

XVI CONGRESO CHILENO DE HEMATOLOGIA



Controversias en el manejo del RN Hijo de madre portadora

Dr. Felipe Espinoza Chacur.

Introducción

- ▶ La mayoría de los problemas hemorrágicos observados durante el período neonatal se deben a trastornos hemostáticos adquiridos.
- ▶ Sin embargo, los trastornos heredados de la coagulación, en particular las hemofilias, pueden también estar presentes.
- ▶ Considerando que los trastornos adquiridos en la mayoría de los casos ocurren en el contexto de una enfermedad subyacente o en RN prematuros, los trastornos heredados pueden presentar sangrado anormal en RN aparentemente sanos.

- ▶ En presencia de una historia familiar (+) de hemofilia el diagnóstico suele ser sencillo, pero esto será en una proporción poco significativa de los casos.
- ▶ Por tanto un alto índice de sospecha clínica es necesario con el fin de facilitar una adecuada investigación y el tratamiento en este grupo de edad.

Autor	Año	Número	Diagnóstico (%)	Sangramiento (%)
Baehner and Strauss(1)	1952-1966	192	<10	5
Ljung et al.(2)	1960-1987	140	56	20
Conway and Hilgartner(3)	1974-1989	56	68	33
Chambost et al.(4)	1980-1994	599	58	15*

* Casos de novo.

(1)Baehner RL, Strauss H. Hemophilia in the first year of life. N Engl J Med 1966;275:524-8.

(2)Ljung R, Lindgren AC, Patrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is recommended for hemophilia carrier gravidae. Acta Paediatr 1994;83:609-11.

(3)Conway JH, Hilgartner MW. Initial presentation of paediatric hemophiliacs. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:589-94.

(4)Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of a French cohort study. J Paediatr 2002;141:548-52.

Patrón de sangrado

- ▶ En los recién nacidos con hemofilia es muy diferente el sangrado a lo que normalmente se ve en niños mayores (músculos y articulaciones).
- ▶ Muchos hemorragias neonatales son iatrogénicas provocadas durante el parto o tras la venopunción o a la administración intramuscular de vitamina K.



Kulkarni y Lusher(*)

Revisión retrospectiva de un total de 66 publicaciones y evaluaron los episodios de sangrado en 349 RN.

<u>Tipo de Hemorragia</u>	%
Por punción	16
Articulares	1
Post Circuncisión	30
Umbilical	Poco frecuente
Gastrointestinales y otros órganos	< 5
HC	41(27)

Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of neonates with haemophilia. Br J Haematol 2001;112:264–74.

HIC



- ▶ En la revisión de Kulkarni, la HIC es más común que la HEC y la hemorragia subdural es el sitio más frecuentemente observado. (1)
- ▶ La edad media al diagnóstico fue de 4,5 días.
- ▶ Aunque la mayoría de los casos de HIC y HEC se observan en recién nacidos con hemofilia severa, también puede verse en hemofilias moderadas y leves.

(1)Kulkarni R, Lusher J. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21:289–95.

Presentación clínica

- ▶ Las HC pueden ser sutiles y no específicas.
- ▶ HIC pueden presentarse con convulsiones y signos neurológicos focales o simplemente con letargo, rechazo alimentario o vómitos.
- ▶ HEC incluye tanto sangrado sub-galeal y formación de cefalohematoma.
- ▶ La importancia de este tipo de sangrado no debe subestimarse, ya que puede ser potencialmente mortal debido a masiva pérdida de sangre y conlleva un riesgo significativo de mortalidad, incluso en neonatos aparentemente normales.(1)

(1)Plauche WC. Subgaleal hematoma. A complication of instrumental delivery. J AmMed Assoc 1980;244:1597–8.

Secuelas

- ▶ Habitualmente estos eventos no están adecuadamente registrados en la literatura pero es evidente que una proporción significativa desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo.
- ▶ Kulkarni, en su revisión registró sólo 28 casos y dio lugar a una mortalidad global de HC de 7% con una morbilidad a largo plazo de 38% de los casos.

