



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Unidad de Posgrado e Investigación

T E S I S

MORBIMORTALIDAD EN NEONATOS CON TROMBOCITOPENIA SEVERA, HOSPITALIZADOS EN LA UCIN DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DEL CMN LA RAZA DEL 1° DE ENERO DEL 2021 AL 1° DE JUNIO DEL 2022

EN OPCIÓN AL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN:

NEONATOLOGIA

INVESTIGADOR

M.C. DAFNE SALAZAR OROZCO

Asesores

Dra. Juana Pérez Durán

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA.....	19
ANEXOS.....	22
ANEXO 1	22

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 02 NORESTE D. F.
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS

**MORBIMORTALIDAD EN NEONATOS CON TROMBOCITOPENIA SEVERA, HOSPITALIZADOS EN LA UCIN DE LA
UMAE HOSPITAL GENERAL DEL CMN LA RAZA DEL 1° DE ENERO DEL 2021 AL 1° DE JUNIO DEL 2022**

PARA OBTENER EL TITULO EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. DAFNE SALAZAR OROZCO.

Médico residente de neonatología

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Centro Médico Nacional la Raza

Matrícula 98076281

e-mail: daf_so05@hotmail.com

Teléfono: 5551563272

ASESORES

DRA. JUANA PÉREZ DURÁN

Médico adscrito al servicio de neonatología UMAE La Raza

Matrícula: 99362802

Teléfono 5547767204

e-mail : ligmar04@gmail.com

Dirección del investigador

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Centro Médico Nacional la Raza

Teléfono 4448214881

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES.

E. Dirección de Educación e Investigación en salud.

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Centro Médico Nacional la Raza

Matrícula: 10864903.

Teléfono 57245900 ext 24428

Correo: teresa.ramosc@imss.gob.mx

RESUMEN

Los recién nacidos a término sanos tienen un recuento plaquetario $> 150,000/l$ plaquetas hasta en un 98% de ellos, mientras que los recién nacidos pre término, suelen tener menor número de plaquetas siendo los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento los que presentan la mayor incidencia de trombocitopenia. La trombocitopenia es una alteración frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, generalmente se presenta de manera auto limitada y leve a moderada. Se ha tratado de establecer nuevas guías de transfusión basadas no solo en el recuento de plaquetas sino en el análisis conjunto con el volumen medio plaquetario que daría una medida más fiable, en estos estudios se ha logrado disminuir en un 17% la cantidad de transfusiones sin incremento del riesgo de HIV, en neonatos críticamente enfermos no se ha podido establecer la recomendación de transfusión de plaquetas. **Objetivo:** Determinar la morbimortalidad de los neonatos con trombocitopenia severa hospitalizados en la UCIN de la UMAE CMN La Raza. **Material y Métodos:** se revisaron 120 expedientes de neonatos que ingresaron con trombocitopenia, en el periodo del 1º de enero del 2021 al 1º de junio 2022. Es un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. Análisis estadístico: se utilizó para la estadística descriptiva mediana como medida de tendencia central y rango intercuartilar (RIQ, p25-p/75) como medidas de dispersión, prueba de Chi cuadrada para variables continuas para considerar significancia estadística, se determinó el OR y el IC 95%, una $p \leq 0,05$ fue considerada significativa. **Resultados:** Las principales causas directas de trombocitopenia más frecuentes fueron sepsis tardía en 74 pacientes (61.6%) y circulación extracorpórea en 29 pacientes (24.29%). El grado de trombocitopenia más frecuentemente presentado fue moderada con 46.6% , 17.5% presentaron algún tipo de sangrado, siendo el sangrado de piel y mucosas el que se presentó de forma más común en 85.7%, se documentó un riesgo estadísticamente significativo para presentar sangrado con trombocitopenia severa (OR 5.6 [2.06-15.23] $p < 0.05$), se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de trombocitopenia y la mortalidad (OR 7.5 [$p < 0.05$]), de estos pacientes 38.7% cursaron con trombocitopenia severa observándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de trombocitopenia severa y mortalidad (OR 3.45 [1.45-8.22]). No se encontró asociación entre las transfusiones de concentrados plaquetarios y la mortalidad en pacientes con trombocitopenia severa (OR [0.05-16.39] $p = 0.9$).

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Las plaquetas son las células sanguíneas anucleadas, que participan en la hemostasia primaria, al formar el coágulo plaquetario en el sitio de lesión vascular.

Las plaquetas son producidas por los megacariocitos, células hematopoyéticas necesarias, para la producción normal de las plaquetas y su liberación a la sangre periférica. Los megacariocitos neonatales son más pequeños y con menos núcleos, por lo que la producción depende de la proliferación activa de estos, y de la actividad y sensibilidad a la trombopoyetina (TPO).

