

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

10

FACTORES PREDICTIVOS PARA TRANSFUSION
PLAQUETARIA EN RECIEN NACIDOS
PRETERMINO

TESIS

RBA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DR. EDUARDO DUEÑAS MARINES

ASESORES:

DRA. MA. GUADALUPE GARCÍA GRAÜLLERA
DR. VICTOR MANUEL VIDAL GÓNZALEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA



INPer

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**FACTORES PREDICTIVOS PARA TRANSFUSIÓN
PLAQUETARIA EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO**

TESIS:

**PARA OBTENER EL TITULO EN ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
PRESENTA:**

DR. EDUARDO DUEÑAS MARINES

ASESORES:

**DRA. MA. GUADALUPE GARCÍA GRAULLERA
DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2001

HOJA DE APROBACION.

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MOISÉS MORALES SUAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA.



DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
SUBDIRECTOR DE NEONATOLOGÍA.



DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ
JEFE DE BANCO DE SANGRE
ASESOR DE TESIS.

INTRODUCCIÓN.

Las plaquetas son células pequeñas enucleadas, redondas u ovals (que miden de 2 a 4 micrómetros de diámetro) y que circulan en la sangre en un volumen promedio de 7.5 fL. ^(1,2) Las plaquetas se derivan de una célula madre hematopoyética de donde se derivan las células precursoras de megacariocitos ⁽³⁾; éstas están presentes en el saco vitelino fetal y en el hígado, desde la 6ª semana de gestación y en la médula ósea a las 13 semanas y pueden encontrarse circulando en la sangre aproximadamente a las 6 semanas de gestación. La cuenta plaquetaria fetal incrementa en forma lineal con la gestación en un promedio de 187,000/mL a las 15 semanas a 247 000/mL. ⁽²⁾ De tal forma que la trombocitopenia no puede ser considerada como un fenómeno normal, incluso en los recién nacidos de pretérmino extremo. ⁽⁴⁾

Las plaquetas son necesariamente el último paso de la hemostasia y participan en ella mediante la contracción y liberación de la actina y la miosina causando que la fibrina se comprima en una masa más pequeña. El coágulo se retrae jalando las orillas de la pared endotelial y juntándolas para formar un sello ⁽¹⁾

La trombocitopenia se define como una cuenta plaquetaria por debajo de 150×10^9 plaquetas/mL, ^(2-11,18) aunque algunos autores la refieren con cifras menores de 100×10^9 plaquetas/mL, ^(1,12-14) la primera es la más aceptada.

La trombocitopenia es la anomalía hematológica más común en el período neonatal, ^(4,18) afectando a más del 35% de todos los recién nacidos admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ^(2,12) El 38% de éstos neonatos tienen una cuenta plaquetaria menor de 100 mil/mL, y de 15 a 20% tienen una cuenta menor a 50mil/mL. En el neonato el conteo plaquetario puede verse disminuido por varios días posteriores al nacimiento. ^(5,12)

En la mayoría de los casos la trombocitopenia se presenta en recién nacidos pretérmino de bajo peso (VLBW) con peso menor de 1500gr y que son admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales ^(2,3,8,18) Estos neonatos tienen características que por sí mismas los hacen más vulnerables al desarrollo de trombocitopenia o bien limitan su capacidad de aumentar su producción plaquetaria en compensación al incremento de su consumo. Primero debemos considerar en éstos pacientes que los megacariocitos fetales y neonatales son más pequeños y de más baja ploidía que los de los adultos y que por lo tanto producen menos plaquetas. En segundo lugar, tienen menores concentraciones en suero de trombopoyetina (Tpo) y por último los neonatos pretérmino trombocitopénicos tienen significativamente menor cantidad de células progenitoras de megacariocitos circulando que sus contrapartes no trombocitopénicos. ^(2,6) El diagnóstico diferencial de la trombocitopenia puede realizarse de acuerdo a la entidad que lo produce ya sea por el incremento en la destrucción plaquetaria, disminución en la producción, alteraciones en la destrucción y producción o bien de causa desconocida. ^(12,18)

