

CASO CLINICO

Dra.: Marcela Andra Muñoz Millán

Historia

- J.E.G.T.
- Ancud
- Sexo: masculino
- RNT 38 semanas PEG
- PN 2360 gramos
- APGAR: 9-10

Ingresa a Hospital de Castro por cuadro de fiebre de 24 hrs de evolución, asociado a irritabilidad

Hemograma: Leucocitos 13900 segmentados 61% 25% linfocitos , Hcto de 32.9 % Hb de 12.4 g/dL VCM de 103,5 plaquetas de 295.000

PCR 2.3 mg/dL

- Examen físico : sin focalidad.
- Sedimento de orina normal.
- PL: líquido cefalorraquídeo hemorrágico.
- Se inicia antibiótico: ampicilina-cefotaxima.
- PL a las 48 hrs : nuevamente hemorrágico.
- Cultivos negativos: urocultivo negativo.
- LCR : xantocrómico, ligeramente turbio, eritrocitos: $0,3 \times 10^6$ /uL, leucocitos $0,870 \times 10^3$ cel/uL , PMN 1% , GR crenados.
- **PT 99% , TTPK 29 segundos**

- Ecografía cerebral:

hemorragia ventricular izquierda grado II-III

- TAC cerebral: Sistema ventricular dilatación pasiva de atrio, cuerno occipital y temporal izquierdo asociado a hemoventrículo lateral izquierdo, sin lesiones en la sustancia blanca.

- **¿ Cómo continuamos el estudio ?**
- **¿ Puede tener una coagulopatía?**

Hemostasis in the Very Young

Gili Kenet, MD^{1,2} Assaf Arie Barg, MD^{1,2} Ulrike Nowak-Göttl, MD, PhD³

¹ National Hemophilia Center, Institute of Thrombosis and Hemostasis and the Amalia Biron Research Institute, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

² Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

³ Thrombosis and Hemostasis Treatment Center, Institute of Clinical Chemistry, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel and Lübeck, Germany

Address for correspondence Gili Kenet, MD, Thrombosis Unit, National Hemophilia Center, Amalia Biron Research Institute, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
(e-mail: Gili.kenet@sheba.health.gov.il).

Semin Thromb Hemost

Introducción

- Los neonatos y niños evolucionan con la edad.
- “Desarrollo de la hemostasia”.
- Importancia :
 - rangos de referencia para neonatos , lactantes, y niños.
 - Diagnóstico de enfermedades }
 - Monitoreo para terapia procoagulante y anticoagulante.

- Concentración de factores en prematuros es menor que en RN de término.
- Cohorte de donantes de sangre (1011) y en un grupo de mujeres embarazadas (193) mujeres embarazadas sanas: niveles de factores plasmáticos aumentaban con la edad con incremento significativo entre 35 a 50 años.
- Rangos de referencia por edad: evitar clasificar de sano, o promover diagnóstico de coagulopatía o trombosis.

Desarrollo de hemostasia

- Hemostasia es proceso dinámico que comienza en el útero
- Concentración de factores plasmáticos de coagulación incrementa con el tiempo.
- Se inicia a las 10 semanas de gestación
- Factores de coagulación vitamina K dependiente : son 50% de los adultos en los neonatos
- La generación de trombina también está reducida.
- Plaquetas hiporeactivas : disminución de la densidad de receptores plaquetarios, deficiencia de síntesis de tromboxano, y alteración de señales de transducción.

Igual en RN	Disminuido en RN	Aumentado en RN
Recuento plaquetario	Función plaquetaria	Nivel plasmático de factor Von Willebrand: grandes multímeros.
Factor V	Niveles plasmáticos K dependientes: II,VII,IX,X	
Factor VIII	Función fibrinógeno	
	Niveles plasmáticos de anticoagulantes naturales: antitrombina, Proteína C, y proteína S	

Desarrollo de hemostasia

- Tiempo de sangría es menor RN sano que en adultos: alto hematocrito, células rojas nucleadas, concentración incrementado y función incrementado de factor Von Willebrand.
- Baja estabilidad del coágulo: factores de coagulación.
- La actividad del Factor VWF y bajos niveles de inhibidores de coagulación.
- RN prematuros, o enfermos son extremadamente vulnerables a complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

Clínica hemorragia

- Cefalohematoma.
- Hemorragia intracraneana.
- Sangramiento relacionado a injuria.
- Sangramiento de la piel: petequias, púrpura, equimosis.
- Sangramiento del cordón (alteración defectuosa de producción de fibrinógeno, y deficiencia factor XIII).
- Sangramiento de otros es generalmente causa iatrogénica.
- Hemoptisis, hematemesis, sangramiento gastrointestinal, o hematuria son infrecuente presentación de coagulopatía en periodo perinatal o neonatal.

- Escasa cantidad de lactantes con severa deficiencias de factores de coagulación se puede presentar como hemorragia de SNC o hemorragia intraventricular.
- Enfrentamiento inicial:
 - ✓ Test de laboratorio : rango de referencia por edad.
 - ✓ Historia personal , familiar, obstétrica en búsqueda de historia de hemorragia.
 - ✓ Hemograma, PT, PTT .
 - ✓ PT prolongado: baja concentración de VII, X,V,II.
 - ✓ PTT prolongado: bajo factor XII, factor XI, Factor IX, Factor VIII.