El promedio de vida de las plaquetas en sangre es de 7 a 10 días; en neonatos son más pequeñas con un VPM de 8 fl, el volumen plaquetario medio (VPM) el recuento sistematizado calculado del tamaño promedio de las plaquetas.

Se define trombocitopenia como la disminución del número de plaquetas por debajo de 150,000/ μl , no obstante, la incidencia de valores de plaquetas entre 100-150,000/ μl en neonatos es alta y se encuentra en recién nacidos por lo demás sanos, por lo que su importancia clínica no es clara. En un estudio multicéntrico, retrospectivo, donde se estudiaron a más de 47,000 pacientes RN entre 22-42 semanas de gestación se determinó el percentil < 5 para RN <32 semanas en 104,000 plaquetas / μl comparado con el de RN > 32 semanas de 123,000 plaquetas / (1,2,3,7)

Los recuentos de plaquetas menores a 100,000/ μl a cualquier edad gestacional deben considerarse siempre anormales.

EPIDEMIOLOGIA

Los recién nacidos a término (RNT) sanos tienen un recuento plaquetario > a 150,000/ μl plaquetas hasta en un 98% de ellos, mientras que los recién nacidos pre término (RNPT), suelen tener menor número, de plaquetas siendo los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (MBPEG), los que presentan la mayor incidencia de trombocitopenia hasta en un 75% de ellos (3,14).

La trombocitopenia es una alteración frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), generalmente se presenta de manera auto limitada y leve a moderada.

Se clasifica actualmente la trombocitopenia en 4 subtipos de acuerdo al número de plaquetas:

Leve 100,000-150,000/ μl , moderada 50,000-99,000/L. La trombocitopenia severa se define con un recuento de plaquetas inferior a 50,000/ μl y muy severa cuando el recuento de plaquetas es inferior a 20,000. (2)

La trombocitopenia es el trastorno hematológico más frecuente en neonatos, se reporta trombocitopenia en el 1-2% de todos los RN vivos y en el 30% de todos los RN hospitalizados en UCIN; por presentar condiciones tanto maternas como fetales que inducen trombocitopenia; de los neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales, se han reportado frecuencias entre el 2-20% de trombocitopenia severa, valores que incrementan el riesgo de hemorragias mayores, como la hemorragia interventricular (HIV), hemorragia pulmonar y gastrointestinal, así como de sangrados menores (sangrado a piel y mucosas), (2) la HIV conlleva alto riesgo de secuelas neurológicas, principalmente en prematuros extremos, la trombocitopenia generalmente tiene una duración promedio de 7-10 días.

Muchos estudios sobre los diferentes aspectos de la trombocitopenia han sido realizados, se han valorado los factores de riesgo asociado, morbilidad e impacto clínico, sin embargo, las fallas metodológicas en cuanto al inicio de la trombocitopenia, severidad de la misma, edad gestacional de los pacientes estudiados ha limitado la interpretación de resultados. (4,5,6)

DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia neonatal es de etiología multifactorial (Tabla 1), varias etiologías en distintos períodos de tiempo pueden contribuir al origen de trombocitopenia; sean antenatales o postnatales, se consideran cuatro mecanismos facilitadores de trombocitopenia:

1. Disminución de la producción de plaquetas (No inmune).
2. Aumento en su destrucción (Inmune).
3. Secuestro plaquetario.
4. La combinación de estos procesos.

Si bien las características y la gravedad de la trombocitopenia neonatal, varían de acuerdo con la etiología, las manifestaciones hemorrágicas, pueden ser consecuencia de la deficiencia plaquetaria debida a cualquier causa.

Tabla 1

ETIOLOGÍA	TROMBOCITOPENIA
PRODUCCIÓN DISMINUIDA	TP de origen genético Infiltración medular (leucemia congénita, neuroblastoma)
DESTRUCCIÓN AUMENTADA	Trombopenia neonatal inmune CID (sepsis) Trombosis, hemangiomas gigantes ECN
MIXTA	Infección connatal Asfixia neonatal Enfermedades maternas (HIE, DM materna)

TP trombocitopenia, CID coagulación intravascular diseminada, ECN, enterocolitis necrotizante, HIE hipertensión inducida por el embarazo, DM diabetes mellitus

El estudio de la trombocitopenia neonatal está basado en la realización de una biometría hemática completa con medición automatizada del número de plaquetas y del volumen plaquetario medio (VPM), porque es el parámetro que nos guía hacia el origen de la trombocitopenia, este se encuentra aumentado en la trombocitopenia por consumo o destrucción acelerada de las plaquetas, se requieren estudios de coagulación básica, para descartar causas combinadas, estudios serológicos (determinar trombocitopenia de origen aloinmune, isoimmune o autoimmune) y de ser posible la determinación sérica de trombopoyetina (TPO), la cual se encuentra incrementada en trombocitopenias por disminución de la producción. (3,19)

