

11237
2ej
125



Universidad Nacional Autónoma de México
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

**ALTERACIONES DE HEMOSTASIS
EN EL RECIEN NACIDO**

TESIS DE POSTGRADO
Para la obtención del Título de Especialista en
P E D I A T R I A
Presenta:

Dra. Elvira del Carmen Palacios Espinoza

Asesores:

Dr. Abel Bello González

Dra. Dina Villanueva García



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



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.

INDICE

I	INTRODUCCION.....	1
II	MATERIAL Y METODOS.....	12
III	RESULTADOS.....	14
IV	DISCUSION.....	43
V	CONCLUSIONES.....	46
VI	BIBLIOGRAFIA.....	47

FRECUENCIA Y ETIOLOGIA DE ALTERACIONES DE HEMOSTASIS

EN EL RECIEN NACIDO

I

INTRODUCCION

HEMOSTASIS. MECANISMOS Y FACTORES DE LA COAGULACION

La hemostasis es el mecanismo de detección o contención de una hemorragia. Depende de la formación de cúmulos hemostáticos plaquetarios así como de la activación coordinada de la coagulación sanguínea y de fenómenos vasculares asociados a la lesión de un vaso sanguíneo.

La fisiología de la hemostasis depende de la integridad del endotelio vascular y de la interacción coordinada de plaquetas y factores de la coagulación, los eventos que se producen son los siguientes: al lesionarse un vaso sanguíneo se libera ADP, se exponen fibras de colágeno y sustancias de la membrana basal; estos fenómenos activan las plaquetas, los factores de coagulación y la respuesta vascular. El vaso lesionado se retrae, aumenta la presión tisular circundante al acumularse la sangre; en el borde de la lesión se adhiere una capa de plaquetas a la cual se agregan nuevas plaquetas para formar un cúmulo hemostático inicialmente permeable al plasma, que luego se vuelve impermeable. En forma simultánea se activa el mecanismo de coagulación y una serie de fenómenos en que interviene el endotelio vascular.

MECANISMO DE LA COAGULACION

El sustrato principal de la coagulación es el fibrinógeno, que es una proteína coagulable que circula en el plasma en forma inactiva y es coagulado por acción de la trombina, de

tal forma que la reacción central de la coagulación es la acción de la trombina sobre el fibrinógeno.

Generación de trombina. Puede realizarse por dos mecanismos, el primero que es el mecanismo intrínseco en el que intervienen sólo proteínas plasmáticas de la coagulación, éste se inicia en forma simultánea a la activación de plaquetas, al exponerse las proteínas plasmáticas al colágeno; se activa el factor XII y se inicia la reacción de contacto que termina con la formación del activador del factor IX, para lo cual intervienen los factores XII, XI, Fletcher, Fitzgerald, Passovoy, Hishimine y Dynia. El factor IX activado interacciona con el factor VIII o globulina antihemofílica, el factor plaquetario 3 y el ión calcio para formar el activador del factor X. La interacción del factor X activado con el factor V, el factor plaquetario 3, y el calcio forma el activador de la protrombina que la transforma en trombina. El mecanismo extrínseco de generación de trombina es una vía más corta en la que el líquido tisular en presencia de factor VII activa directamente el factor X, que luego continúa la misma serie de reacciones del mecanismo intrínseco.

La trombina es una enzima proteolítica que al actuar sobre el fibrinógeno separa los fibrinonéptidos A y B y da lugar a la formación de monómeros de fibrina que se polimerizan y forman la malla de fibrina que constituye el coágulo soluble en urea 6M. El factor XIII o estabilizador de la fibrina interviene volviéndola insoluble.

Fibrinolisis

La fibrina insoluble depositada en los vasos sanguíneos es digerida por una enzima proteolítica que es el plasminógeno, el cual se activa junto con el fibrinógeno en la formación -

del coágulo y es activado por la uroquinasa y otros activadores. (esquema 1)

BIQUIMICA DE LOS FACTORES DE COAGULACION

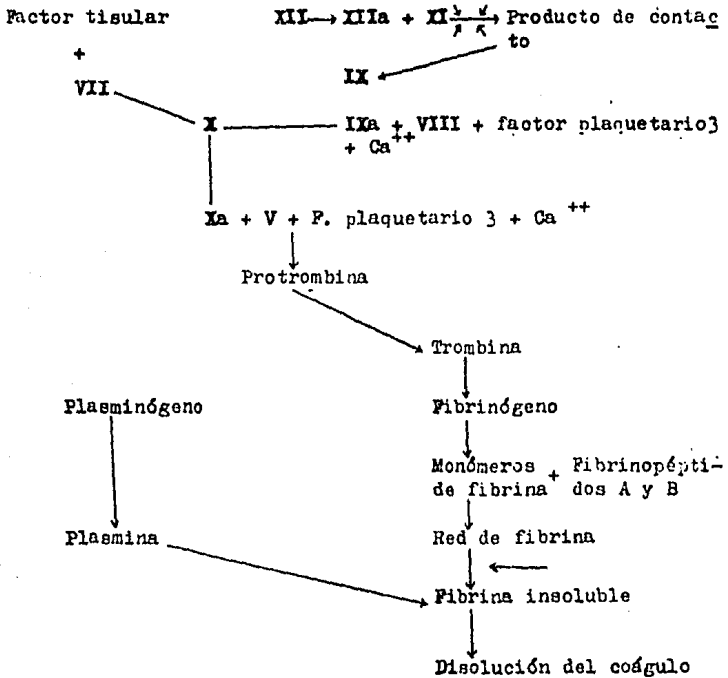
El fibrinógeno es el principal sustrato de la coagulación, es una glicoproteína constituida por dos unidades que constan de tres cadenas polipeptídicas unidas entre sí por enlaces disulfuro, la concentración en el plasma es de 160 a 415 mg x dl, se encuentra además distribuido en la linfa y otros tejidos. Su vida media es de 3 a 5 días.

La trombina desdobra enlaces arginilglicina en la molécula de fibrinógeno y libera 4 péptidos y 2 fibrinopéptidos A de las 2 cadenas alfa y 2 fibrinopéptidos B de las cadenas beta. La porción restante de la molécula de fibrinógeno recibe el nombre de monómero de fibrina y polimeriza espontáneamente causando gelación. Los monómeros de fibrina tienen esencialmente la misma configuración molecular que el fibrinógeno. La red de fibrina se estabiliza por la acción del factor XIII - que es una transaminasa que cataliza la formación de enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina haciéndola insoluble. El fibrinógeno se sintetiza a nivel de las células del parénquima hepático.

La protrombina, el factor VII, IX y X son sintetizados en el hígado y requieren vitamina K, son deprimidos por acción de los cumarínicos. En ausencia de vitamina K se producen precursores inactivos de estos factores; todos estos actúan como proteasas y tienen un residuo de serina en el sitio activo correspondiente.

Esquema 1

Mecanismo de la coagulación.