Se conoce que muchas condiciones materno-fetales y neonatales están asociadas con trombocitopenia fetal y neonatal dentro de las cuales podemos incluir infecciones, hipoxia, bajo peso al nacimiento, coagulación intravascular diseminada, hipertensión inducida por el embarazo (EHIE), anomalías cromosómicas y congénitas. Cuando se presenta al nacimiento, el 30% de los casos de trombocitopenia son debidos a alo-anticuerpos antiplaquetarios maternos o auto-anticuerpos que cruzan la barrera placentaria, la consecuencia más seria de éste evento es la hemorragia intracraneal (HIV), en casi 15-20% de los casos en más de la mitad de éstos sucede en forma antenatal. ^(4,5)

La trombocitopenia neonatal alo-inmune (TNAI) en la práctica es la condición más importante en términos de morbilidad y mortalidad como resultado de una trombocitopenia aislada. TNAI es una condición rara que afecta 1:1000 a 1:5000 embarazos; y la trombocitopenia severa es común con cuentas plaquetarias menores 30×10^9 mL que frecuentemente son vistas durante el período fetal o neonatal temprano y usualmente continua con una caída en los primeros días de vida para después incrementar durante las siguientes 1 a 4 semanas. TNAI severa puede ocurrir en el primer embarazo y ser sospechada solamente cuando en forma incidental se detecta que el feto tiene una HIV, o bien cuando un neonato sano presenta una trombocitopenia severa como hallazgo clínico único ^(2-4,8 12)

Algunos síndromes congénitos incluyen anomalías cromosómicas tales como la trisomía 13, 18 (generalmente incompatible con la vida), 21 y recién nacidos con síndrome de Turner que pueden tener como manifestación una trombocitopenia neonatal. Aunque la trisomía 21 principalmente se ha asociado con otros desórdenes hematológicos tales como la policitemia, desórdenes mieloproliferativos transitorios o leucemia aguda, la trombocitopenia neonatal aislada es un hallazgo frecuente. En éstos neonatos la trombocitopenia por lo general es de leve a moderada (conteo plaquetario > 40 mil/mL) y transitoria que se resuelve a las 2-3 semanas de vida. ^(2,15)

La trombocitopenia asociada a sepsis es el problema principal en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, 25% de éstos neonatos desarrollan por lo menos un episodio de sepsis bacteriana de establecimiento tardío y la trombocitopenia en un 50% de los casos es una complicación.

Este tipo de trombocitopenia es rápidamente progresiva, severa (cuenta plaquetaria < 50mil/Ml) y prolongada. Aunque la coagulación intravascular diseminada frecuentemente es citada como un mecanismo de trombocitopenia en la sepsis neonatal, la evidencia por laboratorio de esto es poco común; aunque esta condición es con mayor frecuencia una complicación de la asfíxia al nacimiento o de Enterocolitis necrozante (NEC) más que de una infección. (4,18)

La trombocitopenia es común entre neonatos nacidos de madres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE), es probable que esta trombocitopenia sea el resultado de un decremento en la producción de plaquetas, asociada a una falla para compensarlo mediante la producción de trombopoyetina. (3,15) Los neonatos nacidos de madres con HIE tienen una incidencia por arriba del 30% de desarrollar trombocitopenia severa y en los nacidos de pretérmino hay un mayor riesgo de desarrollarla presentándose ésta al nacimiento o en los primeros días de vida, alcanzando su pico máximo en los días 2 a 4 y resolviéndose en la segunda semana de vida. (1,2,4,12)

En el Retraso en el Crecimiento Intrauterino (RCIU), la trombocitopenia se reconoció por primera vez en 1982 como un problema entre los recién nacidos de pretérmino pequeños para la edad gestacional (PEG), la causa es desconocida, pero algunos autores han sugerido que la patogénesis involucra una remoción acelerada de las plaquetas del torrente sanguíneo. Otros han sugerido que el decremento en la producción de plaquetas se asocia con una falla para compensarla mediante el incremento en la producción de Tpo. (1,2)

La asfíxia ha sido identificada como un factor de riesgo para trombocitopenia en el recién nacido. La hipoxia tisular estimula la coagulación a través de la vía

extrínseca de la cascada de coagulación. Esto produce un incremento anormal en el consumo de factores de la coagulación y plaquetas ^(1,2,8)

Tratamiento.