Roberts y colaboradores describieron una clasificación de la trombocitopenia basada en la edad neonatal de aparición de la misma:

1. En el periodo fetal
2. En las primeras 72 hs de vida o llamada trombocitopenia temprana.
3. Posterior al 3er día de vida o trombocitopenia tardía (11)

La trombocitopenia de presentación temprana generalmente es de buen pronóstico; exceptuando la trombocitopenia de tipo aloimmune, enfermedad mediada por anticuerpos maternos en el cual el HPA-1 es el aloantígeno responsable del 80% de los casos, generalmente cursa con trombocitopenia severa y el riesgo de HIV puede ser del 7-26%, que se presenta en las primeras 24-28h de vida. (8)

La trombocitopenia tardía engloba las causas genéticas y no inmunes de trombocitopenia.

Esta clasificación orienta al médico, sobre el riesgo de hemorragia, como se debe hacer el seguimiento y cuando se requieren terapias específicas.

Tabla 1. Trombocitopenia, temprana y tardía

CARACTERÍSTICA	TEMPRANA < 3 DÍAS	TARDÍA > 3 DÍAS
SEVERIDAD	Leve a moderada (50-100000 /mm ³ Raro < 50,000 /mm	Frecuente recuento <50000
HISTORIA NATURAL	Evolución lenta, durante varios días	Inicio y progresión rápida
PRINCIPALES CAUSAS	Hipertensión inducida por el embarazo, RCIU, diabetes materna, inf. Perinatal, asfixia	Infección, sepsis, ECN
TRATAMIENTO	Rara vez requiere tratamiento	Transfusiones
MECANISMO	Disminución en la producción	Incremento en el consumo, disminución de la producción

RCIU retraso en el crecimiento intrauterino, ECN enterocolitis necrotizante.

Los neonatos críticamente enfermos presentan trombocitopenia al segundo día de vida en un 15% a 75% de ellos, el 75% alcanza su nivel más crítico alrededor del cuarto día y el 86% se recupera alrededor del 10 día con valores por arriba de 150,000/L.

Los pacientes que no siguen este patrón normal de recuperación cursan con enfermedades graves y suelen cursar con trombocitopenia severa con valores por debajo de 50,000 /mm³ que requerirán un control estrecho del recuento plaquetario y tratamiento con transfusiones de plaquetas.

TRATAMIENTO

Todos los estudios relacionados con el manejo de trombocitopenia neonatal que se han hecho hasta el momento, han demostrado que las transfusiones de plaquetas, son la terapia de mayor aplicación sin importar el mecanismo o la causa de la misma, la transfusión en la UCIN se lleva a cabo entre el 2 al 9.4% de todos los pacientes

hospitalizados, sin embargo, su amplia utilización requiere de la realización de protocolos que permitan una práctica segura. (14)

No existe un consenso respecto de las indicaciones para transfusión de plaquetas profilácticas y los últimos estudios indican que la administración profiláctica no disminuye la incidencia de HIV, por lo que es tema de amplia discusión, existen diferencias aun en los criterios de transfusión en diferentes unidades de neonatología, porque es un procedimiento no exento de riesgos y puede incrementar el riesgo de muerte, con cada transfusión en comparación con pacientes no trasfundidos. (17)

Las guías actuales consideran transfusión profiláctica en todos los recién nacidos con plaquetas <20000, y considerar la transfusión en pacientes con plaquetas <30000; si son RN<7días o < 1kg de peso, con inestabilidad clínica, antecedente de sangrado, necesidad de cirugía o ex sanguíneo- transfusión, o coagulopatía y transfusión en pacientes con plaquetas <50,000 si presentan sangrado mayor. (15, 16, 18,19).

En diversos estudios la HIV ocurre en el 87% de los casos en los primeros 3 días posteriores a la evidencia de trombocitopenia y en algunos estudios no se ha encontrado beneficio alguno en términos de prevención de hemorragia al mantener plaquetas en rangos normales, cuando se comparan con un grupo control y si se ha observado incremento en la morbimortalidad de los pacientes, la explicación aparente es que existen múltiples fenómenos que pueden contribuir a la presentación de la hemorragia.(4,13,16;20)

Se ha tratado de establecer nuevas guías de transfusión basadas no solo en el recuento de plaquetas sino en el análisis conjunto con el volumen medio plaquetario (masa plaquetaria) que daría una medida más fiable, en estos estudios se ha logrado disminuir en un 17% la cantidad de transfusiones sin incremento del riesgo de HIV. Sin embargo, en neonatos críticamente enfermos no se puede establecer la recomendación aun de no transfusión de plaquetas dada la evidencia actual. (12, 20,21)

