

11237
40
52



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ENFERMEDAD HEMORRAGICA
DEL RECIEN NACIDO

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A

DR. MANUEL GERARDO GALINDO PRENDES

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD



INP MEXICO, D. F.

FEBRERO 1987

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ENFERMEDAD HEMORRAGICA DEL RECIEN NACIDO
ESTUDIO DE 30 CASOS

Dr. Manuel Galindo Prendes *
Dr. Armando Garduño Espinosa **
Dra. Irene Maulén Radován ***

RESUMEN. Fueron estudiados 30 niños con diagnóstico de enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN). Se encontró que el 85% fueron productos de término eutróficos, -- siendo los principales factores predisponentes la falta de aplicación de vitamina K -- (90%) al nacimiento, lo que constituye un problema de salud pública. Otros factores -- fueron la alimentación al seno materno y el uso de antibióticos de amplio espectro. El diagnóstico se realizó por la presencia de sangrado espontáneo, cuenta de plaquetas -- normal y tiempo de protrombina prolongado (más de 15" segundos con testigo de 12 segun dos). El 50% de los casos el tiempo de protrombina no coaguló. El sitio inicial de -- sangrado más frecuente fué gastrointestinal siguiendole en frecuencia piel y sistema - nervioso central. Dos pacientes tuvieron como manifestación inicial de la enfermedad a la hemorragia pulmonar masiva. La mitad de los casos correspondió a la forma clásica - de la enfermedad y un grupo de interés particular lo fueron 12 niños con la forma - - tardía, que se asoció en su mayor parte a hemorragia intracraneana.

Palabras clave (Key words): vitamina K, tiempo de protrombina.

INTRODUCCION. Se tiene conocimiento del sangrado en recién nacidos desde 1682 - - (2). Se dió énfasis al sangrado umbilical en 1753 (2). El término "enfermedad hemo-- rrágica del recién nacido" fué usado en 1894 por Towssend (11) quien describió 50 - - niños con sangrado durante las primeras dos semanas de vida. La hemorragia se presentó

* Médico Residente de Tercer año de Pediatría INP.

** Médico Adscrito del Departamento de Urgencias INP.

*** Jefe del Departamento de Urgencias INP.

más comunmente al segundo o tercer día de vida y el sitio de sangrado fué gastrointes-
tinal. En 1910 Scharis y Ottemberg hablaron del tiempo de coagulación prolongado en --
estos casos (1,11). La vitamina K se descubrió en 1929 cuando Dam (1,13) observó san-
grado en pollos alimentados con dieta libre de grasas. Brinkhous y col. documentaron
niveles bajos de protrombina en recién nacidos normales. Posteriormente se demostró -
que esos bajos niveles podían elevarse con la administración de vitamina K (1,12). La
enfermedad hemorrágica causada por deficiencia de vitamina K fue diferenciada del - -
sangrado secundario a otras causas (13,14) y se estableció la eficacia de la vitamina
K para la prevención del sangrado por deficiencia de la misma (15,16).

En 1961 el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría revisó el --
papel de la vitamina K en el periodo neonatal y definió el problema como un desorden
hemorrágico de los primeros días de vida causado por falta de vitamina K y caracteri-
zado por deficiencia de protrombina y probablemente de otros factores, recomendando -
la profilaxis con vitamina K.

La vitamina K es necesaria para modificar y activar un número importante de pro-
teínas. Los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X son los mejor cono-
cidos (1,17). La administración de vitamina K al nacimiento previene la depresión de
esos factores.

El estudio de Lane y col. (1,3) clasifica a la enfermedad hemorrágica de la infan-
cia en: temprana, clásica y tardía.

Existe una gran variedad de factores predisponentes o coadyuvantes: a) Bajas - -
reservas de vitamina K al nacimiento, especialmente en los neonatos de bajo peso - -
(2,19). b) Falta de aporte suficiente en los niños alimentados al seno materno; c) --
Uso de drogas exógenas que compiten con la vitamina K (warfarina, fenitoína): d) Fal-
ta de desarrollo de la flora intestinal productora de vitamina K (2,10,20); e) Altera-
ciones gastrointestinales. El laboratorio muestra anomalía en el tiempo de protrom-
bina y depleción de los factores II, VII, IX y X (2,8,9). Estos factores alcanzan su
valor más bajo entre el segundo y tercer día de vida y se incrementan paulatinamente
hasta alcanzar niveles normales para el recién nacido en la segunda semana.