- proporcionado por el Dr.
Abel Bello González.

El factor IX tiene un peso molecular de 55.000 Daltons, para ser activado es convertido primero en un intermediario - con una cadena liviana y una pesada de la cual posteriormente se desprende un fragmento dando lugar al factor IXa con peso molecular de 46.500 daltons.

El factor VII existe en el plasma como una glicoproteína - de una sola cadena peptídica con peso molecular de 45.000.

El factor X es también una glicoproteína con peso molecular de 54.000. Está compuesto por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente de disulfuro.

La protrombina humana es una glicoproteína de una sola ca dena con peso molecular de 72.000, el activador directo de - la protrombina es el complejo formado por el factor Xa, factor V, fosfolípido y calcio. El primer paso de la activación es la liberación de un fragmento del extremo N-terminal de - la protrombina dando lugar a la formación del intermediario II y del fragmento 1.2. La trombina es capaz de utilizar como sustrato la protrombina desdoblándola en intermediario I y fragmento 1; para completar la activación se requiere de la acción del complejo mencionado que transforma al intermediario I en intermediario II liberando además el fragmento 2 y finalmente transforma el intermediario II en trombina acti va. La trombina desdobla también el fragmento 1.2 en los + fragmentos 1 y 2. El fragmento 1 tiene los puntos de fija- - ción del calcio de la protrombina. La acción de la trombina sobre la protrombina disminuye la velocidad de la activación de esta última por el factor Xa, debido a que el sitio de fi jación del factor Xa está en el fragmento 1 y además dicho - fragmento compete por el factor Xa con lo cual la cantidad - de complejo activador disminuye; esto podría significar un -

mecanismo para disminuir la velocidad de producción de trombina cuando esta se encuentra en exceso. La vitamina K se requiere para la incorporación del aminoácido gammacarboxiglútamico el cual parece ser el responsable de la afinidad por el calcio de los factores que requieren vitamina K, la protrombina inactiva puede ser transformada a trombina por acción de la tripsina, lo cual demuestra que los sitios de fijación del calcio son necesarios para la activación fisiológica de la protrombina, pero no para la actividad enzimática de la trombina.

El factor tisular es un complejo lipoproteínico grande formado por un componente lípido y dos cadenas polipeptídicas.

El factor XII tiene 3 cadenas peptídicas cada una con peso molecular de 30.000, las cuales están unidas por enlaces disulfuro. La activación por contacto con superficies produce cambios en sus propiedades ópticas y también puede ser activado por colágeno, membrana vascular, caolín, carbón, tierra de diatomáceas, carbonato de bario, ácido elálgico, plasma, calicreina y tripsina.

El factor XI es una glicoproteína con peso molecular de 160.000 que tiene dos unidades polipeptídicas, no se ha definido aún el mecanismo de su activación fisiológica. Puede activarse por tripsina y otras proteasas, pero el factor XIIIa por tripsina no activa el factor XI.

El factor Fletcher es una precalicreina con peso molecular de 107.000, en su deficiencia se prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada.

El factor Fitzgerald es esencial en el mecanismo intrínseco de la coagulación, pero también se requiere para la formación de quininas y para la fibrinólisis normal.

El factor Passovoy probablemente participa en la fase de contacto del mecanismo de coagulación, su deficiencia también prolonga el tiempo de tromboelastina parcial activada.

El factor V es muy inestable y no se ha purificado ni caracterizado satisfactoriamente. Es análogo del factor VIII y actúa como cofactor en el mecanismo de la coagulación y no como enzima. (28)

Los factores I, V, XI, XII y XIII se encuentran relativamente bajos en el recién nacido en comparación con el adulto y con mayor frecuencia en el prematuro. Los factores dependientes de la vitamina K también se encuentran significativamente más bajos en las primeras horas de vida (4) (5) (6) (18).

HEMORRAGIA EN EL RECIEN NACIDO. CAUSAS

Se ha asociado a los siguientes factores:

A. Deficiencia de los factores de la coagulación

1. Deficiencias transitorias: son características del periodo neonatal en que hay disminución de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) que pueden estar acen tuados en recién nacidos con alimentación parenteral, en aquellos que reciben antibióticos, en aquellos que no recibieron vitamina K, en pacientes cuyas madres recibieron terapia anticoagulante, ácido acetil salicílico, cumarínicos, etc.

2. Alteraciones de la coagulación que pueden relacionarse con enfermedades asociadas como : coagulación intravascular diseminada debida a infección, choque, hipoxia, enterocolitis necrozante, trombosis de la vena renal, empleo de catéteres vasculares.

3. Anomalías hereditarias de los factores de coagulación:

- Recesivas ligadas al sexo (manifestadas en varones) tenemos la hemofilia clásica por deficiencia del factor VIII y la enfermedad de Christmas por deficiencia del factor IX o componente tromboelastínico plaquetario.
- Autosómicas dominantes (manifestadas en los dos sexos) dentro de éstas se encuentra la enfermedad de Von Willebrand que consiste en deficiencia del factor VIII y disminución plaquetaria producida por adhesividad disminuida. La disfibrinogenemia por deficiencia del factor I.
- Autosómicas recesivas (presente en los dos sexos) - pueden encontrarse deficiencias de los factores V, VII, X, XII y XIII (la deficiencia de este último en algunos casos puede ser ligada al sexo). Deficiencia de protrombina, fibrinógeno, disrotrombinemia - por factor II anormal, déficit de factor XI.

B. Problemas plaquetarios

1. Alteraciones cualitativas : trombostenia de Glanzmann y alteraciones por ingestión materna de drogas (aspirina)

2. Alteraciones cuantitativas, se observan en alteraciones inmunitarias como en trombocitopenia isoimmune, eritro-

blastosis, hijos de madres con lupus eritematoso, con púrpura trombocitopénica idiopática y de madres que recibieron - drogas como quininas, sulfas, digitálicos.

En alteraciones infecciosas: infecciones bacterianas, - por virus y protozoarios (Torch).

Hipoplasia megacariocítica congénita (síndrome de Fanconi, leucemias, trombocitopenia hereditaria, CID, hemangioma gigante.

3. Problemas vasculares: hemorragia del sistema nervioso central, pulmonar, céfalohematoma (masivo). Alteraciones por hipoxia, acidosis, trauma obstétrico.

ALTERACIONES DE HEMOSTASIS EN EL RECIEN NACIDO

ANTECEDENTES

Ya desde 1894 Townsend describió la Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido como aquella que ocurre dentro de la primera semana de vida, siendo independiente de traumatismo, hipoxia e infección. Durante los años siguientes se reportaron - evidencias de diferentes disturbios de los mecanismos de coagulación presentes en recién nacidos con hemorragia. Smith y Warner en 1937 demostraron la disminución del tiempo de protrombina en neonatos, que era más evidente en aquellos con - trastornos hemorrágicos. En principio se vio que varios de esos problemas se resolvían con la administración de vitamina K, sin embargo luego se demostró que no todos los trastornos hemorrágicos cedían a dicho tratamiento (1).