El objetivo principal en el manejo de la trombocitopenia neonatal es prevenir los períodos significativos de trombocitopenia en orden de minimizar el riesgo de hemorragia. ^(4,8)

El tratamiento depende de una variedad de factores. Que incluyen, etiología de la trombocitopenia, que tan baja es la cuenta plaquetaria y si hay manifestaciones de sangrado o coagulopatía generalizada. Si la trombocitopenia es secundaria a un proceso tal como sepsis o CID la enfermedad de base debe ser tratada. ^(1,11,12,18)

La transfusión de plaquetas se indica en el tratamiento de neonatos con hemorragia en presencia de disfunción plaquetaria indistintamente del número de plaquetas. En neonatos pretérmino sin evidencia de sangrado y que están en riesgo de hemorragia intracraneal, la transfusión de plaquetas es recomendada si las cifras de plaquetas caen por debajo de 100-50mil/mL. En neonatos de término asintomáticos la transfusión debe ser indicada si la cuenta plaquetaria cae por debajo de 30-20mil/mL. ^(1,10,18)

El protocolo de transfusión de plaquetas utilizado en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología es como sigue: 1. - cuenta plaquetaria < 20mil/mL y riesgo alto de hemorragia intracraneal; 2. - cuenta plaquetaria < 50mil/mL y sangrado activo

El volumen de transfusión de plaquetas es de 10ml por Kg. para ser infundido en alrededor de dos horas o menos, se debe obtener una cuenta plaquetaria posttransfusión el objetivo es que esta sea mayor de 100mil/mL. El incremento

en el número de plaquetas puede ser temporal pero puede disminuir el riesgo de hemorragia hasta que se presente mejoría de la enfermedad de base. Podemos sospechar que hay una destrucción rápida de plaquetas si no hay un incremento en el número incluso una hora después de la transfusión ^(1,4,8,18)

A pesar de los marcados avances en los procedimientos para verificar la seguridad de las plaquetas, incluyendo un estudio completo del donador, pruebas para descartar enfermedades infecciosas y el mayor uso de técnicas de leucodepleción, la transfusión plaquetaria puede tener un alto riesgo de provocar desórdenes inmunológicos, de transmisión bacteriana, viral y quizás de otras enfermedades. ⁽¹⁷⁾

Los pacientes con trombocitopenia alo-inmune o auto-inmune han demostrado responder favorablemente a la administración de inmunoglobulina intravenosa. ^(1,2,8-12,15)

Debido a que los anticuerpos IgG maternos tienen un espectro amplio contra todas las plaquetas, las plaquetas tanto de la madre como las transfundidas provenientes de un donador tienen una vida media muy corta en el neonato. ⁽¹⁾

La dosis habitual de la inmunoglobulina intravenosa es de 1gr/kg/día y de los corticoesteroides de 2mg/kg/día. La trombocitopenia alo-inmune se autolimita y usualmente desaparece a la tercera o cuarta semana de vida. ^(1,2,4,8,15)

En los neonatos se ha demostrado que la trombopoyetina y su receptor (c-mpl), se expresan en el feto humano en el momento que se establece la producción plaquetaria y esos neonatos trombocitopénicos tienden a tener menores concentraciones en plasma de Tpo que los niños ó adultos con grados similares de trombocitopenia. La molécula completa de Tpo recombinante esta

en la fase 2 y 3 de estudio clínico sin embargo nuevos péptidos con actividad similar a la Tpo están siendo desarrollados⁽²⁾

La significancia clínica de la trombocitopenia adquirida en los neonatos amerita más estudios particularmente en recién nacidos de bajo peso enfermos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los padecimientos hematológicos que ocurren durante el período neonatal, el más frecuente es la trombocitopenia; que se presenta como parte del cuadro clínico de algunas patologías neonatales comunes (sepsis, ECN, CID, EHI) y de patologías maternas o secundarias al uso de algunos medicamentos requiriendo en algunas ocasiones la transfusión de concentrados plaquetarios para la resolución de la misma. Por lo anterior se revisarán los expedientes de todos aquellos recién nacidos que hayan desarrollado trombocitopenia durante el período neonatal y que hayan ameritado transfusión de plaquetas en una o más ocasiones para su recuperación. Con los resultados obtenidos, se analizará la incidencia de transfusiones plaquetarias en el servicio de neonatología del INPer.