MATERIAL Y METODOS. Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes de 30 -
 pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría,
 con diagnóstico de enfermedad hemorrágica del recién nacido, durante el periodo - -
 comprendido entre 1984-1986. En los criterios de inclusión se tomaron en cuenta:

1) Sangrado por cualquier sitio en forma espontánea; 2) Valor normal de plaquetas: --
 3) Tiempo de protrombina prolongado (normal de 12-15 segundos, con testigo de 12 - -
 segundos y actividad de 70-100%); 4) Ausencia de enfermedad que afectara la coagula--
 ción. Se anotaron el sexo, edad, peso, condiciones del parto, tipo de alimentación, -
 día de presentación del sangrado, sitios de sangrado, antecedente de aplicación o no
 de vitamina K, uso de antimicrobianos, cifra de hemoglobina al ingreso, actividad del
 tiempo de protrombina, tratamiento y evolución.

RESULTADOS. De los 30 niños, 23 (76.7%) correspondieron al sexo masculino y 7 --
 (23.3%) al sexo femenino. 23 fueron de término; 6 de pretérmino y uno posttérmino - -
 (cuadro 1). En relación al peso con las semanas de gestación 25 pacientes (83.4%) --
 fueron eutróficos, 4 (13.3%) hipotróficos y 1 (3.3%) hipertróficos.

CUADRO 1

TIEMPO DE DURACION DE LA GESTACION

DURACION	No.	%
TERMINO	23	76.7
PRETERMINO	6	20.0
POSTERMINO	1	3.3
TOTAL	30	100.0

Diez y nueve niños (63,3%) recibían alimentación al seno materno exclusivamente; -- 6 leche industrializada y 2 alimentación mixta; 3 no recibieron ningún tipo de alimenta-
ción.

En 17 (56,7%) el parto fue atendido en medio hospitalario y referido como normal; - 8 en su domicilio por empírica y 5 casos fueron atendidos en medio hospitalario con - - distocia (dos con toxemia, dos con sufrimiento fetal agudo y una placenta previa).

El antecedente de administración de vitamina K fue positivo en 3 niños (10%) y - - once recibieron antibióticos de amplio espectro antes de su ingreso al Instituto.

En 3 recién nacidos el sangrado se presentó en las primeras 24 horas de vida, - - correspondiendo a la forma temprana; 15 presentaron sangrado entre 2 y 7 días de vida - (50%) incluyéndose en la forma clásica; 12 (40%) lo presentaron después del séptimo día, en este grupo un caso lo presentó a los 40 días de vida (cuadro 2).

CUADRO 2

TIEMPO DE PRESENTACION DEL SANGRADO

TIPO	TIEMPO	No.	%
TEMPRANA	0-24 Hrs.	3	10.0
CLASICA	2-7 Días	15	50.0
TARDIA	8-40 Días	12	40.0
TOTAL		30	100.0

Respecto al sitio inicial de sangrado, el tubo digestivo fue el más común, presentándose en 10 niños (33.4%). Seguido por la piel y SNC (cuadro 3). Dos neonatos tuvieron hemorragia pulmonar como manifestación inicial.

CUADRO 3

SITIO INICIAL DEL SANGRADO

SITIO	No.	%
TUBO DIGESTIVO	10	33.3
PIEL	9	30.0
SNC	7	23.4
EPISTAXIS	2	6.6
PULMONAR	2	6.6
TOTAL	30	100.0

De los 30 niños; 23 (76%) presentaron un segundo sitio de sangrado, siendo la piel y SNC los más afectados con 7 casos cada uno (30.4%). Un paciente presentó hemorragia pulmonar como manifestación secundaria (cuadro 4).

CUADRO 4

LOCALIZACION DE SEGUNDO SITIO DE SANGRADO

SITIO	No.	%
SNC	7	30,4
PIEL	7	30,4
TUBO DIGESTIVO	6	26,0
EPISTAXIS	2	8,6
PULMONAR	1	4,6

19 recién nacidos tuvieron anemia grave con Hb menor de 10 grs% y los once restantes anemia leve a moderada (cuadro 5).

En 14 pacientes (46.7%) el tiempo de protrombina fue mayor de dos - - minutos (no cuagulable). En 4 casos la actividad del TP fue entre 1-20%; en otros cuatro la actividad oscilo entre 21-40%, y los 8 restantes - - tuvieron actividad entre 41-70%.

