

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

POSGRADO EN NEONATOLOGIA
TRABAJO FINAL DE GRADUACION POR EL GRADO DE ESPECIALISTA

PROTOCOLO DE MANEJO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL RECIEN
NACIDO.

PROTOCOLO DE MANEJO DE ENFERMEDAD HEMORRAGICA DEL RECIEN
NACIDO POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K.

DRA. NATALIA CAMPOS RAMÍREZ

SAN JOSÉ, COSTA RICA

FEBRERO 2015

Índice

ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN	3
DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
PARTE A.....	6
Insuficiencia Renal Aguda.....	7
Fisiopatología	9
Diagnóstico	11
Manejo	14
Pronóstico	18
Bibliografía	19
PARTE B.....	20
Enfermedad Hemorrágica en el Recién Nacido por deficiencia de Vitamina K.....	21
Definición:.....	21
Generalidades:	21
Bibliografía	29

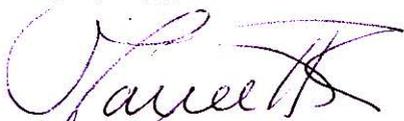
ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Neonatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado de Especialista en Neonatología.

AUTORA:

Dra. Natalia Campos Ramírez
Médico Pediatra
Hospital Nacional de Niños

TUTORES:



Dra. Marianella Howell Ramírez
Médico Pediatra Nefróloga
Hospital Nacional de Niños



Dr. Pedro Zúñiga Arias
Médico Pediatra Neonatólogo
Hospital Nacional de Niños



Dr. Carlos Paniagua Cascante
Coordinadora de Postgrado de Neonatología
Sistema de Estudios de Postgrado
Universidad de Costa Rica

DEDICATORIA

A Dios: Ya que gracias a Él tuve la oportunidad de contar con el apoyo de familia, profesores y amigos para así poder culminar uno de mis mayores sueños.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, quien con mucha paciencia y entrega me brindaron todo su apoyo y conocimiento, guiándome continuamente para la realización de este proyecto de graduación.

A mi familia que ha sido el pilar durante todos estos años pasados, su guía y apoyo constantemente me permitió finalizar un capítulo más en nuestras vidas. Antes de finalizar estas pocas palabras de agradecimiento siento la necesidad de agradecer a todas aquellas personas que me han brindado la oportunidad de vivir diferentes experiencias que me han ayudado a crecer como profesional.

PARTE A

Insuficiencia Renal Aguda

Definición:

Se define como una elevación sanguínea rápida de Nitrógeno Ureico, creatinina y otros productos celulares de desecho que resultan de una disminución en la filtración glomerular en el riñón. (1)

Frecuentemente hay disfunción tubular que produce disminución en reabsorción de sodio y aumento en pérdidas de bicarbonato y disminución en excreción de agua. (1)

Consideraciones especiales en edad neonatal:

Los valores normales de creatinina son dependientes de edad gestacional, con valores más altos normales en prematuros y en edad post natal. En prematuros hay un valor pico de concentración de creatinina entre los 2 y 3 días post natales y se da una estabilización al 6 día de vida. En recién nacido de término se da un nivel pico entre las primeras 24 horas y 36 horas de vida, con una disminución progresiva y estabilización a 0,4 mg/dl al quinto día de vida. (1).

Edad Gestacional	Creatinina (mg/dl)
23 a 26	0,77 a 1,05 mg/dl
27 a 29	0,76 a 1,02 mg/dl
30 a 32	0,70 a 0,80 mg/dl
33 a 45	0,70 a 0,90 mg/dl

Tomado de de NeoReviews (2005) 6: e369- e376

En la población neonatal los niveles de creatinina medidos inmediatamente posterior al parto reflejan la función materna. (1) Sin embargo la mayoría de investigadores consideran que hay Insuficiencia renal aguda cuando la creatinina sérica es 1,5 mg/dl o mayor en presencia de función renal materna normal. (2)

El gasto urinario es otro indicador de la función renal, comúnmente se sospecha lesión renal cuando hay presencia de oliguria, que se define cuando el gasto urinario es menor a 0,5 cc kilogramo por hora, sin embargo en falla renal el gasto se puede encontrar normal o alto. En caso de un gasto urinario normal, la insuficiencia renal puede pasar desapercibida sino hay una medición de creatinina plasmática.(1,2)

Epidemiología:

Se cree que la incidencia es mayor en el periodo neonatal que en la niñez, pero números exactos han sido difíciles de determinar ya que muchos neonatos presentan oliguria transitoria que nunca fueron diagnosticadas, y casos con gasto urinario normal que fueron subdiagnosticados. (1).

Moghal et al. Ha sugerido que la insuficiencia renal en el período neonatal tiene la mayor incidencia sobre todos los grupos etarios. (3)

En estudios recientes se ha encontrado una prevalencia del 3 al 8% en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (1) y en algunas series hasta un 24% (2). Y que la mortalidad varía de un 10 a un 61%. (3).

Karlowicz y Adelman compararon infantes de término con asfixia severa versus asfixia moderada, donde se encontró una marcada diferencia de un 66% en aquellos pacientes con asfixia severa versus el 0% en pacientes con asfixia moderada.