En el 2008 la FDA aprueba el uso de Romiplostim® y Eltrobopag® para el tratamiento de trombocitopenia crónica en adultos, en un futuro plantean la posibilidad de disminuir la cantidad de transfusiones de plaquetas en neonatos con trombocitopenia , sobre todo en aquellos neonatos con trombocitopenia asociada a insuficientes concentraciones de trombopoyetina, pero aún se desconocen los efectos secundarios en neonatos ya que se ha descrito la expresión de receptores neuronales de TPO que podría asociarse a apoptosis neuronal precoz. El uso de estos análogos podría ser una herramienta con beneficios significativos pero que requieren mayor estudio en pacientes pediátricos y neonatos. (22)

Por todo lo anterior, en neonatos críticamente enfermos aún no se puede establecer la recomendación de no transfusión de plaquetas dada la evidencia actual. (12, 20,21)

JUSTIFICACIÓN

La trombocitopenia severa neonatal ocupa del 2-14% de prevalencia en países desarrollados, siendo entre los neonatos con muy bajo peso al nacimiento y menor edad gestacional su mayor incidencia, también son los que presentan mayor morbimortalidad asociada a complicaciones hemorrágicas.

En la UCIN de la UMAE La Raza por ser un centro de tercer nivel , atiende a un número importante de neonatos derivados con patologías diversas los cuales tienen mayor riesgo de presentar trombocitopenia neonatal tardía, por presentar mayor causa perinatales que antenatales de trombocitopenia lo que incrementa la severidad de la misma y compromiso neurológico a largo plazo, la mayoría de los estudios previos en nuestro país se han enfocado exclusivamente en la trombocitopenia en general y no en la severa y han sido realizados en neonatos nacidos en la misma unidad de estudio sin ser referidos de otras unidades médicas.

El establecer el conjunto de características clínicas relacionadas a trombocitopenia severa en estos pacientes, el riesgo de hemorragia, así como la indicación de transfusión de plaquetas podría ayudar a establecer si estos neonatos presentan mayor riesgo de hemorragia mayor y se beneficiaran de una transfusión profiláctica de plaquetas que disminuye la frecuencia de sangrado o si por el contrario puede incrementar su morbimortalidad, dadas las complicaciones como infección, reacciones alérgicas severas y lesión pulmonar asociada a trasfusión.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la morbimortalidad de los neonatos con trombocitopenia severa hospitalizados en la UCIN de la UMAE CMN La Raza

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar cuáles son los factores etiológicos que con mayor frecuencia se diagnostican en los neonatos con trombocitopenia severa hospitalizados en la UCIN de la UMAE CMN La Raza
- Determinar la prevalencia de trombocitopenia severa en neonatos ingresados a la UCIN de la UMAE La Raza
- Identificar la frecuencia de sangrado mayor (HIV, HP, digestivo) en neonatos con trombocitopenia severa
- Establecer si existe un mayor riesgo de sangrado en pacientes con trombocitopenia severa
- Determinar la tasa de mortalidad en neonatos con trombocitopenia severa en la UCIN de la UMAE “La Raza
- Analizar la influencia de la transfusión de plaquetas en la mortalidad de los pacientes con trombocitopenia severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización del Comité Local de investigación y Ética en investigación en salud (CLIEIS) Se accedió a los expedientes de 120 pacientes que cursaron con trombocitopenia de enero del 2021 a Junio del 2022, la información se registró en nuestro instrumento de recolección (ANEXO 1). Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de trombocitopenia durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, se excluyeron aquellos pacientes con expedientes incompletos.

Se registraron las características generales de la población, se consignaron los días posteriores al nacimiento en los que se presentó el diagnóstico de trombocitopenia, la etiología de la misma, así como el manejo profiláctico o terapéutico de la trombocitopenia con transfusiones ,el número de transfusiones en caso positivo y si se presentó alguna complicación así como la morbimortalidad asociada a la trombocitopenia severa y la relación entre la transfusión de concentrados plaquetarios y la mortalidad. Para cada una de las variables de tipo numérico se utilizó estadística descriptiva mediana, proporciones o porcentajes y rango intercuartilar. El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 22. Se utilizó prueba de Chi ² para obtener la significancia estadística. Los resultados se reportaron en tablas.