CUADRO 5

NIVEL DE Hb A SU INGRESO

NIVEL DE Hb 98%	No.	%
1-5 grs.	4	13,3
5-7 grs.	11	36,3
8-9 grs.	4	13,3
10-14 grs.	5	16,7
+ 15 grs.	6	20,0
TOTAL	30	

En 22 niños con sospecha clínica de hemorragia intracraneana se efectuó ultrasonido cerebral a través de fontanela. En 10 resultó normal. Se documentó hemorragia intracraneana en 12; 6 en el sistema ventricular y 6 parenquimatosas. Diez de estos pacientes - correspondieron a la forma tardía de la enfermedad (cuadro 6).

CUADRO 6

PRESENTACION DE HEMORRAGIA INTRACRANEANA
EN RELACION AL TIPO DE EHRN

TIPO	No. DE PACIENTES	No. DE CASOS CON HEMORRAGIA	%
TEMPRANA	3	1	33,3
CLASICA	15	1	6,6
TARDIA	12	10	83,4
TOTAL	30	12	

Todos los pacientes fueron tratados con vitamina K a dosis de 1 mg IV diario por 3 días y sangre fresca o 20 cc/kg (excepto un niño al que sólo se le administro vitamina K). Se controló el sangrado en las primeras 24 horas en 17 pacientes (57.7%); en 4 al segundo día; uno al cuarto día. En 7 niños no se logró control del sangrado (23.4%) (cuadro 7).

CUADRO 7

CONTROL DEL SANGRADO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

DIA	No.	%
1	17	56.7
2	4	13.3
4	1	3.3
5	1	3.3
*SIN CONTROL	7	23.4
TOTAL	30	100.0

* Todos fallecieron.

La evolución fue la siguiente: Se egresaron curados, sin secuelas 12 pacientes (40%). 9 (30%) fueron egresados presentando algún tipo de complicación o secuela y 9 (30%) fallecieron.

Fallecieron 9 niños: en 4 de ellos la causa de muerte estuvo directamente relacionada con la enfermedad hemorrágica (3 con hemorragia intracraneana, dos de ellos con muerte cerebral, de acuerdo a los criterios de Harvard (21); y otro paciente con hemorragia pulmonar masiva). En los otros cinco pacientes las causas de muerte fueron no directamente relacionadas con la enfermedad hemorrágica (síndrome de aspiración de meconio; sepsis y pulmón de choque; bloqueo A-V completo; meningoencefalitis bacteriana y sepsis con CID).

DISCUSION. La enfermedad hemorrágica en el recién nacido es relativamente frecuente en nuestro medio, con una severidad variable. Puede culminar con la muerte del paciente, lo cual esta en relación directa con el sitio y la magnitud del sangrado.

Los recién nacidos de pretérmino y de bajo peso tienen reservas más bajas de vitamina K y la inmadurez hepática dificulta la síntesis de los factores de coagulación involucrados (2,6,19). Sin embargo, la mayoría de los pacientes de esta serie fueron recién nacidos de término eutróficos. Hubo predominancia en el sexo masculino con relación de 3:1, no existe una explicación satisfactoria al respecto.

La enfermedad hemorrágica en los recién nacidos es un importante problema de salud pública en México, relacionado en forma directa con la deficiencia de vitamina K, de ahí que se ha recomendado por la Academia Americana de Pediatría su administración en todos los recién nacidos en el neonato inmediato. La vitamina K es necesaria para realizar formas activas de los factores de la coagulación (II, VII, IX, X, que son producidos en el hígado y son vitamina K dependientes). Cuando los niveles de vitamina K son deficientes, la inactivación de factores es acumulativa con disminución de las proteínas de coagulación. En el neonato los valores son alrededor de 30-60% más bajos que en el adulto normal (6). Estos bajos valores aumentan gradualmente hasta alcanzar los del adulto a las seis semanas de edad.

En este estudio en 27 pacientes no se administró vitamina K al nacimiento, a pesar de que 22 niños nacieron en medio Hospitalario. Si la vitamina K hubiera sido aplicada en forma rutinaria, la prevalencia de esta enfermedad seria muy baja, limitandose sólo a neonatos con riesgo mayor (alteraciones gastrointestinales, uso de antimicrobianos, etc.

La presencia de un gastroenteritis dificulta la absorción de vitamina K (2,10), y el uso de antimicrobianos de amplio espectro disminuye la síntesis de vitamina K por modificación en la flora intestinal que sintetiza vitamina K. *Bacterioides fragilis* y algunas cepas de *E. coli* son eficientes productores de vitamina K. En nuestra serie -- más del 30% recibieron antibióticos antes de su ingreso al Instituto.