Así mismo Aggarwal et al mostraron que la incidencia de IRA en infantes con Apgar menor o igual a 6, era de un 56% versus el 4% en casos control. En la mayoría de estos estudios más del 50% de los casos resultaron ser no oligúricos, con lo cual se entiende la poca sensibilidad de la oliguria para el diagnóstico de la Insuficiencia renal aguda. (3).

Neonatos críticamente enfermos están en mayor riesgo de presentar IRA ya que están mayormente expuestos a drogas nefrotóxicas así como infecciones frecuentes, que llevan a falla multiorgánica. Otra población con alto riesgo de daño renal agudo son los pacientes con cardiopatías congénitas expuestos a Bypass cardiopulmonar.

Hamilton et al en el 2011 describen una incidencia de IRA del 80% en pacientes con membrana de oxigenación extracorpórea y una mortalidad mayor en 3,2 veces.

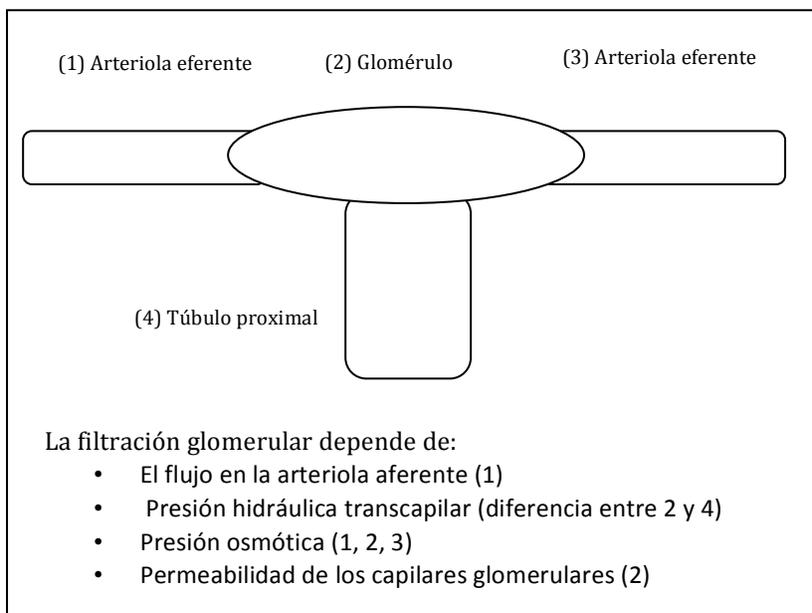
Koralkar et al realizaron un estudio en infantes de menos de 1500 g y demostraron que el 18% de los infantes desarrollaron IRA y estos tuvieron una mortalidad de 2,4 veces mayor a los otros. (4)

Fisiopatología

- Generalidades

La filtración glomerular depende de 4 parámetros:

- 1) Flujo plasmático en la arteriola aferente
- 2) Presión hidráulica transcápilar dentro de los glomérulos (es la diferencia de presión entre los capilares y el túbulo proximal del sistema colector)
- 3) Presión oncótica
- 4) La permeabilidad de los capilares glomerulares



Tomado de de NeoReviews (2005) 5: e245

La disminución en el flujo plasmático es la causa principal de la falla prerenal, las dos causas más frecuentes de esto es secundario a contracción de volumen o falla en el gasto cardíaco. Cuando hay corrección temprana de estas noxas, la hipoperfusión renal es reversible y se logra nuevamente una función renal normal.

En bebés sanos y adultos la perfusión renal se logra mantener aún en presencia de una disminución en la presión arterial, esto debido a la autorregulación renal.

Esta ocurre mediante la dilatación de la arteriola aferente y constricción de la eferente, debido a un aumento en la secreción de catecolaminas con activación del sistema renina angiotensina como un mecanismo de respuesta ante la hipoperfusión. (1)

Si se presenta una noxa prolongada se pierde la autorregulación renal, y en estudios en ratas donde se han expuesto a episodios de hipotensión severa se da

una alteración en la presión hidráulica transcápilar, en especial en ratas inmaduras, esto se debe a que animales inmaduros tienen una habilidad disminuida en responder a contracción de volumen debido a una respuesta disminuida del sistema renina angiotensina.

Cuando hay daño tubular, detritos celulares y glicoproteínas causan obstrucción tubular que altera el flujo de sodio y potasio contribuyendo a anomalías electrolíticas.

El aumento de presión oncótica como causante de la disminución de filtración glomerular en neonatos es más una teoría debido a que estos manejan normalmente una concentración proteica plasmática menor.

En la etapa neonatal en la mayoría de las causas de IRA no hay una alteración morfológica glomerular importante. (1)

-Clasificación

- 1) Insuficiencia renal aguda prerrenal: Principal causa de IRA. Hay una filtración glomerular inadecuada pero por definición el parénquima renal es sano y la situación es reversible al restaurar un flujo glomerular adecuado. (5)

-Causas:

a) Hipovolemia: anemia aguda por hemorragia, desprendimiento de placenta, sangrado cordón umbilical, hematoma subgaleal en parto distócico.

b) Disminución del gasto cardíaco: cardiopatías congénitas con bajo gasto, disfunción miocárdica secundaria a hipoxia perinatal, persistencia de ductus arterioso son significancia hemodinámica o sepsis.