- Niveles de fibrinógeno puede estar aumentado, sin embargo el tiempo de trombina prolongado a causa de fibrinógeno “fetal”.
- Factor XIII, actividad de la alfa 2 antiplasmina deben ser medidas en neonatos o lactantes con hemorragia cuando PT, PTT normal y sin compromiso plaquetario.
- Función plaquetaria debiera ser estudiado si se sospecha alteración hemostasia primaria.

Hemorragia intraventricular

- Complicación hemorragia neonatal compleja y multifactorial.
-
- Alto riesgo de mortalidad y morbilidad.
- Neonatos con coagulopatías severas, deficiencia severa de factores de coagulación y trastorno de función plaquetaria, trombocitopenia congénita severa o trombocitopenia aloinmune se puede presentar con hemorragia intraventricular o hemorragia intracerebral en parto no traumático ni instrumentalizado.

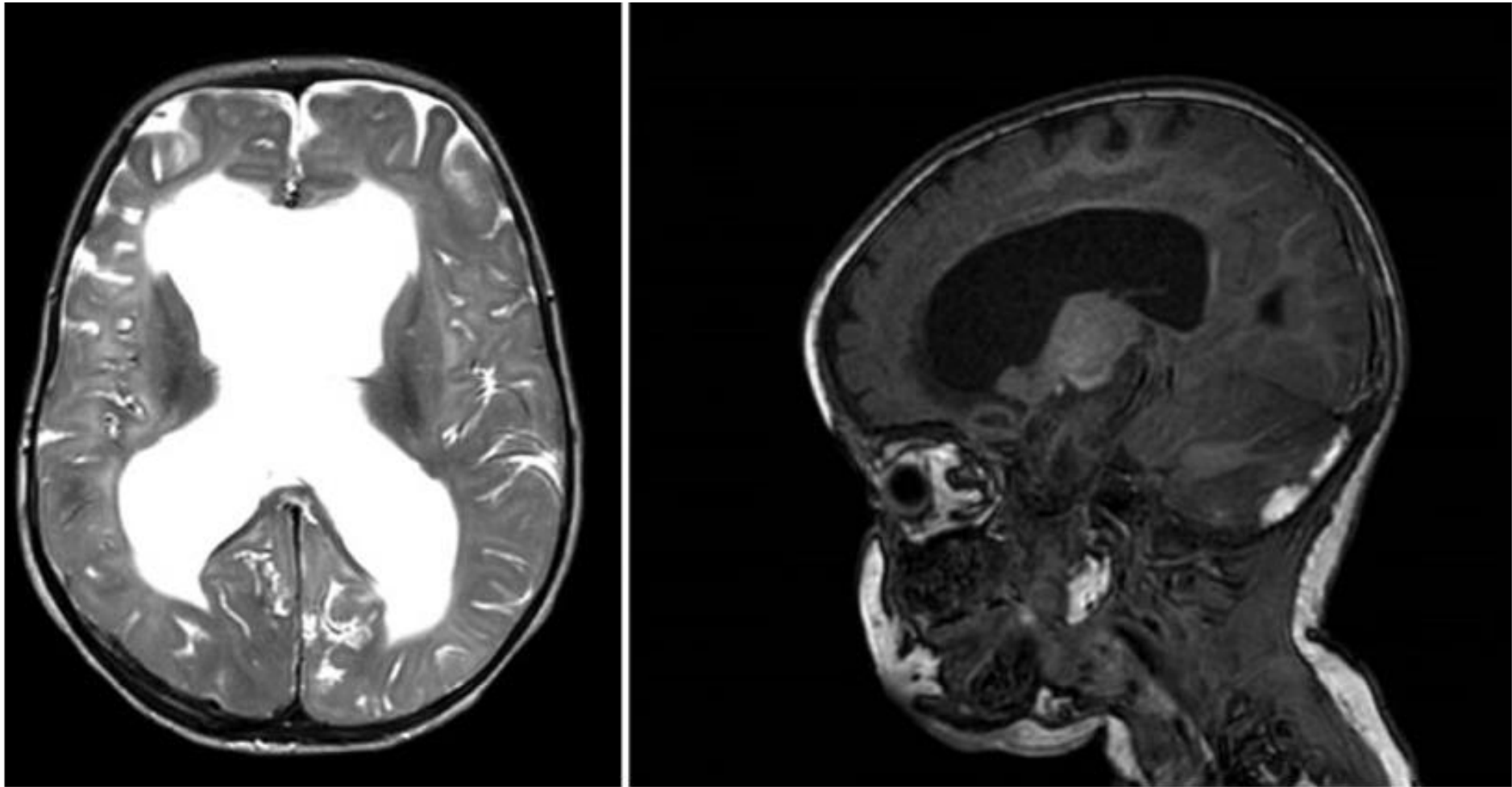


Fig. 1 Axial (left) and sagittal (right) magnetic resonance imaging views of a 3-month-old with severe factor VII deficiency and hydrocephalus secondary to intracranial hemorrhage.

