



# Coagulación en el prematuro

Patricia Alvarez Cantwell  
Neonatología  
Hospital de Puerto Montt





# ¿Por qué pedimos pruebas de coagulación?

- Riesgo de HIV o sangramiento gastrointestinal- ¿administración profiláctica de plasma FC si encontramos alteración?
- Pero...
  - Es difícil conseguir muestra apropiada sin heparina
  - Muestra mal razada: relación sangre: citrato- insuficiente sangre
  - No hay valores de referencia para prematuros
  - No se sabe si el PFC sirve para prevenir hemorragias cuando los exámenes están alterados

# Indicaciones de plasma fresco congelado

- ▶ Indiscutibles
  - ▶ Sangramiento en presencia de CID o falla hepática
  - ▶ Reconstitución de sangre para exsanguíneo transfusión
  - ▶ Tratamiento de coagulopatías post hemorragia
- ▶ No tan indiscutibles
  - ▶ Profilaxis de hemorragia ante alteración de pruebas de coagulación
    - ▶ TP aumentado
    - ▶ TTPA aumentado
    - ▶ Fibrinógeno bajo

## COAGULATION STUDIES OF PRETERM NEONATES

**TABLE 4. Defining abnormal coagulation/PLT values of preterm neonates from blood drawn at birth**

Category	Fibrinogen < 5th %	PT > 95th %	aPTT > 95th %	PLTs < 5th %
<28 weeks	<71 mg/dL	>21 sec	>64 sec	<135 × 10 <sup>9</sup> /L
28-34 weeks	<87 mg/dL	>21 sec	>57 sec	<140 × 10 <sup>9</sup> /L
Recommendation when an abnormal test is found in a nonbleeding neonate	Observe	Observe	Observe	Observe
Category of evidence	2B	2B	2B	2A
Strength of recommendation	B	B	B	B
Recommendation when an abnormal test is found in a neonate with clinical bleeding	Cryoprecipitate 0.2 U/kg	FFP 15 mL/kg	FFP 15 mL/kg	PLT transfusion 15 mL/kg
Category of evidence	4	3	3	2A
Strength of recommendation	D	C	C	B

**Recommendation for a nonbleeding neonate.** Observation includes considering whether DIC or a specific coagulation factor abnormality is present.

**Recommendation for bleeding neonate.** Whether or not to order treatment might depend on the amount and site of bleeding and the underlying diagnosis.

**Category of evidence**

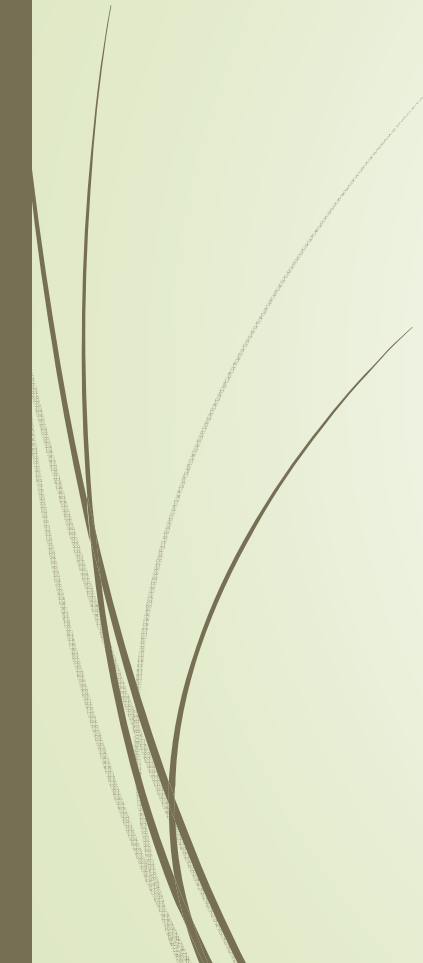
- 1A. Meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs).
- 1B. At least one RCT.
- 2A. At least one controlled study without randomization.
- 2B. At least one quasi-experimental study.
3. Descriptive studies, such as comparative, correlation, or case-control studies.
4. Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.