La dieta es otro factor de riesgo: Los recién nacidos alimentados al seno materno tienen mayor probabilidad de desarrollar EHRN, debido a que la leche materna contiene menos de 20 ug/L y a menudo menos de 5 ug/L de vitamina K en comparación con las fórmulas comerciales que contienen más de 50 ug/L. En nuestra serie el 60% fueron alimentados al seno materno.

El sangrado gastrointestinal representa el sitio inicial más común, lo que concuerda con lo reportado en la literatura, siguiéndole en frecuencia piel y SNC. En los -- niños que tuvieron un segundo sitio de sangrado, la piel y el SNC son los más comunes.

De particular interés resultan dos niños que cursaron con hemorragia pulmonar -- masiva, como sitio inicial de sangrado, situación no reportada en la literatura.

El tratamiento de la EHRN se basa en la aplicación de vitamina K, plasma fresco -- (para dar aporte de factores de coagulación) y/o sangre fresca en caso de anemia. En este estudio un hecho relevante es que el 60% de los niños cursaron con anemia grave -- (10 gr. % de Hb) incluso un paciente con Hb de 2 gr. % a su ingreso.

De los 9 niños que fallecieron, sólo en 4 la muerte estuvo relacionada con sangrado en órganos vitales (cerebro y pulmones). Se ha señalado en la literatura que la -- insuficiencia cardíaca resultante de hipoxia y acidosis, ocasiona aumento en la presión capilar y venosa, con ruptura de venas terminales. Este mecanismo se ha invocado para la hemorragia intraventricular y pudiera explicar los casos en quienes no cesa el sangrado a pesar de la aplicación de vitamina K. (2,5).

En los otros cinco pacientes fallecidos, aunque la EHRN no fue directamente responsable de la muerte, nos señala que diversos padecimientos graves se asocian y complican la evolución de estos niños.

Atención especial requiere la forma tardía de la enfermedad (cuadro 8), que ocurre después del séptimo día de vida, hasta meses después según Lane (1). La mayoría de éstos niños cursan con hemorragia intracraneana. A menudo los primeros síntomas y signos son severas alteraciones del SNC. Muchos de estos niños mueren y algunos que sobreviven presentan graves secuelas neurológicas. Puede ocurrir en forma idiopática, sobre todo en niños de 1 a 3 meses de edad. Como causas secundarias en niños mayores de un mes de vida podemos citar: diarrea crónica, uso de antibióticos, fibrosis quística, -- atresia de vías biliares, hepatitis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, etc. En nuestro estudio el 83% de estos niños cursaron con hemorragia intracraneana, lo cual concuerda con lo informado en la literatura. La mayor mortalidad se presentó en estos -- pacientes así como el número de secuelas (epilepsia, hidrocefalia).

CONCLUSIONES. La EHRN se continua presentando en forma frecuente y alarmante en -- nuestro medio. La principal medida preventiva, que es la aplicación de vitamina K al nacimiento debe llevarse a cabo en todas las salas de recién nacidos. Las complicaciones como anemia y hemorragia del sistema nervioso central son graves y de elevada -- morbimortalidad.

ENFERMEDAD HEMORRAGICA DEL RN TARDIA

Cuadro 9

O.	Edad Sexo	Alimentación	Vit K	TP/Hb	Sitio inic. de sangrado	Sitio sec.	Tx. cerebral	USC	Evolución
1	40 d/M	seno materno	no	no coag/6.4	SNC	Tubo digestivo	Vit K sangre fca.	Hem. Parenquimatosa	Falleció
2	18 d/M	seno materno	no	no coag/5.9	Piel		Vit K sangre fca.	Normal	Curado
3	20 d/M	seno materno	no	no coag/9.8	SNC		Vit K sangre fca.	Hem intraven-- tricular	Hidrocefalia secundaria
4	29 d/M	seno materno	no	no coag/6.1	SNC/Piel		Vit K sangre fca.	Hemorragia ventricular	Falleció
5	24 d/F	seno materno	si	no coag/6.0	SNC/Piel		Vit K sangre fca.	Hemorragia Parenquimatosa	Epilepsia
6	23 d/M	seno materno	no	67%/13	Pulmonar	Tubo digestivo	Vit K sangre fca.	NL	Curado
7	30 d/M	seno materno	no	no coag/5.7	SNC	Piel	Vit K sangre fca.	Hemorragia ventricular	Epilepsia
8	26 d/M	seno materno	no	no coag/7.2	Tubo digestivo	Piel/SNC	Vit K sangre fca.	Hemorragia Periventricu- lar.	Curado
9	25 d/M	seno materno	no	no coag/7	SNC	Epistaxis	Vit K sangre fca.	Hemorragia Parenquimatosa	Falleció por bloqueo A-V
0	30 d/M	seno materno	no	no 15%/5.3	Piel	SNC	Vit K sangre fca.	Hemorragia Parenquimatosa	Falleció
1	27 d/M	seno materno	no	no coag/5.1	Piel	SNC	Vit K sangre fca.	Hemorragia Parenquimatosa	Epilepsia
2	20 d/F	seno materno	no	no coag/6.1	Piel	SNC	Vit K sangre fca.	Hemorragia Parenquimatosa	Curado

