congelado** (esto es muy importante porque la vitamina K tarda en corregir los defectos de coagulación)¹⁶.

ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K

No existen controversias: todos los RN necesitan vitamina K al nacer. A la fecha no hay discusión acerca de la necesidad de profilaxis con vitamina K al nacer para prevenir el sangrado de presentación temprana y tardía por deficiencia de esta vitamina¹⁷.

La profilaxis rutinaria con 1 mg de vitamina K al nacer en RNT ha sido adoptada como estándar de cuidado universal en Estados Unidos y muchos países europeos. La Academia Americana de Pediatría y el Departamento de Salud del Reino Unido recomiendan que todos los recién nacidos deben recibir vitamina K para prevenir el sangrado por deficiencia de ésta¹⁷. Sin embargo, no hay uniformidad en la forma de la administración de la vitamina K (diferentes dosis, vías de administración, esquemas, formulaciones).

La vía parenteral ha sido la ruta de administración adoptada, inicialmente porque los laboratorios no disponían de vitamina K para administrarla por vía oral¹⁸. En la actualidad, en diferentes partes del mundo se utilizan diversos métodos de profilaxis de vitamina K.

La administración IM u oral de vitamina K es efectiva para prevenir la hemorragia por deficiencia de vitamina K, en su forma clásica. Sin embargo, la vitamina K **oral** no previene la forma tardía de hemorragia por deficiencia de esta vitamina, en especial en los niños alimentados al seno materno. Además, la vía oral requiere de dosis repetidas hasta la semana 12 de vida: existe evidencia de que 1 mg/semana es más efectivo que 25 µg/día¹⁹. Aún en los casos de cumplimiento adecuado hasta la semana 12, esta vía puede ser inefectiva en los niños con malabsorción o enfermedad hepatobiliar. Dentro de los beneficios de la profilaxis oral se encuentra que es más fácil de administrar y que también puede ser administrada por parteras o comadronas. Dentro de las desventajas más importantes, se encuentra que la absorción no es segura y puede haber eventos adversos como vómitos y regurgitación. Además, se requieren dosis múltiples y no se garantiza en todos los casos la adherencia al esquema terapéutico en forma segura¹⁹.

Dentro de la vía parenteral, la ruta IM es la preferida. La eficacia de la vía IM probablemente deriva de la liberación sostenida de vitamina K desde el depósito muscular y las concentraciones séricas sostenidas de vitamina K en estos niños^{20,21}. La ruta parenteral es la vía mandatoria en los grupos de riesgo (neonatos prematuros, madres que toman medicación que interactúa con la vitamina K, parto instrumentado).

Los ensayos que investigan la profilaxis con vitamina K a menudo evalúan resultados bioquímicos y no resultados clínicos debido a la baja incidencia del efecto adverso

(y serio) del sangrado por deficiencia de vitamina K en los neonatos. Debido a esta baja frecuencia se necesitaría un tamaño de muestra extremadamente grande en un estudio aleatorizado y controlado para obtener resultados significativos de diferencias clínicas. Éste es un excelente ejemplo de lo que se observa en otros tantos estudios neonatales. Aunque desde el punto de vista biológico se espera que exista relación entre los resultados bioquímicos y clínicos, no hay evidencia en la literatura para documentar esta relación^{20,21}. Sin embargo, como Sola ha escrito, “*la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia*”, y menos para los efectos adversos. Por lo tanto, si un centro o un clínico decide no usar esta estrategia y un niño desarrolla una hemorragia grave (Ej., intracerebral), la responsabilidad de dicho efecto adverso será de ese centro o clínico.

La revisión sistemática de Cochrane señala que una dosis única de vitamina K de 1 mg IM es efectiva para prevenir el sangrado por deficiencia de vitamina K de presentación clásica. No hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado el efecto de la administración de vitamina K respecto al sangrado de presentación tardía²². En ausencia de evidencia derivada de estudios aleatorios, estudios observacionales sobre la epidemiología de la enfermedad en relación con las prácticas de diferentes países han servido de modelo para comparar los resultados²³⁻²⁶. Estos estudios proporcionan información importante sobre la que se basan las decisiones clínicas.

Las recomendaciones para los recién nacidos prematuros de vitamina K de 0,3 mg/kg para RNP <1.000 g y 0,5 a 1 mg para RNP >1.000 g son empíricas. Un ensayo clínico aleatorizado demostró niveles séricos adecuados de vitamina K a dosis de 0,2 mg administrada por vía IM, con niveles adecuados hasta una edad promedio de 25 días, sin causar acumulación de epóxidos²⁷.

La ruta intravenosa es menos dolorosa y comúnmente ha sido usada en prematuros muy pequeños, pero no puede brindar protección sostenida contra el sangrado por deficiencia de vitamina K de presentación tardía²⁷.

El método de profilaxis que se elija dependerá no sólo de la eficacia, sino también de otros factores. Los costos son un factor importante dentro de la decisión en el caso de algunos países. Otro factor es la posibilidad de que se realice un seguimiento si se administran dosis orales repetidas. Esto es especialmente importante cuando se recomienda la administración de suplementos diarios de vitamina K durante los 3 primeros meses de vida²⁷.

INR DE LOS TIEMPOS DE COAGULACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

La razón normalizada internacional (**INR**), compara el estado de coagulación sanguínea de un individuo

contra el de una población normal, de manera que una INR >1 indica que la coagulación es más lenta que en el grupo control.

Es un sistema establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia de seguimiento y notificación de pruebas de coagulación de la sangre en adultos. Bajo este sistema, los resultados son estandarizados por el índice de sensibilidad internacional para el reactivo o prueba, en particular en combinación del instrumento utilizado.

La INR desarrollada por la Organización Mundial de la Salud a principios de 1980 está diseñada para eliminar

las variaciones en la sensibilidad de diferentes fuentes comerciales y diferentes lotes de tromboplastina. La INR es utilizada en todo el mundo por la mayoría de los laboratorios, aunque la reciente disponibilidad de reactivos preparados a partir de factor tisular recombinante humano (rHTF) y fosfolípidos sintéticos ha eliminado muchos de los problemas anteriores relacionados con el uso de preparados de tromboplastina crudos²⁸.

No existe evidencia acerca de la utilidad de la INR en la población neonatal, por lo que no se recomienda utilizar de rutina esta herramienta dentro del perfil diagnóstico hemostático de los RN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantor A. Developmental Hemostasis: relevance to newborns and infants. In *Hematology of infancy and childhood*. Nathan Oski 6th ed., 2009 Hardcover.
2. Hoffman. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. 2008 Churchill Livingstone.
3. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70:165.
4. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651.
5. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb. Haemost.* 2006; 95:362.
6. Mitsiakos G, Papaioannou G, Papadakis E et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb. Res.* 2009 Jul.;124(3):288-91. Epub. 2008 Oct. 17.
7. Mitsiakos G, Giougi E, Papaioannou G, Karagianni P, Papadakis E, Nikolaidis N. Influence of smoking during pregnancy on haemostasis in healthy full term neonates. *Thromb. Res.* 2009;123(3):476-81. Epub 2008 Apr. 15.
8. Lippi G, Salvagno GL, Rugolotto S. et al. Routine coagulation tests in newborn and infants. *J. Thromb. Thrombolysis* 2007; 24(2): 153-5.
9. Ezzie M, Aberegg S, O'Brien J. Laboratory testing in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 23 (2007) 435-465.
10. Manco-Johnson M. Controversies in Neonatal Thrombotic Disorders. In *Hematology, Immunology and Infectious Diseases: Neonatology Questions and Controversies*. Elsevier Health Sciences. 58-74. 2008.
11. Edstrom C, Christensen R, Andrew M. Developmental Aspects of Blood Homeostasis and Disorders of Coagulation and Fibrinolysis in the Neonatal Period. In "Hematologic Problems of the Newborn". Ed Saunders WB Company. cap 12: 239-271. 1999.
12. Vasudevan C, Ighanesebhor S, Manjuthana CM et al. Need for a consensus in interpreting coagulation profile in preterm neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal* Ed. 95:F77. 2010.
13. Straus T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Metzger A, Kuint J, Kenet G. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thrombosis and haemostasis*, 103 (2): 344-350. 2010.
14. American Academy of Pediatrics. Controversies Concerning Vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112 (1), 190-93.
15. Paul Clarke, Martin Shearer. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 : 741-743.
16. American Academy of Neurology. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142-149.
17. Zjpusky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br. J. Haematol.* 1999; 104:430-437.
18. Hey E. Vitamin K—when, why, and when. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed 2003; 88:F80-F83.
19. Van Hasselt PM. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008; 121(4): e857-63.
20. Aurtret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr. Drugs* 2001;3(1):1-8 (Abstract).
21. Van Winckle, De Bruyne R, Van de Velde S, Van Biervliet. Vitamin K: Un update for the paediatrician. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168:127-134.
22. Puckett R, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7, 2010.
23. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993, 94 and 2001-02. *Arch Dis Child.* 2007; 92(9): 759-66.
24. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum. Dev.* 2010; 86 Suppl 1: 63-5.
25. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009; 23(2): 49-59.
26. Busfield A. Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland: the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92(9): 754-8.
27. Clarke P, Mitchell S, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, Roeves D, Shearer M. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, control trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006; 118(6):E1657-E1666.
28. Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *J. Clin. Lab. Anal.* 2000;14(3):101-14.

4. COAGULOPATÍAS NEONATALES, RUTA DIAGNÓSTICA

Carmen Dávila, Guillermo Zambosco, Hernando Baquero

Los procesos hemorrágicos y trombóticos del recién nacido son relativamente frecuentes, sobre todo en el RN enfermo y prematuro (RNP). Se detectan en el 1% de los RN hospitalizados y en más del 20% de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. La gravedad es variable y van desde un hallazgo casual a ser condicionantes de mortalidad¹.

Como se ha mencionado, existen diferencias de los niveles de componentes del sistema hemostático de los neonatos con respecto a los adultos¹⁻⁵. Las pruebas de coagulación global como tromboelastograma, tiempo de lisis del coágulo de euglobina y el análisis de la función plaquetaria con el *test* denominado “PFA-100” (equivalente *in vitro* a un tiempo de sangrado), demuestran que la coagulación neonatal es incluso más rápida y fuerte que la de los adultos⁵. Esto se debe a un número de factores en la sangre neonatal que promueven la coagulación, incluida la baja concentración de factores anticoagulantes (antitrombina, proteína C, proteína S), el hematocrito alto y el elevado volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos (que aumenta la viscosidad de la sangre), y los altos niveles de VWF, así como la predominancia de multímeros ultra largos de VWF (los multímeros más activos)⁵.

En la **proteína S** hay discrepancia entre la concentración total (que se obtiene cuando se cuantifica el antígeno), que es del 35% del adulto, y la concentración de proteína S libre o funcional (que se mide en un test de actividad), que es similar a la del adulto⁵. Esto se debe a que en el adulto el 40% de la proteína S circula unida a la proteína C4b⁶, y este complejo funciona en el sistema de complemento pero no tiene función anticoagulante. En el neonato hay muy poca proteína C4b, así que la proteína S circula en forma libre (funcional) casi en su totalidad. Debido a estas discrepancias, en general siempre se aconseja medir los niveles de actividad de los factores coagulantes y anticoagulantes en el recién nacido, en lugar de los niveles de antígeno para evitar confusiones. La **actividad fibrinolítica** en el neonato es adecuada pese a que la concentración del plasminógeno es menor, así como la expresión de sus sitios activos⁵.

■ RUTA DIAGNÓSTICA

Frente a un paciente con algún signo de **síndrome hemorrágico** (hemorragia subgaleal, intracraneal,

hematomas, digestiva; sangrado en zona de punción, petequias), analizamos (Figura 4):

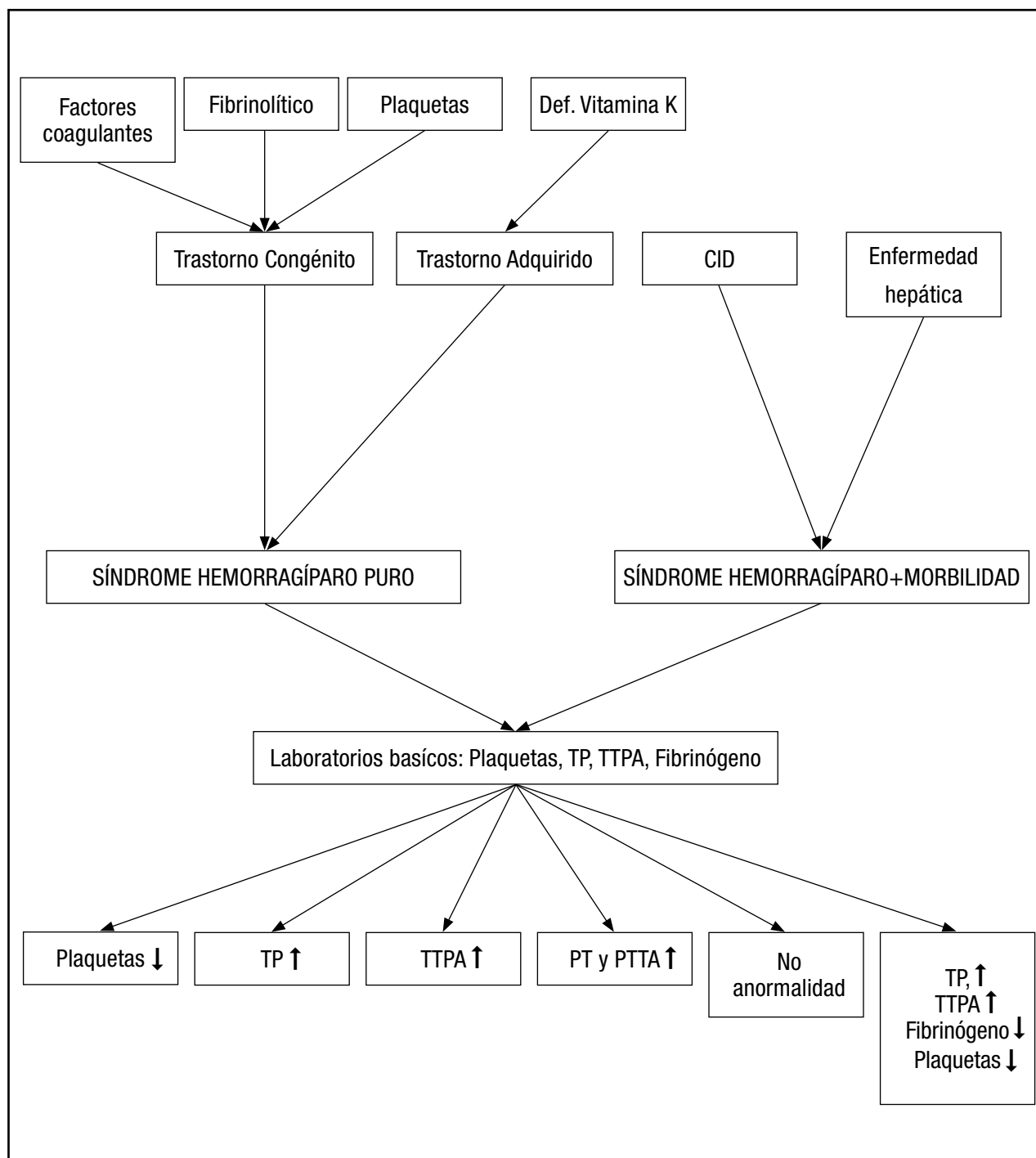
- a. Síndrome hemorrágico puro, descartar:
 - ✓ Déficit congénito de factores de coagulación, fibrinolítico y plaquetas.
 - ✓ Medicamentos maternos.
 - ✓ Deficiencia de vitamina K.
- b. Síndrome hemorrágico asociado a:
 - ✓ Sepsis, asfixia, preeclampsia materna, síndrome de dificultad respiratoria, tumores vasculares o hemangiomas, etc.
 - ✓ Coagulación Intravascular Diseminada (CID).
 - ✓ Enfermedad hepática.

EXÁMENES DE LABORATORIO BÁSICOS¹⁻¹⁰

- ✓ **Recuento de plaquetas:** Número total de plaquetas.
- ✓ **Tiempo de protrombina (TP):** Evalúa los factores que intervienen en la formación de tromboplastina extrínseca, protrombina y fibrinógeno. Se alarga por alteraciones en factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), factor V y fibrinógeno. Es el tiempo que tarda la cascada en producir la protrombina. Mide la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. No se afecta por contaminación de heparina.
- ✓ **Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa):** Muestra la actividad de los factores que intervienen en la formación de la **tromboplastina intrínseca**. Se alarga en las alteraciones de los factores VIII, IX, XI, XII, precalicreína y quininógenos de alto peso molecular (vía intrínseca). Si la muestra está contaminada con heparina, el valor del **tiempo de tromboplastina parcial activada** será falsamente prolongado. En casos de TTPa anormal (ver cuadros de valores normales) con TP normal se debe sospechar hemofilia, pero antes descartar la contaminación con heparina, que es mucho más frecuente en neonatología.

Tanto TP como TTPa informan sobre la deficiencia de uno o más procoagulantes. Sin embargo, no informan

FIGURA 4. Ruta diagnóstica frente a síndrome hemorrágico



si esta deficiencia es compensada por una deficiencia de anticoagulantes¹⁰.

- ✓ **Tiempo de trombina (TT):** Evalúa la formación de fibrina. Se alarga cuando existen alteraciones del fibrinógeno, hiperfibrinolisis o presencia de heparina.
- ✓ **Dímeros-D:** Formados a partir de la acción de la plasmina en el coágulo de fibrina. Su concentración normal es inferior a 0,5 mg/mL.

Los resultados se pueden alterar por la toma de muestras a través de líneas con heparina si existe contaminación de la muestra. Además, si hay escasa menor muestra en el tubo citratado 3,2% (<80%) se prolongan falsamente los tiempos de coagulación⁵.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

- a. Plaquetopenia: Pura con las otras pruebas de laboratorio normales, continuar la ruta diagnóstica según la Figura 5.

FIGURA 5. Ruta diagnóstica frente a la plaquetopenia (de inicio temprano y tardío)

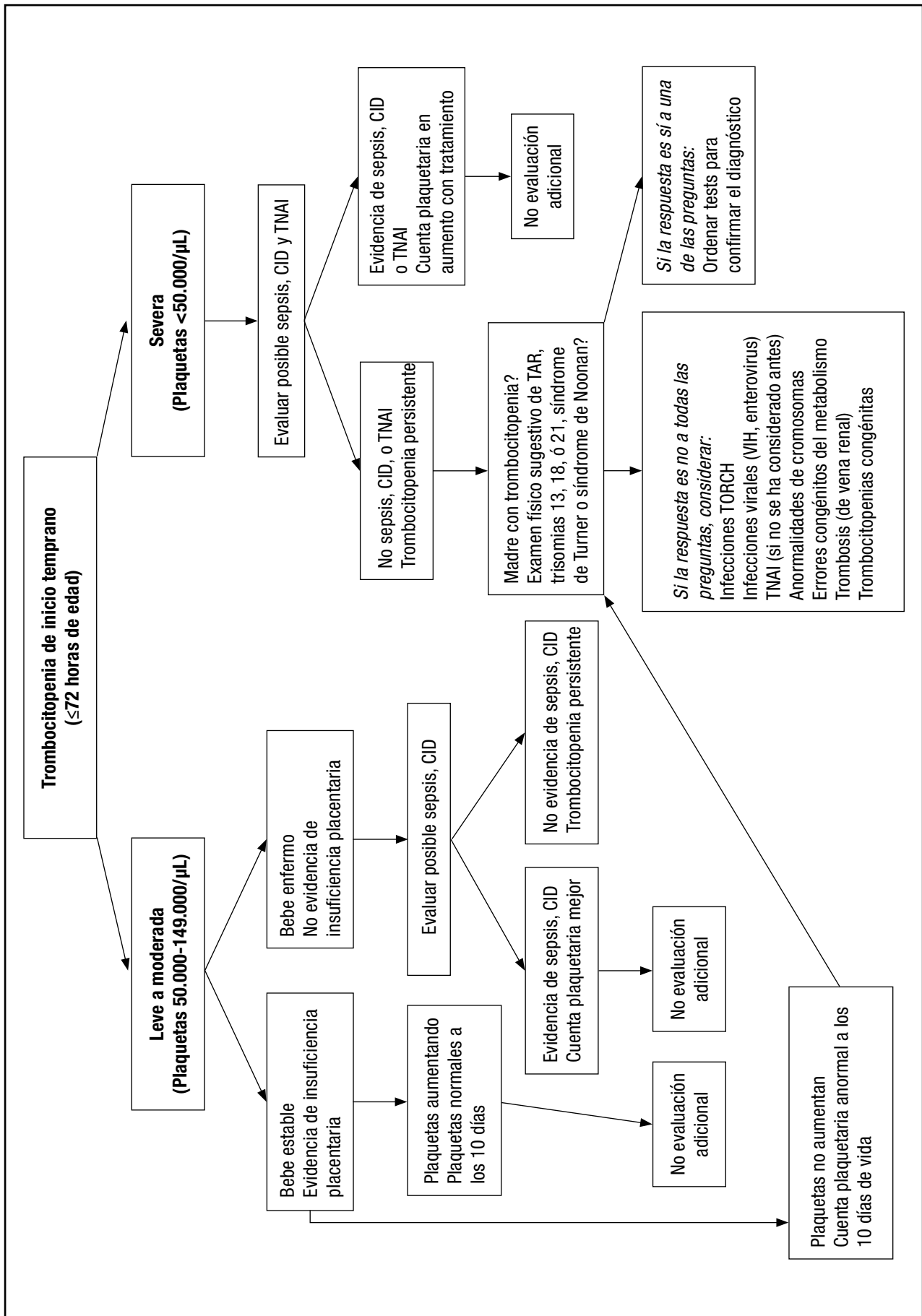
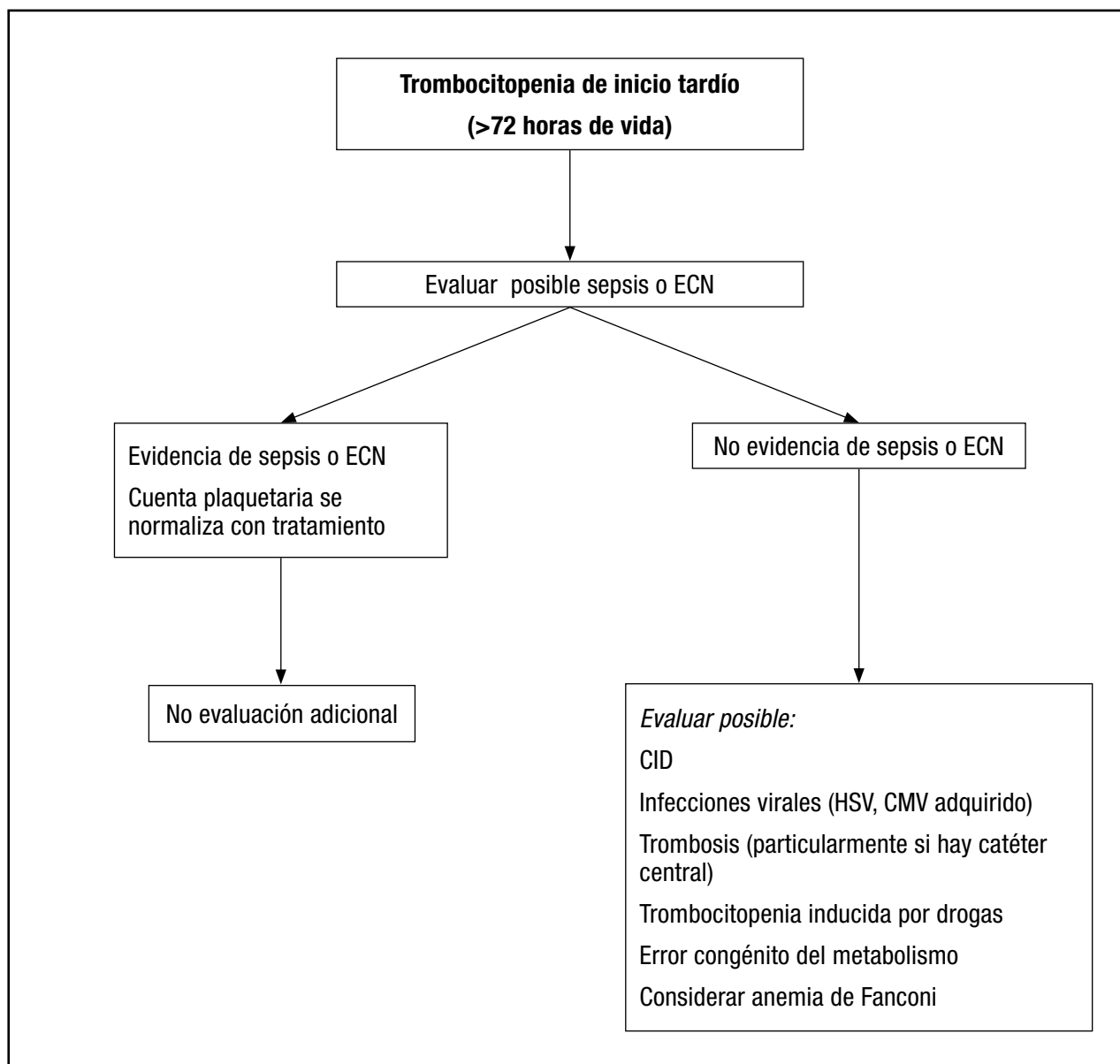


FIGURA 5. Ruta diagnóstica frente a la plaquetopenia (de inicio temprano y tardío) (Cont.)

Adaptado de Chavda C, Saxonhouse M y Sola-Visner M - en "Manual of Neonatal Care"; John P.Cloherly, Eric C. Eichenwald et al.(eds.); Lippincott Williams & Wilkins, 7^{ma} Edición, 2011

- b. Tiempo de protrombina (TP) prolongado: Puro, con las otras pruebas de laboratorio normales, pensar en deficiencia de vitamina K y del factor VII de coagulación y realizar el dosaje de éste.
- c. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado: Puro, con las otras pruebas de laboratorio normales, continuar la ruta diagnóstica según la Figura 6, y realizar las pruebas específicas. (Considerar contaminación con heparina, y si hay dudas, repetir el estudio. Aun una "microcontaminación" puede afectar los resultados). Nota: El PFA-100 puede realizarse en recién nacidos, pero no existen valores de referencia adecuados para los tiempos de cierre ADP o EPI, por lo tanto la interpretación es difícil en neonatos y no se recomienda rutinariamente.
- d. TP y TTPa prolongados: Puros, con las otras pruebas de laboratorio normales, continuar la ruta diagnóstica según la Figura 7, y realizar las pruebas específicas.
- e. Plaquetas y fibrinógeno disminuidos y TP, TTPa prolongados: Continuar con la ruta diagnóstica de acuerdo con la Figura 8 y realizar las pruebas específicas.
- f. Síndrome hemorrágico con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa normales: Descartar patologías como deficiencia del **Factor XIII**, deficiencia leve del factor VIII o del factor IX, trastorno fibrinolítico o alteración de la función plaquetaria.