JUSTIFICACIÓN.

La administración de productos hematológicos o sus derivados, es una práctica común dentro de los servicios en los que se atiende a pacientes críticamente enfermos, pero el ser una práctica común, no necesariamente indica que sea ciento por ciento segura, aunque en los últimos años, la regularización para la administración de éstos productos ha sido revisada y renovada, en todos los casos los productos sanguíneos y sus derivados son sometidos a un riguroso examen inmunológico, bacteriológico y virológico, realmente no podemos hasta el momento asegurar que cualquier individuo no se encuentra en riesgo por la administración de productos hematológicos. Por lo anterior, consideramos de vital importancia, el revisar la incidencia de transfusiones de concentrados plaquetarios en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, ya que al ser la trombocitopenia un diagnóstico común, la administración de plaquetas es frecuente. De igual forma, pretendemos a través de este estudio, el determinar si existen factores que puedan predecir la gravedad y duración de un evento trombocitopénico en los recién nacidos, para que en un futuro éstos puedan ser tomados en cuenta, para el empleo en este tipo de pacientes de hormonas como la trombopoyetina, evitando el riesgo que conllevan las múltiples transfusiones. Por otro lado, éste estudio servirá también para conocer si al momento de decidir la transfusión de plaquetas se hace de manera sistematizada y con apego a lo que se describe en la norma y si en los casos en donde no se tiene una causa obvia se sigue el diagrama de flujo para su diagnóstico.

OBJETIVOS.

1. Determinar la frecuencia con la cual se indica transfusión plaquetaria en el INPer.
2. Conocer cual es la cifra plaquetaria promedio con la cual se indican las transfusiones
3. Conocer los diagnósticos más frecuentes, por los cuales se indica transfusión de plaquetas en el INPer.
4. Determinar si existen antecedentes maternos, además de los ya conocidos que predispongan a la trombocitopenia neonatal.
5. Conocer la incidencia de mortalidad asociada con trombocitopenia neonatal.
6. Determinar si hay características clínicas o demográficas ya sea materna o fetales que puedan predecir que neonatos recibirán transfusión de plaquetas.

HIPÓTESIS.

1. La presencia de enfermedad hepática, sepsis, coagulación intravascular diseminada o enterocolitis necrozante en recién nacidos pretérmino que cursan con trombocitopenia condicionarán más de una transfusión plaquetaria.
2. La existencia de factores maternos asociados como Hipertensión arterial inducida por el embarazo, trombocitopenia auto-inmune o auto anticuerpos plaquetarios condicionan un mayor número de transfusiones plaquetarias en el neonato con trombocitopenia.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) del 01 Mayo 2000 al 31 Octubre del 2000. Se revisarán todos los expedientes de los recién nacidos en el INPer de Marzo de 1997 a Abril del 2000, que hayan ameritado una o más transfusiones plaquetarias durante su estancia. Los datos requeridos serán vaciados en la hoja de recolección de datos, para su posterior análisis. No se ocupará tamaño de la muestra, ya que el universo de trabajo incluye al total de los pacientes durante el período de investigación. La recolección de datos se llevará a cabo en hojas específicamente diseñadas para el estudio (hoja de recolección de datos) y que incluirán factores maternos y neonatales, así como condiciones clínicas al momento de la primera transfusión y el número de transfusiones plaquetarias recibidas.

Se necesitará de dos médicos neonatólogos para la revisión de expedientes y captura de datos; así como para la transcripción del protocolo y de los resultados del mismo. También se requerirá de un experto en estadística para el análisis e interpretación de los resultados del estudio. Lápiz y papel los necesarios para la revisión de los expedientes y el vaciamiento de datos Computadora Gateway, Pentium III, Intel inside; con programa operativo Windows 98, para la captura de datos y elaboración de tablas y gráficas; así como programa SAS para el análisis estadístico avanzado.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de cohorte retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Neonatos que fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología durante el período de marzo de 1997 a mayo del 2000
2. Neonatos que hayan recibido una ó más transfusiones de plaquetas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Neonatos que no tengan un expediente clínico disponible.
2. Neonatos con expediente clínico incompleto
3. Neonatos que no hayan recibido transfusión plaquetaria, una vez revisado el expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará para el estudio análisis de varianza (ANOVA), T de Fisher y tablas de contingencia.