**Strength of recommendation**

- A. Category 1 evidence.
- B. Category 2 evidence or extrapolated recommendation from Category 1 evidence.
- C. Category 3 evidence or extrapolated recommendation from Category 1 or 2 evidence.
- D. Category 4 evidence or extrapolated recommendation from Category 2 or 3 evidence.



# Coagulación y edad gestacional

- Parámetros de hemostasia son significativamente menores en prematuros que en niños de término- el sistema de coagulación madura durante el embarazo
  - Factores dependientes de vitamina K: II, VII y X aumentan a medida que avanza la EG
  - Los factores V y VIII que no son dependientes de vit K son un poco más altos
  - El grupo de EG 23 a 30 semanas tiene parámetros más bajos que el grupo de 30 a 36 semanas
  - El balance se mantiene ya que hay disminución de factores inhibidores de la coagulación y menor capacidad fibrinolítica
- 

# Coagulación y edad gestacional

- Como resultado del balance que se mantiene entre elementos procoagulantes y anticoagulantes, en el que ambos están disminuidos:
  - Los valores de PT y TTPA están prolongados en el RNPT
- Variabilidad en reactantes e instrumentos entre laboratorios- cada laboratorio debiera tener sus rangos de referencia pediátricos...

**Table 2.** Day 1 standard coagulation tests (PT, APTT and fibrinogen) in extremely premature infants

	PT, s (n = 144)	APTT, s (n = 136)	Fibrinogen, g/l (n = 80)
Mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 5.3	75.2 $\pm$ 27.8	1.86 $\pm$ 1.1
Median (range)	20.2 (13.3–39)	67.4 (34.9–191.6)	1.4 (0.5–4.8)
Reference value advisor range (2.5th–97.5th centile)	14.4–36.7	40.5–158.5	0.7–4.8
90% CI lower limit	13.3–14.9	34.9–45.4	0.5–0.7
90% CI upper limit	31.4–39.0	130–191.6	4.2–4.8
'Abnormal values', according to existing ranges for more mature preterm infants	140 (97.2%)	124 (91.2%)	66 (82.5%)

# Coagulación y edad gestacional

**Table 3.** Coagulation status in each GA group on day 1

GA	PT, s	APTT, s	Fibrinogen, g/l
23–24 <sup>+6</sup>	n = 49	n = 45	n = 25
Mean ± SD	22.63±7.0	82.62±37.2	1.99±1.37
Median (range)	22.25 (13.9–39)	79.45 (34.9–191.6)	1.3 (0.5–4.8)
25–26 <sup>+6</sup>	n = 95	n = 91	n = 55
Mean ± SD	20.96±0.42	71.59±21.0	1.79±1.02
Median (range)	22.3 (13.3–31.4)	79.7 (40.2–131.3)	1.37 (0.7–4.8)

% Monocitos 10.9 % [ 2 - 8 ] \* Monocitos 927 x mm<sup>3</sup> [ ]

**MORFOLOGIA**

Características de Eritrocitos Normales

Características de Leucocitos Normales

Características de Plaquetas Normales

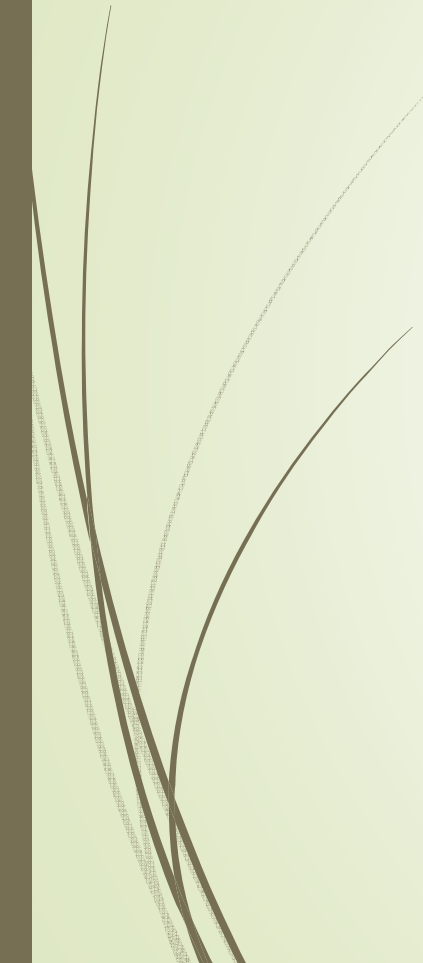
**PRUEBAS DE COAGULACION**

Tiempo de Protrombina	*	20.1	segundos	[ 10 - 12 ]	Óptico
Protrombina	*	41.0	%	[ 70 - 120 ]	
INR		1.83			
Tpo Tromboplastina Parcial Act		38.9	segundos	[ 20 - 40 ]	Óptico