- ▶ Un seguimiento de 30 casos de HIC de niños con hemofilia, que incluían 11 RN, se encontró en 59% retraso psicomotor y parálisis cerebral.
- ▶ Los RN muestran un desarrollo neurológico más pobre que los niños mayores.(1)
- ▶ También se ha informado de que algunos de estos casos van a desarrollar episodios recurrentes de HIC, aunque la incidencia y los mecanismos que la producen no están bien definidas.(2)

(1)Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophilacs – a survey of the paediatricgroup of the German Society for Thrombosis and Haemostasis(GTH). Eur J Paediatr 1999;158:S162–5.

(2) Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. J Paediatr 1988;113: 333–6.

Relación con el tipo de parto

- ▶ Varias publicaciones han tratado de abordar la relación entre el tipo de parto y el riesgo de HIC en RN normales y en aquellos con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos heredados.(1,2,3)

(1) Conway JH, Hilgartner MW. Initial presentation of paediatric hemophiliacs. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:589–94.

(2) Klinge J, Auburger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophilacs – a survey of the paediatric group of the German Society for Thrombosis and Haemostasis (GTH). Eur J Paediatr 1999;158:S162–5.

(3) Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective caesarean section. Am J Pediatric Hematol Oncol 1991;13:473–5.

- ▶ Towner et al. evaluaron la relación entre el parto y la morbilidad en 583.000 nacidos vivos de peso entre 2500 y 4000 g.

Riesgo de HIC según tipo de parto

Tipo	Ratio	%
Parto x vacuum extraction	1 / 860	0,12%
Fórceps	1 / 664	0,15%
Cesárea durante el trabajo de parto	1 / 907	0,11%
Parto espontáneo	1 / 1900	0,05%
Cesárea sin trabajo	1 / 2750	0.035%

Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. N Eng J Med 1995;341:1709–14.

En Hemofílicos

- ▶ Ljung et al.(1) publicaron datos de 117 pacientes hemofílicos graves y moderados nacidos en Suecia entre 1970 y 1990.
- ▶ 17/117 tuvieron HC.(14,5%)
- ▶ 4/117 “ HIC.(3,5%)
- ▶ 13/117 “ HEC.(11%)
- ▶ 12 de los hematomas cefálicos/sub-galeales 10 nacieron x vacuum extraction.
- ▶ De las 4 HIC:
 1. 1 x vacuum extraction
 2. 1 prematuro x cesárea
 3. 2 x parto vaginal normal
- ▶ Este estudio concluyó de que el riesgo de sangrado por parto vaginal espontáneo fue relativamente baja y que esto era, por lo tanto, la vía más adecuado de parto

(1) Ljung R, Lindgren AC, Patrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is recommended for hemophilia carrier gravidae. Acta Paediatr 1994;83:609–11.

- ▶ Es interesante notar que en el artículo de Kulkarni, el 40% de las HC se produjeron después de un parto vaginal.
- ▶ Solo en 8 de ellos se dan detalles acerca de estos partos y es posible que una proporción se produjera después de un trabajo de parto prolongado, que en sí mismo puede ser un factor de riesgo de sangrado.
- ▶ Es evidente, sin embargo, que el parto vaginal no puede considerarse como totalmente seguro, aunque el riesgo relativo de sangrado es probablemente más bajo.

- ▶ Del mismo modo, se han informado HC posterior al parto por cesárea, aunque en la mayoría de los casos las circunstancias que llevaron a la cesárea no se dan.
- ▶ Hay, sin embargo, al menos un informe en la literatura donde la hemorragia se produjo después de un procedimiento electivo.(1)

(1)Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective caesarean section. Am J Pediatric Hematol Oncol 1991; 13:473–5.

En resumen

- ▶ Tras el trabajo de Ljung la recomendación es que el plan inicial en un parto de una portadora conocida debe regirse por factores obstétricos y que no hay ninguna contraindicación para el parto vaginal.
- ▶ Evitar el parto instrumentalizado (es decir, forceps, vacuum extraction y el uso de electrodos de cuero cabelludo).
- ▶ La cesárea, se recomienda cuando hay un trabajo de parto prolongado(1)

(1)Haemostasis and Thrombosis Task Force. Investigation and management of haemorrhagic disorders pregnancy. J ClinPath 1994;47:100–8.