- 2) Insuficiencia renal aguda renal: Hay una afección orgánica del parénquima renal, fracaso intrínseco. (5).

- Vascular: Fenómenos tromboticos de arterias renales asociado a canalización de la arteria umbilical o arterias pequeñas por ejemplo en situaciones de hipoxia perinatal
- Glomerular: Raras en periodo neonatal, generalmente secundarias a agentes infecciosos como CMV y toxoplasmosis o debido a transferencia pasiva de anticuerpos de la madre al feto.
- Tubulointerstitial: en este grupo se describe la necrosis tubular aguda secundaria a una noxa hipóxica mantenida o a fármacos así como la afección tubular de causa infecciosa.

- 3) Insuficiencia renal aguda post renal: En estos casos debe haber una afección de ambos riñones o afección del riñón funcionando en caso de monorreno, como en el caso de las válvulas uretrales posteriores. (5)

Diagnóstico

La detección temprana influye en el manejo global del paciente tanto a corto como largo plazo, mejorando la morbimortalidad aguda y la disminución de secuelas a nivel nefrológico.

Se debe sospechar cuales son los pacientes en edad neonatal que se encuentren en alto riesgo de desarrollar IRA, por mal adaptación renal intrínseca o secundaria a alguna situación clínica específica. (5)

Momtaz et al encontraron en su estudio como principales factores de riesgo para Insuficiencia Renal Aguda sepsis, hipovolemia secundario a deshidratación, hipoxia secundario a Insuficiencia respiratoria por Inmadurez, y asfixia. (6)

Neonatos de alto riesgo de desarrollar Insuficiencia Renal Aguda: (5)

- 1) Con diagnóstico prenatal de riñones patológicos : hipoplasia, displasia con o sin uropatía asociada.
- 2) Pacientes en riesgo de mal adaptación global a vida extrauterina, en este caso los pacientes menores de 1500 gramos.
- 3) Pacientes gravemente enfermos: hipoxia, hipotensión, hipovolemia, acidosis, actividades médicas.

Elementos para el diagnóstico precoz:

- 1) Ritmo de diuresis: se debe recordar el periodo fisiológico de oliguria en las primeras 24 h que se puede extender hasta 48 h en los neonatos mas inmaduros. Posterior a este tiempo de persistir se debe sospechar IRA.
- 2) Creatininemia: en neonatos de riesgo debe ser monitorizada de forma obligatoria. Valores pico de creatinina en prematuros varía llegando a 1,46 mg /dl en pretérminos de 22 a 24 semanas, 1,39 mg/dl de 25 a 26 semanas y 1,21 mg/dl en pretérminos entre 27 y 28 semanas. En mayores de 28 semanas el pico se alcanza en el primero segundo día de vida y es alrededor de 1,1 mg/dl. Los valores inician un descenso hasta llegar a 0,35 – 0,4 mg/dl, se describe que pueden tardar hasta los dos meses de edad cronológica.

Se debe realizar anamnesis, exploración física y gabinetes complementarios (5)

Anamnesis:

- Datos del periodo prenatal: anomalías en ecografías, oligoamnios/polihidramnios, medicamentos prenatales como indometacina o antagonistas del receptor de angiotensina (IECAS).
- Situaciones neonatales presentes que conviertan al recién nacido en alto riesgo de desarrollar IRA.
- Historia familiar: Síndrome nefrótico congénito, poliquistosis renal, diabetes insípida.

Exámen Físico:

- Peso, variaciones de este con respecto a días previos o al nacimiento.
- Edema
- Alteración de la presión arterial
- Riñones palpable, vejiga distendida
- Anomalías asociadas: mielomeningocele, atresia anal, Prune Belly, anomalías faciales o miembros.

Gabinete y otros:

- Creatinina: Se debe considerar que los niveles de creatinina pueden no cambiar hasta que el 25 a 50% de la función renal ya se ha perdido. Es una medición tardía y a nivel de laboratorio puede verse alterada por medicamentos y los niveles de bilirrubina. Esta puede variar según masa muscular, estado de hidratación y sexo. Una vez que el paciente se encuentre en diálisis, no es un buen parámetro para medir función renal. (3)
- Otros parámetros de bioquímica sanguínea: urea, electrolitos, equilibrio ácido-base.
- Sedimento urinario: en el fallo prerrenal el parénquima es sano por ende presenta un sedimento normal. Cilindros granulosos y epiteliales sugieren necrosis tubular aguda y presencia de eritrocitos, células tubulares y proteinuria indican enfermedad intrínseca renal. (5)
- Excreción urinaria de sodio: Menos de 20-30 mEq/L es prerrenal
Mayor de 30-40 mEq / L es intrínseca
Dato pierde valor si se han administrado bolos de volumen, inotrópicos o aplicación furosemida.
- Fracción excretada de Sodio (FeNa): Es la fracción de sodio filtrado que se excreta. (5, 7).
 $(\text{Sodio urinario/Sodio sérico}) / (\text{Cr U} / \text{Cr Sérico}) * 100$
 - RNT: Prerenal menor a 2,5%, y Renal mayor a 2,5% esto varía según edad gestacional