# Coagulación y morbilidad materna

- El proceso de parto mismo parece alterar los parámetros de coagulación de manera que es preferible tomar muestras de sangre del RN
  - Alteraciones placentarias y corioamnionitis interfieren con los factores de coagulación II, VIII y X
- 

## ¿Y las plaquetas?

- ▶ Son similares en número a los valores adultos, pero son hiporeactivas- lo cual también va mejorando con la EG
- ▶ Se desconoce cuánto demoran las plaquetas en tener función normal después del parto prematuro

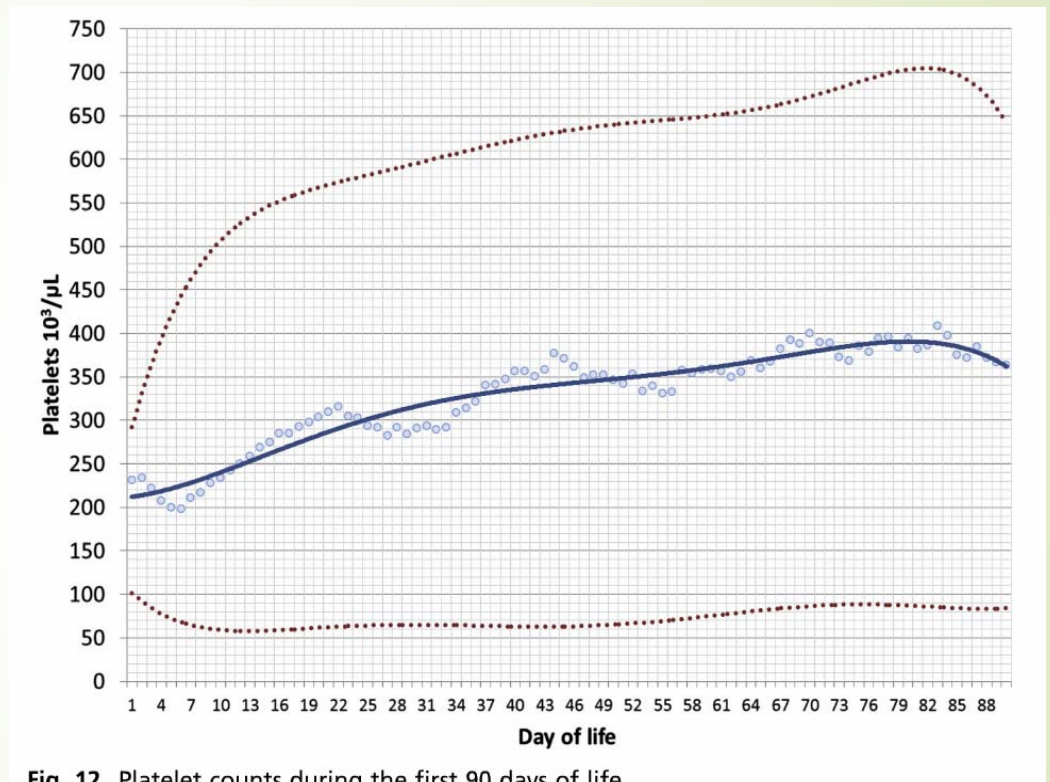



Fig. 12. Platelet counts during the first 90 days of life.