En 1957 se sabía ya sobre la mayor incidencia de alteraciones de coagulación en recién nacidos prematuros, aún - cuando se observaron también alteraciones plaquetarias (1)

En 1962 en un estudio realizado por Aballi y Lamerens se menciona que los trastornos de coagulación a rarecen en el segundo o tercer día de vida, y que de 277 pacientes estudiados únicamente el 15% presentaron valores normales de factores de coagulación. En otros estudios concordando con lo anterior se ha encontrado que en los primeros días de vida hay disminución de los factores II, VII y X (1) (2).

Posteriores investigaciones han demostrado hipocoagulabilidad sanguínea en las primeras horas de vida, lo cual es un factor etiológico importante en hemorragia ventricular e intracraneana, las anomalías fundamentales son las siguientes: Disminución de fibrinógeno, de la cuanta de plaquetas, de antitrombina III y de factor VIII; con valores elevados de monómeros de fibrina (2) y disminución importante de todas las actividades antitrombónicas (3). Se ha encontrado también evidencia de disminución de los factores V, XI, XII y XIII al igual que de los factores dependientes de la vitamina K, sobre todo en las primeras horas de vida (4) (5) - (6) (18).

A más de las variaciones en factores de coagulación y plaquetas que pueden considerarse usuales en los recién nacidos, varios estudios han demostrado la existencia de factores prenatales, natales y neonatales que influyen en la incidencia de sangrado como son: el uso de anticonvulsivantes, tiazidas, salicilatos, sulfas, etc en la madre durante el embarazo (7) (8) (9) (10) (11). Hay que considerar también que las infecciones neonatales constituyen también causa importante de alteraciones de la hemostasia (14) (5) (7).

El recién nacido tiene características anatómicas que condicionan para desarrollar sangrado de causa local, así como por ejemplo se han descrito casos de hemorragia asociados a maniobras de resucitación como los descritos por Adler y Klein en 1983 (21). Se han observado también hemorragias subcapsulares hepáticas en nacientes con antecedentes de problemas crónicos durante la gestación, con historia de complicaciones en el trabajo de parto y manipulaciones físicas en el periodo neonatal que incluyen : cateterización umbilical, intubación endotraqueal, etc. (6) (15) (22) (13)

Se ha logrado asociar en otros estudios la presencia de insuficiencia respiratoria en neonatos con hemorragia intracraneana, de los cuales las dos terceras partes presentaron alteraciones en los factores de la coagulación (12) (19).

La hemorragia de glándulas suprarrenales se ha detectado con frecuencia en neonatos, sin embargo estos casos son de difícil diagnóstico ya que dan manifestaciones obscuras, cursando con calcificaciones posteriores sin manifestaciones clínicas importantes(20).

En 1984 Corazza y Davis describieron la prolongación del tiempo de sangrado en recién nacidos que se encontraban recibiendo tratamiento con indometacina para inducir el cierre del conducto arterioso permeable (23).

III MATERIAL Y METODOS

OBJETIVOS

a. Inmediatos

. Establecer la frecuencia de las alteraciones de hemostasis en la población de recién nacidos del Hospital Infantil de México.

. Definir un perfil de la etiología de las alteraciones hemorrágicas en este grupo de pacientes.

. Precisar las variantes clínicas de los síndromes hemorrágicos en las diferentes edades gestacionales de los recién nacidos.

b. Mediatos

. Desarrollar métodos para caracterizar la etapa de desarrollo del sistema de hemostasis durante el periodo neonatal.

. Establecer correlación entre los problemas de hemostasia y la patología primaria.

HIPOTESIS

El estudio de las alteraciones de hemostasis en el recién nacido permitirá establecer una clasificación etiológica de las alteraciones hemorrágicas, lo cual ayudará a definir mejor los criterios de tratamiento y valorar la frecuencia de dichos problemas en la etapa neonatal en este Centro Hospitalario.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron los recién nacidos que ingresaron a los servicios de UCIN* y Terapia de Urgencias en etapa neonatal (horas a 28 días), y que se mantuvieron hospitalizados por más de 48 horas, independientemente del sexo, edad gestacional y patología de ingreso. Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos que ingresaron en el periodo comprendido entre el 15 de Junio y el 14 de Diciembre de 1985, y de estos se tomaron en cuenta únicamente aquellos que se internaron en días en que se realizaron labores normales en el hospital, es decir mientras funcionaba el turno matutino del Laboratorio Central de Hematología, para de esta forma asegurar que se realizaran los exámenes requeridos durante las primeras 24 horas de ingreso.

Métodos

. Se determinó la edad gestacional por el método de Dubowitz, que realiza la valoración física y neurológica del recién nacido. (26)

. Se relacionó el peso con la edad gestacional de acuerdo a la gráfica de Jurado García (27)

. Se hicieron estudios hematológicos como: biometría hemática, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y en algunos casos cuenta de plaquetas.

. Los datos necesarios para el estudio se recolectaron por interrogatorio directo del familiar en la mayoría de casos, y se complementaron con los obtenidos del expediente clínico.

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

III RESULTADOS

Durante el periodo de 6 meses comprendidos entre Junio y Diciembre de 1985 se estudiaron 111 pacientes en edad neonatal al momento del ingreso, de los cuales 37 tuvieron evidencia de algún tipo de sangrado correspondiendo al 33.3% - del total, 74 pacientes no sangraron es decir 66.7%. En cuanto al sexo 62 fueron de sexo masculino y 49 de sexo femenino. De los que presentaron sangrado el 67.5% correspondieron al sexo masculino y el resto al sexo femenino. Del total de pacientes masculinos se detectó hemorragia en el 40% mientras que en los de sexo femenino se presentó este fenómeno en el 24% (cuadro 1).

Con relación a la edad gestacional se vio que los pacientes pretérmino presentaron sangrado con mayor frecuencia - que los de término (38% en relación al 29%). Se encontró únicamente 1 paciente de postérmino el cual presentó sangrado (cuadro 2)

Con respecto a la edad cronológica de los recién nacidos estudiados se observó que los de pretérmino sangraron en la primera semana el 93% de los casos y el 7% en la segunda. Los pacientes de término el 66% sangró en la primera semana y el 34% en la segunda. El paciente de postérmino presentó sangrado en la primera semana. No se encontró evidencia de problemas hemorrágicos en la tercera y cuarta semanas de vida extrauterina. (cuadro 3)

Los recién nacidos estuvieron comprendidos entre edades gestacionales de 28 y 43 semanas, siendo 39 de pretérmino, 71 de término y 1 de postérmino (cuadro 2). De los pacientes que sangraron el 40.5% correspondió a las 40 semanas,

el 16% a las 36 semanas, el 13.6% a las 38 semanas y el resto con valores entre 2.7 y 8.1% se distribuyeron entre 30 y 43 semanas. (cuadro 4)

Los medicamentos usados por las madres durante la gestación fueron principalmente útero-inhibidores (no especificados, antihipertensivos, diuréticos, antibióticos, analgésicos, antitusígenos, etc. De los pacientes con antecedente de ingesta de medicamentos 19 de 45 presentaron sangrado, mientras que de los que no tenían dicho antecedente 18 de 66 (27%) presentaron sangrado. Únicamente 1 paciente tuvo antecedente de ingesta materna de difenilhidantoína, el cual no presentó sangrado ni alteración en las pruebas de hemostasia. (cuadro 5)

De los antecedentes maternos de importancia se pudo observar que de 8 pacientes que tuvieron problema infeccioso durante la gestación (faringoamigdalitis, infección de vías urinarias, toxoplasmosis (1 paciente)) presentaron sangrado el 33% mientras el 67% no sangró.