Hemorragia intraventricular

- Prematurez y bajo peso al nacer son los factores de riesgo más importante para hemorragia intraventricular.
- Tienen una menor formación de trombina y alteración en la formación del coágulo
- Matriz subependimaria rica en vaso inmaduros, con bajo soporte conectivo susceptible a las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral en presencia de problema respiratorio.
- Estos cambios de presión se transmiten a la frágil matrix y plexos coroideos.
- Obstrucción de drenaje venoso por coágulo
- Se desconoce la utilidad de profilaxis con agentes prohemostáticos.

Hemorragia pulmonar

- Se desarrolla en un 3 a 5% de infantes pretérminos con distress respiratorio y asociado con alta tasa de mortalidad.
- El surfactante in vitro altera la coagulación.
- Se desconoce el rol potencial del surfactante en la patogénesis de hemorragia pulmonar.

Trombosis

- Los más frecuentes :
 - ✓ Trombosis de vena renal (hematuria y trombocitopenia)
 - ✓ Oclusión de la vena cava
 - ✓ Accidente cerebrovascular tromboembólico de origen venoso
- Otros
 - ✓ Trombosis venosa cerebral
 - ✓ Trombosis de vena porta o mesentérica
- Púrpura fulminans: ausencia de proteína C o S , o presencia de mutación homocigota de factor V de Leiden.

Trombosis

- Está aumentando debido a un incremento de los tratamientos médicos avanzado en el paciente hospitalizado.
- Guías de niños y neonatos son extrapolados del adulto.
- Trombofilia ha sido descrita como factor de riesgo en población pediátrica.
- Seguimiento de tromboembolismo venoso mostró una tasa de recurrencia de 3% en neonatos y 21 % en casos idiopáticos.
- Neonatos muy enfermos y prematuros tienen mayor riesgo de complicación tromboembólicas.

Trombosis

- Accidentes cerebrovasculares se reconocen mejor por avance de imágenes.
- La oclusión vascular se divide: arterial isquémico, trombosis de seno venoso cerebral.
- En ACV arterial isquémico ocurre por oclusión arterial secundario a tromboembolismo, infarto cerebral secundario.
- En trombosis de seno venoso la alteración cerebral ocurre por oclusión de venas cerebrales o senos venosos duros.
- En esto último se produce congestión venosa e hipertensión venosa intracraneal.

- AVC arterial perinatal puede provocar daño cerebral perinatal, parálisis cerebral, alteraciones permanentes.
- AVC arterial perinatal puede ser por trombosis arterial o venosa o embólica
- Factores de riesgo puede ser fetales o neonatales como materna o placentaria.
- El rol de la trombofilia genética es controversial

- No hay evidencia que las proteínas fibrinolíticas otorguen una adecuada protección en neonato y lactantes.
- Proteína C y S muy bajo, favorece trombosis.
- Antitrombina , cofactor II de la heparina y proteína C, son reducidos en un 50% en relación al adulto.
- La alfa 2 magroglobulina es alta , en dos veces los valores del adulto.

Tratamiento

- Control de hemostasia en la hemorragia en neonato se basa en terapia de reemplazo de factores de coagulación.
- PFC utilizado para deficiencia como también para incremento de inhibidores de la coagulación.
- AVC isquémico arteriales en un estudio de 248 niños sólo el 21 % se trató con heparina de bajo peso.
- La recomendación en ausencia de fuente cardioembólica medida de soporte debido a baja recurrencia.
- En trombosis renal, seguimiento radiológico en ausencia de compromiso renal o extensión a vena cava inferior.

Anticoagulante	Ruta	Dosis	Monitoreo
Heparina	EV	< 1 año 28 u/kg/hora > 1 año 20 ug /kg/hora	TTPA o antiactor Xa
Enoxaparina	Subcutánea	RN y < 2 meses 1.5 mg/kg dosis cada 12 horas > 2 meses 1 mg/kg/dosis cada 12 hrs	Anti factor Xa
Bivalirudina	EV	0,125 mg/kg/hora en infusión continua	PTT
Argatroban	EV	0,1 ug/kg/min infusión continua	PTT
Fondaparinux	Subcutánea	0,1 mg/k una vez al día	Anti factor Xa

Conclusiones

- Hemostasis es proceso dinámico que comienza en el útero.
- Desarrollo de la hemostasia.
- Neonatos, especialmente prematuro o enfermo son susceptibles a complicaciones tromboticas y hemorrágicas con alto riesgo de mortalidad y morbilidad.
- Control de hemostasia en RN es en base a terapia de reemplazo.
- Algunos episodios durante el periodo neonatal no requieren tratamiento antitrombótico.

Volviendo a nuestro caso

- Debiera estudiarse :
 - ✓ Historia familiar , obstétrica perinatal.
 - ✓ Repetir PT, PTT, tiempo de lisis del coágulo.
 - ✓ Niveles de factor VIII, IX, factor XIII y alfa 2 antiplasmina.
 - ✓ Función plaquetaria.