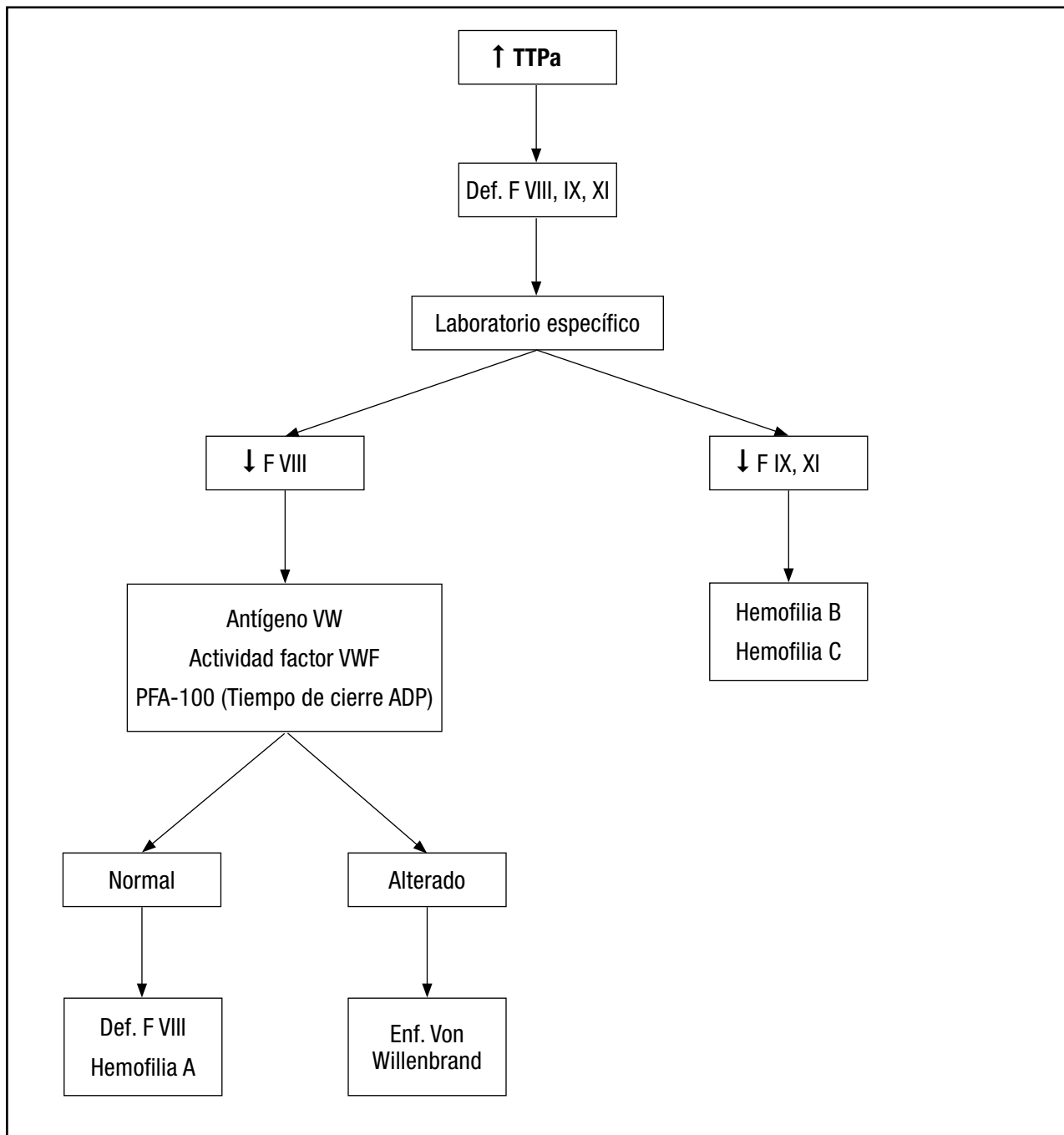
FIGURA 6. Ruta diagnóstica frente a TTPa prolongado

FIGURA 7. Ruta diagnóstica frente a TP y TTPa prolongados

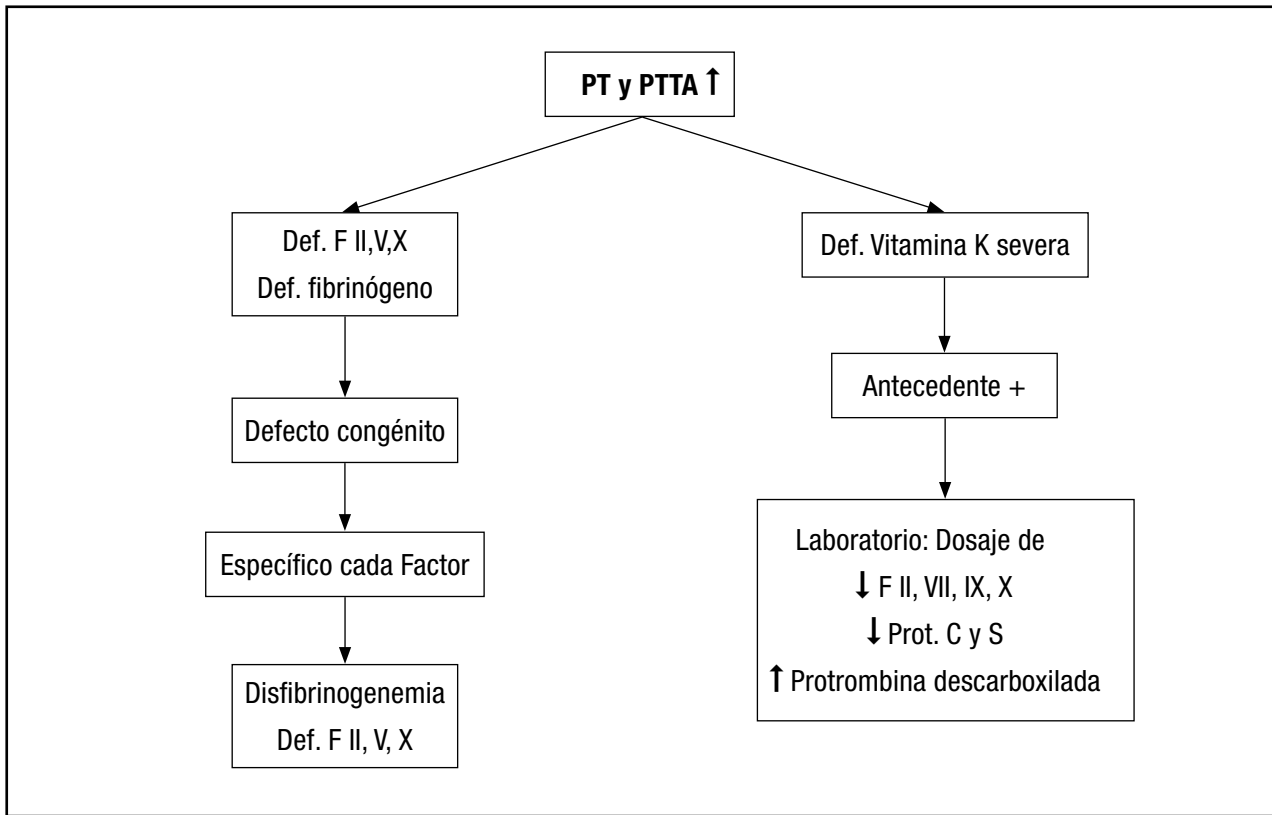
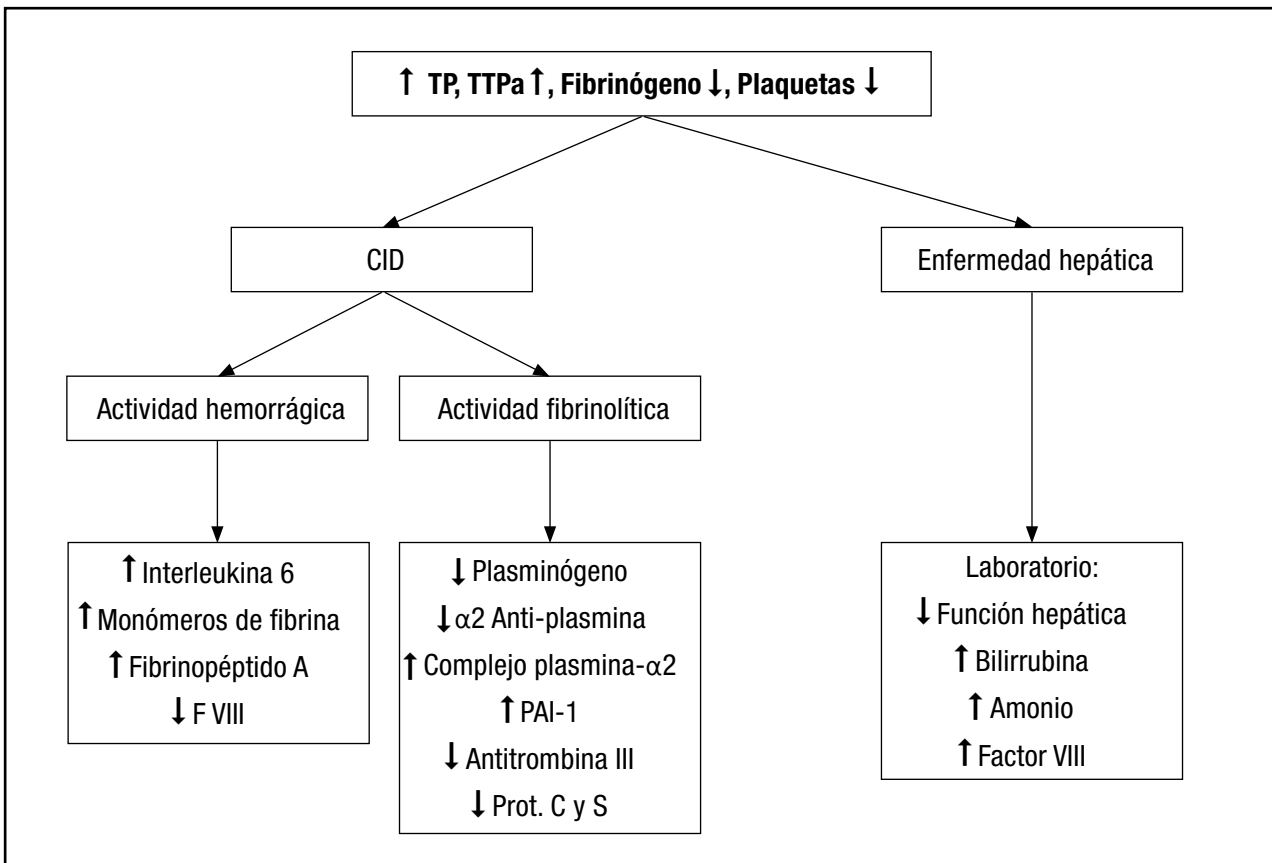


FIGURA 8. Ruta diagnóstica frente a plaquetas y fibrinógeno disminuidos y TP, TTPa prolongados



■ CLASIFICACIÓN DE COAGULOPATÍAS NEONATALES

- ✓ **A. Déficit congénito de factores de la coagulación.**
- ✓ **B. Desórdenes adquiridos de la coagulación.**
- ✓ **C. Coagulopatías por consumo.**

■ A. DÉFICIT CONGÉNITO DE FACTORES DE COAGULACIÓN

Averiguar historia familiar de sangrado. Debutan con sangrado de base de cordón, de zona de venopuntura, cefalohematomas, sangrado gástrico o urinario, o hemorragia intracraneal sin historia de trauma obstétrico.

1. HEMOFILIAS TIPO A Y B

Deficiencia de factor VIII y IX, respectivamente. Se heredan de manera recesiva ligadas al sexo, 1/3 no tiene antecedente familiar. La más común en la etapa neonatal es el tipo A, con un trastorno severo y <1% de actividad del factor VIII. Se debe sospechar en paciente con sangrado, en especial intracraneal, sin causa aparente y TTPa prolongado. El diagnóstico definitivo es determinar la actividad del factor VIII y IX¹¹⁻¹³.

En la vida posnatal, la actividad del **factor VIII** está dentro del rango adulto. Sin embargo, la actividad del factor IX puede ser del 15% en un niño saludable sano y alcanza valores adultos al llegar al año de vida. La hemofilia tipo B muy raramente se diagnostica en la etapa neonatal y debe confirmarse de los 6 a 12 meses⁵.

Tanto la hemofilia tipo A como la B se tratan con terapia sustitutiva y deben recibir concentrado de factor VIII y IX recombinante, respectivamente.

Se administra plasma fresco congelado (PFC) sólo cuando existe hemorragia aguda y no se dispone de pruebas confirmatorias⁵.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Las deficiencias del **Factor Von Willebrand** tipo 1 y 2 son heredadas en forma dominante autosómica, mientras que el tipo 3 es autosómica recesiva. Generalmente no dan clínica en la etapa neonatal porque los neonatos presentan niveles más altos de actividad de Factor de Von Willebrand (VWF) plasmáticos y una proporción incrementada de multímeros VWF de alto peso molecular comparado con los adultos¹⁴.

El diagnóstico se basa en el hallazgo de:

- ✓ TTPa prolongado.
- ✓ Generalmente niveles bajos de factor VIII.
- ✓ Ausente o bajo antígeno VWF.
- ✓ En la prueba de función plaquetaria (PFA-100): nivel de actividad baja de VWF y tiempo de cierre

prolongado tanto con ADP como con epinefrina. Sin embargo, no existen valores de referencia bien establecidos para el uso de PFA-100 en recién nacidos, por lo que su utilidad clínica es algo limitada.

El tratamiento consiste en reemplazar con concentrado de factor VIII purificado intermedio que contenga multímeros de alto peso molecular de VWF¹⁵.

3. OTROS DEFECTOS HEREDADOS

- a. **Disfibrinogenemias.**
- b. **Deficiencia del factor VII:** es la más frecuente entre los trastornos de la coagulación congénitos raros. Se transmite por herencia autosómica recesiva. De acuerdo con el grado de actividad puede ser asintomática, incluso en homocigotos, o cursar con una enfermedad grave caracterizada por hemorragias severas: sistema nervioso central, gastrointestinal y hemartrosis¹⁶. Está disponible el diagnóstico molecular y un amplio espectro de mutaciones se ha caracterizado en el gen del factor VII, que se encuentra en el cromosoma 13¹⁷.
- c. Déficit de factores V, X, XII, XIII.
- d. Déficit de factor XI: hemofilia C, menos frecuente.
- e. Déficit de función de gamma-glutamil carboxilasa, que forma un complejo con vitamina K en el sistema de coagulación.

La mayoría de trastornos presentan pruebas de coagulación anormales, excepto el defecto del factor XIII, la presencia del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la deficiencia de alfa 2 antiplasmina.

TRATAMIENTO

En la fase de sangrado se puede estabilizar con plasma fresco congelado 10 mL/kg y administración del factor específico, si la deficiencia específica se conoce⁵. Si el fibrinógeno está por debajo de 100 mg/dL, se debe administrar crioprecipitado, que contiene abundante fibrinógeno. En recién nacidos con sangrado severo que no responden a terapia máxima con productos sanguíneos, se ha utilizado también factor VII recombinado activado (rFVIIa, Novoseven®), con reportes de éxito (ver más adelante). Sin embargo, en los neonatos no se recomienda el uso indiscriminado de rFVIIa, ya que se han reportado casos de complicaciones trombóticas

■ B. DESÓRDENES ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

1. ALTERACIÓN DE LAS PLAQUETAS

Plaquetas por debajo de 150.000 afecta al 20 a 40% de los recién nacidos hospitalizados en la UCIN³. La trombopoyetina principalmente regula la producción de

plaquetas y promueve la proliferación y maduración del megacariocito las primeras semanas de vida. Frente a trombocitopenia los megacariocitos del RN aumentan en número, no en tamaño. Se presentan en detalle en la sección IX de este manual.

CAUSAS DE PLAQUETOPENIA^{3,18}

- a. Aumento de la destrucción plaquetaria:
- ✓ Trombocitopenia neonatal aloimmune, un riesgo importante en particular para hemorragia intracranial: 26,7%¹⁹.
 - ✓ PTI materna, LES materno, inducida por drogas (fenitoina).
 - ✓ Sepsis o enterocolitis necrosante: trombocitopenia severa, Tpo, RP% y megacariocitos elevados, excepto en algunos casos por Gram negativos.
 - ✓ Hipoxia *in-utero*: Trombocitopenia moderada (50–100.000/mm³), a las 72 horas y permanece en promedio 7 a 10 días, con tiempo normal o algo elevado⁵.
 - ✓ Infecciones virales: Citomegalovirus²⁰, virus de inmunodeficiencia humana y enterovirus (pueden acompañarse de megacariocitos normales o disminuídos, sugiriendo que la trombocitopenia en estos casos se debe a una combinación de destrucción aumentada y producción disminuida de plaquetas).
 - ✓ CID, policitemia, aspiración de meconio, isoimmunización, fototerapia, hepatopatías y exanguinotransfusiones.
- b. Déficit de la producción:
- ✓ Insuficiencia placentaria (asociada con preclampsia, consumo de cigarrillos, etc.) causando hipoxia intrauterina. Esta trombocitopenia es generalmente leve a moderada, alcanza el nadir a los 4 días de edad, y se resuelve a los 7-10 días. Alteraciones del metabolismo, infecciones virales^{21,22}, TORCHS.
 - ✓ Anemia de Fanconi, Síndrome de trombocitopenia y radio ausente (TAR), Síndrome de Wiscott-Aldrich, trombocitopenia amegacariocítica congénita.
 - ✓ Leucemias, histiocitosis o trisomías, etc.
- c. Combinación de mecanismos²³.

LABORATORIO

El recuento de plaquetas sólo proporciona un valor numérico, sin precisar el porcentaje de plaquetas reticuladas (RP%) o inmaduras, que es el porcentaje de plaquetas

con menos de 24 horas. Un valor bajo representa baja producción, un valor alto, elevado consumo. La prueba de RP% no está disponible clínicamente, pero en la actualidad algunas máquinas de laboratorio pueden medir y reportar la fracción de plaquetas inmaduras (IPF), que es el equivalente clínico del RP%. Este valor es potencialmente útil para evaluar la producción de plaquetas en la médula, y el mecanismo de la trombocitopenia, y se ha examinado en recién nacidos en dos publicaciones recientes (ambas por Cremer y col.).

Existen otras pruebas de función plaquetaria de menor asequibilidad, tales como: agregación plaquetaria, que es poco aplicable en neonatos ya que se requiere una elevada cantidad de muestra sanguínea y además es difícil de interpretar, citometría de flujo, tromboelastografía y glicocalicina medida por ELISA, que mide el turnover plaquetario, no disponible para uso clínico²⁰.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones de transfusión de plaquetas se describen en la sección IX. Patología plaquetaria, #5: Indicaciones y complicaciones de transfusión de plaquetas (Tablas 18 y 19).

De no haber respuesta a transfusión de plaquetas, se sospecha trombocitopenia aloimmune. En estos casos se sugiere administrar plaquetas concentradas o lavadas de la propia madre, así como inmunoglobulina endovenosa con respuesta entre 24-72 horas.

2. DÉFICIT TRANSITORIO DE FACTORES DE COAGULACIÓN²³

Síndrome hemorrágico puro, asociado a nutrición parenteral, antibióticos, anticonvulsivantes, salicilatos y cumarínicos.

LABORATORIO

TP Y TTPa alargados, plaquetas, productos de degradación y fibrinógeno normales.

3. DEFICIENCIA DE VITAMINA K

Tal como se ha comentado previamente, la vitamina K se transfiere poco a través de la placenta, la colonización bacteriana es deficiente en el neonato y la ingesta oral es inadecuada. La incidencia de deficiencia de vitamina K clásica es de 0,01-1,5% y la tardía es de 4 a 10 por 100.000²⁴. La deficiencia clásica de vitamina K ocurre dentro de los primeros 7 días, se presenta con sangrado digestivo, hematomas en la piel, sangrado en la circuncisión, etc. Mientras que la forma tardía se presenta entre las semanas 2 a 12 de vida²⁵.

La vitamina K es esencial en la carboxilación final de los factores II, VII, IX y X, así como de la proteína C y S^{5,12,26}.

LABORATORIO

TP prolongado, TTPa prolongado frente a una deficiencia severa. Menor concentración y actividad de los factores II, VII, IX, X y proteína C y S. Con fibrinógeno y plaquetas normales. Además, detectar protrombina descarboxilada (PIVKA_II *undercarboxylated prothrombin*), que se libera al torrente sanguíneo en estadios tempranos de deficiencia de vitamina K antes de que existan cambios en el TP. Es más frecuente en los neonatos de riesgo^{26,27}.

TRATAMIENTO

Administrar vitamina K intramuscular o intravenosa (ésta última puede asociarse raramente a reacción anafiláctica). Ambas vías de administración acortan el TP en

4 horas. La absorción oral no es adecuada y mejora el TP de 6 a 8 horas. Se puede administrar plasma fresco congelado en situación de hemorragia aguda, especialmente si aún no se confirma el diagnóstico.

La Academia Americana de Pediatría recomienda administrar vitamina K en una sola dosis 1,0 mg intramuscular (IM) el primer día de vida (0,3 mg para <1.000 g y 0,5 mg >1.000 g y menores de 32 semanas de edad gestacional). Esta dosis previene el sangrado por deficiencia de vitamina K clásica y tardía aun en los niños con ictericia colestásica³⁻⁵.

En la Tabla 9 se resume el abordaje terapéutico de los trastornos de la coagulación.

TABLA 9. Tratamiento de trastornos de coagulación

	DEF. FACTOR VII	HEMOFILIA A/B	ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	DÉFICIT DE VITAMINA K
GENÉRICO	PFC	PFC	PFC	PFC
ESPECÍFICO	Factor rVIIa	Factor VIII	Factor VIII intermedio	Vitamina K
		Factor IX		

PFC: plasma fresco congelado.

■ C. COAGULOPATÍAS POR CONSUMO^{5,31,32}

La **coagulación intravascular diseminada** se debe al consumo de factores de coagulación. La generación de trombina en CID está mediada por la vía extrínseca. La iniciación de la coagulación es dependiente del factor tisular (FT). Es un proceso complejo de activación y desregulación de la coagulación y del sistema de respuesta inflamatoria. CID resulta de generación de trombina masiva, depósito de fibrina generalizada en la circulación, consumo de proteínas de coagulación y plaquetas, lo que conlleva a trombosis intravascular, compromete un adecuado suministro de sangre a varios órganos y ocasiona hemorragia como consecuencia del agotamiento de las plaquetas y los factores de coagulación, y finalmente culmina en disfunción orgánica múltiple²⁸⁻³¹.

El principal mediador de la activación de la coagulación es la interleucina-6 (IL-6) y la formación del coágulo se debe a la conversión de fibrinógeno a fibrina, lo cual es controlado por la activación de la trombina y ésta a su vez por la proteína C, dentro del sistema de regulación anticoagulante³².

CONDICIONES CLÍNICAS QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADAS CON COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

- ✓ En neonatos, las causas más frecuentes de CID son sepsis, ECN, y asfisia perinatal severa. Otras causas, principalmente en niños y adultos, incluyen trauma (Ej.,

politrauma, neurotraumatología, embolia grasa), destrucción de órganos (Ej., pancreatitis grave), malignidad, enfermedades mieloproliferativas/tumores linfoproliferativos, trauma obstétrico, embolismo de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta, anomalías vasculares, Síndrome Kasabach-Merrit, grandes aneurismas vasculares, insuficiencia hepática severa, severas reacciones tóxicas o inmunológicas.

El diagnóstico se establece en todo neonato con plaquetopenia, TP prolongado en 50-75% de los casos y TTPa prolongado, fibrinógeno disminuido (sensibilidad 28%), y dímero D aumentado³⁵. Lamentablemente, el laboratorio no detecta la activación de la coagulación en forma directa.

Otras pruebas podrían ser: niveles bajos de alpha-2-antiplasmina, factor V, factor VIII disminuido, presencia de productos de degradación de la fibrina y detección de fibrina plasmática. Sin embargo, los dímeros de fibrina confirman la presencia de la formación de fibrina intravascular. Los productos de degradación de la fibrina (PDF) pueden ser detectados por ELISA específico o por ensayos de aglutinación en látex. Sin embargo, no existen pruebas de diferenciación de fibrina por CID Vs. la producida por degradación del fibrinógeno. Elevación de IL-10 (>208 ng/L), IL-6 (>168 ng/L) y RANTES (<3,110 ng)³⁶.

Incremento de marcadores de activación de la protrombina son fragmentos F1 + 2 (F1 + 2) y los péptidos de activación de los factores IX y X.

Asimismo, la elevación de fibrinopéptido A (FPA) monitoriza el paso de fibrinógeno a fibrina mediada por trombina. Estos marcadores tienen alta sensibilidad pero especificidad limitada. Los niveles plasmáticos de antitrombina III han demostrado ser predictores potentes para la supervivencia en los pacientes con sepsis y CID.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y el subcomité de CID han propuesto un algoritmo diagnóstico^{5,37} para CID de 5 pasos (Cuadro 1).

TRATAMIENTO

Consiste en revertir la causa de fondo tratando la sepsis, la hipoxia, la acidosis y las medidas generales³⁸ para mantener la circulación, la oxigenación y la presión arterial adecuadamente.

El objetivo principal del tratamiento es mantener niveles hemostáticos, para lo que se utiliza plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitado. Las plaquetas se deben mantener $>50 \times 10^3/L$ ($100 \times 10^3/L$ si el paciente está ventilado, fue recientemente operado o presenta sangrado activo), TP de 3 segundos sobre el límite normal y fibrinógeno $>100 \text{ mg/dL}$. Se pueden mejorar los factores V y XI, los niveles de antitrombina, plasminógeno y la proteína S y C con PFC.

EL CRIOPRECIPITADO ES FUENTE DE FIBRINÓGENO, FACTOR VIII Y FACTOR XIII

Cada vez se utilizan más los derivados plasmáticos recombinados con inactivación viral en lugar del PFC, como el crioprecipitado que es fuente de fibrinógeno, el factor VIII y el factor XIII (Tabla 10).

La vitamina K permite elevar los factores dependientes de ésta.

El uso de proteína C en neonatos aún está en investigación. Su administración se ha asociado a desarrollo de hemorragia intracraneana, con lo cual no se recomienda³⁹⁻⁴².

Se ha informado la administración con éxito del factor VIIa recombinante humano (rFVIIa, NovoSeven®) en el tratamiento de niños con sangrado activo. En situación de daño endotelial, el rFVIIa se une al tejido expuesto para activar el factor X y generar trombina. El rFVIIa activa la ruta final de coagulación. En la actualidad, su utilización en recién nacidos se ha limitado a trabajos de investigación, pero ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de hemofilia con inhibidores y se ha utilizado en pacientes con sangrado activo que no responde al tratamiento con productos sanguíneos. [Dosis 30-100 $\mu\text{g/kg/dosis}$]. Puede acompañarse de eventos adversos como complicación trombótica, particularmente en pacientes con CID, por lo tanto en recién nacidos se recomienda sólo en casos de hemorragia severa que comprometa la vida y no responda a tratamiento convencional.

Se ha reportado la infusión de anticuerpos mononucleares anti-IL-6, que resulta en la inhibición completa de la activación de la coagulación.

Gobel y col. utilizaron heparina en 40 neonatos en situación de shock séptico y CID controlado con placebo sin mostrar diferencia significativa con respecto a mortalidad⁴².

PARÁMETROS FIBRINOLÍTICOS

Para determinar activación fibrinolítica se solicitan niveles plasmáticos de plasminógeno y α_2 -antiplasmina.

CUADRO 1. Algoritmo diagnóstico para CID^{5,37}

1. Evaluación del riesgo: ¿El paciente tiene un trastorno subyacente asociado con CID? En caso afirmativo proceder; Si es no: no utilice este algoritmo.
2. Efectúe las pruebas de coagulación globales: plaquetas, tiempo de protrombina (TP), fibrinógeno, monómeros solubles de fibrina o productos de degradación de la fibrina.
3. La puntuación global de los resultados de la prueba de coagulación. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recuento de plaquetas ($>100 = 0$; $<100 = 1$; $<50 = 2$) ✓ Marcador relacionado a fibrina elevado (Ej., monómeros de fibrina solubles/productos de degradación de fibrina) ✓ (sin aumento 0; aumento moderado 2; fuerte incremento 3) ✓ Prolongación del tiempo de protrombina por encima del límite alto de referencia ($<3 \text{ s} = 0$; $>3 \text{ segundos}$, pero menos de 6 s = 1; $>6 \text{ s} = 2$) ✓ El nivel de fibrinógeno ($> 1,0 \text{ g/L} = 0$; $<1,0 \text{ g/L} = 1$)
4. Calcular la puntuación.
5. Si >5 : Es compatible con manifiesta CID; repetir puntuación diaria Si <5 : sugerente (no positiva) no manifiesta CID: repetir próximos 1-2 días.

Los niveles bajos indican el consumo de estas proteínas. Los complejos plasmina-a2-antiplasmina (PAP) se encuentran elevados en CID. La aparente actividad fibrinolítica insuficiente en pacientes con CID se atribuye a los elevados niveles del inhibidor de la activación del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1). Los niveles plasmáticos de PAI-1 están elevados en CID⁴³.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Es poco común en los neonatos. En insuficiencia hepática se puede apreciar disminución de síntesis de los factores de coagulación, activación del sistema fibrinolítico y de coagulación, pobre recambio de los componentes hemostáticos activados, pérdida de proteínas de la coagulación al líquido ascítico, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, no respuesta a vitamina K.

Debe establecerse el diagnóstico con pruebas de funcionamiento hepático alteradas, especialmente las enzimas

hepáticas elevadas, hiperbilirrubinemia directa, concentraciones de amonio elevadas, TP y TTPa prolongados, trombocitopenia, nivel de fibrinógeno bajo, concentraciones de factores VII y V bajos, factor VIII normal o elevado que refleja síntesis fuera de la célula hepática e inflamación aguda. Todo esto permite diferenciar una enfermedad primaria hepática de una CID⁴¹.

El tratamiento de hemorragia aguda incluye PFC, crioprecipitado, factor recombinante VIIa, plaquetas y vitamina K.

El PFC está indicado para el tratamiento de las coagulopatías de hemorragia masiva, insuficiencia hepática y la coagulación intravascular diseminada. El PF contiene todos los factores de coagulación, proteína C, proteína S y plasminógeno. El crioprecipitado se utiliza principalmente como fuente de fibrinógeno, factor VIII y factor XIII. Se recomienda usar proteínas derivadas del plasma con inactivación viral, recombinante y altamente purificada, siempre y cuando se conozca el factor específico que es deficiente⁴⁴ (Tabla 11).

TABLA 10. Fuente de factores de coagulación

PFC	CRIOPRECIPITADO	VITAMINA K (Favorece)
Factor V	Factor VIII	Factor II
Factor XI	Factor XIII	Factor VII
Antitrombina	Fibrinógeno	Factor IX
Plasminógeno		Factor X
Proteína C		Proteína C
Proteína S		Proteína S

TABLA 11. Tratamiento de trastornos de coagulación

CID	ENFERMEDAD HEPÁTICA
Tratamiento de fondo	PFC
PFC	Crioprecipitado
Concentrado plaquetas	Factor rVIIa
Crioprecipitado	Plaquetas
Vitamina K	Vitamina K

ENFERMEDAD TROMBO- EMBÓLICA NEONATAL

VIII

Carmen Dávila, Guillermo Zambosco, Hernando Baquero

■ INCIDENCIA

La incidencia de problemas de **tromboembolismo** reportada depende del método de diagnóstico y se observan datos de tres países diferentes aquí a continuación:

- ✓ Alemania: 5,1 eventos x 100.000 RN vivos⁴⁵.
- ✓ Canadá: 2,1 eventos x 1.000 admisiones a UCIN⁴⁶.
- ✓ Holanda: 0,07 eventos x 10.000 niños⁴⁷.

Se ha relacionado con el uso de catéteres venosos centrales, tanto en RNP como en RNT. No existen diferencias con respecto al género, excepto para trombosis de vena renal que es más frecuente en el sexo masculino.

MECANISMOS DE ANTICOAGULACIÓN

Existen fundamentalmente tres mecanismos naturales de anticoagulación:

SISTEMA ANTI-TROMBINA III (AT-III-HEPARINA)

La AT-III es una proteína plasmática que inhibe la trombina, otras proteasas vitamina K-dependientes: IXa, Xa, XIIa, y la calicreína y plasmina. La heparina acelera la acción anticoagulante de la antitrombina III. Su importancia fisiológica como anticoagulante se ha demostrado en pacientes con deficiencia de AT-III que presentan manifestación clínica de episodios tromboembólicos recurrentes.

SISTEMA DE LA PROTEÍNA C

Dicho sistema consta de dos proteínas plasmáticas vitamina K dependientes: **proteína C** (PC) y **proteína S** (PS) y un receptor de la trombina situado en las superficies endoteliales: la **trombomodulina** (TM).

OTROS INHIBIDORES NATURALES DE LA COAGULACIÓN

- ✓ Cofactor II de la heparina: Inhibidor selectivo de la trombina, aumenta su actividad en presencia de heparina, su déficit está asociado a trombosis.
- ✓ Alfa-2 Macroglobulina: Inhibe la trombina.
- ✓ Alfa-1 antitripsina: Inhibe las siguientes proteínas: XIa, plasminógeno, PCa, quizás la trombina. Su déficit no produce trombosis.
- ✓ Inactivador del C1: Inhibe al C1, XIIa y la plasmina. La deficiencia produce edema angioneurótico, pero no manifestaciones tromboticas.

Los **estados trombofílicos** se pueden dividir en:

1. **Trombofilia primaria.** Deficiencias hereditarias de los inhibidores naturales y/o de antitrombina III, proteína C, proteína S y plasminógeno, y resistencia a la proteína C activada.
2. **Trombofilia secundaria.** Trastornos (adquiridos) en los que existe riesgo de trombosis por otros mecanismos en donde no hay defecto genético en la síntesis.