RESULTADOS

Se revisaron 120 expedientes clínicos de pacientes que cursaron con algún grado de trombocitopenia y que estuvieran hospitalizados en la UCIN del Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza” en el periodo de enero del 2021 a mayo 2022. De los 120 expedientes clínicos, 69 (57.5%) pacientes correspondieron al sexo masculino, 50 (41.7%) al femenino. La mediana de edad gestacional que presentaron los pacientes fue de 37 SDG (35.5- 38), la mediana de peso fue de 2600 grs (2080-2992.5) , la mediana de la talla fue de 48 cm (44-50) , el tipo de nacimiento registrado fue cesárea en 94 (78.3%) casos y por parto en 26 (21.7%). Los principales diagnósticos de referencia fueron cardiopatía congénita con 49(40.8%), pacientes malformaciones del tubo digestivo con 21 (17.5%), enterocolitis necrosante en 9 (5.8%), sepsis en 4 (3.3%), prematuridad extrema (2.5%) casos, recién nacido muy prematuro 3 (2.5%), con 2 (1.7%) casos cada uno los siguientes: enfermedad hemolítica del recién nacido, malformaciones de la pared abdominal y malformaciones musculoesqueléticas Diversas patologías en 25 casos (20.83%).

En relación a las causas directas de trombocitopenia fueron las siguientes, sepsis tardía en el 74 (61.6%), circulación extracorpórea el 29 (24.29%), infección perinatal 11 (9.2%), inmune en 2 (1.7%) casos y otras causas en 2 (1.7%). (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los pacientes con trombocitopenia

VARIABLES	n= 120
SEXO n(%)	Fem 50 (41.7) Mas 69 (57.5)
EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	37 (35.5 – 38)
PESO (GRS) **	2600 (2080 – 2992.5)
TALLA (CM) **	48 (44-50)
VÍA DE NACIMIENTO * n(%)	Cesárea 94 (78.3) Parto 26 (21.7)
DIAGNOSTICO PRINCIPAL * n (%)	
Cardiopatía congénita	49 (40.8)
Malformaciones del tubo digestivo	21 (17.5)
ENC	9 (5.8)
Sepsis	4 (3.3)
Prematuro extremo	3 (2.5)
RN muy prematuro	3 (2.5)
Enfermedad hemolítica del RN	2 (1.7)
Malformaciones de pared abdominal	2 (1.7)
Malformaciones musculoesqueléticas	2 (1.7)
Otros	25 (20.83)

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA *	
n (%)	
Sepsis	74 (61.6)
CEC	29 (24.29)
Infección perinatal	11 (9.2)
Inmune	2 (1.7)
Otros	2 (1.7)

* Variables cualitativas representadas en frecuencia.

** Variables cuantitativas de libre distribución se presentan con mediana y rango intercuartilar.

Referente a los grados de trombocitopenia 56 (46.6%) pacientes fue moderada, en 33 pacientes (27.5%) leve y en 31 (25.8%) severa; de estos, en 21 (17.5%) pacientes hubo manifestación de algún tipo de sangrado, siendo el sangrado de piel y mucosas el más común en 18 (85.7%) pacientes, seguido de sangrado de tubo digestivo en 2 (9.5%) y el sangrado a nivel pulmonar en 1 (4.7%). Se transfundió a 56 (46.7%) pacientes. (Tabla 2.)

Tabla 2. Características de la trombocitopenia

GRADO DE TROMBOCITOPENIA	n (%)
Leve	33 (27.5)
Moderada	56 (46.6)
Severa	31 (25.8)
PRESENCIA DE SANGRADO	21 (17.5)
SITIO DE SANGRADO	
Piel y mucosas	18 (85.7)
Tubo digestivo	2 (9.5)
Pulmonar	1 (4.7)
Transfusiones	56 (46.7)

Variables se presentan en frecuencia y porcentaje

En los 12 (38.7%) pacientes con trombocitopenia severa se presentó sangrado y se determinó un OR 5.6, con IC 95% de [2.06-15.23] y $p < 0.05$).

Al analizar la mortalidad en pacientes con trombocitopenia se observó que 27 (50%) pacientes fallecieron en el transcurso de su estancia en la UCIN, encontrándose un OR de 7.5, IC 95% [$p < 0.05$], de estos pacientes 12 (38.7%) cursaron con trombocitopenia el OR fue de 3.45 con un IC 95% de [1.45-8.22]).

Se registró que de los pacientes con trombocitopenia severa que fallecieron durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, 14 (48.2%) la asociación entre trasfusión y mortalidad muestra un OR de 0.9 y un IC95% ([0.05-16.39] con una p de 0.9).