- En pretérminos de 29 a 30 semanas el punto de corte para distinguir entre fallo prerrenal e intrínseco es FeNa mayor a 6% y a partir de 31 semanas FeNa mayor a 3%.
 - Por debajo de las 29 semanas, este parámetro tiene un valor relativo.
- Fracción excretada de nitrógeno uréico: Ha demostrado ser un índice con mayor sensibilidad y especificidad que el FeNa en diferenciar daño renal agudo prerrenal y renal.
Útil en pacientes que hayan recibido tratamiento con diuréticos.
Fórmula de cálculo:
(Nitrógeno Ureico urinario/Nitrógeno ureico sérico) / (Cr U/ Cr Sérico)*100
- Osmolalidad Urinaria:
Prerrenal mayor a 400 mOsm / Kg
Renal Menor a 400 mOsm / Kg
- Ecografía renal: valoración de la anatomía, incluyendo forma, medidas y localización. Así como la calidad del parénquimal renal, ecogenicidad y diferenciación cortico-medular. Se debe valorar la perfusión renal con doppler.

Manejo

Manejo inicial de IRA:

- 1) Alto índice de sospecha en pacientes de riesgo
- 2) Verificar perfusión y presión arterial del paciente
- 3) Colocar sonda urinaria
- 4) Los factores como hipovolemia, hipotensión y hipoxemia si están presentes deben de tratarse rápidamente y optimizar ventilación y estado de hidratación.
- 5) Si hay deshidratación o hipovolemia administrar un bolo a 20 cc/kg de solución salina isotónica en un tiempo de dos horas. Si la falla es prerrenal, diuresis debería iniciar en las siguientes horas. Se puede dar una segunda prueba terapéutica con volumen si aún hay sospecha de hipovolemia. Si no hay respuesta se puede agregar al régimen furosemida de 1 a 2 mg/kg.
- 6) Si no se obtiene una diuresis normal de 2 a 3 cc/kg en las siguientes horas todo sugiere a una falla intrínseca. (5, 8).

Manejo IRA:

- 1) Creatinina elevada o disminución del gasto urinario se deben tomar muestras sanguíneas en suero, urianálisis, osmolalidad urinaria, sodio urinario y la realización de un Ultrasonido renal temprano, a descartar patologías frecuentes como la hidronefrosis, un hidroureter, vejiga de esfuerzo u otras malformaciones que orienten a un diagnóstico. Si hay patología sugestiva de obstrucción bilateral tipo válvulas uretrales posteriores se debe insertar un catéter urinario para drenaje temporal y confort del paciente mientras se solicita una valoración por urología y se prepara para ablación de las válvulas o vesicostomía. (9) En estos pacientes posterior a la colocación de la sonda urinaria se debe vigilar diuresis, estos pacientes pueden presentar poliuria marcada que podría causar desbalance hidroelectrolítico.
- 2) Balance hídrico: Mejor guía para balance hídrico es el peso. Se debe pesar cada 12 horas. Se busca lograr un balance neutro monitorizando ingestas y excretas, para la medición confiable de las excretas siempre el paciente debe de tener colocada una Sonda urinaria para la cuantificación de diuresis. Tomar en consideración las pérdidas insensibles, en un recién nacido de término se aproxima a 0,5-1 ml/kg hora, y son mayores en un prematuro en donde en los de muy bajo peso al nacer puede ser de hasta 64 ml/kg/día. (1,8) Si un infante se encuentra euvolémico o hipervolémico, los líquidos

deben ser restringidos a pérdidas insensibles y la reposición de la diuresis.

3) Calculo de FENA y/ FeNu para valorar causa prerrenal o renal

Si ya se colocó diuréticos, mas confiable utilizar FeNu

- Falla Prerenal: proveer volumen y buscar causa de fondo y tratarla.
- Falla Renal: Descontinuar todo tipo de agente nefrotóxico, si oligúrico o anúrico restringir líquidos a perdidas insensibles mas gasto urinario. (2) Valorar según caso consulta a nefrología.

4) Adecuado soporte de la presión arterial: uso de catecolaminas, de elección la dopamina para asegurar la perfusión renal. Se ha visto que al agregar furosemida además de la dopamina se mejora la función renal en neonatos oligúricos. (8)

5) El uso de diuréticos, en especial la furosemida son usados para mejorar el gasto urinario. No han demostrado cambiar el curso de el daño renal agudo sin embargo la conversión de oliguria a no oliguria en estos pacientes puede ayudar al manejo de líquidos, se utilizan dosis de 1 a 2 mg/kg por dosis (2), y además ofrecen la ventaja teórica de disminuir el gasto metabólico en los túbulos dañados al inhibir la bomba Sodio-Potasio ATP asa. Sin embargo también pueden contribuir a directa nefrotoxicidad, por lo que se recomienda que si no hay una respuesta clínica, deben de ser descontinuadas. (1) No se recomienda el uso de manitol. (2).