1. TROMBOFILIA PRIMARIA

Tendencia para desarrollar trombosis por defecto en la función o en la síntesis de los anticoagulantes naturales. Las causas más comunes de trombofilia primaria son la deficiencia de proteínas C y S, y la deficiencia de antitrombina III. Las mutaciones más comunes son el factor V Leiden, y la protrombina 20210. Aquí discutimos la deficiencia de proteína C, y la resistencia a la proteína C activada

■ A. DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C

La **deficiencia de proteína C** es un desorden autosómico dominante o recesivo. Éste último es de forma más severa.

La deficiencia I es la forma más común y se caracteriza por la reducción de la actividad biológica e inmunológica (antígeno) hasta por un 50% de lo normal⁴⁸. La deficiencia severa corresponde a una actividad <1 IU/dL, y puede desencadenar una púrpura neonatal fulminante, con **coagulación intravascular diseminada** y tromboembolismo venoso concomitante. Las formas moderadas son

asintomáticas o cursan con períodos de tromboembolismos desencadenados por algún otro factor de riesgo adicional. La CID se debe a la alteración en la activación de los factores Va y VIIIa. Existen muchas mutaciones génicas que pueden conducir a esta condición. El tratamiento consiste en el reemplazo de concentrados de proteína C junto con terapia de anticoagulación⁴⁸.

■ B. RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

La **resistencia a la proteína C activada** es un defecto heredado autosómico dominante. Es el desorden de la coagulación comúnmente heredado por mutación puntual en el gen del factor V de la coagulación. Esta mutación hace que el factor V sea resistente a la acción inhibitoria de la proteína C activada, y predispone a trombosis. El factor V que contiene esa mutación se conoce como **Factor V Leiden**, el defecto protrombótico congénito más frecuente.

2. TROMBOSIS NEONATAL

TROMBOSIS ARTERIAL

■ A. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PERINATAL ISQUÉMICO

La incidencia del **accidente cerebrovascular** (ACV) perinatal isquémico es de 20-63 por cada 100.000 RN vivos. Son las principales trombosis arteriales y suelen ocurrir dentro de 2-28 días posnatales⁴⁹, pero cada vez más estos eventos se encuentran originados en la vida fetal. La mayoría de anomalías se dan en el territorio de la arteria cerebral media y son menos frecuentes en la arteria cerebral posterior y anterior. Los signos clínicos más frecuentes son las convulsiones, hipotonía, letargia, apneas y dificultad para alimentarse. Sin embargo, muchas veces no hay ningún síntoma ni signos de disfunción neurológica en el período perinatal, pero meses después se presenta hemiplejía. El ACV representa 22-70% de los casos de parálisis cerebral hemipléjica congénita y se asocia con retraso en el desarrollo de lenguaje y problemas de la conducta. Como factores predisponentes asociados existen mutaciones o polimorfismos del factor V de Leiden, de la proteína C y S, de antitrombina, del factor VIII y **anticuerpos antifosfolípidos** que generan trombosis arteriales. El factor de riesgo más frecuente es la elevación de **lipoproteína (a)** (según estudios hechos en Alemania) (Ver Tabla 12).

El diagnóstico se hace a través de resonancia magnética (MRI) con la técnica de difusión *weighted imaging* (DW MRI). Ésta permite detectar el infarto cerebral agudo. La angiografía por MRI permite detectar los trombos en la vasculatura cerebral^{54,55}.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos el tratamiento se limita a medidas de soporte⁵⁶. Se indica heparina de bajo peso molecular (LMWH) o heparina no fraccionada (UFH) en infarto cardioembólico únicamente.

■ B. TROMBOSIS ARTERIAL IATROGÉNICA/ESPONTÁNEA

Como complicación relacionada con el uso de catéteres arteriales, umbilical, periférico o femoral⁵⁷.

Turebylu y col. reportan en una serie de 47 recién nacidos que usaban catéteres arteriales 23,4% de trombosis asintomáticas⁵⁸. Sin embargo, hay reportes de isquemia mesentérica, hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva y pérdida de extremidades^{5,59,60}. **Los factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo neonatal se resumen a continuación.**

El uso de infusión de heparina 1 U/mL prolonga la permeabilidad del catéter, pero parece no reducir el riesgo de trombosis^{61,62}. El examen diagnóstico es el doppler y con mayor riesgo angiografía contrastada. El tratamiento depende de los síntomas y la localización del trombo. Ante la sospecha o confirmación de trombosis debe retirarse el catéter inmediatamente. Se puede considerar instilar localmente **activador tisular del plasminógeno** recombinante (rtPA) en el trombo vía catéter, en caso de una trombosis que comprometa la vida, una extremidad, o un órgano.

En general, el tratamiento de la trombosis es complicado y depende de la severidad clínica. En trombosis asintomáticas se recomienda sólo observación del coágulo. En trombosis que se extienden o son oclusivas o con consecuencias clínicas, se recomienda el tratamiento con heparina UFH o LMWH. La terapia fibrinolítica se reserva para trombosis que ponen en riesgo la vida o comprometen un órgano vital o una extremidad. La terapia fibrinolítica es de riesgo y, de usarse, siempre debe ser con monitoreo de las pruebas de coagulación y plaquetas, manteniendo los límites mínimos hemostático. Se incluyen:

- ✓ **rtPA:** Tiene efecto trombolítico. Dosis: 0,06 mg/kg/h, aumentando hasta 0,24 mg/kg/h por 48-96 horas. Usar siempre con 10 u/kg/h de heparina para prevenir la extensión del coágulo. Medir fibrinógeno y plaquetas.
- ✓ **Uroquinasa:** Similar a rtPA, más complicaciones, no se recomienda en neonatología.
- ✓ **Estreptoquinasa:** Tiene efecto de degradación extensa del fibrinógeno. Precaución: causa estado fibrinolítico generalizado.

El objetivo es restaurar el flujo sanguíneo pero a la vez evitar complicaciones hemorrágicas. En algunos casos puede ser útil la cirugía, que se utilizará de acuerdo con el resultado y la obstrucción vascular.

TABLA 12. Factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo neonatal^{5, 50-53}

FACTORES DE RIESGO MATERNOS	FACTORES DE RIESGO NATALES	FACTORES DE RIESGO NEONATALES
Infertilidad y su tratamiento	Cesáreas de emergencia	Catéteres centrales
Oligohidramnios	Bradycardia severa	Enfermedad cardíaca congénita
Estados trombóticos durante el embarazo	Parto instrumentado	Sepsis
Preeclampsia		Asfixia de nacimiento
Diabetes		Dificultad respiratoria
Corioamnionitis		Deshidratación
Prolongada ruptura de membranas		Síndrome cong. nefrótico
Trastornos autoinmunitarios		Enterocolitis necrotizante
		Policitemia
		Hipertensión pulmonar
		Trastornos protrombóticos
		Cirugía
		ECMO
		Medicamentos (esteroides, heparina)

TROMBOSIS VENOSA

Carmen Dávila, Hernando Baquero, Guillermo Zambosco

■ A. TROMBOSIS RELACIONADA CON CATÉTERES NO CARDÍACOS

La incidencia de **trombosis venosa** relacionada con **catéter venoso central** reportada en Canadá es 0,24 x 10.000 admisiones en UCIN^{5,62}. Un estudio diferente reportó una incidencia de 21,4% de trombos con catéter venoso central (CVC) en una muestra de 28 recién nacidos⁶⁵. Algunos estudios en autopsias estiman que 20 al 65% de los niños que mueren con CVC tienen evidencia microscópica de trombosis^{63,64}. Los signos y síntomas incluyen infección persistente, **trombocitopenia persistente** y disfunción del catéter. La trombosis venosa también se asocia con trombosis de seno venoso en casos de hipoxia perinatal, trauma al nacer, CID por sepsis y la oxigenación extracorpórea.

El diagnóstico por imágenes se basa en estudio doppler para la vena cava inferior y venas abdominales, el ecocardiograma doppler para visualizar el atrio cardíaco y

la porción proximal de vena cava superior; los estudios de TAC y la resonancia magnética también son útiles.

Las complicaciones a largo plazo incluyen obstrucción venosa crónica con circulación colateral, quilotórax, hipertensión portal y síndrome posttrombótico. El tratamiento consiste en retirar el catéter. Algunos autores recomiendan administrar 3 a 5 días de terapia anticoagulante antes de remover el catéter (para disminuir el riesgo de embolismo), aunque esto es debatible y no existen estudios clínicos que hayan evaluado esta práctica.

■ B. TROMBOSIS INTRACARDÍACA Y TROMBOSIS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA COMPLEJA

Colocar un catéter central intracardíaco puede llevar a daño de endocardio, taponamiento pericárdico y trombo intracardíaco^{5,65}. El desarrollo de **vegetaciones intracardíacas** representa un riesgo de diseminación

de émbolos sépticos que se disparan a los pulmones u obstruyen la arteria pulmonar derecha^{5,66} y generan infecciones prolongadas.

Existen reportes de casos en los que se utilizó el activador recombinante tisular de plasminógeno para trombolisis. El rTPA también se ha utilizado en endocarditis infecciosa. Se destaca el riesgo de administrar **trombolíticos** en RNPT especialmente por el desarrollo o el incremento de la severidad de una hemorragia intraventricular.

■ C. TROMBOSIS DE VENA CAVA SUPERIOR

Se asocia con cirugía de reparación o corrección de cardiopatía congénita⁶⁷, o bien con catéteres por vía yugular. Esto se relaciona con niveles de proteína C reactiva anormalmente baja.

■ D. TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Los registros canadienses muestran una incidencia de **trombosis de la vena renal** de 0,5 x 1.000 admisiones en UCIN^{5,46}. En el 70% de los casos es unilateral y ocurre con más frecuencia en los varones. Los signos que sugieren trombosis de la vena renal son: hematuria, masa abdominal, trombocitopenia e hipertensión, infarto segmentario o cortical del riñón afectado. Se han encontrado factores de riesgo protrombóticos en estos pacientes⁶⁸. El diagnóstico es por ecografía doppler y abdominal, apreciándose riñones hiperecogénicos y con poca diferenciación córtico-medular.

El tratamiento es complejo y depende de las características del coágulo. En casos de trombosis venosa unilateral sin compromiso de la función renal y sin extensión

del coágulo en la vena cava inferior, el tratamiento es de soporte y observación con monitoreo frecuente del coágulo, o se puede administrar anticoagulación con heparina o LMWH por un período de hasta 3 meses (aunque eso no ha demostrado mejoría en la función renal a largo plazo). Si la trombosis es unilateral pero el coágulo se extiende a la vena cava, se recomienda anticoagulación con LMWH por tres meses. Si el compromiso es bilateral y por lo tanto compromete la función renal total, se recomienda utilizar terapia trombolítica^{5,69} para restaurar la función renal seguida de anticoagulantes como la **heparina de bajo peso molecular** durante 3 meses⁵⁶.

■ E. TROMBOSIS DE LA VENA PORTA (TVP)

Los factores de riesgo de la **trombosis de la vena porta** (TVP) son onfalitis, sepsis o colocación de catéteres umbilicales o venosos centrales. El diagnóstico es ecográfico. Es frecuente la resolución espontánea de pacientes con TVP asintomáticos. Sin embargo, se recomienda el monitoreo hasta los 10 años de edad por riesgo de **hipertensión portal**⁷⁰.

■ F. TROMBOSIS DEL SENO VENOSO CEREBRAL

En la **trombosis del seno venoso cerebral** se presentan convulsiones, fiebre y letargia. Los senos lateral y superior son los que más se comprometen⁵¹.

El diagnóstico se hace con resonancia magnética y venografía^{5,71}. En los RN **sin hemorragia intracerebral** se puede usar **heparina de bajo peso molecular** por 6 semanas como mínimo y por no más de 3 meses⁷². Se debe monitorizar radiológicamente cada 7 días para descartar la propagación del trombo.

3. HEPARINA, AGENTES TROMBOLÍTICOS Y CIRUGÍA

■ FACTORES DE RIESGO GENÉTICO DE LAS TROMBOSIS

Las mutaciones genéticas pueden ser responsables de **fenotipo protrombótico**, por deficiencia o disfunción de un inhibidor o por sobreproducción de proteínas procoagulantes, alteración de un inhibidor de hemostasis, o por deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S, éstas últimas generalmente asociadas a púrpuras fulminantes.

LABORATORIO

En RN con trombosis se recomienda realizar medición de proteína S, proteína C, antitrombina III y factor V de Leiden. En casos severos se recomiendan pruebas adicionales, como la **homocisteína**, **lipoproteína (a)** y la **mutación de la protrombina 20210**³.

TRATAMIENTO

Las contraindicaciones absolutas para **terapia trombolítica** incluyen: isquemia, cirugía del Sistema Nervioso Central, sangrado activo, procedimiento invasivo en los siguientes 3 días, convulsiones en las 48 horas previas, plaquetas <50.000, fibrinógeno <100 mg/dL, INR >2, hipertensión y alergia al agente trombolítico^{5,70,71}.

HEPARINA NO FRACCIONADA (UFH)

El objetivo de usar **heparina no fraccionada** es impedir la expansión del coágulo y/o el embolismo. La dosis de carga es por vía endovenosa a 75 U/kg en 10 minutos, y continuar con 28 U/kg/h intravenosa, de 5 a 30 días, hasta que el **anti Factor X activado** (anti-FXa) se encuentre entre 0,3-0,7 U/mL (corresponde a TTPa 65-80 s)^{5,74}. Algunos autores indican la dosis de acuerdo con la edad gestacional del RN^{5,75}:

- ✓ <28 semanas: dosis de carga 25 U/kg, luego mantenimiento de 15 U/kg/h.
- ✓ 28 a 37 semanas: dosis de carga 50 U/kg, luego mantenimiento de 15 U/kg/h.
- ✓ 37 semanas: dosis de carga 100 U/kg, luego mantenimiento de 28 U/kg/h.

Los neonatos requieren mayores dosis de UFH que los niños y adultos debido a los bajos niveles de **antitrombina**

y por la rápida eliminación de heparina. Si no se alcanza el efecto deseado pese al uso de altas dosis de heparina, se puede administrar una transfusión de **plasma fresco congelado** para elevar los niveles de antitrombina y así mejorar la función de la heparina.

Antes de comenzar UFH se debe realizar un hemograma completo, recuento de plaquetas y pruebas de coagulación (TP, TTPa y fibrinógeno). Las plaquetas se solicitan cada 2 a 3 días hasta alcanzar el nivel terapéutico y luego 2 veces por semana. La duración del tratamiento es de 5 a 30 días. 4 a 6 horas después de cada cambio de dosis de UFH se indica monitorizar el nivel de anti-FXa.

La principal complicación de UFH es el sangrado o **hemorragia**, que ocurre en el 2% de los casos. Frente a la hemorragia se suspenderá la UFH, que tiene vida media corta. De persistir el sangrado, se reponen factores de acuerdo con la deficiencia encontrada en el perfil de coagulación. Si existe sangrado activo y la actividad del anti-FXa es >0,8 U/mL, se usa **protamina**. Una unidad de protamina neutraliza 100 U de UFH. ¿Cómo se calcula? La "carga" de heparina plasmática se calcula multiplicando la concentración de anti-FXa por el volumen plasmático. Inicialmente se usa la mitad de la dosis calculada, dado que la protamina es un anticoagulante. En ocasiones, pacientes tratados con heparina presentan un descenso en las plaquetas al 50% del conteo inicial o a <70-100.000/mm³, lo que ocurre 5-10 días después de la primera exposición a heparina. En estos casos, se debe sospechar el **síndrome de trombocitopenia inducida por heparina, aunque es muy raro** en neonatos^{5,76}.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

La **heparina de bajo peso molecular** (Enoxaparina®) es considerada por algunos como el anticoagulante de elección en la etapa neonatal, con un nivel dosis respuesta más predecible, reducidos requerimientos de monitoreo y administración subcutánea^{5,57}. Sin embargo, es mucho más costosa que la UFH. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene actividad anti-FXa y también, pero en menor grado, actividad anti-FIIa (**trombina**). Se administra subcutánea o a través de un catéter subcutáneo, que reduce eventos adversos, como induración, contusión o edema. Se ha reportado que produce resolución en 59-100% de los casos⁷⁷.

El mecanismo de acción de UFH y HBPM es a través de la presencia de **antitrombina**, que es baja en neonatos. Es por esto que los RN requieren dosis más altas. La dosis de inicio para enoxaparina es 1,5 mg/kg cada 12 horas en pacientes menores de 2 meses de edad por vía subcutánea. En una revisión de 240 neonatos se usaron 1,48-2,27 mg/kg/12 horas, mientras que en RNpt la dosis fue algo más alta: 1,9-2,27 mg/kg/12 horas^{5,78}.

Otro esquema es comenzar con enoxaparina a 1,7 mg/kg/12 horas en neonatos de término y 2,0 mg/kg/12 horas en RN de pretérmino. El objetivo del tratamiento es mantener una concentración de anti-FXa de 0,5-1,0 U/mL. Los niveles se solicitan cada 4 horas a partir de administrada la 2ª dosis y después semanalmente. NO es útil medir PT ni KPTT (TTPa).

AGENTES TROMBOLÍTICOS

El uso de **trombolíticos**, principalmente el **activador tisular del plasminógeno** recombinante (rh-TPA), se ha reportado en una serie de casos y estudios de cohortes en RN con trombosis pulmonar o de otros órganos o con trombosis sistémica y coágulos auriculares agudos. En la mayoría de los casos se resuelve el coágulo. Existe un reporte de caso de un hematoma subdural asociado al uso del rTPA. La dosis recomendada es 0,06 mg/kg/h

(se puede incrementar hasta 0,24 mg/kg/h lentamente y monitorizar al paciente). Dado que esto no inhibe la propagación del coágulo se acompaña de UFH a 10 U/kg/h. El tratamiento con agentes trombolíticos sólo debe hacerse en centros especializados, bajo la supervisión de un hematólogo⁵. La monitorización debe ser estricta y frecuente, y debe incluir lo que se resume en la Tabla 13.

CIRUGÍA

Las técnicas de **microcirugía** combinadas con régimen trombolíticos pueden ser útiles para restablecer más rápidamente el flujo sanguíneo, evitar la pérdida de tejidos y disminuir el riesgo de sangrado. Sólo debe ser realizada por cirujanos con experiencia.

Nuevos anticoagulantes: existe muy poca experiencia en neonatos. La **hirudina recombinante** (Bivalirudina®) es un directo inhibidor de la trombina; existe información escasa y muy limitada en los niños de 2-4 semanas de edad^{5,79}. El **argatroban** es otro inhibidor directo de la trombina utilizado en niños. En la actualidad se estudian catéteres cubiertos con complejo covalente de **antitrombinheparina** para prevenir o al menos disminuir los problemas de hemostasis, local y sistémica, asociados a catéteres.

TABLA 13. Monitoreo del tratamiento trombolítico

PRUEBAS	CUÁNDO	NIVELES DESEABLES
Imagen de trombosis	Antes de iniciar el tratamiento, cada 12 a 24 horas durante el tratamiento.	
Nivel de fibrinógeno	Antes de iniciar el tratamiento; 4 a 6 horas después de comenzar el tratamiento; después cada 12 a 24 horas.	Mínimo de 100 mg/dL. Suplemento con crioprecipitado.
Recuento de plaquetas	Antes de iniciar el tratamiento; 4 a 6 horas después de comenzar el tratamiento; después cada 12 a 24 horas.	Mínimo de 50 a 100 x 10 ³ /µL según el riesgo de hemorragia.
Imagen craneal	Antes de iniciar el tratamiento, todos los días.	
Pruebas de coagulación	Antes de iniciar el tratamiento; 4 a 6 horas después de comenzar el tratamiento; después cada 12 a 24 horas.	
Plasminógeno/dímeros D	Antes de iniciar el tratamiento; 4 a 6 horas después de comenzar el tratamiento; después cada 12 a 24 horas.	Adecuada para lograr la trombólisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dani C, Poggi C, Ceciari F, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Transfusion* 2009;49 (12):2637-44.
2. Corrigan JJ Jr. Activation of coagulation and disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*;1 (3):245-9.
3. Bussel, James B., MD, Sola-Visner, Martha MD. Current Approaches to the Evaluation and Management of the Fetus and Neonate with Immune Thrombocytopenia. *Semin Perinatol.* 33:35-42 © 2009 Elsevier Inc.
4. Sola-Visner, Martha MD, Sallmon, Hannes BSc, Brown, Rachel MD. New Insights into the Mechanisms of Nonimmune Thrombocytopenia in Neonates. *Semin Perinatol.* 33:35-42
5. Saxonhouse, Matthew A., Manco-Johnson, Marilyn J. The Evaluation and Management of Neonatal Coagulation Disorders. *Semin Perinatol.* 2009; 33 (1): 52-65.
6. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia* 2008;14 (6):1214-21.
7. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33 (8):816-20.
8. Lippi G, Salvagno GL, Rugolotto S, Chiaffoni GP, Padovani EM, Franchini M, Guidi GC. Routine coagulation tests in newborn and young infants. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24 (2):153-5.
9. Tan K, Booth D, Newell SJ, Dear PR, Hughes C, Richards M. Point-of-care testing of neonatal coagulation. *Clin Lab Haematol.* 2006;28 (2):117-21.
10. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using globalcoagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol.* 2009;147 (1):77-82.
11. Amigo Bello MC. Fisiopatología y trastornos de la coagulación en Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria. *Pediatría Integral* (junio 2008); Vol. XII Nº 5; 469-483.
12. Chalmers EA. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev.* 2004;18 (2):85-92.
13. Albisetti M, Andrew M, Monagle P. Hemostatic abnormalities, in de Alarcon P, Werner E (eds): *Neonatal Hematology*. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, pp 310-348.
14. Weinstein MJ, Blanchard R, Moake JL et al. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 72:68-72, 1989.
15. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 9:1-23, 2003.
16. Herbertson M, Kenet G. Applicability and safety of recombinant activated factor VII to control non-haemophilic haemorrhage: investigational experience in 265 children. *Haemophilia* 2008;14 (4):753-62.
17. Altuncu E, Berrak S, Bilgen H, Yurdakul Z, Canpolat C, Ozek E. Use of recombinant factor VIIa in a preterm infant with coagulopathy and subduralhematoma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20 (8):627-9.
18. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: an update. Autores: Israels SJ. *Semin Thromb Hemost* 2009;35 (2):181-8.
19. Chalmers EA. Neonatal Coagulation Problems. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:475-478.
20. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr. Infect. Dis. Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 93-99.
21. Roux W, Pieper C, Cotton M. Thrombocytopenia as marker for HIV. *J Trop Pediatr.* 2001; 47 (4): 208-210.
22. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur. J. Pediatr.* 165:773-778, 2006.
23. Abdelrazik N, Rashad H, Selim T, Tharwat L. Coagulation disorders and inhibitors of coagulation in children from Mansoura, Egypt. *Hematology* 2007;12 (4):309-14.
24. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 9:1-23, 2003.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 112:191-192, 2003.
26. Brenner B, Kuperman AA, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35 (4):439-46.
27. Chuansumrit A, Plueksacheeva T, Hanpinitsak S, Sangworn S, Chatvutininun S, Suthutvoravut U, Herabutya Y, Shearer MJ. Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in Thai newborns: relationship to maternal phyloquinone intakes and delivery risk. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* 2010;95 (2):F104-8.
28. De Aquino Jaso ME, Portilla Aguilar J, Guiscafne Gallardo H, Olvera Hidalgo C. Disseminated intravascular coagulation in children under 1 year of age. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1979; 36 (1):35-43.
29. Vorstman EBA, Anslow P, Keeling DM, Haythornthwaite G, Biloliar H, McShane MT. Brain haemorrhage in five infants with coagulopathy. *Arch Dis Child* 2003;88:1119-1121.
30. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, Essawi S. Evaluation of early detection and Management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University Pediatric Intensive Care patients. *J Trop Pediatr* 2004;50 (6):339-47.
31. Veronica H. Flood, MD, Faith C. Galderisi, DO, Stefanie R. Lowas, MD, Angela Kendrick, MD, and Lynn K. Boshkov, MD. Hemorrhagic Disease of the Newborn Despite Vitamin K Prophylaxis at Birth. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1075-1077.
32. Matthew A. Saxonhouse, MD and Marilyn J. Manco-Johnson, MD. The Evaluation And Management Of Neonatal Coagulation. *Semin Perinatol.* 2009; 33 (1): 52-65.
33. El Beshlawy A, Alaraby I, Abou Hussein H, Abou-Elew HH, Mohamed Abdel Kader MS. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11 (1):52-9.
34. Wiznia RA, Price J. Vitreous hemorrhages and disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Am. J. Ophthalmol.* 1976;82 (2):222-6.

35. Pugh M. DIC screening in the newborn. *Neonatal Netw.* 1997;16 (7):57-60.
36. Pak C, Ng, Karen Li, Ting F, Leung, Raymond P.O, Wong, Geng Li, Kit M, Chui, Eric Wong, Frankie W.T, Cheng, and Tai F, Fok. Early Prediction of Sepsis-Induced Disseminated. Intravascular Coagulation with Interleukin-10, Interleukin-6, and RANTES in Preterm Infants. *Clinical Chemistry* (2006); 52:6 1181-1189.
37. Marcel Levi, Evert De Jonge, Joost Meijers. The Diagnosis Of Disseminated Intravascular Coagulation. *Blood Reviews* (2002) 16, 217-223.
38. Woods WG, Luban NL, Hilgartner MW, Miller DR. Disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1979;133 (1):44-6.
39. Indian Pediatrics. Sameer Bakhshi, L.S. Arya. Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *Indian Pediatrics* 2003; 40:721-730.
40. Nadel S. Resolving sepsis in children—not yet! *Crit. Care* 11:138, 2007.
41. Albisetti M, Andrew M, Monagle P. Hemostatic abnormalities, in de Alarcon P, Werner E (eds): *Neonatal Hematology*. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, pp. 310-348.
42. Gobel U, von Voss H, Jurgens H, et al. Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* 133:47-49, 1980.
43. Gobel U, von Voss H, Jurgens H, Petrich C, Pothmann R, Sprock I, Lemburg P. Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr.*;133 (1):47-9.
44. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol.*;19 (1):143-55.
45. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 76:F163-F167, 1997.
46. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 96:939-943, 1995.
47. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 139:676-681, 2001.
48. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:1026-1033, 1999.
49. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 120:609-616, 2007.
50. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 38:742-745, 2007.
51. Chalmers EA. Perinatal stroke: risk factors and management. *Br J Haematol.* 130:333-343, 2005.
52. Lee J, Croen LA, Backstrand KH et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *J Am Med Assoc.* 293:723-729, 2005.
53. de Veber G. The Canadian Pediatric Stroke Study Group: Canadian Paediatric Ischaemic Stroke Registry: analysis of children with arterial ischaemic stroke (abstract). *Ann Neurol.* 48:526, 2000.
54. Venkataraman A, Kingsley PB, Kalina P et al. Newborn brain infarction: clinical aspects and magnetic resonance imaging. *CNS Spectr* 9:436-444, 2004.
55. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 76:88F-93F, 1997.
56. Monagle P, Chalmers E, Chan A et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 887S-968S, 2008.
57. Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 11:198-206, 2006.
58. Turebylu R, Salis R, Erbe R et al. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol.* 27:490-495, 2007.
59. Seibert JJ, Northington FJ, Miers JF et al. Aortic thrombosis after umbilical artery catheterization in neonates: prevalence of complications on long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 156:567-569, 1991.
60. Nouri S, Mahdhaoui N, Beizig S et al. Major neonatal aortic thrombosis: a case report. *Arch Pediatr.* 14:1097-1100, 2007.
61. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD000507, 2000.
62. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 96:939-943, 1995.
63. Tanke RB, van Megen R, Daniels O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology* 45: 477-480, 1994.
64. Khilnani P, Goldstein B, Todres ID. Double lumen umbilical venous catheters in critically ill neonates: a randomized prospective study. *Crit Care Med.* 19:1348-1351, 1991.
65. Marks KA, Zucker N, Kapelushnik J et al. Infective endocarditis successfully treated in extremely low birth weight infants with recombinant tissue plasminogen activator. *Pediatrics* 109:153-158, 2002.
66. Torres-Valdivieso MJ, Cobas J, Barrio C et al. Successful use of tissue plasminogen activator in catheter-related intracardiac thrombus of a premature infant. *Am J Perinatol.* 20:91-96, 2003.
67. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM et al. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 84:1320-1325, 2007.
68. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr.* 146:811-816, 2005.
69. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J et al. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics* 118:e1478-e1484, 2006.
70. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev.* 18:75-84, 2004.
71. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 107:21-29, 2006.
72. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C et al. High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *Eur J Haematol.* 80:71-75, 2008.

73. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698-3703, 1996.
 74. Young TE, Mangum B. NEOFAX 2008 (vol. 1, 21st ed.). Montvale, Thomson Reuters, 2008.
 75. Spadone D. Heparin induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg.* 15:306-312, 1996.
 76. Malowany JI, Knoppert DC, Chan AK et al. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy* 27:1263-1271, 2007.
 77. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thromb Res.* 122: 826-830, 2008.
 78. Monagle P, Chan A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 126:645S-687S, 2004.
 79. Young G, Tarantino MD, Wohrley J et al. Pilot dose-finding and safety study of bivalirudin in infants 6 months of age with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 5:1654-1659, 2007.
-

4. TROMBOELASTOGRAFÍA

Carmen Dávila, Hernando Baquero, Guillermo Zambosco

La **tromboelastografía** (TEG) permite medir la tasa de formación de coágulos y la fuerza y estabilidad del mismo. La TEG proporciona una representación gráfica y numérica del sistema hemostático integrado primario y secundario, y la fibrinólisis^{1,2}.

Strauss y colaboradores investigaron la formación del coágulo en 184 neonatos de término y 47 de pretérmino y en controles adultos, utilizaron un **tromboelastograma giratorio** (ROTEM, Pentafarm, Munich, Alemania) y encontraron que el **tiempo de coagulación** y el **tiempo de formación del coágulo** fueron más cortos en los neonatos en comparación con los adultos, mientras que la firmeza máxima del coágulo fue menor, cuanto menor era la edad gestacional³.

■ VENTAJAS

- ✓ Requiere escasa muestra: 300 microlitros de sangre total⁴⁻⁶.
- ✓ Se realiza rápidamente, informa en 5-10 minutos y por lo tanto permite tomar decisiones oportunamente¹⁻⁸.
- ✓ Una prueba de coagulación plasmática clásica no evalúa el efecto procoagulante de las plaquetas, mientras que la TEG informa indirectamente la actividad plaquetaria¹.
- ✓ Examina el proceso de coagulación integralmente y muestra el resultado final real.