De los pacientes con antecedente de eclampsia e hipertensión maternas el 60% presentó manifestación hemorrágica y el 40% no la presentó.

Se encontró dos pacientes con antecedente de sensibilización en embarazos previos, ninguno de ellos presentó sangrado.

En 3 pacientes hubo antecedente de placenta previa y no presentaron sangrado.

De 14 pacientes con historia de amenaza de aborto o par-

to prematuro 8 (57%) presentaron manifestación hemorrágica.

Hubo 10 pacientes que tuvieron historia de ruptura prematura de membranas de más de 12 horas, de ellos el 40% presentó hemorragia.

Tuvimos 34 pacientes con historia de hipoxia neonatal, - de los cuales 15 sangraron (44%).(cuadro 7)

En cuanto al tipo de parto 66 de los recién nacidos fueron producto de parto eutócico, 36 de cesarea y 9 de parto vaginal distócico. De los pacientes obtenidos por parto eutócico se presentó sangrado en 18 (27.3%), de los obtenidos por cesarea en 13 (36.1%) y de los obtenidos por parto vaginal distócico hubo sangrado en 6 de 9 (66.7%) (cuadro 8)

Los eventos hemorrágicos más frecuentemente observados - fueron: hemorragia intracraneana, sangrado en piel, céfalo-hematoma, tubo digestivo y hemorragia pulmonar. Tanto en los pacientes de pretérmino como en los de término el evento más frecuentemente observado fue la hemorragia intracraneana (cuadro 9). De los 39 pacientes de pretérmino estudiados se presentó hemorragia intracraneana en 23% en tanto que en los de término el porcentaje fue de 12.6 %. La hemorragia pulmonar se presentó en 7.7% de pacientes de pretérmino y 4.2% de recién nacidos de término. El sangrado de tubo digestivo en 5.6% de pacientes de pretérmino y 16.7% de los de término. (cuadro 10).

Con relación a las pruebas de hemostasis se realizó determinación de TP (tiempo de protrombina) y TTP (tiempo de tromboplastina parcial) en 111 pacientes, fibrinógeno en 75 pacientes, y tiempo de sangrado en 104 pacientes. De los ni

Los que presentaron manifestaciones hemorrágicas los resultados fueron los siguientes: TP normal en 59.5% de casos y anormal en 40.5%, TTP normal en 11 pacientes (29.7%) y anormal en 70.2%, fibrinógeno normal en 68% y anormal en 32% tiempo de sangrado normal en 50% y anormal en 50%.

De los pacientes que no tuvieron sangrado el TP fue normal en 70% y anormal en 30%, el TTP fue normal en 58% y anormal en 42%, el fibrinógeno estuvo normal en 92% y anormal en 8%, y el tiempo de sangrado se reportó normal en 82.8% y anormal en 17.2% (cuadro # 11).

En cuanto a la relación encontrada entre el diagnóstico final y la presencia de sangrado tenemos los siguientes resultados: de 32 pacientes con diagnóstico de encefalopatía hipóxica izquémica presentaron sangrado 17 es decir un 54%, de 16 pacientes con Cardiopatía congénita se encontró sangrado en 37.5%. De 14 pacientes con diagnóstico de intoxicación medicamentosa 3 tuvieron sangrado o sea el 21%, se estudiaron 5 pacientes con diagnóstico de síndrome de microatelectasias múltiples (membrana hialina) de los que se encontró sangrado en 60%. De 33 pacientes con sepsis tuvo sangrado el 39.4%. De 15 pacientes con bronconeumonía se encontró hemorragia en 26.7%. De 9 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis no complicada se presentó sangrado en 1 paciente. De los pacientes con hiperbilirrubinemia sangraron el 32% (cuadro 12).

En los resultados de las pruebas de hemostasis se destaca que el promedio de los tiempos de protrombina y sangrado fueron claramente más prolongados en los pacientes que sangraron en comparación con el grupo de pacientes que no sangraron.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas con una p menor de 0.001 para ambos casos como se consigna en el cuadro 15.

Las curvas de distribución de los valores obtenidos consignados en los cuadros 13 y 14 se encuentran en las figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

CUADRO # 1

CORRELACION ENTRE SEXO Y PRESENCIA DE SANGRADO

<u>SEXO</u>	<u>SANGRADO</u>		<u>NO SANGRADO</u>		<u>TOTAL</u>	
	<u>Num</u>	<u>%</u>	<u>Num</u>	<u>%</u>	<u>Num</u>	<u>%</u>
Masc.	25	40	37	60	62	100.0
Fem	12	24	37	76	49	100.0
Total	37		74			

CUADRO # 2

CORRELACION ENTRE EDAD GESTACIONAL Y PRESENCIA DE SANGRADO

	SANGRADO		NO SANGRADO		TOTAL
Edad. G.	Num	%	Num	%	Num
PRETERMINO	15	38	24	62	39
TERMINO	21	29	50	71	71
POSTERMINO	1				1
TOTAL	37				

CUADRO # 3

CORRELACION ENTRE SANGRADO, EDAD GESTACIONAL Y EDAD CRONOLOGICA

	SANGRADO				NO SANGRADO				
	Pretérmino		Término		Post.	Pretérmino		Término	
Edad Sem.	Num	%	Num	%	Num	Num	%	Num	%
1	14	93	14	66	1	18	75	30	60
2	1	7	7	34		2	8	8	16
3						4	17	10	20
4								2	4
Total	15	100	21	100	1	24	100	50	100