- ▶ Una reciente encuesta de la práctica obstétrica en los EE.UU. sugiere que estas recomendaciones no reflejan la práctica actual, que también es probable sea el caso en el UK.(2)

(2) Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallens DJ. Current practices regarding new-born intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory C. *Haemophilia* 1999;5:410–5.

Manejo post-natal

- ▶ Posterior al parto de un lactante de sexo masculino, donde hay una historia familiar (+), debe tomarse una muestra de sangre del cordón umbilical para hacer el diagnóstico.
- ▶ El uso del cordón umbilical tiene la ventaja de evitar una venopunción, pero hay que evitar la contaminación con la sangre materna.
- ▶ La administración de vitamina K debe ser retrasada hasta que el diagnóstico de la hemofilia esté excluido.
- ▶ Si se diagnostica hemofilia, la vitamina K oral es la vía preferida para la profilaxis.
- ▶ Evitar todo tipo de procedimientos invasivos.

Diagnostico Neonatal

- ▶ Los factores de coagulación no atraviesan la placenta y son sintetizadas en el feto en una etapa temprana del desarrollo.(1)
- ▶ A pesar de ello, el sistema hemostático neonatal es fisiológicamente inmaduro en el momento del nacimiento, que afecta a los niveles de muchos proteínas procoagulantes y se reflejan en la prolongación de los parámetros de la coagulación(2,3)

(1)Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996;88:900–6.

(2) Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70:165–72.

(3)Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant.Blood 1988;80:1998–2005.

- ▶ El TTPA, en particular, es prolongado en el período de RN y es importante que todos los resultados de coagulación se interpreten utilizando rangos de referencia que tengan en cuenta tanto la edad gestacional como la edad postnatal.
- ▶ A pesar de las diferencias fisiológicas en el sistema de coagulación neonatal, los niveles del FVIII están dentro de los rangos de referencia del adulto, tanto en prematuros, como en los RN de término.(1,2)

(1)Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–72.

(2)Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant.*Blood* 1988;80:1998–2005.

- ▶ En el caso de la hemofilia B los niveles de FIX, como ocurre también con todos los factores vitamina K dependientes, se reduce en el momento del nacimiento y están aún más bajos en prematuros.(1,2)
- ▶ Es posible hacer el diagnóstico de hemofilia B grave y moderada en el momento del nacimiento, pero la confirmación de los casos leves es mas difícil. Por lo tanto se requiere la repetición del examen en torno a los 6 meses de edad.

(1)Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–72.

(2)Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;80:1998–2005.

- ▶ Hay poca información disponible publicada con respecto a la dosis o la farmacocinética en terapia de reemplazo durante el período neonatal ya sea en los RN prematuros como en los de término.
- ▶ Por lo tanto, se tiende a seguir las recomendaciones para niños mayores, aunque una medición cuidadosa de los niveles de factor es probable que sea lo más indicado.(1)

(1)Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1:8–13.

- ▶ Aunque la desmopresina (DDAVP) es un agente útil para el manejo de la hemofilia A leve en niños mayores, su uso está contraindicado durante el periodo neonatal debido al riesgo de hiponatremia.(1)
- ▶ Del mismo modo, el plasma fresco congelado (PFC), no se recomienda para el tratamiento de la hemofilia neonatal, pero este producto pudiera utilizarse en presencia de hemorragia aguda en que se sospecha la deficiencia de un factor congénito y no ha habido aún una confirmación diagnóstica(2)

(1)Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. Guideline: the investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol 2002;119(2):295–309.

(2) Lorenzo JI, Lopez A, Aznar JA. Incidence of inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. Br JHaematol 2001;113:600–3.

Más temas polémicos

Uso de ECO de cráneo de rutina.

- ▶ Se sabe que es relativamente pobre para la detección de hemorragia subdural, que es el sitio más común de HIC en el neonato.
- ▶ ¿Cuál es el momento óptimo de la exploración?
- ▶ Se aceptaría probablemente hacer, de rutina y seriado, en aquellos que tuvieron un trabajo de parto dificultoso.