Tabla 3. Morbimortalidad asociada a trombocitopenia y transfusiones sanguíneas

	n (%)	OR	IC 95%	Valor de p
Mortalidad en pacientes con trombocitopenia	27 (50)	7.5	(2.9-19.48)	< 0.05
Mortalidad en pacientes con trombocitopenia severa	15 (48)	3.45	(1.45-8.22)	< 0.05
Riesgo de sangrado con plaquetopenia severa	12 (38.7)	5.6	(2.06-15.23)	<0.05
Riesgo de muerte asociado a transfusión en trombocitopenia severa	14 (48.2)	0.9	(0.05-16.39)	0.9

OR e Intervalo de confianza 95%

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona una visión general descriptiva sobre la trombocitopenia y su relación con la morbilidad en neonatos en una terapia neonatal de tercer nivel; comparativamente a los resultados obtenidos, en un estudio realizado por González y cols. 19,3% de los recién nacidos con trombocitopenia fueron del sexo masculino y 18,1% del sexo femenino, (23) en este estudio se encontró una mayor incidencia de trombocitopenia en el sexo masculino. Otro estudio realizado por Simon J y cols, se observó una mediana para edad gestacional de 27 SDG, y de peso de 822gramos, en contraste con nuestra investigación en donde la mediana fue de 37 SDG y de peso de 2600 gramos, una diferencia porque nuestra unidad de cuidados intensivos se encuentra en un hospital de tercer nivel en donde los pacientes son referidos de otras unidades, cuya patología principal son las malformaciones congénitas y otras diversas patologías características del periodo neonatal y no exclusivamente neonatos prematuros .

Abascal González y cols. observaron que la mayoría de los pacientes presentan trombocitopenia leve o moderada y en aproximadamente el 20% de los casos severa, similar a lo observado en nuestra población de estudio en donde la trombocitopenia severa fue la menos frecuente representando el 25.8%.

González H y cols. describen que la trombocitopenia precoz llega a ocupar hasta un 75% del total de las trombocitopenias en las UCIN y que la causa más influyente en este sentido son las insuficiencias placentarias, generadas básicamente por morbilidades maternas como hipertensión arterial (23) , otros estudios refieren que la trombocitopenia de inicio tardío a menudo es causada por sepsis bacteriana o enterocolitis necrosante (25), sin embargo, en este estudio la mayoría de los pacientes presentaron trombocitopenia en su mayoría no asociada a patología perinatal, más bien obedeciendo lo relacionado a malformaciones congénitas y su tratamiento

incluyendo la circulación extracorpórea , como se aprecia en la tabla 1, además de otras comorbilidades como sepsis, la frecuencia de prematuridad es muy baja en este estudio .

En un estudio publicado por Oren y cols. se evidenció trombocitopenia grave en el 20 % de los pacientes encontrando mayor frecuencia en los prematuros (el 18,2 %) que en los niños de término (el 0,8 %) (26,27) .En nuestro estudio uno de los diagnósticos de referencia de los pacientes que presentaron trombocitopenia fue la prematuridad, lo que coincide con lo descrito en la literatura, aunque no es el motivo más frecuente ; la sepsis adquiere mayor relevancia cuando se une a la prematuridad, ella por sí misma juega un papel determinante en el desarrollo de la trombocitopenia.(23)

Dentro de las causas de trombocitopenia se encontró a la circulación extracorpórea como una de las principales, esto por el importante número de pacientes con cardiopatías congénitas que ingresan a esta unidad de cuidados intensivos neonatales siendo el principal diagnóstico de referencia a esta unidad, el sangrado ocurre frecuentemente en pacientes que se someten a cirugía cardíaca, el sangrado inesperado después de la cirugía es común, el sangrado durante y después de las operaciones cardíacas y los efectos de la hemodilución durante la circulación extracorpórea, frecuentemente conllevan a la transfusiones, el seguimiento clínico de éstos ha permitido identificar una alta incidencia de complicaciones relacionadas a la transfusión.(28)

La trombocitopenia casi siempre está presente en paciente con enterocolitis necrosante, se observa en el 80-90% de pacientes con este diagnóstico (27), en este estudio el diagnóstico de enterocolitis necrosante fue el tercer motivo de referencia a esta unidad lo que puede correlacionarse con la presencia de trombocitopenia en estos pacientes.

En un estudio prospectivo sobre 807 neonatos internados, se encontró trombocitopenia grave en el 20 % de ellos. Se debe destacar que no hay relación directa entre la trombocitopenia grave y la aparición de hemorragias, Algunos estudios observacionales prospectivos mostraron que el sangrado estaba presente en solo el 9-10 % de los recién nacidos con trombocitopenia severa, en otras revisiones cuyo objetivo era dilucidar si la transfusión sanguínea profiláctica reduciría el riesgo de sangrado no se observó una relación estadísticamente significativa entre la transfusión y la presencia de sangrado.(26,27) lo que contrasta con nuestro estudio en donde la presencia de trombocitopenia severa tuvo una relación estadísticamente significativa con la presencia de sangrado.