Con la utilización de esta herramienta (TEG) se pueden evitar transfusiones innecesarias de factores de la coagulación, o de plasma fresco y congelado en el período neonatal⁹⁻¹¹.

Como se ha mencionado antes, en el período neonatal hay varios motivos por los que los tiempos de coagulación se ven afectados. Entre ellos:

- ✓ Bajos niveles de inhibidores plasmáticos de la coagulación, tales como proteína S y C, y antitrombina.

- ✓ Disminución en la actividad de los factores vitamina K dependientes.
- ✓ Algunos procoagulantes están más elevados o activos que en la edad adulta (fibrinógeno, factor V, factor VIII y **factor de von Willebrand**, entre 70% a 140% con respecto a los adultos.
- ✓ Los RNPT y RNT muestran altos niveles plasmáticos de FvW que median en la actividad procoagulante de las **plaquetas**.
- ✓ El vWF neonatal es más “multimerizado” y tiene mayor actividad funcional que el de los adultos.
- ✓ Los niveles elevados de vWF pueden contribuir a una amplitud máxima de la TEG igual a la de los adultos, a pesar de la hiporeactividad conocida de las plaquetas durante las dos primeras semanas de vida.

■ DESVENTAJAS

- ✓ La utilidad de TEG es limitada debido a la falta de valores de referencia estandarizados en la etapa neonatal. Los pocos estudios realizados ameritan un mayor número de individuos y al parecer no incluyen pacientes extremos, limitando así sus potenciales grandes beneficios¹⁻¹⁷.
- ✓ Se efectúan modificaciones del tromboelastograma que pueden llegar a ser útiles para obtener los datos de coagulación en tiempos más cortos¹² y facilitar así el análisis más efectivo de las coagulopatías. Esto tampoco cuenta con valores de referencia específicos, pero ya se ha utilizado en sala de operaciones cardíacas pediátricas⁵. Se han descrito aplicaciones de celita, caolín¹², y factor tisular para efectuar TEG activada^{16,17} con la finalidad de acelerar el resultado de TEG y estabilizarlo. Sin embargo, cada activador ejerce diferentes efectos sobre las variables TEG y esto aún está en fase clínica-experimental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G And Mair R. Activated Thrombelastogram In Neonates And Infants With Complex Congenital Heart Disease In Comparison With Healthy Children. *Br J Anaesth.* (2006); 97: 545-52.
2. Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol.* 2008;130 (1):99-102.
3. Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Metzger A, Kuint J, Kenet G. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost.* 2010;103 (2):344-50.
4. Stephan C, Kettner, MD, Arnold Pollak, MD, Michael Zimpfer, MD, Tanja Seybold, MD, Andrea R. Prusa, MD, Kurt Herkner, MD, And Stefan Kuhle, MD. Heparinase-Modified Thrombelastography In Term And Preterm Neonates. *Anesth Analg.* (2004);98:1650-2.
5. Bruce E. Miller, MD, Nina A. Guzzetta, MD, Steven R. Tosone, MD, Jennifer L. Miller, Annabel R. Flunker, Mmsc, Eva M. Silvey, Mmsc, And Jerrold H. Levy, MD Department Of Anesthesiology, Emory University School Of Medicine, Children's Healthcare Of Atlanta At Egleston, Atlanta, Georgia. Tissue Factor-Activated thromboelastograms In Children Undergoing Cardiac Surgery: Baseline Values And Comparisons. *Anesth Analg.* (2003);97:1289-93.
6. Cvirn G, Gallistl S, Kutschera J, Wagner T, Ferstl U, Jurgens G, Koestenberger M. Clot strength: A comparison between cord and adult blood by means of thrombelastometry. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2008;30 (3):210-3.
7. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair R. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth.* 2006;97 (4):545-52.
8. Israels SJ. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35 (2):181-8.
9. Kettner SC, Pollak A, Zimpfer M, Seybold T, Prusa AR, Herkner K, Kuhle S. Heparinase-modified thrombelastography in term and preterm neonates. *Anesth Analg.* 2004;98 (6):1650-1652.
10. Koch L, Hofer S, Weigand MA, Frommhold D, Poeschl J. Lipopolysaccharide-induced activation of coagulation in neonatal cord and adult blood monitored by thrombelastography. *Thromb Res.* 2009;124 (4):463-7.
11. Koestenberger M, Gallistl S, Muntean W, Ferstl U, Kutschera J, Cvirn G. An evaluation of the procoagulant action of recombinant activated factor VII in cord whole blood versus adult whole blood using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16 (8):613-7.
12. Kah-Lok Chan, Robyn G. Summerhayes, Bsc (Hons), Vera Ignjatovic, Phd, Stephen B. Horton, Phd, Paul T. Monagle. Reference Values For Kaolin-Activated Thromboelastography In Healthy Children. *Anesth Analg.* (2007);105:1610-3.
13. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Miller JL, Flunker AR, Silvey EM, Levy JH. Tissue factor-activated thromboelastograms in children undergoing cardiac surgery: baseline values and comparisons. *Anesth Analg.* 2003;97 (5):1289-93.
14. Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, Holton F, Parmar K, Durward A, Murdoch IA, Austin C, Anderson D, Tibby SM. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth Analg* 2010;110 (4):995-1002.
15. Osthaus WA, Witt L, Johannning K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Heimbucher C, Suempelmann R. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53 (3):305-10.
16. Straub A, Schiebold D, Wendel HP, Hamilton C, Wagner T, Schmid E, Dietz K, Ziemer G. Using reagent-supported thrombelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2008;34 (3):641-7.
17. Rachel M. Edwards, MBA, MT(ASCP), Bindi Jayendra Naik-Mathuria, MD, Andre Nicholas Gay, Oluyinka O. Olutoye, Mbchb, Phd, And Jun Teruya, MD. Parameters Of Thromboelastography In Healthy Newborns. *Am J Clin Pathol.* (2008);130:99-102.

5. INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO

Carmen Dávila, Hernando Baquero, Guillermo Zambosco

El **factor VII recombinante activado** (rFVIIa) en presencia de daño endotelial se une al factor tisular expuesto y activa el factor X, lo cual lleva a la generación de trombina. El factor VII recombinante activado, entonces activa la ruta final de la cascada de coagulación^{1,2}.

Se ha utilizado el factor VII recombinante activado en situaciones de sangrado activo³ y cuando no ha habido respuesta a otras medidas terapéuticas⁴ o a la transfusión de hemoderivados. Existen reportes de su uso en hemorragia subgaleal⁵, hemorragia de arteria umbilical, sangrados masivos y coagulopatía refractaria⁶⁻⁹. Está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU., en pacientes con hemofilia A o B pero no en neonatos, por lo que se debe administrar previa toma de consentimiento informado.

Tancabelic reportó¹⁰ un neonato de 5 días de edad con infección por enterovirus neonatal, que cursó con

disfunción hepática aguda, insuficiencia renal, sobrecarga de líquidos, insuficiencia respiratoria, hipertensión, trombosis del catéter, sepsis por *Klebsiella pneumoniae*, hemorragia intraventricular y coagulación intravascular diseminada. La administración de plasma fresco congelado y crioprecipitado no logró controlar la hemostasia del paciente. Se usó rFVIIa (NovoSeven NovoNordisk, Bagsvaerd, Dinamarca) como un bolo a 60-80 microgramos/kg de peso corporal, seguida de infusión continua (2,5 a 16 microgramos/kg/h) y se logró estabilizar el cuadro hematológico¹⁰. Koichi y col. reportaron luego de estudiar 200 neonatos, 2 mutaciones del gen del factor VII de coagulación, del alelo p10 y R353Q, lo cual se asocia con riesgo de sangrado⁸. En la Tabla 14 se muestra un resumen de las publicaciones acerca del uso de factor VII.

TABLA 14. Reportes del uso de factor VII recombinante³⁰⁻⁶⁹

AUTORES	Nº	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO
Carmo KA	2	RN de término	Hemorragia de origen traumático
Fischer D	5	Pretérmino extremo	Hemorragia gastrointestinal + CID
Mehram Karimi	2	RN de término	Sangrado del SNC
Poralla	5	Pretérmino extremo	Hemorragia pulmonar
Laura R. Ment	2	Pretérmino extremo	Hemorragia ventricular
Heather J. McCrea	3	Pretérmino	Prevención HIV
Tzipora Strauss	1	RN de término	Hemorragia subgaleal
Nicholas Olomu	2	Pretérmino extremo	Hemorragia pulmonar
Ampaiwan Chuansumrit	1	Pretérmino extremo	Hemorragia de arteria umbilical
Kenneth Brady	9	Neonato y lactante	Hemorragia pulmonar, abdominal (poscirugía, NEC, deficiencia de Vit K)
Giansily-Blaizot M	2	RN de término	Hemorragia intracraneal
Veldman A	2	Prematuro	Hemorragia pulmonar y hepática
Chuansumrit A	1	Pretérmino	Hemorragia abdominal en laparotomía
Ekert H, Brewin T	6	Lactante menor	Costo-efectividad (sangrado cerebral y mucosas)
Fontaine MJ	2	Neonato	Hemorragia en laparotomía (NEC)

TABLA 14. Reportes del uso de factor VII recombinante (Cont.)			
AUTORES	Nº	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO
Pychynska-Pokorska M	8	Neonato y lactante	Sangrado cirugía cardíaca
Tokunaga C	1	Neonato	Cirugía cardiovascular
Brown JB	15	Neonato y lactante	Coagulopatía por insuficiencia hepática
Chuansumrit A	7	Neonato y lactante	Hemorragia intracraneal en deficiencia de factor VII
Greisen G	6	Prematuro	Tiempo de protrombina prolongado
Razon Y	5	Neonato y lactante	Sangrado en cirugía cardiovascular
Tancabelic J	1	RN de término	CID por sepsis
Sanghvi JP	1	RN de término	Hemorragia intracraneal en deficiencia de factor VII
Mathijssen NC	3	RN de término	Sangrado por deficiencia de factor VII
Ekert H, Brizard	76	Lactante menor	Cirugía cardiovascular
Robertson JD	3	Prematuro	Hemorragia intraventricular
Cetin H, Yalaz M	1	Prematuro	Hemorragia pulmonar y sepsis
Veldman	10	Prematuro	Hemorragia intraventricular
Filan PM	4	Prematuro	Hemorragia en laparotomía (NEC)
Zarina L	1	RN de término	Hemorragia intracraneal
Wittenstein B	4	Neonato	Hemorragia pulmonar
Brenner B	30	Neonato	Hemorragias + deficiencia de factor VII
Abdullah F	1	Neonato	Insuficiencia hepática
De Santiago J	1	Lactante	Hemorragia asociada con catéter venoso central
Yilmaz D	13	Neonato y lactante	Hemorragia en paciente hemofílico
Altuncu E	1	Prematuro	Hematoma subdural
Reiter P	46	Lactante - Preescolar	Hemorragias múltiples
Puetz J	134	Neonato	CID
Niebler RA	17	Neonato	Hemorragia asociada a circulación extracorpórea
Georgieva R	---	Neonato	Hemorragia por deficiencia de factor VII
Puetz J	24	Neonato	Hemorragia + morbilidad múltiple
Bilic E	3	Neonato	Hemorragia + tumor intraabdominal
TOTAL	461	Pacientes	42 Publicaciones

Que se haya descrito su uso en 461 RN o lactantes pequeños, y con sólo 2 de 42 estudios con más de 50 RN no quiere decir que se pueda administrar rutinariamente en la práctica clínica. Se sugiere evaluar detalladamente cada caso en particular, ya que su uso no está exento de riesgos.

■ VENTAJAS

Muchos trabajos reportan buena respuesta con la administración del factor VII recombinante, con cese del sangrado y mejoría de las pruebas de coagulación³⁻⁵.

■ DESVENTAJAS

No existen dosis estandarizadas.

Se recomiendan dosis desde 30–100 µg/kg/dosis en intervalos de 4-8 horas durante 1-3 días¹⁻²⁵.

Uno de los reportes señala el uso de mantenimiento de 20 µg/kg/dosis en intervalos de 12 horas hasta por 6 meses⁵.

Aumento en la frecuencia de infartos agudos de miocardio e infartos cerebrales en los pacientes en los que se administraron dosis de 160 µg/kg²².

Otro riesgo importante es trombosis²³⁻²⁸ relacionada con las dosis. Un reporte señala 7,5% de eventos trombóticos asociados, pero con plasma fresco congelado, se reporta 7%²⁹.

Consideramos que faltan investigaciones que permitan estandarizar su uso y que no debe implementarse sin medir los efectos adversos en forma adecuada, pero debe considerarse en neonatos con sangrado severo que no respondan a terapia convencional con productos sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitsiakos G, Papaioannou G, Giougi E et al. Is the use of rFVIIa safe and effective in bleeding neonates? A retrospective series of 8 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29:145-150.
- Saxonhouse MA, Manco-Johnson MA. The Evaluation And Management Of Neonatal Coagulation. *Semin Perinatol* 2009; 33, (1). 52-65.
- Chuansumrit A, Nuntnarumit A, Okascharoen Ch, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The Use Of Recombinant Activated Factor Vii To Control Bleeding In A Preterm Infant Undergoing Exploratory Laparotomy. *Pediatrics*: 2002;110:169-171.
- Tancabelic J, Haun SE. Management Of Coagulopathy With Recombinant Factor Vii In A Neonate With Echovirus Type 7. *Pediatr. Blood Cancer* . 2004;43:170-176.
- Strauss T, Kenet G, Schushan-Eisen I, Mazkereth R, Kuint J. Rescue Recombinant Activated Factor Vii For Neonatal Subgaleal Hemorrhage. *Imaj*. 2009;11:639-640.
- Puetz J, Darling G, MD, Brabec P, Blatny J, Mathew P. Thrombotic Events In Neonates Receiving Recombinant Factor Vii Or Fresh Frozen Plasma. *Pediatr. Blood Cancer* 2009;53:1074-1078.
- Brady K, Easley RB, Tobias JD. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) treatment in infants with hemorrhage. *Pediatric Anesthesia* 2006; 16: 1042-1046.
- Koichi Ito, Kenjo Goto, Tokio Sugiura, Kanji Muramatsu, Toshihiro Ando, Hiroko Maniwa, Takao Yokoyama, Kohachiro Sugiyama And Hajime Togari. Polymorphisms Of The Factor Vii Gene Associated With The Low Activities Of Vitamin K-Dependent Coagulation Factor In One-Month-Old Infants. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211,1-8.
- Bilic E, Rajic L, Femenic R, Konja J, Vucic K, Novak M, Cvitkovic M, Galic S, Krmek N. Recombinant activated factor VII controls chemotherapy-related hemorrhage inpatients with solid intra-abdominal tumors: a report of three pediatric cases. *Acta Clin Croat* 2009;48 (2):161-6.
- Tancabelic J, Haun SE. Management of coagulopathy with recombinant factor VIIa in a neonate with echovirus type 7. *Pediatr. Blood Cancer* 2004;43 (2):170-6.
- Carmo KA, O'Brien K, Teo J, Schell D. Traumatic bleeding at birth treated with Factor VII. *J. Paediatr. Child Health* ;45 (1-2):68-70.
- Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Briquel ME, d'Oiron R, De Maistre E, Epelbaum S, Schved JF. Two novel cases of cerebral haemorrhages at the neonatal period associated within herited factor VII deficiency, one of them revealing a new nonsense mutation. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003;14 (2):217-20.
- Fontaine MJ, Lazarchick J, Taylor S, Annibale D. Use of recombinant factor VIIa in infants with severe coagulopathy. *J. Perinatol*. 2004;24 (5):310-1.
- Tokunaga C, Hiramatsu Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Noma M, Sakakibara Y. Palliative open heart surgery in an infant with factor VII deficiency. *Ann. Thorac. Surg*. 2003;76 (6):2093-4.
- Mathijssen NC, Masereeuw R, Verbeek K, Lavergne JM, Costa JM, van Heerde WL, Novakova IR. Prophylactic effect of recombinant factor VIIa in factor VII deficient patients. *Br. J. Haematol*. 2004;125 (4):494-9.
- Kenet G. High-dose recombinant factor VIIa therapy in hemophilia patients with inhibitors. *Semin. Hematol*. 2006;43 (1 Suppl. 1):S108-10.
- Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology* 2007;12 (1):55-62.
- Eisses MJ, Richards M, Joffe D, Geiduschek JM, Chandler WL. The Response of Hemostatic Marker Levels to Activated Factor VII in a Neonatefollowing Cardiopulmonary Bypass. *Case Report Med*.;2009:420152.
- Kankirawatana S, Mahasandana C, Veerakul G, Seeloem J, Suwantal L, Tanphaichitr V, Suvatte V. Successful prophylaxis of intracranial hemorrhage in infants with severecongenital factor VII deficiency. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31 (4):795-800.
- Lee JH, Lee HJ, Bin JH, Hahn SH, Kim SY, Kim HH, Lee WB. A novel homozygous missense mutation in the factor VII gene of severe factor VII deficiency in a newborn baby. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20 (2):161-4.
- Wittenstein B, Ng C, Ravn H, Goldman A. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (4):473-6.
- Mayer S, Brun N, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer M, Skolnick B, Steiner T (2005). Factor activado Recombinante VII para la hemorragia intracerebral aguda. *N. Inglés. J. Med*. 352 (8): 777-85. doi:10.1056/NEJMoa042991.
- Zarina L, Hamidah A, Rohana J, Faraizah AK, Noryati AA, Jamal R, Boo NY. Congenital factor VII deficiency: a case report. *Malays. J Pathol*. 2004;26 (1):65-7.
- Abdullah F, Hunter C, Hargrove C, Arnold M, Stein J. Recombinant factor VIIa for treatment of massive liver fracture in a premature infant. *J Pediatr Surg*. 2006;41 (10):1764-7.

25. Niebler RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11 (1):98-102.
26. Sanghvi JP, Muranjan MN, Bavdekar SB, Parmar RC. Congenital factor VII deficiency. *Indian J Pediatr.* 2004;71 (5):441-3.
27. Georgieva R. Application of activated recombinant factor VII (rFVIIa, NovoSeven) in neonatology. *Akush. Ginekol. (Sofia);*47 (3):46-50.
28. Puetz J, Darling G, McCormick KA, Wofford JD. Fresh frozen plasma and recombinant factor VIIa use in neonates. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2009;31 (12):901-6.
29. Fischer D, Schloesser R, Buxmann H, Veldman A. Recombinant activated Factor VII as a hemostatic agent in very low birth weight preterms with gastrointestinal hemorrhage and disseminated intravascular coagulation. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2008;30 (5):337-42.
30. Olomu N, Kulkarni R, Manco-Johnson M. Treatment Of Severe Pulmonary Hemorrhage With Activated Recombinant Factor Vii (Rfviia) In Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatology* (2002); 22:672 – 674.
31. Aasrum M, Prydz H. Gene targeting of tissue factor, factor X, and factor VII in mice: their involvement in embryonic development. *Biochemistry* 2002;67 (1):25-32.
32. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics* 2002;110 (1 Pt 1):169-71.
33. Greisen G, Andreasen RB. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003;14 (1):117-20.
34. Robertson JD. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? *J. Paediatr. Child Health* 2006;42 (6):325-31.
35. Poralla C, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Muller A, Bartmann P, Heep A. Treatment of acute pulmonary haemorrhage in extremely preterm infants with recombinant activated factor VII. *Acta Paediatr.* 2010;99 (2):298-300.
36. Veldman A, Fischer D, Voigt B, Beyer PA, Schlosser R, Allendorff A, Kreuz W. Life-threatening hemorrhage in neonates: management with recombinant activated factor VII. *Intensive Care Med.* 2002;28 (11):1635-7.
37. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kavakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2006;17 (3):213-6.
38. Veldman A, Josef J, Fischer D, Volk WR. A prospective pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7 (1):34-9.
39. Filan PM, Mills JF, Clarnette TD, Ekert H, Ekert P. Spontaneous liver hemorrhage during laparotomy for necrotizing enterocolitis: a potential role for recombinant factor VIIa. *J Pediatr.* 2005;147 (6):857-9.
40. Altuncu E, Berrak S, Bilgen H, Yurdakul Z, Canpolat C, Ozek E. Use of recombinant factor VIIa in a preterm infant with coagulopathy and subdural hematoma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20 (8):627-9.
41. Yilmaz D, Karapinar B, Balkan C, Akisu M, Kavakli K. Single-center experience: use of recombinant factor VIIa for acute life-threatening bleeding in children without congenital hemorrhagic disorder. *Pediatr Hematol. Oncol.* 2008;25 (4):301-11.
42. Herbertson M, Kenet G. Applicability and safety of recombinant activated factor VII to control non-haemophilic haemorrhage: investigational experience in 265 children. *Haemophilia* 2008;14 (4):753-62.
43. Chuansumrit A, Visanuyothin N, Puapunwattana S, Chaivisuth A, Rasmidat P, Charoenkwan P, Chiemchanya S. Outcome of intracranial hemorrhage in infants with congenital factor VII deficiency. *J Med Assoc. Thai* 2002;85:S1059-64.
44. Razon Y, Erez E, Vidne B, Birk E, Katz J, Tamari H, Dagan O. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a hemostatic agent after surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2005;15 (3):235-40.
45. Brown JB, Emerick KM, Brown DL, Whittington PF, Alonso EM. Recombinant factor VIIa improves coagulopathy caused by liver failure. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2003;37 (3):268-72. 73.
46. Michaels LA, Philipp CS, Eisele J, Pappas H, Saidi P. Prophylactic treatment of a small child with severe factor VII deficiency using repeat dosing from a single vial of recombinant activated factor VII. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49 (5):736-9.
47. Mathew P, Winter SS, Frost JD, Hanrahan J, Schwartz M, Jones JE. Novel applications of recombinant factor VIIa for the management of pediatric coagulopathic diseases. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2003;25 (6):499-502.
48. Pychynska-Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W, Jarosik P. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5 (3):246-50.
49. Ekert H, Brewin T, Boey W, Davey P, Tilden D. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia* 2001;7 (3):279-85.
50. Millar CG, Stringer MD, Sugarman I, Richards M. The use of recombinant factor VIIa for bleeding in paediatric practice. *Haemophilia* 2005;11 (2):171-4.
51. Michaels LA, Philipp CS, Eisele J, Pappas H, Saidi P. Prophylactic treatment of a small child with severe factor VII deficiency using repeat dosing from a single vial of recombinant activated factor VII. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49 (5):736-9.
52. Ekert H, Brizard C, Eyers R, Cochrane A, Henning R. Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2006;17 (5):389-95.
53. De Santiago J, Martinez-Garcia E, Giron J, Salcedo C, Perez-Gallardo A. Prophylactic recombinant factor VIIa administration to an infant with congenital systemic juvenile xanthogranuloma. *Paediatr. Anaesth.* 2006;16 (9):974-6.
54. Reiter PD, Valuck RJ, Taylor RS. Evaluation of off-label recombinant activated factor VII for multiple indications in children. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2007;13 (3):233-40.

55. Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003;25 (5):418-20.
 56. Borna S, Hantoushzadeh S. Acquired hemophilia as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Arch. Iran. Med.* 2007;10 (1):107-10.
 57. Chan JC. Gene targeting in hemostasis. Factor VII. *Front. Biosci.* 2001;6:D98-D104.
 58. Gomez K, Laffan MA, Kemball-Cook G, Pasi J, Layton M, Singer JD, Tuddenham EG, McVey JH. Two novel mutations in severe factor VII deficiency. *Br. J. Haematol.* 2004;126 (1):105-10.
 59. Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, McNeil J, Cameron P. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Intern. Med. J.* 2008;38 (3):156-65.
 60. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding. *Hematology.* 2004 Oct-Dec;9(5-6):317-32.
 61. Landau D, Rosenberg N, Zivelin A, Staretz-Chacham O, Kape-lushnik J. Familial factor VII deficiency with fetal and neonatal fatal cerebral haemorrhage associated with homozygosity to Gl-y180Arg mutation. *Haemophilia* 2009;15 (3):774-8.
 62. Togari H. Polymorphisms of the factor VII gene associated with the low activities of vitamin K-dependent coagulation factors in one-month-old infants. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007;211 (1):1-8.
 63. Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 2008;14 (6):1170-5.
 64. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35 (4):400-6.
 65. Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders--a 2006 review. *Haemophilia* 2006;12 (5):457-72.
 66. Miller CH, De Staercke C, Benson J, Hooper WC, Dilley A, Evatt BL, Benito C, Patterson-Barnett A, Eller D, Philipp CS. Elevated factor VII as a risk factor for recurrent fetal loss. Relationship to factor VII gene polymorphisms. *Thromb. Haemost.* 2005;93 (6):1089-94.
 67. Prosper SC, Goudge CS, Lupo VR. Recombinant factor VIIa to successfully manage disseminated intravascular coagulation from amniotic fluid embolism. *Obstet. Gynecol.* 2007;109 (2 Pt2):524-5.
 68. Quek SC, Low PS, Saha N, Heng CK. The effects of three factor VII polymorphisms on factor VII coagulant levels in healthy Singaporean Chinese, Malay and Indian newborns. *Ann. Hum. Genet.* 2006;70 (Pt 6):951-7.
 69. Yurur D, Teber S, Deda G, Egin Y, Akar N. The relation between cytokines, soluble endothelial protein C receptor, and factor VIII levels in Turkish pediatric stroke patients. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2009;15 (5):545-51.
-

6. INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO Y CRIOPRECIPITADOS

Ada Oviedo Barrantes

La transfusión de **plasma** y **crioprecipitados** es una práctica común en las unidades de cuidado intensivo neonatal, y la evidencia de su uso es en su mayoría de tipo B¹⁻³. De acuerdo con la literatura, la transfusión de estos productos conlleva beneficios y riesgos. Las indicaciones para su uso dependerán del estado clínico y patología de fondo del paciente.

PLASMA FRESCO CONGELADO: contiene una gran cantidad de proteínas, la albumina es la más importante. Otras proteínas incluidas son: complemento, inmunoglobulinas (gammaglobulinas) y factores de coagulación como fibrinógeno, Factor von Willebrand (vWF), factor XIII, factor VIII, y factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X).

La práctica de transfusión de plasma fresco en las UCIN no ha sido bien establecida, y se ha utilizado con múltiples fines, entre ellos como expansor de volumen, para reconstitución con glóbulos rojos para exanguinotransfusión total, exanguinotransfusión parcial y membrana de circulación extracorporea (ECMO), entre otras. Los estudios no han demostrado beneficios en ninguna de ellas pero sí riesgos asociados.

La indicación de transfusión de plasma fresco no debe continuar abiertamente como ha sido en el pasado. Existen riesgos y tiene indicaciones muy específicas, que se enumeran a continuación^{1,2,4-6}.

1. Deficiencia adquirida de múltiples factores de coagulación:
 - a. Deficiencia de vitamina K.
 - b. Coagulación intravascular diseminada.
 - c. Enfermedad hepática-falla hepática.
 - d. Reversión de anticoagulantes.

En estos casos el PFC está indicado como medida de emergencia ante una hemorragia masiva, mientras se establece el factor deficiente. En ausencia de factores específicos disponibles para infusión de reemplazo, el PFC puede ser de utilidad. No es óptimo para coagulopatías severas, como hemofilia A y B.

2. En exanguinotransfusión por incompatibilidad sanguínea de grupo o factor Rh para reconstitución con

glóbulos rojos. (En general, PFC de donante del grupo AB Rh negativo y glóbulos rojos (GR) de donante de grupo O, con un hematocrito final del 50%).

3. En los pacientes que requieren oxigenación con membrana extracorpórea, los que deben ser sometidos a anticoagulación, podrían presentar sangrado intraventricular, principalmente los recién nacidos de pretérmino.
4. Procedimiento quirúrgico con *bypass* extracorpóreo.
5. Deficiencia de inhibidor de esterasa C1.
6. Defectos congénitos de la coagulación.

En estos dos últimos puntos se usa PFC sólo en caso de ausencia de concentrado de factores específicos. La dosis del PFC es 10-20 mL/kg por vía endovenosa durante 30-60 minutos.

No se ha demostrado que la transfusión de PFC disminuya la mortalidad, mejore el resultado de neurodesarrollo a largo plazo ni prevenga la hemorragia intraventricular (evidencia A)¹. Asimismo, **NO** debe usarse como expansor de volumen, ni se recomienda para disminuir viscosidad sanguínea en pacientes con policitemia⁶.

■ CRIOPRECIPITADO

El **crioprecipitado** contiene altas concentraciones de factor VIII, Factor von Willebrand, factor XIII y fibrinógeno. De preservarse a una temperatura de <18° C, mantiene su eficacia por más de 1 año.

Sus indicaciones^{1,2,4-9}:

1. Enfermedad de von Willebrand.
2. Deficiencia de factor VIII.
3. Deficiencia de factor XIII.

En los tres casos anteriores se justifica su uso en ausencia de factores específicos.

4. Deficiencia o disfunción congénita de fibrinógeno.
5. También se ha reportado el uso de crioprecipitado en neonatos con enfermedad cardíaca complicada con sepsis, deficiencia congénita de proteína C (con púrpura fulminante), Síndrome de Kasabach-Merritt,

enfermedad de von Willebrand tipo 3 y en niños con hemofilia A o B.

DOSIS DE CRIOPRECIPITADO

1 U por cada 7-10 kg de peso; 1 U equivale a 15-20 mL. Esta dosis incrementa el nivel de fibrinógeno 60-100 mg/dL. En los neonatos, 1 unidad de crioprecipitado puede incrementar los niveles de fibrinógeno en más de 100 mg/dL, por lo que algunos estudios recomiendan la dosis de 2 mL/kg¹.

■ RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN DE PLASMA Y CRIOPRECIPITADOS^{1,9}

- ✓ Daño pulmonar agudo relacionado con transfusión: caracterizado por hipoxemia, insuficiencia respiratoria, y puede o no tener hipertermia e hipotensión. El diagnóstico se hace por clínica y radiología, específicamente por la aparición de hipoxemia asociada con infiltrados pulmonares bilaterales durante o en las 6 horas siguientes a la transfusión. Patogénesis: daño mediado por HLA-complemento o granulocitos del donante.
- ✓ Sobrecarga circulatoria asociada con transfusión: manifestada por edema pulmonar no cardiogénico, ausencia de fiebre e hipotensión. La patogénesis es el exceso de fluidos administrados en un corto período de tiempo.

- ✓ Reacción hemolítica aguda: caracterizada por fiebre, escalofríos, enrojecimiento facial, hipotensión. La patogénesis es por anticuerpos existentes en el plasma del donante que reaccionan produciendo hemólisis de los GR del paciente.
- ✓ Reacción transfusional febril no hemolítica debida a contaminación con leucocitos del donador. Se caracteriza por un incremento de la temperatura en un grado, asociado a la transfusión y que no puede ser explicado por otra causa.
- ✓ Complicaciones metabólicas: hipoglucemia, hipocalcemia.
- ✓ Contaminación bacteriana, más frecuente en transfusiones con plaquetas que en plasma.
- ✓ Contaminación viral.
- ✓ Muerte.