*Smith, Angela R. MD *; Leonard, Nicole RN, BSN +; Kurth, Margaret Heisel MD Intracranial Hemorrhage in Newborns With Hemophilia: The Role of Screening Radiologic Studies in the First 7 Days of Life. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 30(1):81-84, January 2008.*

Uso de Factores

- ▶ Sin duda en sangramientos.
- ▶ Que tipo de factores? (Inhibidores en el RN)
- ▶ Que cantidad?
- ▶ Cuanto tiempo?
- ▶ Profilaxis???

¿La administración temprana de FVIII supone un riesgo para la formación de inhibidores?

Edad de recepción de factores	Incidencia de formación de inhibidores
<6 meses de edad	30–40%
6–12 meses	20–30%
>12 meses	10%.

*Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. Br J Haematol 2001; 113: 600–3.

** van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van den Berg HM. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. Thromb Haemost 2003; 89: 475–9

- ▶ Rivard et al. Utilizaron FVII activado recombinante (rFVIIa) para aplazar la exposición de los lactantes a los concentrados de FVIII, sin embargo 5/11 sujetos en el grupo de rFVIIa desarrollaron inhibidores en comparación con 2/8 en el grupo FVIII.
- ▶ No hay estudios publicados en los que pacientes hayan sido distribuidos al azar para recibir factor temprano vs. tardío o iniciar el tratamiento con profilaxis frente a administración episódica.

Rivard GE, Lillicrap D, Poon MC et al. Can activated recombinant factor VII be used to postpone the exposure of infants to factor VIII until after 2 years of age? *Haemophilia* 2005; 11: 335–9.

- ▶ También se ha sugerido que la exposición a FVIII o FIX podría tener otros beneficios en términos de reducción de potencial desarrollo de inhibidores, facilitando la inducción de tolerancia inmune.

Kaplan J, Genyey C, Secord C. Factor VIII inhibitors. Potential for prevention of inhibitor formation by immune tolerance. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:173–8.

- ▶ Estudios en ratones y perros han sugerido que la administración de concentrados de FVIII o FIX en el período recién nacido puede disminuir la probabilidad posterior de formación de inhibidores.
- ▶ Una sola dosis de FVIII poco después del nacimiento en ratones dio lugar a una tolerancia en el 90% a diferencia de solo el 20% que lo hicieron tardíamente.(1)
- ▶ Hay una experiencia similar en perros.(2)

(1) Madoiwa S, Yamauchi T, Hakamata Y et al. Induction of immune tolerance by neonatal intravenous injection of human factor VIII in murine hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 754–62. Erratum in: *J Thromb Haemost.*, 2004; 2: 1504.

(2) Russell KE, Olsen EH, Raymer RA et al. Reduced bleeding events with subcutaneous administration of recombinant human factor IX in immune-tolerant hemophilia B dogs. *Blood* 2003; 102: 4393–8.

Resumen

- ▶ Hemofilia en el recién nacido presenta grandes desafíos: como el **diagnóstico** y el **manejo** pre y post natal que reflejan las características únicas de este grupo de edad.
- ▶ Cuando hay antecedentes familiares de hemofilia se requiere una **estrecha cooperación entre los todos los especialistas**: obstetras, hematólogos, anestesistas, neonatólogos, etc. que tienen, cada uno, un papel importante que desempeñar para garantizar un resultado seguro para el binomio.

- ▶ Debiéramos **conocer** a todas las portadores del país.
- ▶ Preferir el **parto vaginal** evitando el trabajo de parto prolongado.
- ▶ No **invadir** a los RN.
- ▶ Saber **reconocer la presencia de sangrado anormal** en pacientes que no tengan historia (+).
- ▶ **No subestimar** ningún sangramiento.
- ▶ El diagnóstico de laboratorio puede llegar a ser difícil por las diferencias fisiológicas en el sistema hemostático neonatal.

- ▶ Si se inicia tratamiento idealmente realizar medición de niveles y posterior control de inhibidores.

- ▶ Aunque la hemorragia grave es relativamente poco frecuente, la incidencia de la HIC es mayor durante los primeros días de vida que en cualquier otro etapa en la infancia, ya que se relaciona con el trauma obstétrico.
- ▶ La controversia, sin embargo, sigue siendo alta en las estrategias para la prevención y el manejo de esta potencial devastadora complicación.

GRACIAS