# El RN que sangra

- Manifestaciones
  - HIV
  - Cefalohematoma
  - Sangramiento después de punciones
  - Gastrointestinal
  - mucocutáneo





# Causas congénitas de sangramiento

- Hemofilia A y B
  - TTPA prolongado
  - Medición de actividad F VIII (que aumenta en el parto) y F IX que está al 50% en el RN
- Enfermedad de Von Willebrand
  - Tres tipos: el 1 es más frecuente
  - Medir factor de vW, medir la actividad del factor vW y su capacidad de unir plaquetas y la actividad del FVIII
- Deficiencia de otros factores
  - Muy raras 1:500 000





# Causas adquiridas de sangramiento

- Falla hepática
  - El hígado tiene que ver con la síntesis de casi todos los factores de coagulación y anticoagulación, además de producir trombopoyetina (excepto el FVIII y el vW)
  - Puede haber sangramiento o trombosis
  - TP alargado, TTPA alargado, baja del dímero D y disminución del fibrinógeno
  - Plaquetopenia
- El tratamiento es complejo ya que se requieren volúmenes altos y aumenta el riesgo de trombosis
  - FPC en volúmenes altos, rFVII, crioprecipitado, PCC (concentrado de complejos de protrombina)



# Causas adquiridas de sangramiento

- Deficiencia de vitamina K
  - Temprana: <24 horas
    - Causa: medicamentos maternos: anticonvulsivantes, drogas antituberculosas
  - Clásica: 1-7 días
    - Falta de vit K al nacimiento, hipoalimentación
  - Tardía: < 10 días
    - Hipoalimentación, enfermedad hepática, uso antibióticos de amplio espectro, falla pancreática
  - PT prolongado mucho más que el TTPA (el que puede estar normal)
  - Tratamiento: vit K parenteral y si hay HIV: concentrado complejos de protrombina



# Causas adquiridas de sangramiento

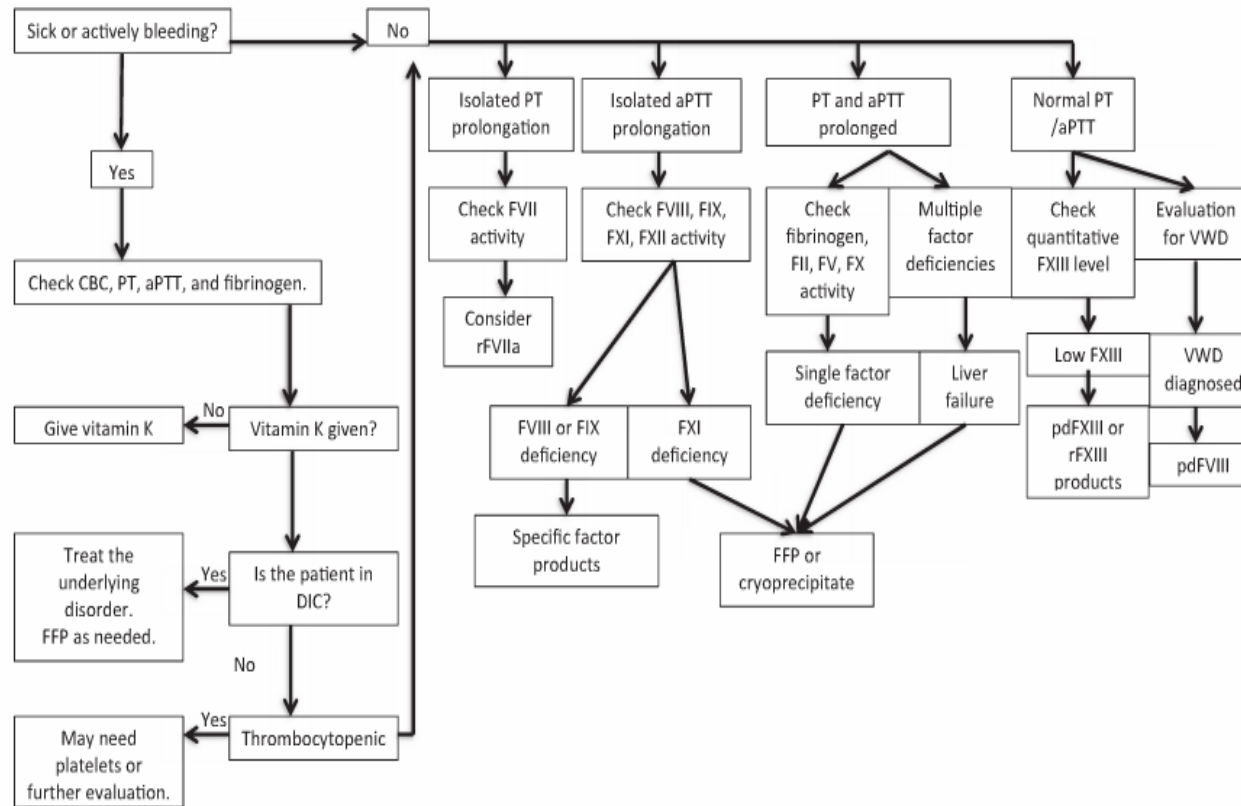
- Coagulación IV diseminada
  - Consumo de procoagulantes, anticoagulantes, proteínas fibrinolíticas y plaquetas.
  - Complicaciones hemorrágicas y trombosis que pueden ocurrir simultáneamente
  - Causa subyacente: en neonatología es sepsis
  - Fisiopatología: evento gatillante libera citokinas proinflamatorias y TNF que activa el sistema coagulación y aumenta la síntesis de fibrina en la microvasculatura- consumo de proteínas procoagulantes y plaquetas
  - PT y TTPA prolongados, trombocitopenia, dímero D elevado, hipofibrinogenemia, alteraciones de GB
  - Tratamiento:
    - manejo de la causa desencadenante
    - Plasma fresco congelado y crioprecipitado aunque estudios no avalan su efecto