■ NIVELES DE EVIDENCIA

- a. **Alta calidad, estudio aleatorizado y controlado.**
- b. **No aleatorizado, no controlado de cohorte.**
- c. **Consenso u opinión de expertos.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Poterjoy BS and Josephson CD. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin. Perinatol.* 2009;33(1):66-74.
2. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J. Perinatol.* 2008;28(7):492-7.
3. Stanworth SJ. The Evidence-Based Use of FFP and Cryoprecipitate for Abnormalities of Coagulation Tests and Clinical Coagulopathy. *Hematology Am. Soc. Hemat. Educ. Program.* 2007: 179-186.
4. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006;19(1):143-55.
5. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DB, Rowley M, Turner G. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group: Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br. J. Haematol.* 2004 Feb;124(4):433-53.
6. Transfusion Task Force. Amendments and corrections to the Transfusion Guidelines for neonates and older children (BCSH, 2004a); and to the Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant (BCSH, 2004b). *Br. J. Haematol.* 2007 Feb;136(3):514-6.
7. Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* Ed 2004;89:F101-F107.
8. Sola A. Cuidados Neonatales. 2011. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina.
9. Sola A. Diálogos en Neonatología. 2009. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina.

PATOLOGÍA PLAQUETARIA

IX

1. VALORES PLAQUETARIOS NORMALES. NÚMERO DE PLAQUETAS Y VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO

Ada Oviedo Barrantes

En términos generales, el rango de **plaquetas** en los niños menores de 32 semanas es de 104.000 a 350.000/ μ L y de 123.000 a 350.000/ μ L en los RN de pretérmino tardío y de término¹. El número de plaquetas en el recién nacido se incrementa con la edad gestacional, es más bajo en los RNpt de 22 a 34 semanas de gestación que en los RNpt tardíos y de término. Se han reportado valores tan bajos como 75.000 en niños de 24 semanas de gestación¹⁻³.

Los rangos del número de **plaquetas** según la edad gestacional se muestran en la Tabla 15.

El número de plaquetas también se incrementa con la edad posnatal y presenta dos picos. El primero es entre la segunda y tercera semana de vida con valores tan altos como 750.000 plaquetas/ μ L en los niños de pretérmino tardío y de término, y 650.000/ μ L para los

niños de menos de 35 semanas. El segundo es entre la sexta y séptima semana de vida¹. El primer pico podría explicarse por efecto de la **trombopoyetina** (Tpo), precursor primario de la megacariopoyesis y de la producción de plaquetas⁴. Está bien establecido que los recién nacidos de término como de pretérmino presentan la misma concentración de Tpo y que ésta se incrementa alrededor del segundo día de vida posnatal para decaer nuevamente cerca del mes de edad¹.

El **volumen plaquetario medio** (VPM) presenta un valor medio de 8,5 micrones en los primeros 3 días de vida, y se incrementa hasta alcanzar un pico de 9,5 en las primeras 2 semanas de vida. Luego retorna gradualmente a 8,5. El VPM no se afecta por la edad gestacional y es igual en los recién nacidos de pretérmino y término^{1,5}.

TABLA 15. Rangos de referencia de plaquetas en RN de 3 días de edad según edad gestacional

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	VALOR MEDIO	RANGO
22-24	225.000	75.000-325.000
25-29	225.000	100.000-350.000
30-32	240.000	104.000-350.000
33-35	250.000	110.000-360.000
>35	250.000	123.000-375.000

Fuente: adaptado de *Journal of Perinatology*. 2009; 29: 130-136

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47.000 patients in a multihospital healthcare system. *J. Perinatol.* 2009;29:130-136.
 2. Obladen M, Diepold K, Maier RF. Venous and arterial hematologic profiles of very low birth weight infants. European Multicenter rhEPO Study Group. *Pediatrics* 2000;106(4): 707-711.
 3. Wasiluk A, Osada J, Dabrowska M, Szczepanski M, Jasinska E. Does prematurity affect platelet indices? *Adv. Med. Sci.* 2009;54(2), 253-255.
 4. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 746-754.
 5. Arad ID, Alpan G, Sznajderman SD, Eldor A. The mean platelet volume (MPV) in the neonatal period. *Am. J. Perinatol.* 1986; 3(1): 1-3.
 6. Sola A. *Cuidados Neonatales*. 2011. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina.
 7. Sola A. *Diálogos en Neonatología*. 2009. Editorial EDIMED, Buenos Aires, Argentina.
-

2. TROMBOCITOPENIA

Mónica Morgues, Matías Fernández, Arturo Vargas Origel

La trombocitopenia es uno de los trastornos hematológicos más frecuentes durante el período neonatal, especialmente en los recién nacidos enfermos, prematuros y en los neonatos hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. La incidencia actual oscila entre el 25-30%, y de éstos el 20% desarrollarán trombocitopenia severa (recuento de plaquetas menor igual a $50.000/\text{mm}^3$)¹.

■ MECANISMOS DE TROMBOCITOPENIA QUE AFECTAN AL RECIÉN NACIDO

En general, los mecanismos de **trombocitopenia** son los mismos que en el adulto y dependen de la enfermedad subyacente. Los fenómenos son:

1. Aumento en el consumo de plaquetas. La vida media es de unos 7 días, y esto se disminuye en condiciones con aumento del consumo. En general, si la médula funciona adecuadamente, el volumen plaquetario aumentará a “plaquetas grandes”.
2. Disminución en la producción de plaquetas:
 - a. Disminución en citoquinas trombopoyéticas.
 - b. Disminución en la proliferación de productores de megacariocitos.
 - c. Disminución en la capacidad de producción de células poliploides de megacariocitos.
 - d. Menor liberación de plaquetas desde los megacariocitos a la circulación.
 - e. Disminución de trombopoyetina, sobre todo en los prematuros.
3. Secuestro de plaquetas por esplenomegalia.
4. Combinación de los anteriores.

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE

La **trombocitopenia neonatal autoinmune** está mediada por anticuerpos transplacentarios antiplaquetarios², que destruyen plaquetas en forma acelerada. Los anticuerpos maternos están presentes en 1-2/1.000 embarazos³. La trombocitopenia sólo ocurre en el 10% de los recién nacidos cuyas madres tienen autoanticuerpos y la incidencia de hemorragia intracraneal es del 1% o menos⁴. A diferencia de la trombocitopenia aloinmune,

los anticuerpos afectan tanto al neonato como a la madre. En la mayoría de los casos, la enfermedad materna es la **púrpura trombocitopenia idiopática** (PTI), pero otros trastornos como el lupus eritematoso sistémico, desórdenes linfoproliferativos y el hipertiroidismo pueden producir el mismo cuadro⁵.

La PTI es una enfermedad autoinmune caracterizada por destrucción periférica de plaquetas, donde los linfocitos B juegan un papel importante, pero la patogénesis es mucho más compleja ya que incluye respuestas inmunitarias humorales y celulares asociadas con disminución de la producción de plaquetas⁶. Es conocido en modelo experimental que ante trombocitopenia autoinmune generada por inoculación de anticuerpos a ratones, el aumento de la masa de los megacariocitos está limitado, y más limitado a menor edad, lo que sugiere la existencia de diferencias biológicas en la megacariocitopoyesis entre ratones fetos, neonatos y adultos⁷.

La llamada **trombocitopenia gestacional** o trombocitopenia incidental por lo general ocurre en gestantes sin antecedentes de PTI o enfermedades autoinmunes, suele presentarse como plaquetopenia leve durante el embarazo y desaparecer luego del parto y no se suele considerar factor de riesgo de trombocitopenia neonatal⁵⁻⁸.

Puede existir trombocitopenia en neonatos hijos de madres con PTI y con recuento plaquetario normal, donde la madre es capaz de compensar el consumo aumentado de plaquetas con un incremento de la producción⁹. La mayoría de los estudios concuerdan en que los riesgos de sangrado significativo son bajos, en particular de hemorragia intraventricular. Hay reportes sin sangrado o hasta el 3%¹⁰. No existe de forma clara una lista de factores predictivos de PTI severa en el neonato. Sin embargo, no tener historia previa de PTI y la ausencia de anticuerpos circulantes se asocia a mínimos riesgos de trombocitopenia severa en el neonato¹¹. La severidad de la enfermedad materna y/o el recuento de plaquetas durante el embarazo o la presencia de trombocitopenia severa en un recién nacido anterior, quizás son los indicadores más útiles de la probabilidad de trombocitopenia significativa fetal o neonatal como complicación en el embarazo actual³⁻¹².

En los recién nacidos con recuento de plaquetas normales no es necesario tomar ninguna acción terapéutica. En

aquellos con recuento bajo habría que repetir un análisis a los 2 ó 3 días de vida, momento en donde el recuento suele ser más bajo. Luego comienza a aumentar espontáneamente alrededor del día 7 en la mayoría de los pacientes. Es de notar que en un pequeño grupo de RN, la trombocitopenia puede durar por varias semanas¹³. Por otra parte, cuando en PTI materna la trombocitopenia neonatal es severa (recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$) el tratamiento con **inmunoglobulina endovenosa** (2 gm/kg administrados en el curso de 2 a 5 días) puede ser útil, y la mayor parte de los neonatos responden¹⁴.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE

La **trombocitopenia neonatal aloinmune** (TNAI) o trombocitopenia aloinmune materno fetal, ocurre cuando las células de la coagulación sanguínea (plaquetas) reciben el ataque de anticuerpos de la madre. Esto es similar a lo que sucede en la incompatibilidad a Rh de los glóbulos rojos. El feto tiene los antígenos plaquetarios positivos típicos y frecuentes en la población normal, pero la madre pertenece al reducido grupo ($<15\%$ de la población) sin alguno de esos antígenos. Cuando el sistema inmune de la madre no reconoce las plaquetas de su hijo, algunas veces produce anticuerpos que atacan las plaquetas de éste y produce hemorragia en el feto dentro del útero o poco después del nacimiento. Los fetos pueden estar en riesgo grave de daño cerebral o muerte. El enfoque terapéutico se describe en una sección a continuación.

ROL DE TROMBOPOYETINA (TPO)

Actualmente se considera a la **trombopoyetina** como el estímulo más potente para la producción de plaquetas. El rol que cumple en las trombocitopenias en general es bastante desconocido^{15,16}. Si bien el proceso de producción de plaquetas cumple los mismos procesos en los adultos y recién nacidos, hay diferencias importantes en el desarrollo a la hora de evaluar trastornos plaquetarios y el rol de la trombopoyetina. La Tpo actúa principalmente en la proliferación de progenitores megacariocíticos y en la maduración de los megacariocitos, y son estos megacariocitos maduros quienes generan y liberan plaquetas a la sangre^{15,16}. Aún se desconoce si los recién nacidos pueden aumentar el número o el tamaño de los megacariocitos, o ambos, de igual modo que lo hacen los adultos con trastorno por consumo de plaquetas. En las trombocitopenias de adultos, las investigaciones muestran una relación inversa entre la Tpo circulante y la masa megacariocítica medular¹⁷⁻²⁰. De cualquier forma, los neonatos con trombocitopenias hiporegenerativas no tienen valores en plasma de Tpo tan elevados como los adultos, esto es especialmente significativo en los pequeños para la edad gestacional. Actualmente no se conoce bien si el problema primario se debe a una falta en la capacidad de aumentar la producción de Tpo, a una disminución menos severa de los megacariocitos o a una respuesta rápida a la Tpo

por parte de las plaquetas y los megacariocitos. Si el mecanismo de algunas trombocitopenias prolongadas fuese la falta de producción de Tpo, estaría justificado el uso de estimulantes de la producción de plaquetas como alternativa a la transfusión plaquetaria en esos pacientes¹⁷. Sin embargo, el uso de factores trombopoyéticos en neonatos requiere de múltiples consideraciones y estudios preclínicos adicionales antes de usarlos en la práctica clínica. Recientemente, la Administración de Drogas y Alimentos de EUA aprobó para su uso en Estados Unidos dos estimuladores de producción plaquetaria que actúan de manera similar a la Tpo en adultos con PTI, lo cual abre nuevas oportunidades a los neonatólogos para su cuidadosa introducción en un selecto grupo de pacientes. Esto podría ayudar a lograr disminución de transfusiones plaquetarias y mejorar los resultados en las trombocitopenias severas y prolongadas¹⁸.

■ PLAQUETOPENIA ASOCIADA A OTRAS CONDICIONES

SEPSIS

Se considera que hasta el 80% de los casos de **plaquetopenia** neonatal tardía (>72 horas de edad) se deben a sepsis o a enterocolitis necrosante²¹. El 80% de los RN con infección comprobada tiene recuento de plaquetas menor de $150.000/\mu L$ y el 55 a 65% de los RN con infección tiene una cuenta menor a $100.000/\mu L$ ²²⁻²⁴. Cuando se diagnostica sepsis, un 25% de los RN presenta plaquetopenia y a las 36-48 horas del diagnóstico la mayoría de los RN la presentará²²⁻²⁴. La mayoría de las septicemias presentan trombocitopenia sin estar asociada a coagulación intravascular diseminada²²⁻²⁴.

La duración de la plaquetopenia es variable; en una serie el promedio fue de 6 días²³. Aunque hay datos contradictorios, la frecuencia y gravedad de la plaquetopenia es mayor cuando la septicemia es causada por bacterias Gram negativas o por hongos, que cuando es originada por Gram positivos^{25,26}.

Se ha descrito que el mecanismo básico de la trombocitopenia en los RN infectados se debe a la destrucción acelerada de las plaquetas, quizá debido a daño endotelial con adhesión y agregación plaquetaria, con lisis y remoción por el sistema reticulo-endotelial. Esto basado en²⁷⁻²⁹:

- ✓ Rápido descenso de la cuenta de plaquetas.
- ✓ Menor vida media de las plaquetas transfundidas.
- ✓ Aumento del volumen medio de las plaquetas (por una mayor liberación).

También se ha propuesto como mecanismo de la plaquetopenia tardía la disminución en la producción de plaquetas^{24,29}, que pudiera influir en una recuperación lenta de la cifra de plaquetas³⁰.

En los RN con infección se ha encontrado que tienen niveles altos de Tpo, comparados con RN sanos³¹. No está claro si estos niveles elevados son por aumento en la producción de Tpo o más bien reflejan disminución de los megacariocitos y por lo tanto la supresión de la megacariocitopoyesis inducida por septicemia³².

En los neonatos con sepsis y/o ECN se ha encontrado elevación tanto de la Tpo como de los progenitores circulantes de los megacariocitos, lo que sugiere una sobreproducción (*up-regulation*) de la trombopoyesis mediada por la Tpo^{32,33}. Los neonatos más graves no tienen esta sobreproducción a pesar de niveles altos de Tpo; es decir, en los RN con mayores problemas hay una subproducción (*down-regulation*) de plaquetas. Esto puede estar mediado por el factor 4 plaquetario que se libera de las plaquetas activadas en la sepsis^{32,34}.

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

Hasta un 65 a 90% de los pacientes con ECN presenta plaquetopenia sin que se asocie a coagulación intravascular^{24,35}. La trombocitopenia se ha utilizado como indicador pronóstico de morbi-mortalidad en ECN y como indicador de necesidad de cirugía, pero los resultados no son uniformes^{35,36}.

Puede ser difícil separar los efectos de la ECN y los de la sepsis sobre el recuento de plaquetas, de megacariocitos y sobre los niveles de trombopoyetina. Igual que en sepsis, el mecanismo básico de la plaquetopenia en los RN con ECN es la destrucción acelerada de las plaquetas^{32,35}. Esto se debe a:

- ✓ Rápido descenso de la cuenta de plaquetas (lo que ocurre en infección, hipoxia y acidosis, que con frecuencia acompañan a la ECN).
- ✓ Consumo de plaquetas en las áreas intestinales afectadas.
- ✓ Menor vida media de las plaquetas transfundidas.

También el **factor activador de plaquetas** (PAF) es un mediador inflamatorio que se ha implicado en la génesis de la ECN³⁷⁻³⁹. A nivel experimental produce necrosis intestinal, que se puede evitar con bloqueadores de los receptores del PAF o con la enzima que lo degrada (PAF-acetilhidrolasa). En relación con PAF en neonatos podemos resumir lo siguiente:

- ✓ El intestino del RN tiene mayor capacidad de producir PAF que el del adulto.
- ✓ Los niveles de PAF aumentan con la gravedad del problema clínico.
- ✓ El factor protector de ECN de la leche humana parece deberse a su contenido de la enzima que degrada el PAF.

- ✓ Aún no está clara la asociación del PAF y el descenso de plaquetas en la ECN.

Estos dos fenómenos son similares a los observados en la sepsis.

También se ha propuesto la disminución en la producción de plaquetas como mecanismo de la plaquetopenia en ECN^{29,30}, lo que pudiera influir en una recuperación lenta de la cifra de plaquetas.

En los neonatos con sepsis y/o ECN se ha encontrado elevación tanto de la Tpo como de los progenitores circulantes de los megacariocitos, lo que sugiere una sobreproducción (*up-regulation*) de la trombopoyesis mediada por la Tpo^{38,39}.

HIPOXIA INTRAUTERINA CRÓNICA

Los neonatos con restricción de crecimiento intrauterino por hipoxia fetal tienen varias alteraciones hematológicas⁴⁰⁻⁴³:

- ✓ Plaquetopenia (más frecuente en el de pretérmino que en el de término).
- ✓ Neutropenia transitoria.
- ✓ Aumento de la eritropoyesis.
 - × Mayor número de eritrocitos nucleados (eritroblastos), con o sin policitemia.
- ✓ Hipoesplenismo.
 - × Esferocitos, células diana o en tiro al blanco (target cells) y cuerpos de Howell Jolly.

La hipoxia intrauterina crónica es la causa más frecuente de trombocitopenia **temprana** (primeras 72 horas) en los RN de pretérmino. La magnitud de las alteraciones se correlaciona con los niveles de eritropoyetina y con la gravedad de la disfunción placentaria, lo que apoya a la hipoxia fetal como causa directa de las anomalías. La plaquetopenia muy rara vez es inferior a 50.000/ μ L, alcanza su nivel más bajo alrededor del cuarto día de edad posnatal y se resuelve entre los 7 y 10 días de vida.

Varios estudios han implicado una menor producción de plaquetas como el mecanismo principal^{30,32,41,44}.

- ✓ Tienen menor número de progenitores circulantes de los megacariocitos que los neonatos con plaquetas normales.
- ✓ El número de progenitores aumenta durante la recuperación plaquetaria.
- ✓ Se ha visto menor número de megacariocitos en médula ósea.
- ✓ Las concentraciones de trombopoyetina en estos pacientes son normales o ligeramente elevadas, lo que sugiere una respuesta inadecuada.

- ✓ En modelos animales se ha confirmado la asociación entre hipoxia crónica y plaquetopenia con menor número de megacariocitos y también una disminución en la diferenciación de los precursores hematopoyéticos hacia megacariocitos.

INFECCIONES VIRALES Y/O MICÓTICAS. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA/ CITOMEGALOVIRUS/ENTEROVIRUS/TORCH

Las infecciones por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana* (VIH), *Citomegalovirus* (CMV) y enterovirus frecuentemente se asocian a trombocitopenia. Los mecanismos involucrados son diversos y aún desconocidos en muchos aspectos.

En el caso de VIH, los mecanismos propuestos son múltiples e involucran secuestro y baja producción de plaquetas, pero también existirían fenómenos inmunológicos asociados. En los adultos se observa megacariocitocis, lo que ha orientado estudios a deficiencias en la trombopoyesis en los afectados por VIH. Roux, en su estudio sobre 34 neonatos con VIH, encontró un 47% de trombocitopenia y se planteó esta deficiencia como un buen marcador de exposición a VIH prenatal⁴⁵⁻⁴⁷. Un estudio reportó el caso de un neonato de madre VIH positiva enfermo y con trombocitopenia al nacer quien fue estudiado con: concentraciones plasmáticas de Tpo; progenitores de megacariocitos circulantes y porcentaje de *plaquetas reticuladas*. Este estudio demostró ineficiencia en la producción de plaquetas como el principal mecanismo causal, e informó que el tratamiento con zydovudina es capaz de elevar el recuento plaquetario en 10 días⁴⁸.

El citomegalovirus frecuentemente afecta al recién nacido. Se estima que aproximadamente el 1% nacen infectados y que de ellos el 10% serían sintomáticos. La plaquetopenia se asocia en un 50 a 77% de los casos. Estos neonatos presentan esplenomegalias importantes y se ha considerado que la esplenomegalia es el mecanismo más importante del secuestro plaquetario, que motiva frecuentes transfusiones de plaquetas^{49,50}. Este virus puede infectar la médula ósea y de esta manera alterar la producción plaquetaria, de una manera similar a la observada en VIH⁵¹. Los neonatos afectados, que presentan una viremia alta en orina ($>5 \times 10^4$ pfu/mL) presentan mayor riesgo de daño neurológico y auditivo, al igual que si se asocia a trombocitopenia importante y que no remite en forma precoz. Estos RN deberán ser tratados con antivirales específicos. Los antivirales recomendados son *ganciclovir* endovenoso 6 mg/kg 2 veces al día o *valganciclovir* oral 15 mg/kg también 2 veces al día. Estos medicamentos se deberán suspender en casos de grave neutropenia ($<500/\mu\text{L}$) y/o trombocitopenia (recuentos $<25.000/\mu\text{L}$)⁵²⁻⁵⁴.

Los mecanismos de la plaquetopenia involucrados en otras infecciones virales y micóticas, son más desconocidos aún y se especula que pueden deberse a secuestro

plaquetario cuando existe esplenomegalia, pero también a un consumo de plaquetas en caso de existir CID^{51,55-56}.

Las infecciones por hongos y específicamente por *Candidas* son la tercera causa de sepsis en el neonato y es una de las principales causas de muerte por infección nosocomial. El uso de catéteres centrales, alimentación parenteral, cefalosporinas de tercera generación y las hospitalizaciones prolongadas, sobre todo si existió ventilación mecánica prolongada, han llevado al aumento de esta causa de infección. El 9% de los pacientes con infección tardía en las unidades de cuidados intensivos neonatales presentaron cultivos positivos a *Candida* sp. De ellos, la gran mayoría recibió anfotericina B. La trombocitopenia se mantiene como un importante marcador en la predicción de mal pronóstico de la sepsis tardía o nosocomial y hace más frecuente el uso de antimicóticos por sospecha de presencia de *Candidas*^{57,58}.

MEDICAMENTOS

Las trombocitopenias inducidas por drogas o medicamentos son consecuencia de una disminución en la producción de plaquetas por supresión medular. Esto lo pueden ocasionar diuréticos como tiazidas, el etanol y la tolbutamida. El aumento en la destrucción es especialmente mediado por reacciones inmunológicas secundarias. Existe una larga lista de medicamentos capaces de inducir plaquetopenia inmunológica, en cuyo caso la destrucción es por inmunoglobulinas específicas que reconocen glicoproteínas de membrana plaquetaria en presencia de la droga que ha sensibilizado previamente al paciente (Ej., penicilina y sus derivados). En otros casos no es necesaria la droga completa, sino que basta la presencia de algunos metabolitos de ella. Estas reacciones se categorizan dentro de las provocadas por los "neoantígenos", que son parte de los sitios epitópicos en la superficie plaquetaria y requieren de complejos de fijación para actuar. Esto es, por ejemplo, proteínas de membrana más la droga o metabolitos de ella (quinidina, quininas, antiinflamatorios no esteroideos, varios antibióticos como vancomicina en uso prolongado, sedantes, anticonvulsivantes, heparina y muchos otros). Los anticuerpos generados por el organismo pueden ser droga-dependientes y requieren de ella para desencadenar el proceso inmunológico y la destrucción de las plaquetas secundariamente⁵⁹.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO O PREECLAMPSIA

Como se comentó previamente, la causa más frecuente de trombocitopenia leve a moderada en las primeras 72 horas de vida en el recién nacido es secundaria a la restricción en crecimiento intrauterino por la hipoxia fetal crónica que provoca disminución en la megacariopoyesis y afecta otras líneas celulares, con neutropenia y policitemia. Generalmente es leve y autolimitada. Estos niños tienden a nacer con recuentos plaquetarios en el

límite normal bajo que va disminuyendo en los primeros días con un nadir a los 4-5 días, rara vez es menor a 50.000 plaquetas/ μ L y se recupera generalmente entre los 7 a 10 días de vida. Esta causa presenta un muy bajo

riesgo de hemorragia asociada o de requerir transfusiones⁶⁰. Una trombocitopenia más severa o más prolongada siempre requiere de investigación adicional.

3. OTRAS CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA

■ ANEUPLOIDÍAS (TRISOMÍAS 18, 21 Y 13) CONGÉNITAS O HEREDADAS: TROMBOCITOPENIA Y AUSENCIA DE RADIO (TAR), KASABACH-MERRITT O HEMANGIOMA GIGANTE. WISKOTT-ALDRICH O DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN

PLAQUETOPENIAS ASOCIADAS A ANEUPLOIDÍAS

Se ha descrito alta frecuencia de trombocitopenia en trisomía 18 (86%) y triploidías (75%) y menor frecuencia en los casos de Síndrome de Turner (31%); trisomía 13 (31%) y trisomía 21 (6%). En la mayoría de los casos por su asociación con RCIU se ha interpretado como secundaria a la disminución en la producción de megacariocitos, y también se han observado neutropenia asociada o policitemias.

En el **Síndrome de Down**, en el 5-10% de los casos se ha demostrado que existe un estado preleucémico con una **mielopoyesis anormal transitoria** con aumento de mieloblastos y trombocitopenia secundaria. El mecanismo sería por infiltración medular. Se ha visto que en la gran mayoría de los casos esto mejora y desaparece en forma espontánea en las primeras semanas de vida. Sin embargo, un 20-30% de los casos desarrolla leucemia megacariocítica en un plazo de 5 años. Se trata de mutaciones en el gen que codifica a GATA 1, que es un factor de transcripción esencial para la formación de megacariocitos⁶¹⁻⁶⁴.

PLAQUETOPENIAS CONGÉNITAS O HEREDADAS

En la mayoría de estos casos el mecanismo asociado es por disminución en las células progenitoras de los megacariocitos, o por un desarrollo anormal de los megacariocitos. Actualmente existen algunos avances en el estudio de las bases moleculares que explican estas alteraciones en un número de estas enfermedades infrecuentes^{65,66}.

1. **Síndrome de Bernard Soulier (BSS):** Es una enfermedad autosómica recesiva que presenta un déficit cuantitativo o cualitativo de glicoproteína (GP) Ib-IX-V por mutación, que resulta en la producción de plaquetas gigantes. Esta alteración puede afectar al feto de una madre enferma y ser una causa rara

de trombocitopenia, y así ocasionar trombocitopenias severas en el niño y con alto riesgo de hemorragias cerebrales graves en el feto⁶⁶⁻⁶⁹.

2. **Síndrome de Wiscott-Aldrich (WAS):** Es una enfermedad ligada al cromosoma X, en la que existe una variedad de mutaciones en el gen del brazo corto del cromosoma X que codifica una proteína específica o WASP. Provoca microtrombocitopenias, eczema, infecciones recurrentes y hemorragias en el niño dentro del primer año. Las plaquetas están disminuidas, son pequeñas y además con una vida media más corta^{70,71}.

3. **Anemia de Fanconi:** Es una trombocitopenia de causa desconocida. En casos generalmente congénitos. La base molecular del problema es heterogénea y compleja, con 12 genes involucrados en la alteración. La anemia de Fanconi en general se presenta durante la niñez, y muy raramente se presenta con trombocitopenia durante el período neonatal, por lo que casi nunca requiere tratamiento en edad neonatal⁷².

4. **Síndrome de trombocitopenia con radio ausente (TAR):** Es una enfermedad que aparentemente es autosómica recesiva. Al nacer existe ausencia de ambos radios y la trombocitopenia aparece dentro de los primeros 4 meses de vida. Una revisión de 34 casos reveló asociación con intolerancia a leche de vaca (47%), y anomalías de extremidades inferiores (47%), renales (23%) y cardíacas (15%). Los mecanismos moleculares de la alteración aún no se comprenden bien. Existe una disminución de producción de megacariocitos y un aumento de trombopoyetina pero con receptores celulares normales que no explican este aumento^{73,74}. La mortalidad asociada con TAR es alta debido al riesgo de sangrado, particularmente durante el primer año de vida. Después de la infancia, la trombocitopenia mejora y las plaquetas alcanzan niveles casi normales.

5. **Trombocitopenia congénita amegacariocítica:** Enfermedad autosómica recesiva que al nacer produce un recuento muy bajo de plaquetas (<20.000/ μ L) y sangramientos o petequias frecuentes, que requieren transfusión de plaquetas. El mecanismo molecular se atribuye a mutaciones en el receptor de la

trombopoyetina (c-mpl), que reduce el número de megacariocitos y sus células progenitoras. En edades mayores avanza en un alto porcentaje a leucemias, anemia aplásica y mielodisplasias que deben tratarse con trasplante medular^{75,76}.

6. **Síndrome de plaquetas gigantes:** Se observan trombocitopenias moderadas de 40.000-50.000/ μ L, pero existen casos severos con <20.000/ μ L. Es causa de hemorragias cerebrales en el feto. Este síndrome incluye la anomalía de May-Hegglin debido a la mutación del gen MY H9 en el cromosoma 22q, que codifica la cadena pesada A de la miosina. La mutación MY H9 está también presente en otros dos síndromes con plaquetas gigantes: Síndrome de Fechtner y Síndrome de Sebastian⁷⁷⁻⁷⁹.
7. **Síndrome de Kasabach-Merritt:** Esta enfermedad es típicamente de presentación neonatal. Es grave y con un profundo compromiso plaquetario que se acompaña de anemia microangiopática, CID y lesiones vasculares que pueden ser superficiales o

viscerales (hemangiomas que pueden tomar gran tamaño). El mecanismo involucrado, es por atrapamiento de las plaquetas y consumo dentro de la lesión vascular. Es de alta mortalidad (20 a 30%) y puede requerir corticoides e incluso quimioterápicos como vincristina^{80,81}.

PLAQUETOPENIA ASOCIADA A ENFERMEDADES METABÓLICAS O ERRORES DEL METABOLISMO

Algunas de estas enfermedades o metabopatías se presentan con trombocitopenia asociada como sucede en las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica, la enfermedad de Gaucher, y cualquier enfermedad metabólica asociada con falla hepática⁸²⁻⁸⁵.