6) Nutrición: Maximizar el aporte calórico utilizando carbohidratos y grasas, y monitorizar el aporte proteico mediante medición de nitrógeno ureico. (1)

Si la vía oral no es tolerada la nutrición se debe optimizar vía intravenosa con un meta de proveer al menos 50 Kcal/kg por día y con un aporte de 1 a 2 g/kg por día de proteínas. (2)

7) Alteraciones ácido base y electrolíticas:

- Acidosis: Acidosis metabólica leve es un hallazgo común en la falla renal aguda. Cuando hay una caída del bicarbonato de menos de 12 meq/L o el pH es menor a 7,20 se recomienda corregir la acidosis agregando bicarbonato de sodio a la solución de mantenimiento, o suplementación oral o maximizando el aporte de acetato de sodio en la nutrición parenteral. Se debe utilizar una dosis inicial de bicarbonato de 2 a 4 mEq/Kg de peso y titular según respuesta.

Al corregir la acidosis hay una disminución del calcio iónico por lo que se debe de monitorizar de cerca para evitar tetania o convulsiones.(2,8)

- Hiponatremia: en la mayoría de los casos es dilucional en este caso se trata con restricción hídrica.

Las concentraciones de sodio menores a 125 mmol/L pueden asociar convulsiones y letargia por lo que se debe tratar la hiponatremia en estos casos sintomáticos, mediante la siguiente fórmula

Cantidad de sodio (mmol)= (Sodio deseado – Sodio actual) * 0,6* peso (Kg)

El nivel de sodio al cual llevar la corrección debe de ser de 125 mmol/L, se considera un rango seguro, para evitar complicaciones.

Las correcciones de sodio se deben realizar a un máximo de 8 a 10 mmol/L/día para evitar secuelas neurológicas.

Se debe tomar en consideración neonatos inmaduros o con lesiones obstructivas debido a que tienen pérdidas renales importantes, en estos casos se debe dar una suplementación adecuada vía oral o parenteral.(2)

- Hiperkalemia: Puede provocar arritmias, arresto cardíaco y muerte. La hiperkalemia también se asocia a una mayor incidencia de hemorragia intracraneana y leucomalacia periventricular, y en especial en menores de 1000 g en los cuales hasta en un 30% se puede presentar hiperkalemia no oligúrica debido a disfunción de la bomba Na⁺ K⁺ ATPasa. Otros factores contribuyentes a la hiperkalemia especialmente en prematuros es la disminución de la filtración glomerular, disminución en gasto cardíaco, la respuesta tubular inmadura a la aldosterona, la acidosis neonatal y el estado catabólico. (8)

Hiperkalemia leve:

(6,0 a 6,5 mmol/l con un EKG normal en términos y pretérminos).

Se debe suspender cualquier aporte extra de potasio y se debe corregir la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio, teniendo en consideración que esto puede llevar a exceso de líquidos, hemorragia intracraneana y disminución de calcio iónico.

Se ser necesario corregir hipocalcemia con Gluconato de calcio al 10% de 0,5 a 1 cc/kg, administrar en un periodo de 5 minutos bajo vigilancia electrocardiográfica.

Hiperkalemia moderada:

(6,5 a 7,5 mmol/l y o ondas T picudas en el electrocardiograma)

Se deben aplicar las medidas descritas previamente incluyendo el gluconato de calcio ya que la terapia tiene un inicio de acción rápido aunque el efecto no dura debido a su mecanismo de acción es la redistribución del potasio, disminuyendo así el riesgo de arritmias.

Medidas adicionales como infusión de insulina durante dos horas a una dosis de 0,1 U/kg IV con aporte de glucosa concomitante 0,5 g/kg una

alternativa en pacientes donde es difícil mantener las fluctuaciones de glicemia es la infusión de salbutamol a 4 mcg/kg durante 20 minutos. La furosemida a 1 mg/kg también se puede utilizar al reducir las reservas de potasio.

Hiperkalemia severa:

(Mayor a 7,5 mmol/l y con cambios EKG importantes)

Medidas descritas previamente y en casos refractarios diálisis.

- Hiperfosfatemia: restricción dietética de fósforo, usando fórmulas bajas en fósforo, y carbonato de calcio el cual se une al fósforo y evita la absorción gastrointestinal.(2)
 - Hipertensión:
En su mayoría debido a hipervolemia, se debe controlar con restricción de líquidos y agentes antihipertensivos.
En el caso de hipertensión severa con IRA debe hacer sospecha al clínico en trombosis de la arteria o vena renal. (2)
La trombosis puede estar indicada en neonatos con IRA oligo-anúrica debido a trombosis arterial renal bilateral. (8)
- 8) Evitar en el manejo del paciente con IRA el uso de drogas nefrotóxicas (10)

Drogas más comunes utilizadas causantes de nefrotoxicidad:

- Aminoglucosidos
- Vancomicina
- Amfotericina B
- Aciclovir
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
- Medios de radiocontraste.