RESULTADOS PRELIMINARES.

De marzo de 1997 a mayo del 2000 un total de 6551 pacientes fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología. De éstos, 139 (2.12%) recibieron una ó más transfusiones plaquetarias. 66 de 139 expedientes clínicos (47.4%) no se encontraron o no estaban disponibles para su revisión y 12 (8.6%) estaban demasiado incompletos para ser incluidos en el estudio. Por lo tanto, un total de 61 expedientes que representan 48.3% del total de neonatos transfundidos estuvieron disponibles para su estudio. De éstos 61 pacientes, 7 (11.4%) recibieron una sola transfusión plaquetaria, mientras que 54 (88.5%) recibieron más de una.

Las características demográficas de los pacientes que recibieron una transfusión fue contrastadas con aquellos que recibieron de 2 a 4 transfusiones y con aquellos que recibieron más de 4 transfusiones. Las características demográficas fueron similares entre los tres grupos.

El grupo que recibió una sola transfusión estaba compuesto en forma heterogénea de pacientes que no necesitaron más transfusiones y de aquellos que murieron antes de poder recibir más transfusiones.

La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática no tuvieron un desorden hepático primario pero sí tenían disfunción hepática como consecuencia de un insulto sistémico. Tres tuvieron asfixia severa al nacimiento, 7 tenían retraso

en el crecimiento intrauterino severo y en 11 se había confirmado sepsis. El porcentaje de mortalidad de aquellos pacientes que recibieron una ó más transfusiones plaquetarias fue de 24.5% comparado con un porcentaje de mortalidad total de 3.7% entre los pacientes de nuestra unidad de cuidados neonatales. No hubo diferencias en el riesgo relativo de muerte en función del número de transfusiones plaquetarias recibidas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Arnett C. Thrombocytopenia in the Newborn. *Natal Newtw* 1998, 17(8):27-33.
2. Soia MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27(3): 655-679.
3. Murray NA. New Concepts in the aetiology and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Neonatol* 1999;4:27-40.
4. Roberts LA, Murray NA, Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol* 1999; 105(4): 864-70.
5. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R, Thrombocytopenia in term infants: A Population Based Study. *Obstet Gynecol* 2000;95(3):441-6.
6. Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999;46(1): 28-32.
7. Soia MC Christensen RD. Use of hemopoietic growth factors in the neonatal intensive care unit. *J Intensive Care Med* 1997,12:187-205.
8. Blanchette VS Rand ML Platelet disorders in newborn infants: Diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1997;21(1):53-62
9. Murphy S, Nepo A, Sills R. Consultation with the specialist: Thrombocytopenia. *Pediatr Rev* 1999; 20(2):64-8
10. Lienhardt A, Boulesteix J, Ronayette D. Traitment d'une thrombopenie neonatale. *Arch Pediatr* 1996,3:1038-1040.

11. Udom-Rice I, Bussei JB. Fetal and neonatal thrombocytopenia. *Blood Rev* 1995;9(2):57-64.
12. Hommans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1996, 43(3):737-756.
13. Uhrynowska M, Maslanka K, Zupanska B. Neonatal Thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *Am J Perinatol* 1997;14(7):415-8.
14. Israels SJ, Thrombopoietin and neonatal thrombocytopenia. *Pediatr Res* 2000;47(2):176-177.
15. Bussei JB. Fetal Neonatal thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995;74(1):426-8
16. Normas de Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología. México 1998;175-177.
17. Webb IJ, Anderson KKC. Risks, Costs, and alternatives to platelet transfusions. *Leuk Lymphoma* 1999;34(1-2):71-84
18. Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellman J. Platelet transfusions therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995;9(3):215-230.