OTRAS

La trombocitopenia complica la situación en casos de **hipotermia terapéutica** aplicada a neonatos con encefalopatía hipoxico-isquémica severa. Los mecanismos aún están en estudio⁸⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco Rojas, Cesar Alberto. Trombocitopenia multifactorial en los recién nacidos hospitalizados en las unidades. *Med. Lab.*;11(3/4): 177-194, 2005.
2. Andrew M. The hemostatic system in the infant. In Nathan DG, Oski FA(eds): *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p. 119.
3. Irene Roberts, Simon Stanworth, Neil A Murra. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood Reviews*. Volume 22, Issue 4, July 2008, Pages 173-186.
4. Hematologic Problem of the neonate. *Developmental Aspects of Platelets and Disorders of Platelets in the Neonatal Period*. Martha C. Sola, MD. Robert D. Christensen, MD. Chapter 13, WB Saunders, 2000, p 207-309.
5. George D, Bussel J. Neonatal Thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.* 1995;21:278.
6. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. [Epub ahead of print]. *Rev. Med. Interne*. 2010 Jun 15.
7. Hu Z, Slayton W, Sola-Visner MC. Differences between newborn and adult mice in their response to immune thrombocytopenia. *Neonatology* 2010 Jun;98(1): 100-8. Epub 2010 Feb 4.
8. Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of Gestational Thrombocytopenia of <100.000/ μ L. *Am. J. Hematol.* 1994;47:118.
9. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J et al. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br. J. Haematol.* 1993;84:457.
10. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78:578.
11. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenia purpura. *N. England J. Med.* 1990;323:229.
12. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM and Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 102 (2003), pp. 4306-4311.
13. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B and Vaast P et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 103 (1998), pp. 397-401.
14. Ballin MA, Ling E, Perlman M and Blanchette V. High dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal idiopathic autoimmune thrombocytopenia. *J. Pediatr.* 112 (1988), pp. 789-792.
15. Kaushansky K, Broudy VC and Lin N et al. Thrombopoietin, the Mp1 ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92:1995;3234-3238.
16. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood.* 86:1995;419-431.
17. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia an megakaryocytopoiesis. *Seminars in Hematology.* 2010 Jul.;47(3):281-8.
18. Sallmon H, Gutti RK, Ferrer-Marin F, Liu Z-J and Sola-Visner MC. Increasing platelets without transfusion: is it time to introduce novel thrombopoietic agents in neonatal care? *Journal of Perinatology* 30, 765-769 (December 2010).
19. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr. Res.* 1996;40:112-9.
20. Sola MC, Rimsza LM. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the Neonatal Intensive Care Unit. *Acta Paediatrica Suppl.* 2002; 438:66-73.

21. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Seminars Fetal Neonatal. Medicine* 2008; 13: 256-64.
22. Zipursky A, Jaber HM. The haematology of bacterial infection in newborn infants. *Clin. Haematol.* 1978; 7: 175-93.
23. Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin. Pediatr.* 1981; 20: 402-7.
24. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin. Perinatol.* 2000; 27: 655-79.
25. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-5.
26. Manzoni P, Moster M, Galleto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, Farina D. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatrics International* 2009; 51: 206-10.
27. Corrigan JJ. Thrombocytopenia. A laboratory sign of septicemia in infants and children. *J. Pediatr.* 1974; 85: 219-21.
28. Tate DY et al. Immune thrombocytopenia in severe neonatal infections. *J. Pediatr.* 1981; 98: 449-53.
29. Murray NA, Watts TL, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr. Res.* 1999; 46: 28-32.
30. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2001; 13: 16-21.
31. Colarizi P et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr.* 1999; 82: 332-7.
32. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin. Perinatol.* 2009; 33:43-51.
33. Brown RE, Rimsza LM, Pastos K et al. Effects of sepsis on neonatal thrombocytopenia. *Pediatr. Res.* 2008; 64:399-404.
34. Lambert MP et al. Platelet factor 4 is a negative autocrine in vivo regulator of megakaryopoiesis: Clinical and therapeutic implications. *Blood* 2007; 110: 1153-60.
35. King PJ, Hutter JJ. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J. Perinatol.* 2003; 23: 523-30.
36. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J. Perinatol.* 2005; 25: 14-20.
37. Caplan M, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: the role of platelet activating factor. *Pediatr. Res.* 1992; 31: 428-34.
38. Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S et al. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 2001; 138:81-6.
39. Furukawa M, Narahara H, Yasuda K, Johnston J. Presence of platelet-activating factor-acetylhydrolase in milk. *J. Lipid. Res.* 1993; 34: 1603-9.
40. Watts TL, Roberts IAG. Haematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Semin. Neonatol.* 1999; 4:41-54.
41. Watts TL, Murray NA, Roberts IAG. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr. Res.* 1999; 46: 28-32.
42. Saxonhouse MA, Sola-Visner M. Thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* 2009; e435-44.
43. Maruyama H, Shinozuka M, Kondoh Y. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Acta Med. Okayama* 2008; 62:313-7.
44. Sola MC, Calhoun DA, Hutson AD et al. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br. J. Haematol.* 1999; 104: 90-2.
45. Roux W, Pieper C, Cotton M. Thrombocytopenia as marker for HIV exposure in the neonate. *J. Trop. Pediatr.* 2001;47:208-10. [PubMed: 11523760].
46. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002;16:73-6. [PubMed: 11914001].
47. Nardi M, Tomlinson S, Greco MA, Karpatkin S. Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. *Cell* 2001;106:551-61. [PubMed: 11551503].
48. Tighe P, Rimsza LM, Christensen RD et al. Severe thrombocytopenia in a neonate with congenital HIV infection. *J. Pediatr.* 2005;146:408-13. [PubMed: 15756230].
49. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCMV) infection. *Eur. J. Pediatr.* 2006;165:773-8. [PubMed: 16835757].
50. Aslam M, Anderson JL, Guglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am. J. Perinatol.* 2007;24:429-34. [PubMed: 17597443].
51. Gandhi JR Fernandez-Alvarez RS, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based Approach. *Acta Paediatrica* 2010 99, pp. 509-515.
52. Muller A, Eis-Hubinger AM, Brandhorst G et al. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J. Perinatol.* 2008;28:74-6. [PubMed: 18165832].
53. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2007; 150: 157-61.
54. Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sanchez PJ, Sood S, Agarwal V et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Ganciclovir population pharmacokinetics following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81: 867-72.
55. Gandhi JR Fernandez-Alvarez RS, H Rabe. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based Approach. *Acta Paediatrica* 2010 99, pp. 509-515.
56. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993;12:820-4. [PubMed: 8284118].
57. Cheng LL, Ng PC, Chan PK et al. Probable intrafamilial transmission of coxsackievirus b3 with vertical transmission, severe early-onset neonatal hepatitis, and prolonged viral RNA shedding. *Pediatrics* 2006;118:e929-33. [PubMed: 16908622].
58. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Lupton A, Goldberg R. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months.

- National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2006 Jan.; 117(1):84-92.
59. Tuuli Metsvaht, Heti Pisarev, Mari-Liis Ilmoja. Clinical parameters predicting failure of empirical antibacterial therapy in early onset neonatal sepsis, identified by classification and regression tree analysis. *BMC Pediatrics* 2009, 9:72.
 60. Gian Paolo Visentin, MD and Chao Yan Liu, MD. Drug Induced Thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007 August; 21(4): 685-vi.
 61. Shahera Rahman, Madeline Adams, Philip Connor. The haematologist in neonatology I. Thrombocytopenia, thrombosis and haemostasis in the neonate. *Paediatrics And Child Health*. 2009; 19:8
 62. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 1994; 84:1851-6.
 63. Webb D, Roberts I, Vyas P. The haematology of Down syndrome. *Arch. Dis. Child*. 2007.
 64. Tunstall-Pedoe J, delaFuente P, Bennett NM, Fisk P, Vyas IAG, Roberts. Trisomy 21 expands the megakaryocyte-erythroid progenitor compartment in human fetal liver-implications for Down syndrome AMKL. *Blood* 2006; 108:170a.
 65. Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103:2480-9.
 66. Balduini CL, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: molecular mechanisms. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004;30: 513-23.
 67. Geddis AE, Kauchansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. *Curr. Opin. Pediatr.* 2004;16:15-22.
 68. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998;91:4397-418.
 69. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int. J. Haematol.* 2002;76: 319-27.
 70. Fujimori K, Ohto H, Honda S, Sato A. Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard-Soulier syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1999;94:817-9.
 71. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnoni D et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat. Genet.* 1995; 9:414-7.
 72. Lutskiy MI, Rosen FS, Remold - O'Donnell E. Genotype/phenotype linkage in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Immunol.* 2005;175: 1329-36.
 73. Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *J. Pediatr.* 2004;145:125-7.
 74. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J. Med. Genet.* 2002;39:876-81.
 75. Al-Jefri AH, Dror Y, Bussel JB et al. Thrombocytopenia with absent radii: frequency of marrow megakaryocyte progenitors, proliferative characteristics, and megakaryocyte growth and development factor responsiveness. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17:299-306.
 76. Van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2000;110:441-8.
 77. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001;97:139-46.
 78. Takashima T, Maeda H, Koyanagi T et al. Prenatal diagnosis and obstetrical management of May-Hegglin anomaly: a case report. *Fetal Diagn. Ther.* 1992;7:186-9.
 79. Kelley MJ, Jawian W, Ortel TL, Korczak KF. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat. Genet.* 2000;26:106-8.
 80. Toren A, Rozenfeld-Granot G, Rocca B et al. Autosomal dominant giant platelet syndromes: a hint of the same genetic defect as in Fechtner syndrome owing to a similar genetic linkage to chromosome 22q11-13. *Blood* 2000;96:3447-51.
 81. Haisley-Royster C, Enjolas O, Frieden IJ et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002;24: 459-62.
 82. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2001;112: 851-62.
 83. Burlina AB, Bonafe L, Zacchello F. Clinical and biochemical approach to the neonate with a suspected inborn error of amino acid and organic acid metabolism. *Semin. Perinatol.* 1999;23 :162-73.
 84. Gilbert-Barness E, Barness LA. Isovaleric acidemia with promyelocytic myeloproliferative syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999;2:286-91.
 85. Roth P, Sklower Brooks S, Potaznik D et al. Neonatal Gaucher disease presenting as persistent thrombocytopenia. *J. Perinatol.* 2005;25:356-8.
 86. Debillon T, Daoud P, Durand P et al. Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2003; 45:17-23.
 87. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr. Neurol.* 2005;32:18-24.
-

4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA TROMBOCITOPENIA

Clara Galvis, Mario Lee, Maricel Uria

La trombocitopenia es una de las alteraciones hematológicas más frecuentes en el período neonatal. Afecta entre 18-35% de todos los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos^{1,2} y cerca del 73% de los recién nacidos de muy bajo peso³. Cerca de un 25% de los casos pueden tener valores considerados riesgosos para hemorragia^{4,5}.

A partir de la mitad del segundo trimestre, el conteo de plaquetas para el feto y el recién nacido debe ser igual al de los pacientes de mayor edad, aunque en prematuros se observan plaquetas entre 100 y 150 x 10³/mL con más frecuencia que en adultos⁶. Se define como **trombocitopenia** a un número de plaquetas por debajo de 150.000/ μ L⁷. La clasificamos como leve cuando está entre 100.000/ μ L y 150.000/ μ L, moderada cuando está entre 50.000/ μ L y <100.000/mcL y severa cuando llega

a niveles por debajo de 50.000/ μ L. Se conocen cuatro mecanismos facilitadores de trombocitopenia: disminución de la producción de plaquetas, aumento de su destrucción, secuestro plaquetario y la combinación de estos procesos.

El estudio publicado en 2009 de Wiedemeier, Sola-Visner y Christensen en 47.000 pacientes nacidos en edades gestacionales entre 22 y 42 semanas en los primeros 90 días, permite observar unos rangos que varían con la edad⁷ (Figura 10).

El abordaje diagnóstico inicial, puede darse de acuerdo con el tiempo de aparición, las manifestaciones clínicas, la severidad o como parte de otra patología de base ya sea congénita o de carácter inflamatorio o infeccioso^{8,9}, que se resume en la Tabla 16.

FIGURA 10. Rangos de referencia de plaquetas en neonatos

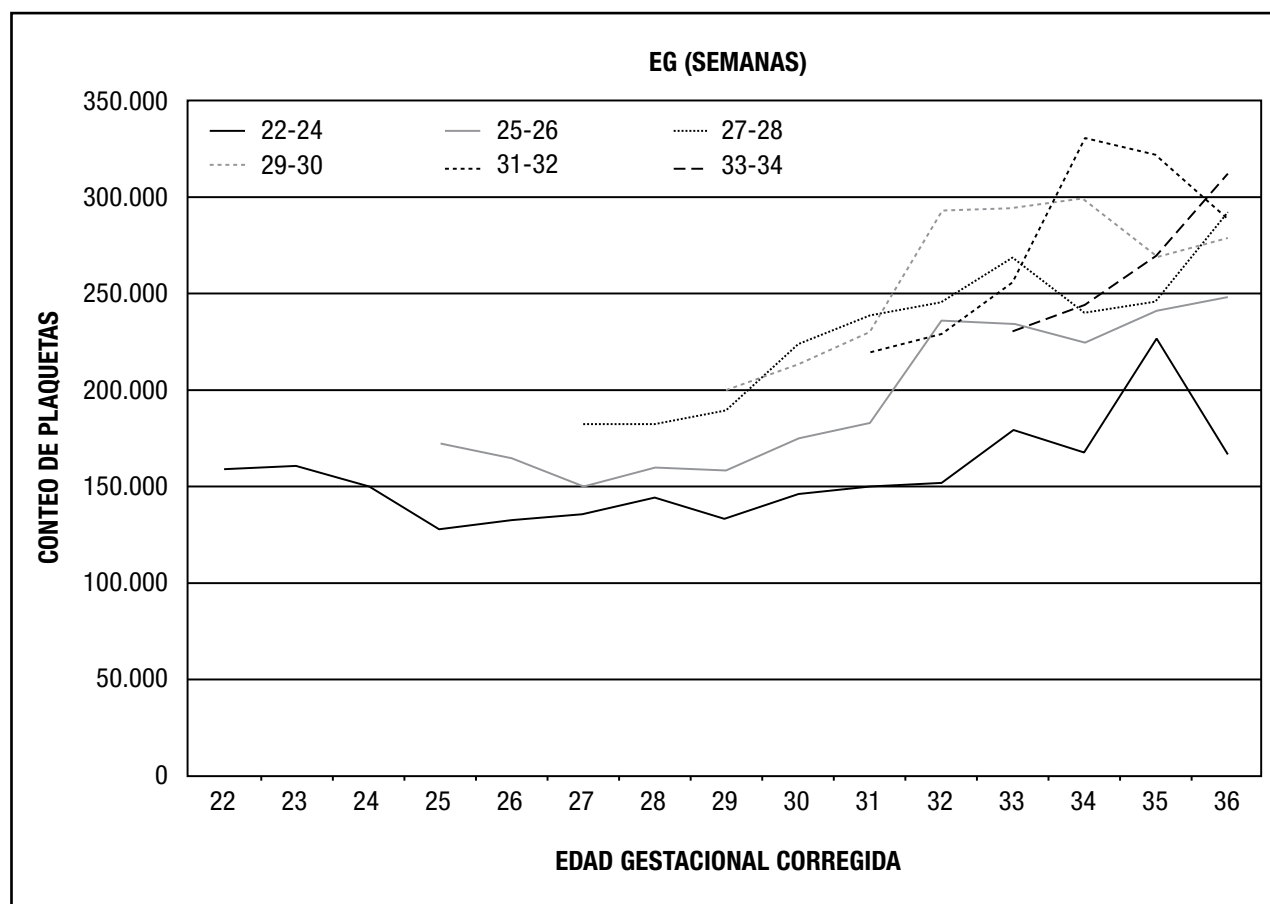


TABLA 16. Abordaje trombocitopenia en el recién nacido

TIEMPO DE APARICIÓN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	SEVERIDAD	DX DIFERENCIAL
TEMPRANA <72 horas	Apariencia sana	Leve a moderada	Insuficiencia placentaria
			Alteraciones genéticas
			Autoinmune
	Severa	Aloinmune	
		Autoinmune	
		Alteraciones genéticas	
Apariencia enfermo	Variable	Sepsis bacteriana o viral	
		TORCH	
		Asfixia	
TARDIA >72 horas	Apariencia enfermo	Moderada a severa	Sepsis bacteriana, micótica o viral
			ECN
			Error innato metabolismo
	Apariencia sano	Variable	Medicamentos Trombosis Anemia de Fanconi

Tomado y modificado de: Roberts / Blood Reviews. 2008; 22: 173-186.

1. APARIENCIA CLÍNICA

NEONATOS ENFERMOS

- ✓ La acidosis, hipoxia aguda o crónica (como la RCIU o la insuficiencia placentaria) pueden producir trombocitopenia a través de lesión hipóxica a los megacariocitos.
- ✓ En los hijos de madres con preeclampsia puede verse acompañada de neutropenia. Con un nadir hacia el 4º día de vida y mejoran hacia el final de la primera semana. El mecanismo propuesto es que pueda existir una lesión a las células progenitoras en la médula ósea¹⁰.
- ✓ En las infecciones los mecanismos son múltiples¹¹ e incluyen CID, lesión endotelial, agregación plaquetaria ocasionada por productos bacterianos, destrucción plaquetaria por mecanismos inmunológicos y disminución en la producción¹¹.
- ✓ En las infecciones virales perinatales, puede tener diversas causas: pérdida del ácido siálico de la membrana de las plaquetas por efecto de la neuraminidasa viral, agregación intravascular de plaquetas y lesión directa a los megacariocitos¹¹.

En el RNpt habitualmente la trombocitopenia es un hallazgo relativamente frecuente; 50% de los que se tratan en la UCIN tienen un conteo de plaquetas <100.000/ μ L y hasta un 25% tienen <25.000/ μ L¹². La etiología generalmente es no inmune^{13,14} y se debe habitualmente

a complicaciones como infección¹⁵, hipoxia¹⁶, acidosis, SDR, ventilación mecánica y enterocolitis necrosante (ECN), las que llevan a trombocitopenia. La prevalencia de la severidad de la trombocitopenia en UCIN es inversamente proporcional al peso al nacer y la mayoría son adquiridas, por consumo. Las formas severas se relacionan con sangrado cutáneo con menor influencia en el sangrado gastrointestinal, pulmonar o intraventricular, y ocurren frecuentemente por otras causas diferentes a trombocitopenia severa. La mortalidad no se relaciona con la severidad de la trombocitopenia, pero sí con el número de transfusiones plaquetarias administradas.

- ✓ En los pacientes con hipertensión pulmonar se puede encontrar agregación intrapulmonar de plaquetas.
- ✓ El 50% de los pacientes con ECN presentan trombocitopenia y su severidad se relaciona directamente con el grado de necrosis intestinal.
- ✓ Otras causas como la trombosis y el consumo secundario de plaquetas deben descartarse especialmente en los pacientes con catéteres.
- ✓ Los pacientes a los que se les realiza exanguinotransfusión pueden presentar trombocitopenia dilucional.

Los neonatos con características fenotípicas especiales, o con genopatías, como trisomías 13, 18 y 21, síndrome TAR, que se caracteriza por ausencia de radio y síndrome de Kasabach-Merrit, cursan con trombocitopenia¹⁷.

NEONATOS APARENTEMENTE SANOS

Se calcula que aproximadamente hasta un 1% de los nacidos de término sanos pueden tener trombocitopenia leve¹⁸.

Las patologías maternas mediadas por autoanticuerpos, pueden ejercer consecuencias directas sobre el feto y el neonato. La trombocitopenia por anticuerpos maternos, habitualmente se debe a Purpura Trombocitopenia Idiopática o a Lupus Eritematoso Sistémico y generalmente se resuelve a las 4 ó 6 semanas de edad postnatal. En ausencia de trombocitopenia materna, la causa más probable es la trombocitopenia neonatal aloinmune, el 80 a 90% se debe a la sensibilización materna contra el antígeno "human platelet antigen-1a" (HPA-1a)¹⁹ y 5 a 10%, se ocasiona por sensibilización con HPA-5b²⁰⁻²⁵.

En relación al tiempo de aparición, el 75% de los pacientes con trombocitopenia neonatal, la presentan dentro de las primeras 72 h de edad posnatal y se asocian mayormente a insuficiencia placentaria, restricción de crecimiento *in utero*, preclampsia, asfixia perinatal, sepsis temprana, trombosis arterial o venosa y leucemia congénita²⁶⁻³⁰.

■ ABORDAJE TERAPÉUTICO

TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE¹⁹⁻²¹

MANEJO PRENATAL

Es difícil evaluar la eficacia (y seguridad) de la transfusión plaquetaria intrauterina o de la inmunoglobulina intravenosa en ausencia de ensayos controlados aleatorios. Los hallazgos de los datos observacionales han proporcionado sugerencias importantes en esta área clínica. La **inmunoglobulina intravenosa** (IGIV) administrada a la madre en la actualidad es el tratamiento de primera línea en el tratamiento prenatal de la trombocitopenia aloinmune materno-fetal, principalmente debido a la alta morbilidad y mortalidad (debidas a sangrado y parto prematuro) asociada con las transfusiones plaquetarias intrauterinas. Los corticosteroides se usan en el tratamiento de los casos refractarios, lo que se espera que sea bajo los auspicios de un ensayo controlado aleatorio²².

Manejo del recién nacido:

- ✓ El *screening* de antígenos inicialmente debe incluir los antígenos plaquetarios humanos (HPA) 1, 3, 5.
- ✓ Las imágenes cerebrales son mandatorias.
- ✓ La IGIV debe ser considerada en caso de un conteo inicial de plaquetas menor de 50.000/μL.
- ✓ Debe iniciarse inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg por 2 días consecutivos.
- ✓ Si el conteo plaquetario es menor de 30.000/μL, se recomienda administrar una transfusión de plaquetas (seguida de inmunoglobulina). Contrario a la creencia

popular, dos estudios recientes han demostrado que muchos recién nacidos con TNAI responden a las transfusiones de plaquetas de donante al azar.

- ✓ Si este tratamiento no aumenta en forma eficiente el conteo plaquetario, se deben transfundir **plaquetas compatibles** (o sea, con antígeno plaquetario 1 negativo, ya que esta incompatibilidad causa el 75% de los casos de TNAI). **Alternativamente, se pueden transfundir plaquetas obtenidas de la madre, pero deben ser concentradas o lavadas para evitar transfundir plasma que contiene anticuerpos antiplaquetarios.**
- ✓ Cuando están inmediatamente disponibles, como en ciertos países de Europa o cuando el diagnóstico se ha hecho en forma prenatal, la transfusión de plaquetas compatibles (HPA-1 negativas) es considerada la primera línea en neonatos con sospecha de TNAI.
- ✓ Si el RN tiene evidencia de hemorragia intracraneal, la meta es mantener un conteo de plaquetas mayor de 100.000/μL.
- ✓ Algunos expertos recomiendan, en forma arbitraria, administrar metilprednisolona a dosis bajas (1 mg IV cada 8 horas) durante los días de administración de la inmunoglobulina.
- ✓ El curso clínico de TNAI en la mayoría de los casos presenta mejoría casi completa dentro de las 2 semanas siguientes.

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE

- ✓ Sospechar en cualquier neonato que tenga comienzo temprano de trombocitopenia moderada a severa y una historia materna de purpura trombocitopenica autoinmune o enfermedad autoinmune con o sin trombocitopenia.
- ✓ Si el conteo de plaquetas inicial es normal no requiere más evaluaciones.
- ✓ Si existe trombocitopenia leve a moderada, el conteo de plaquetas debe controlarse en 2 a 3 días.
- ✓ Si el conteo de plaquetas es <30.000/μL, la IGIV 1 gr/kg por 2 días es el tratamiento de primera línea.
- ✓ Si el RN tiene evidencia de sangrado activo: transfusión de plaquetas de donante al azar en adición a la IGIV.

TROMBOCITOPENIA NO INMUNE

- ✓ Determinar la causa y proveer la terapia específica y el soporte requerido.
- ✓ Para pacientes con trombocitopenia moderada a severa la terapia mandatoria es la transfusión de plaquetas³⁶.

5. INDICACIONES Y COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Los concentrados plaquetarios (CP) pueden obtenerse de sangre total (ST) o por aféresis:

■ CONCENTRADO PLAQUETARIO OBTENIDO DE SANGRE TOTAL (ST)

- Obtenido en las primeras 6 horas en ACD (citrato dextrosa) u 8 horas en CPD (citrato fosfato dextrosa) o con soluciones aditivas, el volumen promedio es de 45-60 mL; debe tener un contenido de plaquetas mínima de $5,5 \times 10^{10}$, el contenido de leucocitos es de 1×10^8 y aproximadamente 1 mL de eritrocitos.
- Por el sistema de remoción de la capa leucoplaquetaria: las plaquetas se separan por centrifugación adicional y tiene una concentración de plaquetas mínima de $5,5 \times 10^{10}$ y un contenido promedio de leucocitos de 1×10^7 por bolsa^{37, 38}.

■ CONCENTRADO PLAQUETARIO OBTENIDO POR AFÉRESIS

Se obtiene de un solo donador mediante la utilización de máquinas separadoras de células. El contenido mínimo de plaquetas es de $3,0 \times 10^{11}$, que equivale a más de 6 CP convencionales; en un volumen promedio es de 200 a 250 mL. Las nuevas tecnologías producen **leucorreducción** óptima, con cuenta de leucocitos $< 1 \times 10^6$.

El manejo en los RN con trombocitopenia depende de la causa, del estado clínico y del recuento de plaquetas.

■ INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Dada la ausencia de estudios con evidencia nivel A sobre prácticas en transfusión de plaquetas en neonatos (Tabla 17), la decisión de transfundir o no transfundir actualmente está basada en consensos, dado el riesgo en el paciente crítico y especialmente en el RNpt de sangrado intraventricular (evidencia nivel B).

- ✓ En los neonatos de pretérmino (< 33 semanas) y en los neonatos de término clínicamente inestables durante la primera semana de vida posnatal con conteo de plaquetas menores de $50.000/\mu\text{L}$.
- ✓ Después de la primera semana de vida el límite o punto de corte. Puede ser: $30.000/\mu\text{L}$ en los neonatos clínicamente estables.

- ✓ En los RN de término estables y sanos puede ser cuando disminuye a $< 20.000/\mu\text{L}$.
- ✓ La transfusión de plaquetas debe ser llevada a cabo en pacientes con menos de $80-100.000/\mu\text{L}$ solo si presentan sangrado activo.
- ✓ El tratamiento en trombocitopenia aloinmune severa que no responde a transfusiones de plaquetas de donante al azar debe ser con transfusión de plaquetas maternas concentradas o lavadas o plaquetas negativas para HPA-1a y HPA-5b. La inmunoglobulina puede ser de utilidad³⁹⁻⁴⁴.

Los beneficios y la seguridad de cualquier recomendación en la indicación de la transfusión de plaquetas en los recién nacidos requiere validación debido a los cambios generalizados en las directrices de la transfusión y a que, basarse en el solo valor del conteo conlleva a una variabilidad muy alta en las diferentes unidades neonatales. El propósito de esta revisión es dar a conocer la necesidad de considerar otros factores asociados al momento de tomar una decisión (Tabla 18).

■ VOLUMEN DE CONCENTRADO PLAQUETARIO A TRANSFUNDIR

El volumen recomendado es de 10 a 15 mL/kg de concentrado de plaquetas o aféresis de plaquetas. En los RN de término, 5 a 10 mL/kg pueden elevar el recuento en $50.000/\mu\text{L}$. En los pacientes con fiebre, sepsis y esplenomegalia, el rendimiento postransfusión se encuentra disminuido, por lo que la dosis a transfundir debe aumentarse, en general, en al menos 20%⁴⁵. La corrección de la trombocitopenia es difícil en los RN con consumo elevado y vida media de las plaquetas muy corta. En ellos, poco después de la transfusión el conteo de plaquetas puede ser igual o muy cercano al valor pretransfusional.

Ante los riesgos inherentes a la transfusión de componentes sanguíneos se recomienda⁴⁶:

LEUCORREDUCCIÓN

La **leucorreducción** (LR) se puede realizar por aféresis, filtración prealmacenamiento en banco de sangre o a la cabecera del paciente.

- ✓ Indicada en los pacientes en los que se espera que requieran múltiples transfusiones de plaquetas durante

- el curso de su tratamiento, para reducir el riesgo de refractariedad.
- ✓ Para prevenir la infección por microorganismos intraleucocitarios (Citomegalovirus, Epstein Barr, etc.). Alternativamente, se pueden administrar plaquetas que no tengan evidencia de citomegalovirus o "citomegalovirus negativas").
 - ✓ Pacientes con inmunodeficiencia celular congénita.
 - ✓ Neonatos con peso menor a 1.200 g.
 - ✓ Transfusión intrauterina o neonatos que han recibido transfusión in útero.
 - ✓ Receptores de donación de familiares de primero y segundo grado.

RADIACIÓN

Sólo están indicadas para la prevención de enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión, que no es posible de prevenir con leucorreducción en:

- ✓ Transfusión de plaquetas HLA compatibles⁴⁶.