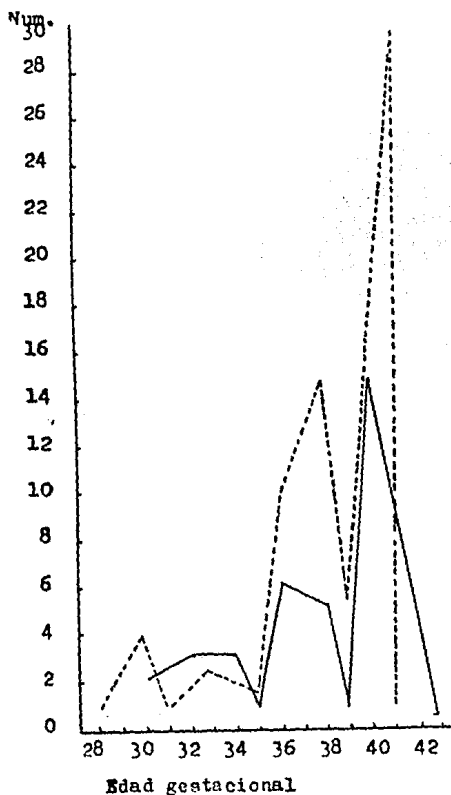
CUADRO # 4

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS
DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL

	SANGRARON	NO SANGRARON
<u>Edad Gestacional</u> <u>en semanas</u>	<u>Número</u>	<u>Número</u>
28	-	1
29	-	-
30	2	4
31	-	1
32	3	2
33	-	3
34	3	-
35	1	2
36	6	10
37	-	-
38	5	15
39	1	5
40	15	30
41	-	1
42		
43	1	
<u>Total</u>	<u>37</u>	<u>74</u>

FIGURA # I

CORRELACION ENTRE EDAD GESTACIONAL Y PRESENCIA DE SANGRADO



— Pacientes con sangrado
- - - Pacientes sin sangrado.

CUADRO # 5

CORRELACION ENTRE USO DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO Y PRE-
SENCIA DE SANGRADO

	Uso de medicamentos		No medicamentos	
	Num	%	Num	%
Pacientes con sangrado	19	42	18	27
Pacientes sin sangrado	26	58	48	73
Total	45	100.0	66	100.0

CUADRO # 6

CORRELACION ENTRE ANTECEDENTES MATERNOS Y PRESENCIA DE SANGRADO

	SANGRADO		NO SANGRADO		TOTAL
ANTECEDENTES MATERNOS	Num	%	Num	%	Num
Infecciones en la gestación.	3	37	5	67	8
Eclampsia e hipertensión	6	60	4	40	10
Sensibilización en embarazos previos				2	2

CUADRO # 7

CORRELACION ENTRE ANTECEDENTES OBSTETRICOS Y SANGRADO

ANTECEDENTES	SANGRADO		NO SANGRADO		TOTAL
	Num	%	Num	%	Num
Placenta previa	-	-	3	100	3
Sangrado Transvaginal	2	67	1	33	3
Amenaza de aborto y parto prematuro	8	57	6	43	14
Ruptura prematura de membranas	4	40	6	60	10
Hipoxia neonatal	15	44	19	57	34

CUADRO # 8

CORRELACION ENTRE TIPO DE PARTO Y PRESENCIA DE SANGRADO

	EUTOCICO		CESAREA		VAGINAL DISTOCICO	
	Num	%	Num	%	Num	%
Pacientes con sangrado	18	27.3	13	36.1	6	66.7
Pacientes sin sangrado	48	72.7	23	63.9	3	33.3
TOTAL	66	100.0	36	100.0	9	100.0

CUADRO # 9

CORRELACION ENTRE EVENTOS HEMORRAGICOS Y EDAD GESTACIONAL

	PRETERMINO		TERMINO		POST.
EVENTOS HEMORRAGICOS	Num	%	Num	%	NUM
Céfalohematoma	3	16.7	5	16.7	1
Piel	2	11	8	16.7	
Hemorragia intra- craneana	9	50	9	30	
Sangrado de tubo digestivo	1	5.6	5	16.7	
Hemorragia Pulmonar	3	16.7	3	10	
TOTAL	18	100.0	30	100.0	

* Algunos pacientes mostraron 2 o más eventos hemorrágicos.

CUADRO # 10

CORRELACION ENTRE TIPO DE HEMORRAGIA Y EDAD GESTACIONAL

	PRETERMINO		TERMINO		POST.
Tipo de Hemorragia	Num	%	Num	%	Num
Céfalohematoma	3	7.7	5	7.6	1
Piel	2	5.1	8	11.3	
Hemorragia Intracranéana	9	23.0	9	12.6	
Sangrado de tubo digestivo	1	2.6	5	7.6	
Hemorragia Pulmonar	3	7.7	3	4.2	
TOTAL DE PACIENTES	39		71		1

CUADRO # 11

CORRELACION ENTRE RESULTADO DE PRUEBAS DE SELOSTASIS Y
PRESENCIA DE SANGRADO

Pacien- tes.	Resul- tados	Tp		TTP		Fibrinógeno		Tiempo de Sangrado	
		Num	%	Num	%	Num	%	Num	%
Con san- grado	NORMAL	22	60	11	30	17	68	17	51
	ANORMAL	15	40	26	70	8	32	17	50
Sin san- grado	NORMAL	52	70	43	58	46	92	58	83
	ANORMAL	22	30	31	42	4	8	12	17

CUADRO # 12

CORRELACION ENTRE DIAGNOSTICO DE INGRESO Y PRESENCIA DE SANGRADO

DIAGNOSTICO	SANGRADO		NO SANGRADO		TOTAL
	Num	%	Num	%	Num
Encefalopatía hipóxico-isquémica	17	54.8	14	45.2	31
Cardiopatía congénita.	6	37.5	10	62.5	16
Intoxicación medicamentosa.	3	21.4	11	78.6	14
Síndrome de Microangiopatías múltiples	3	60	2	40	5
Sepsis	13	39.4	20	60.6	33
Bronconeumonía	4	26.7	11	77.3	14
Gastroenteritis	1	8	11	92	12
Hiperbilirrubinemia	14	32	30	68	44
RN de término	21	29	50	71	71
RN pretérmino	15	38	24	62	39
RN Postérmino	1				1

CUADRO # 13

RESULTADOS DE PRUEBAS DE HEMOSTASIS. PACIENTES CON SANGRADO

TP (seg)	TTP (seg)	PIBRINOGENO mg/dl	TIEMPO DE SAN- GRADO. (min.)
15	38	-	4'30"
15	38.6	-	-
12.7	29	-	3'
22.7	150	88	8'
34	47	146	-
15	46.6	172	8'
36.8	150	96	10'
60	56	-	10'
15	46	-	7'
19	78.3	248	9'
15	45.5	-	6'
20	55	160	7'
29.8	150	39	11'
9.8	29.6	186	2'50"
12.3	54	265	5'
12.8	58.4	156	4'
12.7	46.2	97	5'
14	35	258	3'15"
15	91.3	154	7'
60	200	146	9'
17	55.7	-	9'
14.7	41.7	-	8'
14.5	37	-	3'
15.7	41.7	164	6'
15	39	-	5'10"
60	150	229	9'
14.7	49.7	234	6'
60	120	171	7'50"
13.2	39.9	305	3'30"
70	160	135	8'
12.3	45	167	4'30"
11.8	37	153	4'
70	160	156	9'
15	46	-	-
60	150	102	10'
11	36	272	4'
15	34.7	-	6'