9) Indicaciones de terapia de reemplazo renal: cuando hay falla al tratamiento conservador

- Acidosis metabólica severa
- Anormalidades electrolíticas (hiperkalemia severa)
- Intoxicaciones
- Hipervolemia
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Uremia sintomática

El método de diálisis preferido en la edad neonatal es la diálisis peritoneal. (11)

Otros que se utilizan es la hemofiltración que está indicada en casos de sobrecarga de volumen pero puede fallar en controlar la azotemia. Y la hemodiafiltración es mas eficaz en remover la urea y el control de desórdenes electrolíticos. (10)

Pronóstico

La insuficiencia renal aguda no oligúrica se asocia a un mejor pronóstico que la oligúrica cuya mortalidad se sitúa entre un 25 a 78%.

Mientras que la enfermedad renal crónica es rara tras un episodio de IRA de origen prerrenal, aparece en un 88% de pacientes con fallo renal asociado a uropatía obstructiva.

Por todo ello es fundamental su prevención, detección temprana, y manejo adecuado.

Bibliografía

- 1) Ringer S. Acute Renal Failure in the Neonate. *NeoReviews* (2010)11: e243
- 2) Chua Anabelle, Sarwal Minnie. Acute Renal Failure Management in the Neonate. *NeoReviews* (2005) 6: e369-e376
- 3) Asquenazi David J., Goldstein Stuart L., Ambalavanan Namasivayam. . Acute Kidney Injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* (2009) 24: 265-274
- 4) Liborio Braga Alexandre, Pereira K, Bezzerra C. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers. *BioMed Research International* (2014) Article ID 6015568
- 5) Ortega P.J., Sanahuja M, Lucas J., Alvarez O., Zamora I. Insuficiencia Renal Aguda en el periodo neonatal. *Asociación Española de Pediatría.* (2008) 411-422.
- 6) Momtaz H, Sazehei M, Rasuli B, Torabian S. The Main Etiologies of Acute Injury in the Newborns Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Neonatology.* (2014) 99-102.
- 7) Annabelle N Chua, Sarwal Minnie, Acute Renal Failure Management in the Neonate. *NeoReviews* (2005) 6: e369- e375
- 8) Gouyon J, Guinard J. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* (2000) 14: 1037-1044.
- 9) Ringer S. Hydronephrosis in the Fetus and Neonate. *NeoReviews* (2010) 11: e236-e241.
- 10) Zappitelli M, Selewski D, Askenazi D. Nephrotoxic Medication Exposure and Acute Kidney Injury in Neonates. *NeoReviews.* (2012), 13: e420-e427
- 11) Abitbol CL, Bauer CR, Montané B et al. Long term follow up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol.* (2003), 18: 887-893.
- 12) Christos P et al. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International.* (2002), 62: 2223-2229.

PARTE B

Enfermedad Hemorrágica en el Recién Nacido por deficiencia de Vitamina K

Definición:

Es un desorden de la coagulación adquirido, secundario a la deficiencia de los factores de la coagulación que son vitamina K dependientes. (1) Antes conocida como enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Generalidades:

La vitamina K fue descubierta a inicios de los años 1930, por el bioquímico Danés Henrik Dam.

El termino vitamina K realmente denota a un grupo de vitaminas lipofílicas, hidrofóbicas. (2)

La vitamina K es esencial para la función de diversas proteínas de la coagulación como factor II o protrombina, los factores VII, IX, X, proteína C, proteína S y proteína Z o también conocidos como factores K dependientes. (2). En el recién nacido las concentraciones en plasma de estos factores son normalmente entre un 30 y 60% del valor que manejan los adultos, gradualmente se logran los valores de adultos aproximadamente a las 6 semanas de vida. (3)

La vitamina K es liposoluble por lo que precisa de las sales biliares para su absorción. (3)

Proviene normalmente de la dieta y de la síntesis bacteriana intestinal.

El intestino no está colonizado al nacer y por lo tanto no hay producción bacteriana de vitamina K y al agotarse las reservas obtenidas de la madre a través de la placenta, aparecen las manifestaciones clínicas producto de esta deficiencia. (4)

La vitamina K es un co-factor necesario para la gamacarboxilación de los precursores de protrombina que la convierte en activa, estos precursores se denominan proteínas inducidas por ausencia de vitamina K (PIVKA) y se encuentran elevados en la enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de Vitamina K. (4)

La leche humana contiene alrededor de 15 mcg/dl de vitamina K y la leche de vaca contiene alrededor de 60 mcg/dl.

Los requerimientos normales son de 5 a 15 mcg al día, los niños alimentados con fórmula reciben diariamente 25 a 50 mcg al día, mientras que los alimentados con leche materna reciben una cantidad menor. (5)

Existen varias formas de presentación de Vitamina K, se encuentran las formas liposolubles o naturales entre estas la Vitamina K₂ o menaquinona la cual es sintetizada por la flora intestinal y la vitamina K₁ o filoquinona que se presenta de forma natural en los alimentos.