TABLA 17. Recomendaciones variables para la transfusión de plaquetas según diferentes autores

AUTORES	RNP ENFERMO SIN SANGRADO	RNP ESTABLE SIN SANGRADO	RNT SIN SANGRADO	PREVIO A PROCEDIMIENTO INVASIVO	SANGRADO ACTIVO
Blanchette (ref #34)	<100	<50	<20	<50: falla en producción	<50: falla en producción
				<100 en CID	<100 en CID
Blanchette (ref #35)	<50	<30	<20 RNT estable		
			<30 RNT enfermo	<50: procedimiento menor	<50 en todos los casos
				<100 cirugía mayor	<100 en CID
Roberts & Murray (ref #36)	<50 en CID	<50	<30	<100	<50 si sangrado menor
	<100 si hay disminución rápida				<100 si órgano con sangrado mayor
Calhoun (ref #37)	<50	<25	<25	<50	
Hume (ref #38)	<100	<20	<20	<50	<100
Murray (ref #26)	<50	<30	<30	<50	<100
Roseff (ref #39)	<100	<50	<30	<50: falla en producción	<50 en todos los casos
Gibson (ref #40)	<30	<20	<20		<50
Strauss (ref #41)	Mantener >50; >100 si está inestable	<20		<50	<50
Roberts & Murray, (ref #42)	<50	<30			<100

Adaptado de referencia #31

TABLA 18. Consideraciones para transfusión plaquetaria

PLAQUETAS	EVIDENCIA SANGRADO	SIN EVIDENCIA SANGRADO
<30.000/mcl	Transfundir	Transfundir
30.000-50.000/mcl	Transfundir	Considere transfundir si:
		Primera semana de vida: ✓ RNP <1.200 gramos estable ✓ RNT inestable
		Sangrado mayor previo: ✓ HIV G III/IV de Papile ✓ Hemorragia pulmonar
		Sangrado actual menor: ✓ Petequias ✓ Sangrado en área de venopunción ✓ Sangrado por tráquea o tubo digestivo
		Coagulopatía de consumo
		Procedimientos quirúrgicos
		Exanguinotransfusión
50.000-99.000/mcl	Transfundir	No transfundir
>99.000/mcl	No transfundir	No transfundir

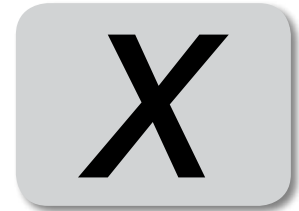
Basado en datos tomados de ref # 26, 29 y 30

BIBLIOGRAFÍA

- Brown R., Rimsza L., Pastos K., Young L, Saxonhouse M, Bailey M, Lawrence M, Sola Visner MC. Effects of Sepsis on Neonatal Thrombopoiesis. *Pediatric Reserch* 2008. 6;4:399-404.
- Sola-Visner MC, Christensen RD, Hutson AD, Rimsza L. M. Megakaryocyte size and concentration in the bone marrow of thrombocytopenic and tonthrombocytopenic neonates. *Pediatr Res* 2007 61:479-484.
- Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, Kiehn TI, Ainsworth S. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26:348-353.
- Andrew M, Castle V, Saigal S, Carter C, Kelton JG. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987.110:457-464.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;124 (6):1095-100.
- Saxonhouse MA, Christensen RD, Walker DM, Hutson AD, Sola MC. The concentration of circulating megakaryocyte progenitors in preterm neonates is a function of post-conceptual age. *Early Hum Dev.* 2004 78:119-124.
- Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology.* 2009 Feb;29(2):130-6.
- Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):256-64
- Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Reviews.* 2008 jul; 22(4):173-86.
- Gramatges MM, Fani P, Nadeau K, Pereira S, Jeng MR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53 (1):97-9.
- Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, Farina D. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int* 2009;51 (2):206-10.
- Sola MC, Calhoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol* 1999;104:90-2.
- Sola-Visner MC, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of non-immune thrombocytopenia in neonatos. *Semin Perinatol.* 2009; 33(1): 43-51.
- Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999;46:28-32.
- Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr* 1999;88:332-7.
- Saxonhouse MA, Rimsza LM, Stevens G, et al. Effects of hypoxia on megakaryocyte progenitors obtained from the umbilical cord blood of term and preterm neonates. *Biol Neonate* 2006;89:104-8.
- Rivers A, Slayton WB. Congenital cytopenias and bone marrow failure syndromes. *Seminars in Perinatology.* , 2009 Feb. 33(1):20-8.
- Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol* 2010;47 (3):281-8.

19. Bertrand G, Martageix C, Jallu V, Vitry F, Kaplan C. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006; 4:628-37.
20. Kjeldsen-Kragh J, Kjær M, Tomter G, Golebiowska E, Randen et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*, 2007;110(3):833-839.
21. Turner ML, Bessos H, Fagge T, et al. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion*. 2005;45:1945-1956.
22. Manco-Johnson M. Bleeding Disorders in the Neonate. *NeoReviews* 2008;9:162-169.
23. Castle V, Andrew M, Kelton J, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55.
24. Muñiz-Díaz E, Ginovart G. Trombocitopenia aloinmune en el feto y en el recién nacido. *An Pediatr* 2003;58(6):562-7.
25. Porcelijn L, Van den Akker ES, Oepkes. Fetal trombocitopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13 (4):223-30.
26. Smith J, Druzin M. Perinatal Implications of the Antiphospholipid Syndrome. *NeoReviews* 2007;8:206-213.
27. Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res*. 2008 Oct;64(4):399-404.
28. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:773-8.
29. Tighe P, Rimsza LM, Christensen RD, et al. Severe thrombocytopenia in a neonate with congenital HIV infection. *J Pediatr* 2005;146:408-13.
30. Roux W, Pieper C, Cotton M. Thrombocytopenia as marker for HIV exposure in the neonate. *J Trop Pediatr* 2001;47:208-10.
31. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;110:457-64.
32. Ouweland H, Smith G, Ranasinghe E. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F173-5.
33. Murphy MF, Williamson LM. Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: An evaluation using criteria of the U.K national screening committee. *Br J Haematol* 2000;111:726-32.
34. Bussell JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009;33 (1):35.
35. Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, Soothill PW, Roberts DJ, Murphy MF. Intervenciones prenatales para la trombocitopenia aloinmune maternofetal. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
36. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold- O'Donnell E, Zhao BQ, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008;111:4958-64.
37. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, Kiehn TI, Ainsworth S. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multi-hospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26:348-53.
38. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, Henry E, Stoddard RA, Miner C, Wiedmeier SE, Burnett J, Eggert LD, Christensen RD. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2008;28: 492-7.
39. Murray NA. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:74-81.
40. Christensen R, Paul D, Sola-Visner MC, Baer V. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2008;48:2281-2284.
41. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely effect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multi-hospital healthcare system. *J Perinatol* 2007;27:790-6.
42. Murray N, Roberts A. Neonatal transfusion practice. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 2004;89:101-107.
43. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12:35-41.
44. Pottersoy B, Josephson C. Platelets, Frozen Plasma, and Cryoprecipitate: What is the Clinical Evidence for Their Use in the Neonatal Intensive Care Unit? *Seminari of Perinatology* 33:66-74 © 2009 Elsevier Inc.
45. Paul DA, Leef KH, Locke RG, et al. Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 mL/kg. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:43-6.
46. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, et al. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2001;21:415-20.

***RESUMEN DE PUNTOS DE
IMPORTANCIA CLÍNICA
PARA MEJORAR LOS
CUIDADOS DE NEONATOS
CON TRASTORNOS
HEMATOLÓGICOS.
REFLEXIONES FINALES
Y SUGERENCIAS
PARA IDENTIFICAR
CONDUCTAS APROPIADAS,
INAPROPIADAS E
INCLUSO RIESGOSAS EN
HEMATOLOGÍA NEONATAL***



Augusto Sola, Lourdes Lemus-Varela, Sergio Golombek

Breve introducción

A continuación ofrecemos en forma resumida y simple una variedad de puntos clínicos relacionados a prácticas neonatales en temas hematológicos.

Los objetivos de este breve capítulo son cuatro: a) colaborar a disipar dudas en la práctica cotidiana; b) erradicar prácticas ineficaces, inefectivas o inseguras, con serios riesgos potenciales; c) erradicar prácticas que no han demostrado beneficios importantes y que continúan realizándose como “tradición”; y d) implementar prácticas que hasta la fecha son de demostrada utilidad, eficacia y seguridad.

Las preguntas, las respuestas, los comentarios y las sugerencias se basan en la literatura disponible y en lo revisado en este consenso. Recordándonos que “sabio es el que entiende bien la pregunta formulada, no el que cree que sabe todas las respuestas” y también que “sabio es el que sabe donde encontrar las respuestas”.

1. TEMAS Y PREGUNTAS

■ ¿SE DEBE USAR **FUROSEMIDA** CADA VEZ QUE SE DA UNA TRANSFUSIÓN?

NO. Ni a la mitad del volumen transfundido ni al final. **Comentarios:** No existe evidencia (ni congruencia) de la utilidad de la indicación de furosemida en RN de término o pretérmino (RNpt) que son hemotransfundidos, lo cual resulta en una depleción de electrolitos y volumen. (En algún raro caso donde realmente se evalúe hipervolemia, la transfusión debe ser más lenta, y tal vez, sólo tal vez, se pueda debatir usar algún diurético).

■ ¿ES NECESARIO ADMINISTRAR GLUCONATO DE CALCIO DURANTE UNA EXANGUINOTRANSFUSIÓN O AL FINAL DE ÉSTA?

Las sustancias usadas para preservar la sangre tienen la "C" de citrato (ACD, CPD). Esto "quela" el calcio. O sea, puede disminuir el calcio total o sólo el iónico, y se puede preservar el calcio total. Si hay temblores o aumento de la frecuencia cardíaca en algún momento, casi con seguridad éste es el problema y hay que dar gluconato de calcio. Si se puede medir el calcio iónico, es recomendable. Se administra gluconato de calcio si el valor es bajo o subnormal. Si sólo se puede medir la calcemia total, también es de ayuda. Se recomienda mantener niveles altos o aun supranormales en algunos casos en forma transitoria. Algunos clínicos dan gluconato de calcio con sumo cuidado en la mitad de la exanguinotransfusión y al final de ésta. No estamos seguros de que sea necesario en todos los casos.

■ ¿CUÁL ES LA MEJOR MEDIDA PARA EVITAR O DISMINUIR TRANSFUSIONES NEONATALES?

Todas las medidas siguientes:

- No extraer sangre de rutina.
- No medir análisis de laboratorio sólo para saber o de rutina.
- Recordar que cada 1 mL de sangre extraído en un RNpt (volemia 90 mL) es comparable con extraer unos 70 mL en un adulto (volemia 5.000 mL).
- Utilizar monitorización no invasiva y micrométodos.

- Implementar equipo o infraestructura de laboratorio para microtécnica (micromuestra).

O sea, dejar la sangre donde pertenece, dentro del cuerpo.

¿QUÉ ES UN GLÓBULO ROJO (ERITROCITO O HEMATÍE)?

Disco bicóncavo de más o menos 7 a 7,5 μm de diámetro en adultos y 9 μm en RN, y de 80 a 100 fL de volumen en adultos y más grande en RN. La vida media en los neonatos es de unos 90 días. Lleva la hemoglobina (Hb).

¿QUÉ ES LA HB?

Pigmento especial que posee hierro en su molécula y que les da a los eritrocitos su color rojo característico y su función es el transporte de oxígeno.

Tetrámero de cadenas de globina unidas a una molécula de hem.

HbA: dos cadenas alfa y dos beta. Libera más oxígeno a los tejidos.

HbF: dos cadenas alfa y dos cadenas gama. Tiene más afinidad por el O_2 que la HbA a cualquier PaO_2 .

■ **HEMOGLOBINOPATÍAS** ¿CUÁNTAS CONOCE? ¿CUÁLES SE MANIFIESTAN EN LOS RN?

Hay muchas y muy raras hemoglobinopatías como los trastornos de la alfa-globina y de la beta-globina.

- ✓ Los trastornos de los genes de la alfa-globina como alfa talasemia; alfa talasemia homocigota con hidrops y hemoglobina H se manifiestan en el útero al nacer. La presencia de sólo HbF en un recién nacido de término es indicación de alfa talasemia homocigota, donde dos de cuatro genes de la alfa-globina están inactivados.
- ✓ El rasgo alfa-talasémico se caracteriza por una **anemia microcítica** persistente. Es importante realizar el diagnóstico del rasgo alfa-talasémico no mucho tiempo después del nacimiento, cuando los niveles de la **Hb Barts** están aumentados, y alcanzan entre un 4-6% de la Hb. La microcitosis con Hb Barts >3-4% hace diagnóstico de esta condición en el período neonatal. En niños más grandes es necesario excluir deficiencia de hierro y beta-talasemia antes de

poder llegar a este diagnóstico. Si esta enfermedad no se diagnostica en el período neonatal, estos niños pueden ser erróneamente tratados por largos períodos de tiempo, incluso años.

- ✓ Los trastornos de los genes de la beta-globina que producen alteraciones en las cadenas beta y gama también existen y pueden manifestarse precozmente.
- ✓ La beta talasemia y la enfermedad de células falciformes pueden ser completamente silenciosas al nacer. Sin embargo, se pueden diagnosticar en forma prenatal o posnatal inmediata si se mide ADN o Hb electroforesis. En la enfermedad de células falciformes hay HbS y ausencia de HbA al nacer. Como la HbF no se hace falciforme (es más resistente), no hay síntomas.

■ ■ ¿QUÉ SON LOS *RETICULOCITOS*?

Son células anucleadas precursoras de los eritrocitos que poseen gránulos de ribosomas y algunas mitocondrias que les son útiles para sintetizar el 35% de la hemoglobina. Están en la circulación 1 día y luego se convierten en glóbulos rojos.

Los reticulocitos, precursores de los hematíes, poseen ARN a diferencia de ellos. Cuando hay muchos reticulocitos libres en la sangre es señal de algún tipo de estrés o hipoxia tisular (por ejemplo, anemia), lo que estimula la producción de eritropoyetina que induce su producción. Luego se liberan a la circulación. Esto es posible SÓLO cuando hay hierro suficiente en la médula ósea.

La actividad eritropoyética efectiva de la médula ósea es proporcional al número de reticulocitos en sangre periférica. Este valor representa el grado de producción y liberación de eritrocitos por la médula ósea a la circulación. Se expresa en valor relativo o porcentual (número de reticulocitos por 100 células rojas) y en valor absoluto (total de reticulocitos circulantes por mm³ de sangre).

En los casos de anemias importantes es de utilidad calcular el porcentaje de reticulocitos corregido que tiene por objeto establecer los reticulocitos reales, teniendo en cuenta la concentración de células rojas en sangre periférica (porcentaje de reticulocitos corregido = porcentaje de reticulocitos x hematocrito (Hto) del paciente/Hto normal para esa edad). Por ejemplo, el porcentaje de reticulocitos que informa el laboratorio es 7%. El Hto es de 25% pero normalmente debería ser 40%. Entonces, lo que parece ser una buena respuesta medular por el valor del 7%, no lo es tanto ya que el porcentaje de reticulocitos corregido es de 4,3%.

■ ■ ¿QUÉ HACER EN SALA DE PARTOS CUANDO UN RN TIENE *HIDROPS*?

Si antes de nacer o inmediatamente después hay hidrops con anemia severa, se debe hacer una exsanguinotrans-

fusión isovolumétrica lenta con glóbulos rojos desplasmatizados (grupo 0, Rh negativo). En la primera extracción se guarda la muestra para un análisis hematológico detallado en busca de la causa de la anemia y además para medir el grupo y el factor, y la prueba de Coombs.

El procedimiento se hace lentamente hasta un Hto >30-35%. En general, el mecanismo causal es origen crónico o subagudo, pero no agudo. Entonces puede haber normovolemia y hasta hipervolemia, y estar afectada la función cardíaca (por mala entrega de oxígeno). Por lo tanto no conviene transfundir, por riesgo de sobrecarga de volumen y agravar la insuficiencia cardíaca.

■ ■ GLÓBULOS ROJOS PARA TRANSFUNDIR

Que el Hto sea de al menos 65% y hasta 85%, según como lo haga su banco de sangre. Muy raramente es >85%. Pero según el Hto sea mayor o menor en la unidad transfundida, mayor o menor será el ascenso postransfusional del Hto en el RN.

El pH es bajo (6,90-7,10), el K⁺ es alto (>7-9 mEq/L), el Na⁺ es algo elevado. En los diversos estudios se aprende que el pH es ácido, pero que no hay carga ácida al organismo. El pH postransfusional cambia muy poco o nada se use la solución que se use en su banco y sean los glóbulos de <7 días, entre 7-21 días o entre 22-42 días. El K⁺ postransfusional es 0,2-1 mEq/L más alto que el pretransfusional. Recordar esto en los casos de hiperkalemia severa del recién nacido muy pequeño. En los glóbulos rojos concentrados, desplasmatizados, puede haber K >9-10 mEq/L. Por ello se deben infundir en 4 horas en los más pequeñitos, para evitar así la posibilidad de hiperkalemia aguda. Si se dan 10-15 mL/kg, el aporte de potasio puede ser de 0,15-0,3 mEq/kg.

El Na⁺ postransfusional es muy variable, pero con mínimas modificaciones (descenso de 0,5 mEq/L y hasta 2,5 mEq/L de aumento). El almacenar glóbulos rojos se debate en la sección correspondiente del consenso. Parece que hasta 40-42 días es seguro y además limita la exposición a muchos donantes. Con esta práctica se puede llegar a limitar la exposición a 1,2-1,8 dadores para un RN de <1.000 g que requiera múltiples transfusiones en los primeros 30-60 días en UCIN. Pero, como ve en el texto del consenso, hay diversas posturas.

RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN CON GLÓBULOS ROJOS

Existe evidencia de la asociación entre múltiples transfusiones de concentrado eritrocitario con dos frecuentes y graves patologías: ROP y DBP (y también ECN).

- ✓ **Injuria pulmonar asociada a la transfusión:** se debe a la reacción entre el plasma del dador y los neutrófilos del recipiente. Hipoxemia de aparición

aguda dentro de las 6 horas de la transfusión. Es la causa más común de muerte asociada a transfusiones (1 de cada 5.000 unidades).

- ✓ **Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión:** dificultad respiratoria, reapertura de ductus, edema pulmonar. Si se da rápido, se produce hemorragia intracraneana. Sepsis bacteriana (1:24.000 transfusiones), citomegalovirus (CMV). Es la amenaza mayor de las transfusiones. No se la diagnostica ni se la reporta adecuadamente.
- ✓ Patógenos inusuales que emergen (Chagas).
- ✓ Reacciones mediadas por citoquinas y otras proteínas del plasma: el factor activador plaquetario induce necrosis intestinal y trombocitopenia en modelos experimentales, y contribuye a la patogénesis de la ECN.
- ✓ El poco plasma que está en el concentrado de los glóbulos puede tener aglutininas contra los eritrocitos del neonato (anti A o Anti B). Si es así, puede haber microhemólisis, aumento de bilirrubina, etc.
- ✓ **Hemoglobinuria** (Microhemólisis y Hb libre que pasa a la orina): la transfusión es la causa más común de hemoglobinuria y falsa hematuria en RN en UCIN. Muchas veces, la hemoglobinuria se confunde con hematuria en las pruebas rápidas de orina en la unidad, al ser positiva esa prueba para sangre en orina (hematuria). Si hay duda, en la hemoglobinuria un análisis microscópico de orina demostrará ausencia de eritrocitos o muy escasos eritrocitos en orina pero con una prueba positiva para sangre en orina.
- ✓ Sobrecarga de potasio.
- ✓ Otros aún no conocidos.

■ PRUEBAS DE GRUPO Y COMPATIBILIDAD

Los niños menores de 4 meses no producen aloanticuerpos a los eritrocitos. Por eso, si no hay anticuerpos maternos, no hace falta repetir pruebas de grupo y compatibilidad.

Los glóbulos O-Rh negativo pueden transfundirse sin haber agrupado al RN, en caso de emergencia (la posible desventaja es que el plasma tendrá anti A y anti B). Por supuesto, los RN pueden ser transfundidos con grupo ABO y Rh específicos.

La sangre a transfundir en los neonatos debe ser irradiada, deplecionada de leucocitos (leucofiltrada) y CMV negativa. Usar un solo donante o el mínimo número posible de donantes para cada RN.

Para exsanguinotransfusiones: usar sangre fresca <7 d, por el acúmulo de potasio.

¿QUÉ SANGRE USAR PARA EXSANGUINO-TRANSFUSIÓN?

- ✓ *En sala de partos para hidrops:* concentrado de glóbulos rojos (Grupo O, Rh negativo)
- ✓ *En hiperbilirrubinemia:* plasma fresco congelado AB con glóbulos O Rh negativo, reconstituidos a un Hto del 50%. (Evita cualquier tipo de incompatibilidad con la sangre del neonato y anticuerpos maternos circulantes en la sangre neonatal). (Podría usarse sangre entera grupo y Rh específicos solo luego de haberse realizado pruebas detalladas de compatibilidad de la sangre del dador con la sangre y el suero neonatal.)

■ HIERRO

¿Transfundir aumenta la cantidad de hierro?

Cada mL de concentrado de eritrocitos libera potencialmente de 0,5 a 1 mg de hierro al organismo. Con lo cual, los RN de pretérmino que han recibido múltiples transfusiones pueden mantener depósitos de hierro durante 6 meses, sin requerir suplementación de hierro.

La necesidad de hierro en los recién nacidos de pretérmino ha sido debatida desde la mitad del siglo pasado. El papel que desarrolla el hierro en varias funciones celulares y el riesgo de presentar deficiencia de hierro sugiere que la suplementación de hierro es necesaria en los RN de pretérmino. Sin embargo, el hierro libre o no ligado a proteínas ocasiona estrés oxidativo y el RN de pretérmino presenta un sistema antioxidante deficiente o inmaduro. Además, el hierro en dosis excesivas por vía enteral se asocia a hemólisis en los RN de pretérmino con deficiencias de vitamina E.

El recién nacido de pretérmino tiene riesgo tanto de deficiencia como de sobrecarga de hierro. La deficiencia de hierro se asocia con alteraciones en el crecimiento y neurodesarrollo. El exceso de hierro con oxidación, Parkinson, depósitos en el cerebro y en otras áreas extramedulares.

¿Cuánto hierro dar? En los RN de término 1 mg/kg/día y en los RN de pretérmino 2-4 mg/kg día, de cualquier fuente. La leche materna contiene muy escasa cantidad de hierro (pero se absorbe muy bien). Verificar el contenido de hierro en la fórmula alimentaria en los RN alimentados con fórmula.

¿Cuándo? Comenzar no antes de las 4 semanas y en general entre las 4-8 semanas en los menores de 32 semanas no transfundidos. Si hubo muchas transfusiones, se puede esperar 4-6 semanas más.

¿Cuál? Sulfato ferroso.

¿A quiénes? A todos los RN y especialmente a los RN de pretérmino no transfundidos, en particular aquellos alimentados con leche materna de forma exclusiva.

■ VITAMINA E

En la actualidad, con adecuada alimentación, no debería existir déficit de vitamina E ni la anemia hemolítica asociada a su deficiencia reportada ya hace muchos años. Sin embargo, estar atentos a esta posibilidad cuando un RN prematuro que mantiene anemia tiene recuento reticulocitario elevado y presenta edema (Ej., dorso de pies). Las fórmulas modernas deben contener una cantidad suficiente de vitamina E (5-10 UI) en su forma más fácilmente absorbible.

TRANSFUSIÓN

En este consenso se describen guías mayormente basadas en el estudio "PINT". Sin embargo, consideramos que debemos ser muy unitarios y evaluar cada RN cuidadosa e individualmente y nunca olvidar que el beneficio potencial puede ser superado por los riesgos (hepatitis B o C, citomegalovirus, VIH, volemia, otros).

TRANSFUSIÓN PARA APNEAS DEL PREMATURO

La evidencia de la utilidad de transfundir RN con apenas es muy tenue y la mayoría no muestra beneficios. Eso no quiere decir que algún RN no mejore sus apneas si tenía el Hto muy bajo y éste es elevado por una transfusión, especialmente cuando se han descartado otras causas. Sin embargo, también se demostró que el solo hecho de expandir volemia sin glóbulos rojos puede ser efectivo. De todas maneras, la *cafeína* es una droga muy bien estudiada, efectiva y segura para la apnea del prematuro.

TRANSFUSIÓN EN CASO DE *DUCTUS ARTERIOSO*

Dar transfusión de glóbulos rojos solamente en casos muy especiales, por ejemplo: cuando se requiere cierre quirúrgico y el anestesiólogo exige cierto punto de corte de hemoglobina y hematocrito (Hto), si los valores son bajos. No obstante, recordemos que la escasez de oxígeno facilita la dilatación y apertura ductal y facilita la dilatación y apertura ductal. Por otro lado, si se eleva la concentración de Hb en la sangre cuando es insuficiente aumenta el contenido de oxígeno de la sangre (mL/dL), y por lo tanto la entrega de oxígeno al tejido ductal también aumenta. Esto podría facilitar la constricción ductal. Referimos al lector al Consenso Clínico de SIBEN sobre ductus arterioso permeable (*Golombek SG, Sola A, Baquero H, and the First SIBEN Clinical Consensus Group: SIBEN's First Clinical Consensus: Diagnostic and Therapeutic Approach to the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Ann Pediatr (Barc) 2008 Nov;69(5):454-81* y también puede obtenerse en secretaria de SIBEN o en página web).

TRANSFUSIÓN EN CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Cuando se trata de cardiopatía con hiper flujo pulmonar (*shunt* de derecha a izquierda) y algún grado de insuficiencia cardíaca puede ser de utilidad la transfusión. Se sabe que, a la espera de cirugía, mantener un Hto de alrededor de 50%, o aun algo más alto, puede aumentar la resistencia vascular pulmonar y disminuir el hiper flujo pulmonar.

EDAD GESTACIONAL, EDAD POSNATAL Y ESTADO CLÍNICO DEL NEONATO

Son factores fundamentales al decidir el uso de transfusión de glóbulos rojos. Mucho más que un valor aislado de Hto o Hb.

■ HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y SU RELACIÓN

Cuando los glóbulos rojos son normales, la relación estimada es que por cada gramo de Hb hay 3% de Hto. O sea, en general, cuando la Hb es 20 g/dL, el Hto es de alrededor de 60%. Si se transfunden 10 mL/kg de glóbulos bien concentrados, la Hb aumentará unos 3 g/dL (y el Hto un 9%).

■ ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Cuatro categorías principales:

1. Inmunomediada (aloimmune o autoimmune).
2. Defectos de membrana (esferocitosis, eliptocitosis).
3. Defectos enzimáticos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD], deficiencia de piruvato quinasa.
4. Defectos de la hemoglobina como talasemia y *sickle cell* o enfermedad de células falciformes con Hb S.

¿Por qué no existen síntomas de ésta última en el período neonatal? Porque la HbF es más resistente que la HbA y no se hace falciforme.

ANEMIA HEMOLÍTICA

Una vez recuperado y tratado el problema puede ser de valor dar suplemento de **ácido fólico**. ¿Por qué? La hemólisis activa puede consumir mucho folato y luego existir déficit de ácido fólico. Éste es una vitamina que debe ser ingerida en forma exógena ya que no la sintetizamos. Los RN pueden no recibir lo necesario en la dieta luego de una crisis hemolítica o de un proceso hemolítico subagudo o crónico. Si se produce este déficit habrá una consiguiente dificultad para sintetizar ADN, proteínas y glóbulos rojos normales, y esto conducir a **megaloblastosis**. Además, desde hace muchos años ha quedado claro que si hay déficit de ácido fólico el crecimiento celular y la síntesis proteica son deficitarios. Todos dependemos del ácido fólico exógeno ya que no lo sintetizamos. Más aún los RN y mucho más si se destruyen células rápidamente como en hemólisis importantes. Es

de bajo costo y sin efectos colaterales (hasta 1 mg/día). El folato trabaja junto con la vitamina B12 y la vitamina C para crear nuevas proteínas. Ayuda a formar glóbulos rojos y a producir ADN. Los suplementos de ácido fólico también son necesarios en el embarazo y en los niños que reciben drogas antiepilépticas.

■ METAHEMOGLOBINEMIA

Todos tenemos un porcentaje de nuestra Hb que es **metahemoglobina** (Met-Hb), que oscila entre 0,5% y hasta 1,5% como mucho. Cuando el hierro se oxida por demás y pasa del estado ferroso al férrico puede existir un porcentaje importante de Met-Hb circulante. En este caso, la Hb no se satura bien con O₂ en aire ambiente ni con FiO₂ 100% (oxígeno puro). La SpO₂ se mantiene baja (<85%) pero con PaO₂ elevada (>100-150 mmHg). El RN está azul pero su PaO₂ es alta cuando recibe oxígeno. La sangre tiene muy bajo contenido de oxígeno (en mL/dL) y el RN puede fallecer por hipoxia pese a la elevada PaO₂. La sangre que se extrae de arteria o talón es roja rutilante pero en pocos segundos o minutos de exposición al aire se pone de color marrón escarlata. Es más común en los RN y en los lactantes de menos de 6 meses por dos motivos: a) deficiencia relativa de diorasa NADPH, que es la enzima encargada de reducir Met-Hb a Hb, y b) porque la HbF es más sensible a la oxidación del hierro que la Hb A.

CAUSAS ADQUIRIDAS MÁS FRECUENTES

- ✓ Agua de pozo con nitritos y nitratos.
- ✓ Analgésicos locales en exceso (como prilocaína en EMLA®).

Exceso de óxido nítrico inhalado o déficit enzimático para metabolizar dosis adecuada.

- ✓ Exceso de óxido nítrico endógeno: sepsis, gastroenteritis, virus, otras respuestas inflamatorias exageradas.

TRATAMIENTO DE LA MET-HB

Urgente. Vitamina C 400-500 mg como mínimo para reducir el hierro del estado férrico al ferroso. En los casos muy severos o que no responden, considerar: a) transfundir con glóbulos rojos frescos o realizar exsanguinotransfusión con glóbulos rojos frescos suspendidos en plasma fresco congelado; b) Glutatiión 500-1.000 mg por vía endovenosa. ¿Y qué hay del **azul de metileno**? En neonatos es riesgoso ya que puede inducir grave hipertensión pulmonar e hipoxemia refractaria y muerte. (El mecanismo es que inhibe el óxido nítrico endógeno y esto puede ser de mucho riesgo en neonatos).

■ PLASMA ¿CUÁNDO SÍ, CUANDO NO?

Consideramos que **no** se debe usar plasma para expandir la volemia, ya que hay muchos efectos negativos potenciales.

Por otro lado, los neonatólogos **NO** debemos tratar resultados de laboratorio, sino un RN que, con resultados anormales, tenga indicación precisa de tratamiento. Muchas veces algunos estudios se solicitan sin indicación precisa (vaya uno a saber por qué razón). Si resulta que el laboratorio reporta TP y TPT prolongados, no debemos indicar plasma y vitamina K por “arco reflejo”. Lo que sí debemos hacer es evaluar en detalle al recién nacido y garantizar que no haya errores en la extracción o el manejo de la muestra, como por ejemplo contaminación con heparina, lo que provoca que el TPT sea prolongado con un TP normal o dentro de límites aceptables (ver más adelante).

El **plasma fresco congelado** es la parte no celular de la sangre que se separa de la unidad de sangre en cuanto se dona, y se la congela inmediatamente. Tiene todos los factores de coagulación (procoagulantes y anticoagulantes) que tenga el donante. La dosis es 10-20 mL/kg. La vida media depende de qué factor(es) estaba(n) deficitario(s) en el RN. (Vida media de 4 horas para el factor VII, cerca de 60 hs para el fibrinógeno).

El **crioprecipitado** es la parte del plasma que permanece sólida cuando se descongela el plasma a 4° C. Es una forma concentrada de plasma que contiene más factor VIII, XIII y von Willebrand y fibrinógeno que el plasma. Una unidad de crioprecipitado es 15-20 mL.