CUADRO # 14RESULTADOS DE PRUEBAS DE HOMEOSTASIS. PACIENTES SIN SANGRADO

TP (seg)	TTP (seg)	Fibrinó geno mg/dl	Tiempo de S. (min)	TP seg	TTP seg	fibrinó geno mg/dl	Tiempo de S. Min.
12.2	30.5	-	-	18.2	118.2	145	7'
18.2	150	165	7'30"	16.8	68.9	150	6'
11.2	38.7	111	4'	11.9	39	198	-
12.3	45.6	-	4'	11.3	32.8	151	3'
12.3	36	163	-	29.8	48.3	186	8'
12	37.3	-	3'45"	27	46	184	7'
11	32.3	-	3'	43.7	29.2	183	7'
10.7	33.8	-	2'50"	19	42	225	5'
17	45	-	5'	28.7	88.8	320	5'
24	52	-	7'	29.8	48.3	186	7'
18	42	-	5'	13.3	36	181	4'
15	45	-	5'	10.8	35.1	632	4'
11.7	31.7	252	3'20"	12	32	215	3'50"
12	28	272	3'	11.7	32.6	175	5'
14	36	236	4'	11	32	250	3'15"
16	41.9	136	7'	15	52.7	182	6'
13.3	47	220	5'	13	38.7	166	5'
13.5	40.8	-	4'30"	12	45	182	6'
17.7	65.6	169	7'	14	35	-	5'
13	48.4	309	5'	14	36.5	215	4'
15	37	223	5'	11.9	45.6	184	5'
18	43.2	196	8'	53	200	152	-
25	57.9	148	8'	17	38	-	5'15"
15	36	296	5'	11.5	25.5	-	3'05"
11	32	-	3'	15	31	-	4'
13.8	34.6	156	4'	18	39	-	5'
15.8	53.4	-	6'	11.2	29.4	256	3'
11.8	29	306	3'	12.2	23.6	294	3'50"
12	30.5	256	4'	11.2	26.6	-	3'
13.2	27.6	282	4'	12.2	36.7	183	5'
13.7	31	187	4'	12.8	37	182	3'15"
16.8	71.8	-	7'	12.7	35	-	4'
10	55	196	3'40"	13	39	-	4'
10.4	27	226	3'	16	36	-	6'
10.8	39.3	245	3'	16	45	182	5'
13.2	42	182	4'	12	43.6	-	6'
13.8	34.8	254	4'30"	15	39	-	4'

CUADRO # 15

RESULTADO DE LAS PRUEBAS DE HEMOSTASIS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	TP		TTP		FIBRINOGENO		Tiempo de SANGRADO	
	PS	PSS	PS	PSS	PS	PSS	PS	PSS
Número	37	74	37	74	25	50	34	70
\bar{X}	25	15.6	72.6	48.8	171	218	6.5	4.76
D.E.	19.36	7.11	49.4	26.44	65.19	77.84	2.44	1.46
Mediana	15	13.25	.	38.35	160	191	6.5	4.65
X Mínima	9.8	10	29	23	39	136	2.5	2.5
X. Máxima	70	53	200	200	305	632	11	8
	t_1	p_1	t_2	p_2	t_3	p_3	t_4	p_4
	3.84	.0001	3.87	.0001	2.7	.0043	4.54	.0000