Un estudio observacional prospectivo mostró que el 81 % de las transfusiones de plaquetas en recién nacidos se administran de manera profiláctica, de los recién nacidos en este estudio con recuentos de plaquetas inferiores a 60 109 /L, se informó que el 73 % tuvo hemorragias menores, pero solo el 9 % desarrolló hemorragia grave. (25) Otro estudio reportó que el 91% de los paciente no tuvieron hemorragia mayor y los sitios más frecuentes fueron hemorragia intraventricular y pulmonar, se registró hemorragia menor en el 39% y de estos la hematuria fue la más frecuente, seguida del sangrado de piel y mucosas, 18% no presentaron ni hemorragia mayor ni menor,

diferente a lo descrito en este estudio en donde solo el 17.5% de los pacientes presentaron hemorragia siendo la piel y mucosas los sitios principales de sangrado, la hematuria microscópica talvez se encontró subdiagnosticada ya que no se reporta en el expediente búsqueda intencionada.

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en recién nacidos con trombocitopenia severa , mostraron una mayor mortalidad o incidencia de sangrado severo en el grupo que recibió transfusión de plaquetas vs los que no, (29) sin embargo, otros estudios en adultos reportaron que la transfusión de plaquetas de forma profiláctica no se asocia con un mayor riesgo de muerte, no existe una correlación clara entre los valores límite de plaquetas y el riesgo de sangrado individual, otro estudio realizado por Baer VL y cols sugiere que las transfusiones de plaquetas pueden causar daño en los recién nacidos prematuros, por lo tanto, las pautas de transfusión de plaquetas restrictivas pueden ser preferibles en comparación con las pautas de transfusión liberales. (25,28), En este estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la transfusión de concentrados plaquetarios.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que las causas de trombocitopenia más frecuentes fueron sepsis tardía en 74 pacientes (61.6%) y circulación extracorpórea en 29 pacientes (24.29%).

El grado de trombocitopenia más frecuentemente presentado fue moderada con 46.6% , 17.5% presentaron algún tipo de sangrado, siendo el sangrado de piel y mucosas el más común en 85.7% .

Se determinó un riesgo estadísticamente significativo para presentar sangrado con trombocitopenia severa (OR 5.6 [2.06-15.23] $p < 0.05$), lo cual es también es clínicamente esperado, a mayor grado de trombocitopenia mayor probabilidad de sangrado.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de trombocitopenia y la mortalidad (OR 7.5 [$p < 0.05$]), lo cual también tiene significado clínico.

Se registró que de los pacientes con trombocitopenia severa que fallecieron durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, 48.2% fueron transfundidos con concentrados plaquetarios, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre las transfusiones de concentrados plaquetarios y la mortalidad en pacientes con trombocitopenia severa (OR [0.05-16.39] $p 0.9$),.

El presente estudio da una pauta al desarrollo de estudios prospectivos en otras poblaciones neonatales y la presencia de trombocitopenia y sus manifestaciones durante su estancia en una terapia intensiva, ya que la trombocitopenia puede presentarse más de una ocasión y por diferentes factores y afectar a pacientes con patologías diferentes asociadas a la prematurez.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Hoffman R: Hematología Basic principle and practice, 4 edition 2005; 2189-2196.
- 2-Avery GB,Fletcher MA. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido, 5a edición 2001; 1067-1070
- 3- Orozco-Rojas CA, Aguirre-Jaramillo OH: Trombocitopenia multifactorial en los recién nacidos hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Medicina & laboratorio. 2005; 11: 177-194.
- 4- McPherson RJ, Juul S: Patterns of thrombocytosis and thrombocytopenia in hospitalized neonates. Journal of perinatology. 2005; 25:166-72.
- 5- Stanworth S. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusion in sick neonates. ASH education book Hematology.2012; 512-516.
- 6- Kenton A, Hegemier S, O'brian E, Donough J,Brandt M et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. Journal of perinatology. 2005; 25:173-177.
- 7-Wiedmeire S, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patient in a multihospital healthcare system. J Perinatology. 2009; 29:130-136.
- 8-. Kjeldsen-Krash J, Tomte S, Goleblowski E, 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.
- 9- Subarna Ch, Roberts I. How I manage the neonatal thrombocytopenia. British Journal of haematology; 2012; 156(2): 155-162.
- 10-Holzhauer S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. Seminars in neonatal and fetal medicine. 2011; 16 (3): 305-310.
- 11- Roberts I, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. Curr opinion in pediatry. 2003; 15: 17-25.
- 12-Gerday E, Baer V, Lambert D, Paul D, Sola-Visner M, et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. Transfusion. 2009; 49(10):2034-2039
- 13-Stanworth SJ, Clarke P, Watts T; Platelets and Neonatal Transfusion Study Group. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. Pediatrics. 2009; 124(5):e826-e834.
- 14- Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. Indian J Pediatr. 2007; 74(3):269-274.