Además se encuentran las formas hidrosolubles o sintéticas, la forma sintética de la menaquinona fue la primera en utilizarse en la década de los 50, hasta que seis años posterior a su uso a altas dosis se relacionó con la aparición de hemólisis e ictericia en los recién nacidos, por lo que se abandonó su uso aunque se utiliza aún en algunos países del tercer mundo y se comercializa en ampollas de uso intramuscular. La fitomenadiona es la forma sintética de la filoquinona y es la que se utiliza mayormente en la actualidad. Se encuentra en dos formas comerciales, una disuelta en cremophor ampliamente utilizada en Europa y Norteamérica y comercializado para uso intramuscular. Y la otra que se presenta como una mezcla micelar con mayor absorción oral, dispone de presentación en ampollas de forma oral e intramuscular. (1)

Epidemiología:

La incidencia estimada en Europa sin profilaxis de la forma clásica es de 5 a 6 recién nacidos por cada 100 000 nacidos vivos, mientras que la forma tardía entre 5 a 7 casos por 100 000 nacidos vivos.

A pesar de su baja incidencia, su severidad y la mortalidad de los casos afectados es alta. Esta incidencia alcanza valores más altos en países en vías de desarrollo, donde los climas cálidos y la alimentación con leche materna exclusiva, dado el bajo contenido de vitamina K en la misma, actúan como factores de riesgo. (1)

Factores de riesgo:

Estas situaciones ocasionan disminución de la cantidad de vitamina K disponible o disminución de la síntesis por el hígado del neonato.

Maternos:

- Drogas que interfieren con la disponibilidad de vitamina K: salicilatos, warfarina, Dicumarol, Hidantoína, Carbamacepina, Primidona, Fenobarbital, Rifampicina e Isoniazida. (4)

Neonatales:

- Recién nacidos con alimentación con leche materna exclusiva (ya que el aporte de vitamina K es casi nulo y la concentración en sangre de factores de coagulación K dependientes representan aproximadamente el 50% de los adultos normales). (6)

- Prematuros ya que sus niveles de factores de coagulación son más bajos que en recién nacidos de término. (5)
- Hijos de madres epilépticas en tratamiento con fenobarbital, fenitoína o primidona. (5)
- Función hepática alterada con colestasis(6)
- Infección hepática (6)
- Diarrea crónica(6)

Presentación clínica:

1. Precoz: se produce en las primeras 24 h de vida, en recién nacidos con antecedente de consumo de fármacos (Ver lista de fármacos en factores de riesgo) que interfieren con la función o depósito de vitamina K. No se ha demostrado que la administración materna de vitamina K previa al parto prevenga la enfermedad. (3)
2. Clásica: se produce entre los 2 a 7 días de vida. Afecta al 0,25%-1,7% de los recién nacidos que no recibieron profilaxis con Vitamina K. Favorecen su aparición la inmadurez hepática, intestino libre de bacterias que sintetizan Vitamina K y escaso paso placentario de vitamina K por ende las reservas son escasas en el neonato.
3. Tardía: se produce entre la segunda y doceava semana de vida, generalmente se presenta en niños con afección hepática como atresia de vías biliares, hepatitis o colestasis, en niños con malabsorción intestinal como diarrea crónica, fibrosis quística o déficit de alfa 1 antitripsina.

Manifestaciones clínicas:

Se manifiestan con sangrado de diferente magnitud. Las manifestaciones clínicas más importantes incluyen sangrado gastrointestinal (melena, rectorragia, hematemesis), cutánea (equimosis, petequias), nasal y sangrado posterior a una cirugía, la más frecuente la circuncisión.

Los lugares de sangrado no difieren entre las tres formas de presentación, aunque en la tardía la hemorragia intracraneal generalmente se presenta en más de un 50% de los casos. (7)

En infantes con enfermedad tardía, en especial posterior a los dos meses, deben ser estudiados por malabsorción relacionada a fibrosis quística, deficiencia de alfa 1 antitripsina y/o atresia de vías biliares. (8)

Diagnóstico:

El tiempo de protrombina es una prueba de la vía extrínseca y evalúa la activación del factor X por el factor VII y los factores VI, X, V, II y fibrinógeno.

El tiempo de tromboplastina evalúa la vía intrínseca y la activación del factor X por factores XII, XI, IX y VIII, también evalúa la vía común (factores X, V, II y fibrinógeno).

La anormalidad primaria en la enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K es la hipoprotrombinemia, por lo que el tiempo de protrombina siempre es anormal y ocasionalmente pueden estar prolongados el tiempo parcial de tromboplastina.

El tiempo de sangría, el fibrinógeno y el recuento plaquetario es normal.

En el hemograma se puede encontrar anemia según la severidad del sangrado.

(4)

Test inmunológico para protrombina no carboxilada PIVKA-II se encuentra positivo. Este test raramente se necesita para el diagnóstico, sin embargo se debe considerar en casos donde se inició el tratamiento con vitamina K antes de pruebas diagnósticas debido a que el test permanece positivo hasta 3 días posterior al inicio de tratamiento con vitamina K. (8)

Diagnóstico diferencial:

Se debe hacer diagnóstico diferencial con todas las entidades que se manifiestan con sangrado durante el período neonatal.