ALBÚMINA

No usar en los neonatos para corregir volemia, concentración de albúmina o alteración de factores de coagulación, mucho menos para tratar de corregir edema.

■ TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS (FEC O DEL INGLÉS GCSF)

Están bien descritos en este manual. Si hay neutropenia por shock o sepsis y no mejora el recuento parecería mejor usar inmunoglobulina G endovenosa (IgGEV) que FEC. Si se transfunden leucocitos nunca se pueden dar sin irradiarlos previamente. Pero, ¿de dónde se sacan? ¿Cuánto se tarda en conseguirlos? ¿Cuánto se tarda desde que se obtienen hasta que finaliza la administración? (No se olvide de la vida media de los neutrófilos que es... ¡Menos de 24 horas!) ¿Cómo se conservan o almacenan?

FEC: usar sólo en: a) el tratamiento de **neutropenia congénita severa y prolongada** como la que existe en los síndromes de Kostman o Schwacman-Diamond, neutropenia cíclica, disgénesis reticular y otros raros síndromes; b) en algunos casos de neutropenia autoinmune neonatal (no materna) cuando es severa y prolongada y/o se sospecha que el niño está infectado; c) en los casos de neutropenia aloinmune neonatal severa y prolongada.

Dosis de FEC: 5-10 mcg/kg/dosis, cada 24 horas por 3 días y luego según necesidad, para mantener el recuento absoluto de neutrófilos de alrededor de 1.000.

LA MAYORÍA DE LOS RN CON NEUTROPENIA NO REQUIERE TRATAMIENTO ESPECÍFICO (ni IgGEV, ni TRANSFUSIÓN DE LEUCOCITOS ni FEC).

PLAQUETAS

Es un tema muy amplio y bien descrito en el manual. Su vida media es de 7 días. Si tiene que transfundir plaquetas, vea la sección correspondiente y recuerde que de los derivados sanguíneos las plaquetas son las más inmunogénicas.

TROMBOCITOPENIA

Con recuento de plaquetas bajo en la madre, ¿qué dos grandes diagnósticos debe considerar? Enfermedad autoinmune o drogas maternas.

Si las plaquetas en el neonato son macroplaquetas con **volumen plaquetario medio** elevado (>10 fL) y hay megacariocitos en el frotis periférico, esto es porque está acelerada la destrucción (consumo aumentado).

Decide dar una **transfusión de plaquetas**. Una a 3 horas después de darla, mide un recuento plaquetario y lo evalúa cada 12-24 horas. Si el valor se mantiene más o menos por 5-7 días, sugiere como causa de la trombocitopenia una producción disminuida. Por otro lado, si 1 a 3 horas después de darla mide un recuento plaquetario y ve que el valor se mantiene por pocas horas o por menos de 2-3 días, esto demuestra consumo aumentado.

Cuando está aumentado el consumo, el volumen plaquetario medio estará elevado (>10 fL). En los casos de estar disminuida la producción, las plaquetas suelen ser pequeñas.

Es relativamente frecuente no observar **petequias** en los recién nacidos con plaquetopenia no debida a proceso infeccioso. No ignore un recuento bajo sólo porque no ven **petequias**. Si tiene dudas, repita el recuento de plaquetas. ¿Cuál es el motivo? No se sabe bien, pero las petequias no dependen exclusivamente del recuento de plaquetas. Otros factores incluyen temperatura, circulación o estasis venosa, fragilidad capilar, compresión externa y varios otros.

RIESGO DE TRANSFUNDIR PLAQUETAS

- ✓ **Injuria pulmonar asociada a la transfusión:** se debe a la reacción entre el plasma del dador y los neutrófilos del recipiente. Hipoxemia de aparición aguda dentro de las 6 horas de la transfusión. Es la causa más común de muerte asociada a transfusiones (1 cada 5.000 unidades).
- ✓ Los otros riesgos son similares a los descritos antes para transfusiones.

Riesgos bien serios, ¿no? Si esto sucede en un RN que NO necesitaba la transfusión, ¿nos daremos cuenta de que lo que sucede es por la transfusión? ¿Qué diremos? ¿Nos daremos cuenta de que el problema lo causamos nosotros? ¿Recordamos a Galeno? *“Todos responden al tratamiento ... excepto los que están muy enfermos y se mueren”*. ¿O es que “los que responden se hubiesen repuesto espontáneamente y los que mueren es por el tratamiento”?

POLICITEMIA

Evitar plasmaféresis, utilizar solución salina (salinoféresis o hemodilución). Además, nos parece que ante la falta de evidencia concreta para diversos grupos etarios con enfermedades diferentes que: “más vale una salinoféresis realizada a tiempo, que lidiar con las complicaciones”. (Además, el bebé y su familia son los que en definitiva viven con esas complicaciones).

INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA

Ha sido usada en pacientes con anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI). No muchos responden, y la respuesta puede ser transitoria. Es recomendada en los casos de hidrops fetal, inmunodeficiencias primarias, trombocitopenia aloinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, Guillian-Barre, Kawasaki y pacientes adultos con virus de inmunodeficiencia adquirida y trombocitopenia.

Se considera que la IgGEV es un producto relativamente seguro. Sin embargo, la posibilidad de transmitir enfermedades es real. Los efectos adversos serios son muy raros e incluyen hipersensibilidad y anafilaxis. En Rh y ABO la anemia tardía es más frecuente cuando se usa IgGEV. Aún no se conocen otros daños potenciales, pero no hay estudios neonatales a largo plazo.

Los estudios apoyan el uso de IgGEV anti D en altas dosis **durante** el embarazo para prevenir incompatibilidad Rh y sensibilización materna durante el embarazo, a través de hemorragias feto-maternas transplacentarias, que permitirían el contacto de sangre fetal con el sistema inmune materno. Sin embargo, aún se requiere de nuevos y mejores estudios. Considerar en casos documentados con prueba de Betke-Kleihauer positiva en la madre.

Por otra parte, los resultados son categóricos en demostrar la efectividad del uso de IgGEV durante las primeras 72 horas postparto en los RN con incompatibilidad Rh. Existe una reducción significativa de exsanguinotransfusión, favorable al grupo que recibe IgGEV y fototerapia frente al que sólo recibe fototerapia.

Lo mismo se ha demostrado en incompatibilidad ABO severa.

En los casos de **neutropenia** por shock o sepsis, cuando no mejora el recuento de neutrófilos, la evidencia es mejor para IgGEV que para factor estimulante de colonias.

DOSIS

Varias posibilidades. No se sabe la dosis perfecta. (500 mg/kg-1.000 mg/kg durante 2 horas. Iniciar lo antes posible y/o si la bilirrubina se sigue elevando pese a lumenoterapia intensa o llega a 3-4 mg del valor prefijado para exsanguinotransfusión. Repetir 1-3 dosis más cada 12 horas, según la respuesta).

¿ESTÁN INDICADOS LOS CORTICOSTEROIDES EN ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES?

El tratamiento con corticoides (Prednisona o Metilprednisolona o aun Dexametasona) mejora la supervivencia de los eritrocitos cuando hay un defecto en el medioambiente celular (anticuerpos, trauma físico). En los adultos y niños de mayor edad se utilizan como una de las medidas terapéuticas. Hay casos descritos de RN con esta condición que recibieron no sólo corticoides sino también ciclosporina en asociación.

¿ERITROPOYETINA (EPO) COMO NEUROPROTECTOR? ¿QUÉ ES LA ERITROPOYETINA?

Una hormona pleiotrópica, de crecimiento, producida en los tejidos renales, que entre otras tantas cosas estimula a la eritropoyesis, es decir, la formación de eritrocitos. Es una gran molécula, a veces muy frágil e inestable. Es responsable de mantener una masa eritrocitaria en un estado constante o recuperar lo perdido. En los neonatos, su volumen de distribución es mucho mayor que en los adultos y se elimina mucho más rápidamente. Por ello se requieren dosis más altas.

La EPO NO cruza placenta. En el útero la produce el hígado. No se sabe cómo su órgano de producción pasa a ser el riñón alrededor del momento de nacer o después.

La EPO para la anemia de la prematuridad reduce el número de transfusiones, y la mayor efectividad en los RN es <800 g con flebotomía >30 mL/kg. La cantidad de hierro administrada al neonato debe ser mayor que lo habitual (4-6 mg/kg/d), de lo contrario, la EPO no tendrá efecto. La mejor indicación de efecto es que se ELEVA el porcentaje de reticulocitos. Hay que darla EV o SC, no intramuscular. Dosis: 200-400 U/kg/dosis, días alternos o hasta 5 veces por semana (dosis semanal: 600-1.400 U/kg), por 2-6 semanas. También existe el curso corto: 300 U/kg/día durante 10 días (dosis total: 3.000 U/kg). Puede ocasionar neutropenia. Hoy en día se usa en muy pocas unidades del mundo para la profilaxis de transfusiones o anemia del prematuro. Hay controversia si aumenta la ROP en los RN de pretérmino. Los datos son inconclusos.

La EPO también podría ser útil como agente neuroprotector para proteger el cerebro en desarrollo. Muchos estudios básicos y algunos clínicos sugieren claramente su utilidad a dosis altas. Faltan algunos pasos para saber cuándo y en quién usar en la clínica. Con estas controversias e incertidumbres, esperemos el futuro. Si

bien se dice que “la ignorancia es atrevida” no por ello un RN debe recibir EPO como neuroprotector.

Valores normales de estudios de coagulación

Tiempo parcial de tromboplastina (PTT, aPTT, kPTT o TTP según el país): neonato > adulto; hasta 60-90 segundos. Mide el mecanismo intrínseco o de activación por contacto de la coagulación (factores altos: VIII, IX, XI y XII). Cuando está prolongado puede indicar uso de heparina (o contaminación de la muestra), presencia de anticuerpo antifosfolípido (en especial lupus anticoagulante, que paradójicamente aumenta la tendencia a la trombosis); hemofilia, raramente factor von Willebrand (si éste causa disminución del factor VIII).

Tiempo de protrombina (PT): neonato > adulto; 14-17(18) segundos; mecanismo extrínseco de la coagulación, factores con número más bajo (II, V, VII y X) y fibrinógeno.

Proporción normalizada internamente (INR): es la relación entre la PT medida y la normal. Neonato > adulto (0,8-1,20 Vs. 1,2-1,7). Una INR alta, digamos >5, indica que hay una alta probabilidad de hemorragia, mientras que una INR bien baja (<0,5) aumenta la probabilidad de desarrollar un trombo.

Fibrinógeno: en general >200 mg/dL en los neonatos (muy similar a los niños mayores y adultos), pero muchos recién nacidos normalmente tienen entre 150-200 mg/dL. El fibrinógeno desciende en sepsis *sin* coagulación intravascular diseminada (CID). Hay diferentes subclases de fibrinógeno (Fib420 si una de ellas recientemente identificada con 420 kD que es más pesada que la forma más abundante de 340 kD). Esta subclase por algún motivo es mayor en el neonato que en el adulto (100 ± 28 µg/mL en el RN y 34 ± 7 µg/mL en el adulto).

En relación con productos y fragmentos de degradación de la fibrina, un valor medio ha sido reportado de 11 + 4 microgramos/mL, pero deben saber la referencia en su laboratorio y si lo estandarizan para RN o sólo para adultos.

Para **dímeros-D:** los rangos de referencia normales van de 0 a 300 ng/mL. Los valores que exceden 250, 300, 500 ó 750 ng/mL (diferente según el kit utilizado) se consideran positivos.

Factores K dependientes de síntesis hepática – Factores II, VII, IX y X: valores normales más bajos que el adulto, por supuesto que por el hígado inmaduro. Los factores K dependientes son tanto procoagulantes (II, VII, IX y X) como anticoagulantes (las proteínas C y S).

Tiempo de trombina (TT): mide cuánto tarda en formarse un coágulo, teniendo en cuenta la conversión de fibrinógeno a fibrina. En general, <25 segundos. Las elevaciones marcadas se deben a contaminación con

heparina, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, anti-coagulante lúpico.

¿Qué es la *trombina*? Es el factor II activado [IIa], una proteína de la coagulación que convierte el fibrinógeno soluble en bandas insolubles de fibrina. La trombina (IIa) también activa el factor XI, el factor V y el factor VIII, y las plaquetas (vía receptores activados por proteasas).

La trombina ligada a la trombomodulina activa la **proteína C**, un *inhibidor* de la cascada de la coagulación. La proteína C activada inactiva los factores Va y VIIIa. Cuando la proteína C activada se liga a la **proteína S**, mejora un poco la actividad de ésta última. Cuando hay deficiencia de proteína C hay más tendencia a la hipercoagulabilidad.

¿Qué es la *antitrombina*? Un potente inhibidor de la injuria vascular mediada por trombina en la microcirculación. En sepsis severa los casos con antitrombina muy bajos tienen una incidencia mayor de mortalidad, desarrollo de CID y/o shock séptico. El reemplazo de antitrombina en estos casos puede llegar a mejorar el pronóstico. Los valores de <10 mg/dL pueden asociarse con el mal pronóstico mencionado. Los valores de >22 mg/dL son de mejor pronóstico que <17 mg/dL y que <13 mg/dL.

Factor VIII: valores igual al adulto. El factor VIII no se sintetiza en el hepatocito, parece que lo hace en células endoteliales vasculares. Su concentración es baja en CID (y en hemofilia claro) pero no en función hepática inmadura del RN ni en insuficiencia hepática.

Algunos pocos y breves puntos de estados de hipercoagulabilidad

La trombosis neonatal existe y no es muy difícil de detectar, si se tiene un nivel de sospecha adecuado.

No hay una predisposición hemorrágica ni trombofílica clara, pero sí un balance coagulación/anticoagulación diferente y tenue. Éste se altera con mucha facilidad.

Los RN tienen mucho más riesgo de tromboembolismo que los niños de cualquier otra edad.

Los RN tienen un elevado riesgo de emergencia trombótica, secundario a factores genéticos y adquiridos.

Los factores congénitos de riesgo protrombótico son mutaciones genéticas y trastornos homocigotas. Se ha observado que si el RN es heterocigoto, la mayoría no desarrolla trombosis. La combinación de factores de riesgo con condiciones ambientales o clínicas aumenta muy significativamente la producción de trombosis neonatal.

Todos los catéteres o accesos venosos centrales, son potencialmente trombogénicos.

En los catéteres venosos centrales es mejor poner heparina (1 U/mL).

La incidencia es variable según la definición usada.

- ✓ Por cada 100.000 nacimientos se ha descrito que hay como mínimo 6 eventos sintomáticos. Por cada 10.000 ingresos en UCIN al menos unos 25 episodios (excluyendo accidente/infarto cerebrovascular).
- ✓ El 90% se asocia con catéteres venosos.
- ✓ La recurrencia varía entre 4 y 7%.
- ✓ La mayoría de las **trombosis arteriales** pre o perinatales son por **isquemia/infarto cerebrovascular (stroke)**.

Las **trombosis arteriales** posnatales suelen ser iatrogénicas y están presentes en un 24% de los casos de catéteres arteriales (umbilical o arteria periférica).

Hay menos complicaciones vasculares con catéteres de elastómeros de silicona (radiopacos) sin aperturas laterales y utilizados con heparina (1U/mL).

Las **trombosis venosas** son asociadas a catéteres (más aún si no están heparinizados).

Entre 20 y 25% de los catéteres en vena umbilical desarrolla formación de trombos (infección persistente, plaquetopenia, mal funcionamiento del catéter).

Las **trombosis de vena cava superior y de aurícula derecha** son una complicación de catéteres centrales y de la cirugía de cardiopatías complejas.

La **trombosis de la vena renal** representa el 20% de todos los tromboembolismos neonatales.

La trombosis de la vena renal en general es unilateral, más del lado izquierdo, y se suele asociar con factores genéticos de riesgo protrombótico.

La trombosis de la vena porta y de los senos venosos cerebrales también existe.

Pruebas diagnósticas para evaluar un estado trombótico o trombofilia. i) Hemograma con plaquetas, PT, PTT, INR, fibrinógeno; ii) panel de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y lupus anticoagulante (IgG e IgM); iii) actividad de proteína C y S; iv) actividad de antitrombina III; v) mutación de gen en Factor V Leiden; vi) mutación de gen Protrombina 20210; lipoproteína a (también medir a los 12 meses); vii) MTFHR; viii) homocisteína en ayunas. (Si se estaban administrando anticoagulantes se deben esperar 2-4 semanas después de suspendidos antes de realizar mediciones). La actividad de factores VIII, IX, XI y XII, la actividad del plasminógeno y el co-factor II de heparina pueden considerarse también. Se deben realizar en la unidad neonatal y repetirse dentro de los 3-6 meses siguientes.

Mientras se estudian los RN es potencialmente ventajoso asegurar que se administre un muy buen suplemento de ácido fólico y también de B6 y B12 (por la mutación del gen de la MTFH).

Si va a heparinizar: ¡Cautela! Además, los RN requieren más dosis de heparina porque son más resistentes a su efecto debido a los bajos niveles de antitrombina que tienen.

Dosis de **heparina endovenosa** recomendadas:

- ✓ <28 semanas: Carga (bolo en 10 minutos) 25 u/kg; mantenimiento 15 u/kg/hs.
- ✓ 28-37 semanas: Carga (bolo en 10 minutos) 50 u/kg; mantenimiento 15 u/kg/hs.
- ✓ >37 semanas: Carga (bolo en 10 minutos) 100 u/kg; mantenimiento 28 u/kg/hs.

Mantener antiFactor Xa entre 0,3-0,7 u/mL o sea el PTT entre 70-110 s. Medir 4 horas después de la dosis de carga y 4 horas después de cambiar la dosis en infusión continua. No es inusual tener que llegar a 30-40 u/kg/hs. La dosis de heparina de bajo peso molecular es un 50% más alta que a otras edades. Vía subcutánea. RN de término 1,7 mg/kg c/12 horas. RN de pretérmino 2 mg/kg c/12 hs.

UN EJEMPLO FRECUENTE

PT de 15 segundos, INR 1,6 y PTT de 190 segundos, con todo lo otro normal.

Si el único resultado anormal es el PTT sólo puede haber dos problemas grandes. Uno es la alteración de los factores altos: VIII, IX, XI o XII. El otro, más frecuente (lo más común en unidades de neonatología) es la contaminación con heparina al sacar la muestra. Esta situación es clásico que el PPT sea lo único anormal, con PT normal. ¡NO DAR vitamina K, crioprecipitado ni plasma para esto!

Vitamina K: profilaxis al nacer y no modificar lo que se ha establecido claramente, hasta que alguien demuestre lo contrario. Vitamina K **terapéutica** si hay PT baja y evidencia de insuficiencia hepática. Se debe usar de rutina en alimentación parenteral y cuando no hay alimentación oral y prolongado uso de antibióticos.

Factor VIII: En hemofilia A, seguro, cuando es necesario. En otras condiciones neonatales ... ¿Para qué? Realmente no vemos su utilidad.

¿Tratamiento de la **coagulación intravascular diseminada (CID)**?

- ✓ Tratar CID **NO** es lo mismo que tratar algunos valores de laboratorio anormales.
- ✓ Tratar el problema de base (la causa que desencadena CID).

- ✓ Mantener oxigenación y perfusión.
- ✓ Recordar lo diferente y tenue de la cascada de coagulación en el RN.
- ✓ Dar plaquetas si hay recuento muy bajo (ver antes) y hemorragia severa.
- ✓ Plasma fresco congelado (para reponer tanto factores de coagulación como antitrombóticos).
- ✓ Mantener fibrinógeno >100 mg/dL (con el plasma).
- ✓ Cuidado, éstas últimas son sólo medidas contemporizadoras y pueden conducir a un mayor desarrollo de trombos.
- ✓ En situaciones muy severas y con problemas de volumen, puede considerarse una exsanguinotransfusión con plasma fresco congelado reconstituido con eritrocitos frescos (para un hematocrito de 50%) + plaquetas.
- ✓ Vitamina K.
- ✓ Crioprecipitado (con más factor VIII) NO provee factores IX o XII.
- ✓ Dar concentrados de factor VII, VIII o IX no es apropiado sin un diagnóstico específico.
- ✓ Considerar heparina para interrumpir el proceso de consumo. (Poco valor si no hay trombosis de grandes vasos).
- ✓ Puede ser necesaria la infusión de antitrombina.
- ✓ **¿Futuro?** Drotrecogin alfa (Xigris®) (**proteína C recombinante activada**), que desactiva los factores V y VIII, y ayuda así a interrumpir la coagulación intravascular. Pero es muy costoso y tiene **severos efectos adversos**. Por ahora sólo podría considerarse para un niño con sepsis severa. Presenta un elevado riesgo de hemorragia en los niños (¡28% entre 0 y 18 años!).

¿Cuándo administrar **Factor VII**? El factor VII afecta significativamente la velocidad del mecanismo extrínseco de la coagulación, tiene una vida media muy corta y su síntesis requiere vitamina K. El problema es que puede alterar el tenue balance de la coagulación/anticoagulación neonatal e iniciar trombosis intravascular y coagulación intravascular diseminada. ¿Para qué lo usaría? NO se recomienda en la clínica para los neonatos, pese a estudios que lo describen.

Reflexión final acerca de los derivados sanguíneos

La única condición urgente para hemotransfusión es hemorragia aguda (o pérdida aguda de sangre) ó choque hipovolémico que, según la situación, requieren sangre total o glóbulos rojos. La condición urgente en sala de partos es hidrops con anemia severa, que requiere exsanguino transfusión con concentrado globular. Una condición urgente a tratar es hemorragia con trombocitopenia, que requiere transfusión de plaquetas. En tanto otros casos no hay real urgencia. Se sugiere: sentarse un par de minutos, pensar o meditar, balancear pros y contras, riesgos y beneficios, y luego conversar y consultar si es necesario. Y también se sugiere nunca usar “la respuesta refleja”, ni lo que dice “una norma” de aplicación uniforme. Entonces ... esas situaciones requieren decidir como profesionales-humanos, requieren un proceso para la toma de una decisión importante, no “automática”. Elegir, con las posibles consecuencias que eso tenga. Recordando una pregunta ¿Por qué cuidamos bebés? ¡Esa es “la pregunta del millón”! Esperamos que no sea para ver “números normales” o para “corregir datos de laboratorio” o para mantener un bebé “rosadito” con Hto >35%.

Muchas cosas de la práctica clínica y de los detalles que marcan la diferencia no se encuentran en la literatura, ni en libros ni en artículos, pero con ejercicio de la auto crítica se puede aprender mucho, a lo largo de los minutos, horas, semanas, meses, años que se pasan y se han pasado al lado de tantos y tantos recién nacidos, “DE A UNO POR VEZ”.

“La experiencia es la capacidad de cometer el mismo error repetidamente y con mayor confianza cada vez” sentenció Quino, con humor “ácido”. No caigamos en ello. ¡Resistamos! En relación a problemas y tratamientos en hematología neonatal, cambiemos a medida que aprendemos, no reiteremos errores y a eso lo llamemos “experiencia” o “a nosotros nos va muy bien” (con tal o cual práctica). Ya que si seguimos haciendo lo que siempre hemos hecho seguiremos teniendo los mismos resultados que siempre hemos tenido, en hematología neonatal y en cualquier otro tema del cuidado de recién nacidos enfermos.

Índice analítico

A

accidente cerebrovascular, 81
 ácido fólico, 9, 125, 126, 129
 activador tisular del plasminógeno, 86
 actividad fibrinolítica, 65, 75
 aloinmune severa, 50, 117
 anemia de células falciformes, 19
 anemia de la prematuridad, 1, 5
 anemia hemolítica, 17, 19, 125
 anemia microcítica, 122
 anemia neonatal temprana, 11
 anemia neonatal, 1, 3
 anemia por déficit de G6PD, 19
 anemia tardía, 3, 127
 anti Factor X activado, 85
 anticuerpos antifosfolípidos, 81, 129
 antitrombina, 56, 59, 65, 74, 77, 81, 85, 86,
 91, 129, 130
 argatroban, 86

B

C

cafeína, 125
 catéter venoso central, 82
 coagulación intravascular diseminada, 52, 73,
 75, 79, 93, 128, 130
 cofactor II, 56, 59, 129
 crioprecipitado, 74, 75, 93, 99, 100, 126, 130

D

deficiencia de proteína C, 129
 déficit de vitamina K, 61
 dímero D, 56

E

enterocolitis necrosante, 41, 48, 72, 114
 eritropoyetina (EPO), 1, 5, 6, 9, 128
 eritropoyesis, 1, 3, 15, 105, 128
 eritropoyetina recombinante humana, 5
 estados trombofílicos, 77
 exsangüinotransfusión isovolumétrica, 15

F

factor activador de plaquetas, 104, 105
 factor de von Willebrand, 91
 factor estimulante de colonias de granulocitos,
 43, 50
 factor inhibidor tisular, 56
 Factor V Leiden, 79, 129
 factor VII recombinante activado, 93
 factor VIII, 55, 56, 59, 68, 71, 73, 74, 75, 81, 91,
 99, 126, 128, 129, 130
 Factor Von Willebrand, 55, 71, 128
 factores de contacto, 55, 59
 factores K dependientes, 128
 factores V, 55, 71, 74, 75, 130
 factores vitamina K dependientes, 55, 65, 91
 fenotipo protrombótico, 85
 fibrinógeno, 45, 55, 56, 57, 59, 61, 65, 66, 68,
 72, 73, 74, 75, 81, 85, 91, 99, 100, 126, 128,
 129, 130
 fibrinólisis, 59

G

ganciclovir, 106

H

hemocromatosis neonatal, 43
 hemofilia A o B, 56, 93, 100
 hemoglobina, 1, 2, 3, 9, 11, 12, 17, 19, 21, 23,
 25, 27, 37, 39, 41, 122, 123, 125

Hemoglobinuria, 124

hemorragia, 3, 11, 12, 35, 37, 41, 47, 48, 61, 62, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 83, 85, 93, 99, 103, 104, 107, 115, 124, 128, 130, 131

hemorragia feto materna, 11

Hemorragia por déficit de Vitamina K, 61

hemostasia neonatal, 55, 56, 93

heparina, 56, 59, 65, 66, 68, 74, 77, 81, 83, 85, 106, 126, 128, 129, 130

heparina de bajo peso molecular, 81, 83, 85, 130

heparina no fraccionada, 81, 83, 85

hidrops, 15, 17, 52, 122, 123, 124, 127, 131

hierro, 1, 9, 12, 39, 122, 123, 124, 126, 128

hipercoagulabilidad, 129

hiperkalemia, 41, 123

hipertensión portal, 70, 83

hiperviscosidad, 45, 47, 48, 51, 52

hirudina recombinante, 86

homeostasis fetal, 59

I

injuria pulmonar asociada a la transfusión, 123, 127

inmunoglobulina endovenosa, 17, 72, 104

inmunoglobulina intravenosa, 17, 115

INR, 62, 63, 85, 128, 129, 130

L

leucemia, 51, 52, 109, 115

leucemia congénita, 51, 52

leucemia mielocítica aguda neonatal, 52

leucemia transitoria, 51, 52

lipoproteína A, 81, 85

M

macrófagos, 1, 17, 50

megaloblastosis, 125

metahemoglobinemia, 126

microcirugía, 86

mielopoyesis anormal transitoria, 109

mutación de la protrombina 20210, 85

N

neutrofilia, 51

neutrófilos, 5, 49, 50, 51, 123, 126, 127

neutropenia, 5, 33, 49, 50, 51, 106, 109, 114, 126, 127, 128

neutropenia congénita severa y prolongada, 126

O

oxígeno, 1, 13, 19, 37, 39, 41, 47, 122, 123, 125, 126

P

petequias, 51, 65, 109, 127

plaquetas, 5, 55, 56, 59, 61, 65, 68, 72, 73, 74, 75, 81, 85, 91, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 113, 114, 115, 117, 118, 127, 129, 130, 131

plaquetas reticuladas, 72, 106

plaquetopenia, 73, 103, 104, 105, 106, 127, 129

plasma, 1, 5, 38, 43, 48, 56, 61, 62, 71, 73, 74, 75, 85, 91, 93, 95, 99, 100, 104, 123, 124, 126, 127, 130

plasma fresco congelado, 62, 71, 73, 74, 85, 93, 95, 99, 124, 126, 130

plasminógeno, 55, 56, 59, 65, 71, 74, 75, 77, 81, 83, 129

politemia, 45, 47, 48, 59, 72, 105, 106, 127

protamina, 85

proteína C, 56, 59, 65, 72, 73, 74, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 99, 129, 130

proteína C y S, 59, 73, 81, 129

proteína S, 56, 65, 74, 75, 77, 85, 91, 129

proteína S libre, 56, 65

proteínas subcarboxiladas inactivas, 61

púrpura trombocitopenia idiopática, 103

Q

R

reacción leucemoide, 51

resistencia a la proteína C activada, 77

reticulocito, 1

reticulocitos, 11

retinopatía del prematuro (ROP), 6

S

Síndrome de Down, 109

T

terapia trombolítica, 85
 tiempo de coagulación, 91
 tiempo de formación del coágulo, 91
 tiempo de protrombina (PT), 128
 tiempo de sangrado, 56, 65
 tiempo de tromboplastina parcial activada, 65
 transfusión de glóbulos blancos, 50
 transfusión de granulocitos y factor estimulante de colonias, 126
 transfusión de plaquetas, 72, 109, 127
 trombina, 55, 56, 59, 66, 73, 74, 77, 85, 86, 93, 128, 129
 trombocitopenia, 17, 43, 51, 52, 72, 75, 82, 83, 85, 103, 104, 105, 106, 109, 110, 113, 114, 115, 117, 124, 127, 131
 trombocitopenia gestacional, 103
 trombocitopenia neonatal aloinmune, 104, 115
 tromboelastografía, 72, 91
 tromboelastograma giratorio, 91
 tromboembolismo, 77, 79, 81, 129
 trombofilia, 129

trombofilia primaria, 77
 trombofilia secundaria, 77
 trombolíticos, 83, 85, 86
 trombomodulina, 77, 129
 trombopoyetina, 71, 101, 103, 104, 105, 109, 110
 trombosis de la vena porta, 83, 129
 trombosis de la vena renal, 83, 129
 trombosis de vena cava superior y de aurícula derecha, 129
 trombosis del seno venoso cerebral, 83
 trombosis venosa, 82, 129

U**V**

valganciclovir, 106
 valores normales de estudios de coagulación, 128
 vegetaciones intracardíacas, 82
 Virus de Inmunodeficiencia Humana, 106
 volumen corpuscular medio, 12, 65
 volumen plaquetario medio, 101, 127

X, Y, Z