PS Pacientes con sangrado

PSS Pacientes sin sangrado

\bar{X} Promedio

FIGURA # 2

PACIENTES CON SANGRADO. TIEMPO DE PROTROMBINA

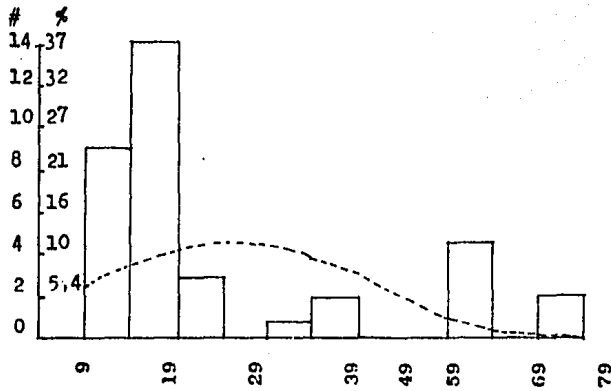


FIGURA # 3

PACIENTES SIN SANGRADO. TIEMPO DE PROTROMBINA

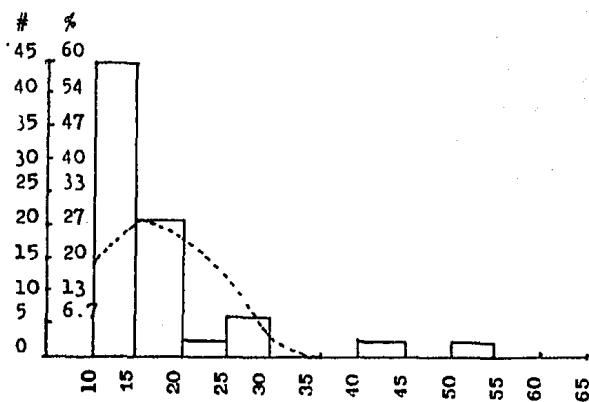


FIGURA # 4

PACIENTES CON SANGRADO. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

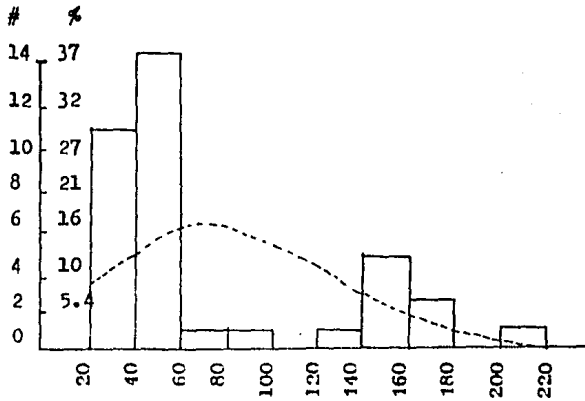


FIGURA # 5

PACIENTES SIN SANGRADO. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

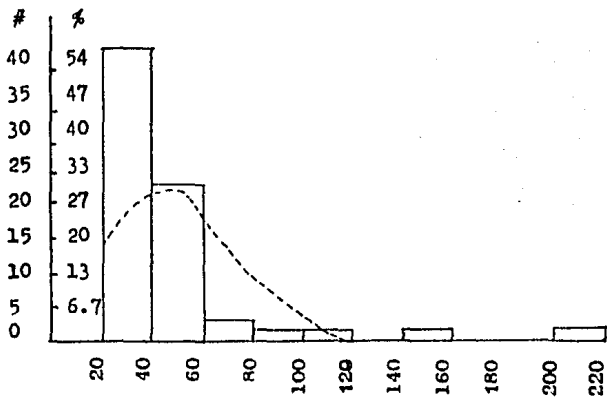


FIGURA # 6

PACIENTES CON SANGRADO. FIBRINOGENO

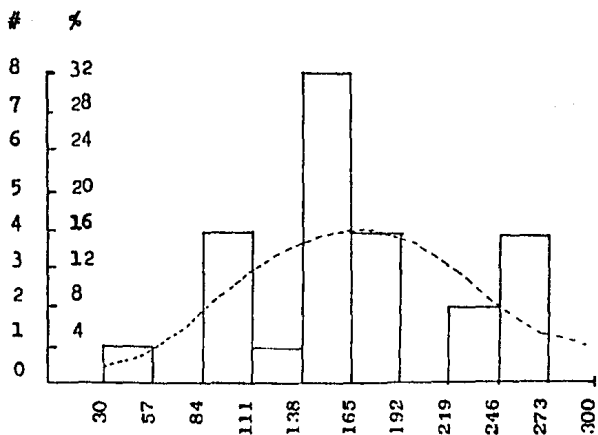


FIGURA # 7

PACIENTES SIN SANGRADO. FIBRINOGENO

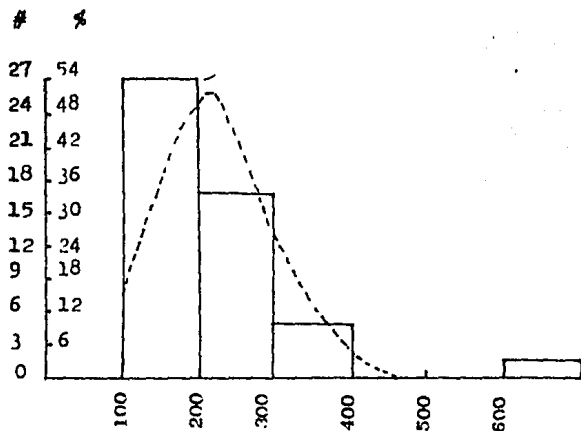


FIGURA # 8

PACIENTES CON SANGRADO. TIEMPO DE SANGRADO

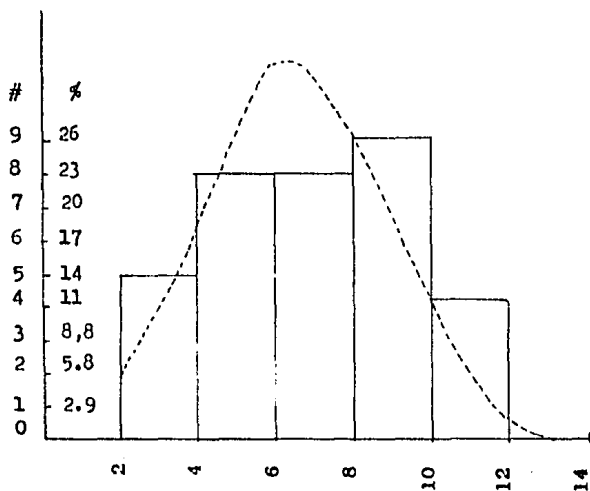
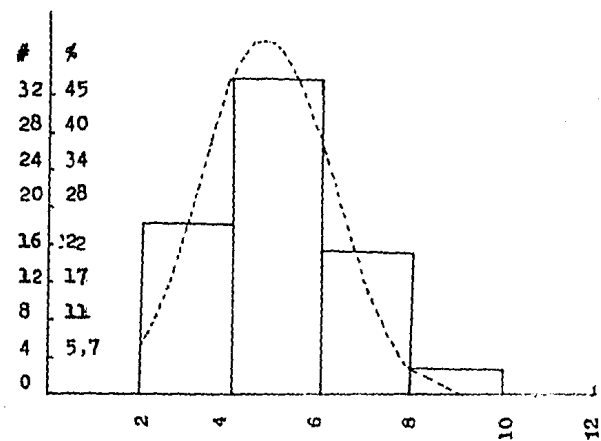


FIGURA # 9

PACIENTES SIN SANGRADO. TIEMPO DE SANGRADO



IV. DISCUSION

La presencia de complicaciones hemorrágicas en el periodo neonatal constituye un problema clínico frecuente y algunas de ellas son causa significativa de mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, tal es el caso de la Hemorragia intracraneana de la cual se ha informado una frecuencia que varía del 40-60% en niños menores de 34 - semanas; en la serie de pacientes que analizamos la frecuencia de esta entidad fue de sólo 23% en niños de pretérmino y 12.6% en los de término (29) (30).

La frecuencia de sangrado en el grupo total fue de 33.3% ya que presentaron sangrado 37 de 111 pacientes.

Se ha señalado que no existe influencia del sexo (31), pero en nuestra serie cuando se considera el grupo de sexo maculino por un lado y por otro el de sexo femenino, tenemos - que hay mayor incidencia en los pacientes de sexo masculino. (40% contra 24%) Consideramos que de alguna forma se relaciona este fenómeno con la mayor supervivencia de las niñas

También se observó mayor frecuencia de sangrado en pacientes pretérmino que en los de término como ya se ha reportado en la literatura (1) (2) (19).

La etapa de la vida de mayor riesgo de sangrado correspondió a las 2 primeras semanas de vida y de manera más evidente a la primera semana, lo cual es ya un hecho bastante bien establecido ya que la Enfermedad Hemorrágica del Recién Naci

do es un padecimiento de la primera semana, además se han reportado las mayores alteraciones de la hemostasia durante este periodo (1) (13)(2)(4) (5) (6) (13) en un estudio previo hemos encontrado que los niveles de protrombina son significativamente más prolongados en los primeros 15 días de vida. (32) En nuestro estudio el 100% de niños sangró en la primera y segunda semanas. (cuadro 3)

En este estudio se pudo observar que la distocia es un factor importante para incrementar el riesgo de sangrado, pues encontramos mayor incidencia en pacientes obtenidos por cesárea y parto vaginal distócico.

Entre los antecedentes obstétricos, la amenaza de aborto y parto prematuro, la ruptura prematura de membranas, el sangrado transvaginal, y principalmente la hipoxia neonatal se correlacionaron con la presencia de sangrado, sumándose a éstos la ingesta de medicamentos durante la gestación, y posteriormente en el periodo neonatal factores de riesgo como son la hipoxia e infección. (23) (1)

La utilización de drogas durante el embarazo fue un factor importante como antecedente para la presencia de sangrado, así tenemos que de los recién nacidos con dicho antecedente el 42% presentó sangrado. Al momento se cuenta con numerosos reportes sobre la influencia de las drogas usadas por madres gestantes, en las alteraciones de la hemostasis, fundamentalmente se ha asociado el uso de anticonvulsivantes, tizidas, salicilatos, sulfas, etc (7)(8)(9)(10)(11) En nuestro estudio en la mayoría de los casos no se pudo determinar el tipo de medicamento utilizado.