GUIA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En el Recién Nacido en Enfermedad Hemorrágica

↓
Sangrado en el Recién Nacido

↓
Mantener constantes vitales

↓
Vitamina K 1 mg/día/3 días IV.



Anemia o TA
Sangre fresca
20 cc/Kg

Sin Anemia T/A normal
Plasma fresco
20 cc/Kg

Control del sitio de sangrado

Pulmonar
PEEP ventilador
mecánico

Digestivo
SNG

Intracraneana
Dexametasona
Anticonvulsivos
Otros

BH
Plaquetas
TP TPT
Fibrinógeno
Frotis de sangre
Periférico



Ht cada 4 hrs.
Rx. Tórax
EEG
Ultrasonido cerebral

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lane PA, Hathaway WE: Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 106:351-359.
- 2.- Cetina Sauri G, Serafín FJ: Enfermedad hemorrágica del recién nacido, análisis de 50 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 34:2, 1977.
- 3.- O'Connor ME, Addiego JE Jr.: Use of oral vitamin K, to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 108: 4, 1986.
- 4.- Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS: Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet* 1: 265, 1970.
- 5.- Cole V, Durbi G, Olafsson A, Reynold E, Rivera RPA, Smith J: Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infants. *Arch Dis. Child* 49:722, 1974.
- 6.- Campbell W, Roberts H: Congenital combined deficiency of coagulation. *N Eng J Med* 274: 1313, 1966.
- 7.- Sutherland J, Glaeck H, Gleser G: Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 113:524, 1967.
- 8.- Quick AJ, Grossman AM: The nature of the hemorrhagic disease of the newborn *Am J Med Sc*, 199:1, 1940.
- 9.- Aballi AJ, López V De Lamerens S, Rosengaig S: Coagulation studies in the newborn period. *Amer J Dis Child* 97:524, 1959.
- 10.- Arias N, Peniche A: Alteraciones de la hemostasia en pacientes con gastroenteritis con énfasis en hipoproteinemia. *Rev Mex Ped* 40:53, 1971.
- 11.- Townsend CW: The haemorrhagic disease of the newborn. *Arch Pediatr* 11:559, 1984.
- 12.- Visudhiphan P, Bhachet P, Lakanapichanchat C, et al: Intracranial hemorrhagic in infants due to acquired prothrombin complex deficiency. *J Neurosurg* 41:14, 1974.
- 13.- Dam H, Dyggve H, Larsen H, et al: The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Adv Pediatr* 5:129, 1952.
- 14.- Aballi AJ, de Lamerens S: Coagulation Changes in the neonatal period and in early infancy. *Pediatr Clin North Am* 9: 785, 1962
- 15.- Wefring KW: Hemorrhage in the newborn and vitamin K prophylaxis. *J Pediatr* 61:686, 1962.

- 16.- Liebman HA, Furie BC: Hepatic vitamin K dependent carboxylation of blood-clotting proteins. *Hepatology* 2: 488, 1982.
- 17.- Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics: Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: Use in therapy and prophylaxis in pediatrics *Pediatric* - 28:501, 1961.
- 18.- Esmon CT: Protein-C: Biochemistry, physiology, and clinical implications. *Blood* 62:1155, 1983.
- 19.- Aballi AJ: The action of vitamin K in the neonatal period. *South Med J* 58: 48, -- 1985.
- 20.- Nammacher M, Willemin H, Hartmann J, Gastón L: Vitamin K deficiency in infants -- beyond the neonatal period. *The J Pediatr* 76: 549, 1970.
- 21.- Etevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al: Hazards of oral anticoagulante - - during pregnancy, *JAMA* 243: 1549, 1980.