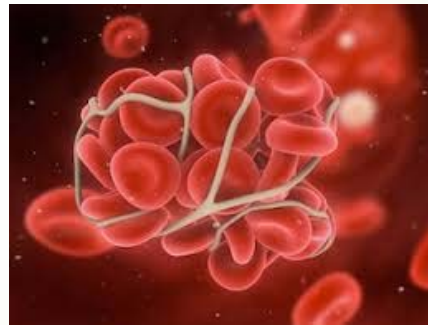
# Causas adquiridas de sangramiento

- Hipotermia terapéutica
  - Cambios en la función de factores de coagulación
  - Trombocitopenia
  - No hay evidencia de que haya más riesgo de hemorragia, pero se debe vigilar y buscar signos clínicos de sangramiento
- Soporte circulatorio extracorpóreo
  - Alto riesgo de sangramiento
  - Monitoreo y tratamiento agresivo con PFC, plaquetas y CPP



**Fig. 2.** Algorithm for the approach to a bleeding neonate. aPTT, activated partial thromboplastin time; CBC, complete blood count; DIC, disseminated intravascular coagulation; FFP, fresh frozen plasma; FII, factor II; FV, factor V; FVII, factor VII; FVIII, factor VIII; FIX, factor IX; FXI, factor XI; FXII, factor XII; FXIII, factor XIII; pdFVIII, plasma-derived factor VIII; pdFXIII, plasma-derived factor XIII; PT, prothrombin time; rVIIa, activated recombinant factor VII; rXIII, recombinant factor XIII; VWD, von Willebrand disease.

Muchas gracias





# Referencias



- Elaine N. Laboratory Coagulation Parameters in Extremely Premature Infants Born Earlier than 27 Gestational Weeks upon Admission to a Neonatal Intensive Care Unit .*Neonatology*. 104:222–227. doi:10.1159/000353366 .
- Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Henry E. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME) *Transfusion* Vol 54 March 2014. doi:10.1111/trf.12322.
- Motta M, Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. *Clinics in Perinatology*. 2015.
- Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F475–8. doi:10.1136/adc.2004.050096.
- Henry E, Christensen R. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clinics in Perinatology*. 2015;42. doi:10.1016/j.clp.2015.04.005.
- Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(S1):66–77. doi:10.1111/ijlh.12531.
- Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. Developmental hemostasis: Primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Seminars Fetal Neonatal Medicine*. 2011;16(6):301–304. doi:10.1016/j.siny.2011.07.001.
- Jaffray J, Young G, Ko R. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(1):44–49. doi:10.1016/j.siny.2015.12.002.