La relación que hubo entre el diagnóstico de ingreso y presencia de sangrado estuvo a favor de encefalopatía hipóxica isquémica y síndrome de microatelectasias múltiples (12)(1), en donde el factor hipoxia pudo haber sido el desencadenante de estas alteraciones. (cuadro 12)

Las pruebas de hemostasis tuvieron una mayor frecuencia de anormalidad y mayor severidad de la alteración en el grupo de niños que presentaron hemorragia comparado con el grupo de niños que evolucionó sin sangrado. Esta diferencia fue más notable en el caso de TP, TTP y tiempo de sangrado, mientras que la diferencia en los niveles de fibrinógeno fue claramente menos significativa. (ver cuadros 13, 14 y 15 y gráficas 2,3,4,5,6,7,8,9).

Y. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de manifestaciones hemorrágicas en los recién nacidos estudiados fue de 33.3%.
2. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes de sexo masculino.
3. Los pacientes de pretérmino tuvieron mayor incidencia de sangrado que los de término.
4. El antecedente de ingesta de medicamentos en la gestación, el parto distócico, la hipoxia neonatal constituyen factores que aumentan el riesgo de sangrado en el recién nacido.
5. La hemorragia intracraneana se presentó en 23% de pacientes pretérmino y en 12.6% de pacientes de término.
6. Los diagnósticos que con más frecuencia se asociaron a presencia de sangrado fueron: Encefalopatía hipóxico-isquémica, síndrome de microatelectasias múltiples y sepsis.
7. La etapa de la vida con mayor riesgo de sangrado son las dos primeras semanas de vida.
8. El TP, TTP, y tiempo de sangrado constituyen pruebas que se reportan anormales con mayor frecuencia en los pacientes con sangrado, que en los pacientes que no presentaron manifestaciones clínicas de hemorragia.

VI BIBLIOGRAFIA

1. Aballi AJ, Lamerens S; Coagulation changes in the neonatal period and early infancy. Pediatric Clinics of North América. Philadelphia: Saunders company 1962; 9: 785-816.
2. McDonald MM, Johnson ML, Rumack MC y col: Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. Pediatrics 1984; 74:26-31
3. Jiménez R, Navarrete M, Trejos R, Mora LA: Actividad anti-trombínica total en recién nacidos sanos. Bol Med Hosp Infant Méx 1982; 39: 405-408
4. Bleyer W, Halzani N, Shepard T: The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. J.Pediatr. 1971 179:838
5. Setzer MS, Webb IB, Wassenaar JW; Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. J Pediatr 1982; 100: 599-605.
6. Graham PS: Problemas de sangrado y coagulación en el recién nacido. Urgencias en Pediatría . México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1982: 92-95.
7. Traggis DG, Maunz DL, Barougy R: Splenic hemorrhage in a neonate of a mother on anticonvulsant therapy. J Pediatr. Surg 1984 Oct; 19: 598-599.
8. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS; Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. - Lancet 1971 Dec; 1:265-268.
9. Griffiths AD; Neonatal hemorrhage associated with maternal anticonvulsant therapy. Lancet 1981 Dec; 5:1296-1297.

10. Troug W, Feusner J, Seattle D: Association of hemorrhagic disease and the syndrome of persistent fetal circulation with the fetal hydantoin syndrome. The Journal of Pediatr 1980 Jan; 96 : 112-114
11. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE: Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. N Engl J. Med 1982; 307: 909-911
12. Chessells JM, Wigglesworth JS: Coagulation studies in preterm infants with respiratory distress and intracranial haemorrhage. Arch of Disease in Childhood 1972; 47 : 564-570
13. McDonald MM, Koops BL, Johnson ML: Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn. Pediatrics 1984 Jul; 74 : 32-36
14. Lonworth-Krafft, Morgan-Capner: Renal Medullary haemorrhage and echovirus infection (letter). Lancet 1980 Jan; 26 : 200
15. Uttley WS: Disorders of Haemostasis in the newborn. En Forfar JC, Arneil GC, : Textbook of Pediatrics. 2. Ed. - London Churchill-Livingstone 1981 : 174.
16. Bows LJ, Kostopoulos-Farri E, Papageorgiu AN: Perinatal Hemorrhage associated with Kassabach-Merritt syndrome. Clin Pediatr. (Philadelphia) 1981 Jun; 20:428-429.
17. Briones LR, Dorantes S: Coagulación intravascular diseminada. Bol Med Hosp Infant Méx 1976; 36: 245-265
18. Kidder RK, Logan LJ, Rapaport SI, Patch MJ: The plasma protamina paracoagulation test. Clinical and Laboratory

Evaluation. Am J Clin Pathol 1972; 58: 675-685.

19. Volpe JJ; Neonatal Intraventricular Hemorrhage. The New - Engl J of Med 1981; 9: 886-890
20. Khuri FJ, Alton DJ, Hardy BE, Cook GT, Churchill EM; Adrenal hemorrhage in neonates: report of 5 cases and review - of the literature. J Urol 1980 Nov; 124: 684-687
21. Adler SN, Klein RA, Pellecchia C, Lyon DT; Massive hepatic hemorrhage associated with cardiopulmonary resuscitation. - Arch Inter Med 1983; 143: 813-814
22. French CHE, Waldtein G; Subcapsular hemorrhage of the li- ver in the newborn. Pediatrics 1982; 69: 204-208
23. Corrazza MS, Davis RP, Merritt TA, Bejar R, Cvetnic W; - Prolonged bleeding time in preterm infants receiving indo- methacin for patent ductus arteriosus. J Pediatr 1984; 105 : 292-296.
24. Markestad T, Finne PH; Effect of tolazolina in pulmonary - hemorrhage in the newborn. Acta Pediatr Scand 1980; 69 : - 425-426.
25. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JWZ; Platelet dysfunction - and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the pre mature infant. J Pediatr 1982; 100 : 599-605.
26. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C; Clinical assesment - of gestational age in the newborn-infant. J Pediatr 1970; 1: 70
27. Jurado GB; Curvas de crecimiento intrauterino de niños Me xicanos. Bol Med Hosp Infant Méx 1970; 27: 163-193.
28. Bello GA; Hematología Básica. la ed. México: Ediciones Médi cas del Hospital Infantil de México, 1983: 169-175

29. Burstein F, Papile LA, Burstein R; Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature infants: A prospective study with. CT. AJR 1979;132: 631-635
30. Johnson ML, Rumack CM, Mannes BJ, et. al; Detection of neonatal intracranial hemorrhage in preterm infants. Lancet 1981; 1 414-416
31. López Banus V and Lamerens S; Estudio de la coagulación sanguínea en el recién nacido en nuestro medio hospitalario. Revista Cubana de Pediatría;20 : 381 1956.
32. Bello A, Vallanueva GD y cols; Pruebas de hemostasia en el periodo neonatal. Tiempo de protrombina en sangre capilar del neonato y hematocrito en las primeras 24 horas de vida. En prensa.