- 15- Dohner ML, Wiedmeier SE, Stoddard RA, et al. Very high users of platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion*. 2009; 49(5):869-872
- 16- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2007;27(12):790-796
- 17- Josephson CD, Su LL, Christensen RD, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 278-285.
- 18- Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med*. 2005;33(7):1565-1571.
- 19- Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Rodeck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000; 183: 1029–103
- 20- Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2011;11:16
- 21- Lieberman L, Bercowitz R, Solapur N et al: Platelet transfusion for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2014; 123 (8): 1146-1151
- 22- Bussel JB, Buchanan G, Nugent DJ, et al. A randomized double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118:28-36.
- 23- González H, et al. Clínica epidemiológica de recién nacidos con trombocitopenia, *Rev Ciencias Médicas*. 2017;2:23.
- 24- Simon J. Stanworth, et al. Estudio observacional prospectivo de resultados en Recién nacidos con trombocitopenia severa. *PEDIATRÍA* 2009; 124:5.
- 25- Ninkovic S, McQuilten Z, Gotmaker R, Newcomb AE, et al. La transfusión de plaquetas no se asocia con una mayor mortalidad o morbilidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. - *Arch Argent Pediatr* 2021;119:4.
26. Baer VL, et al. ¿acer transfusiones de plaquetas en la UCIN afecta adversamente la supervivencia? Análisis de 1600 neonatos con trombocitopénicos en un sistema de salud multihospitalario. *JPerinatol* 2007,27:12.
- 27- Donato H. Trombocitopenia neonatal revisión: Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes. Buenos Aires, Argentina. 2020.
- 28- Patel RM, Josephson C. Transfusiones de plaquetas neonatales y pediátricas: conceptos actuales y controversias. *Curr Opin Hematol*. 2019; 26(6):466-72.

29- Hernández M. et al. Clínica epidemiológica de recién nacidos con trombocitopenia, Rev Ciencias Médicas vol.21 no.3 Pinar del Río 2017.



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN (ANEXO 1)
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA GAUDENCIO GONZALEZ GARZA



**“MORBIMORTALIDAD EN NEONATOS CON TROMBOCITOPENIA SEVERA, HOSPITALIZADOS EN LA UCIN DE LA UMAE
HOSPITAL GENERAL DEL CMN LA RAZA DEL 1 DE ENERO DEL 2021 AL 1 DE JUNIO DEL 2022”**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: ---/---/--- FOLIO : ----- NSS: ----- FECHA DE INGRESO: ----- FECHA DE EGRESO -----
DIAGNÓSTICO DE INGRESO ----- MOTIVO DE EGRESO -----

SEXO	MASCULINO <input type="checkbox"/>	FEMENINO <input type="checkbox"/>	EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	SDG
TALLA AL NACIMIENTO	CM	PESO AL NACIMIENTO	grs	

RESOLUCIÓN DE EMBARAZO	PARTO <input type="checkbox"/>	CESÁREA <input type="checkbox"/>	NUM. DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO
-------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	---

GRADO DE TROMBOCITOPENIA	LEVE <input type="checkbox"/>	MODERADA <input type="checkbox"/>	SEVERA <input type="checkbox"/>
---------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------

DIAS DE VIDA AL INICIO DE LA TROMBOCITOPENIA	
---	--

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA	INFECCIÓN PERINATAL <input type="checkbox"/>	PRECLAMPSIA RCIU <input type="checkbox"/>	O <input type="checkbox"/>	ENC <input type="checkbox"/>	INFECCIÓN POR HONGOS <input type="checkbox"/>	INMUNE <input type="checkbox"/>	TROMBOSIS <input type="checkbox"/>
	CEC <input type="checkbox"/>	OTROS <input type="checkbox"/>		SEPSIS TARDIA <input type="checkbox"/>			

GENETICA <input type="checkbox"/>	CITOMEGALOVIRUS <input type="checkbox"/>	DESCONOCIDA O NO DIAGNOSTICADA <input type="checkbox"/>
-----------------------------------	--	---

TIPO DE HEMORRAGIA	HIV <input type="checkbox"/>	PULMONAR <input type="checkbox"/>	DIGESTIVO <input type="checkbox"/>	PIEL Y MUCOSAS <input type="checkbox"/>	OTROS <input type="checkbox"/>
---------------------------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---	--------------------------------

TRATAMIENTO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	TRANSFUSIONES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	FINADO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
			NUM					

*ENC: ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE RCIU: RESTRCCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO HIV: HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR SDG: SEMANAS DE GESTACIÓN CEC:CIRCULACION EXTRACORPOREA