- Coagulación intravascular diseminada
- Trombocitopenia
- Hemofilia A y B
- Ingestión de sangre materna
- Insuficiencia hepática
- Hemorragia secundaria a hemangioma, anomalías vasculares o trauma
- Enfermedades infiltrativas de médula ósea (leucemia).

Condición	TPT	TP	Fibrinógeno	Dimero - D	Plaquetas	PFA-100
Término	Normal o ↑	Normal ó ↑	Normal	Negativo ó ↑	Normal	↓
Pretérmino	Normal o ↑↑	Normal ó ↑	Normal	Negativo ó ↑	Normal	Normal ó ↓
Hemofilia A ó B	↑↑↑	Normal	Normal	Negativo ó ↑	Normal	Normal ó ↓
Enfermedad von Willebrand severa	↑↑	Normal	Normal	Negativo ó ↑	Normal	↑↑ ó ↑↑↑
Trombocitopenia	Normal ó ↑	Normal	Normal	Negativo ó ↑	↓ ó ↓↓↓	↑↑ ó ↑↑↑
Disfunción plaquetaria	Normal ó ↑	Normal	Normal	Negativo ó ↑	Normal ó ↓	↑↑ ó ↑↑↑
Contaminación por heparina	↑↑ ó ↑↑↑	Normal ó ↑↑	Normal	Negativo ó ↑	Normal	Normal ó ↓
Deficiencia de vitamina K	↑ ó ↑↑	↑↑ o ↑↑↑	Normal	Negativo ó ↑	Normal	Normal ó ↓
Sepsis	↓ ó ↑↑	↑ o ↑↑	Normal ó ↓	↑↑	↓↓ ó ↓↓↓	↑↑ o ↑↑↑
Hipoxia	↑ ó ↑↑	Normal ó ↑↑	Normal ó ↓↓	↑↑ o ↑↑↑	↓ ó ↓↓	Normal ó ↑↑
Fallo hepático	↑ ó ↑↑↑	↑↑ ó ↑↑↑	Normal ó ↓↓↓	↑↑ ó ↑↑↑	↓ ó ↓↓↓	↑↑ o ↑↑↑
Coagulación intravascular diseminada	↑ ó ↑↑↑	↑ o ↑↑↑	Normal ó ↓↓↓	↑↑ ó ↑↑↑	↓ ó ↓↓↓	↑↑ o ↑↑↑

TPT: tiempo parcial tromboplastina / TP: tiempo de protrombina / PFA: analizador de la función plaquetaria / Una flecha: leve / Dos flechas: moderado / Tres flechas: severo

Tomado de M. Bleeding Disorders in the Neonate. *NeoReviews*. (2008)

Tratamiento:

Si el paciente se encuentra estable ventilatoria y hemodinamicamente con sangrado leve se administra Vitamina K, con una dosis de 1 a 2 mg IM.

Si el paciente se encuentra inestable hemodinamica y ventilatoriamente y/o sangrado de moderado a severo la recomendación es una dosis de 1 a 2 mg intravenoso con administración lenta.

En estos pacientes se debe valorar estado A,B,C

Si la hemorragia es considerable se puede administrar 10 a 15 cc/kg de plasma fresco congelado.

En casos de Shock hipovolémico será necesario la administración de Glóbulos rojos empacados o sangre total fresca. (4)

En casos de hemorragía intracraneana siempre se debe utilizar Vitamina K intravenosa y plasma fresco congelado.

Prevención:

Recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría:

Vitamina K1 se debe dar a todos los recién nacidos, una dosis intramuscular de 0,5 a 1 mg y a los padres que nieguen la colocación de vitamina K se les debe explicar todos los riesgos posibles incluyendo la posibilidad de hemorragia intracraneana.

La AAP destaca que la profilaxis oral con Vitamina K con dosis de 2 mg por dosis al nacer y con dosis subsecuentes a la semana uno, cuatro y ocho de vida en algunos estudios pequeños puede semejar a la eficacia de Vitamina K intramuscular sin embargo se necesitan más estudios para su confirmación. (12)

Asociaciones previas con el uso de vitamina K y aumento en la incidencia de cáncer en la niñez han sido descartadas. (9) Sin embargo La Agencia para el estudio en cáncer de la Organización mundial de la salud concluyeron que la Vitamina k 1 no ha sido estudiada adecuadamente por mutagenicidad. (10,11)

La Academia Americana de Pediatría concluye que la profilaxis intramuscular de vitamina K es superior a la administración oral porque previene tanto la enfermedad hemorrágica por vitamina K temprana en la primera semana de vida y tardía.

La recomendación actual de 1 mg de vitamina K 1 se basa en evidencia predominantemente recolectada en recién nacido de término.

Aún la dosis óptima en pre términos no es conocida. En un estudio pequeño de infantes menores de 32 semanas, la dosis de 0,2 mg proveyó adecuada suplementación de vitamina K demostrado con niveles normales de protrombina

carboxilada y no evidencia de sangrado clínico hasta edad media de 25 días de vida sin causar sobrecarga hepática (11). Dosis de 0,5 mg sugirieron un exceso de vitamina K administrada, sin embargo se deben realizar más estudios para determinar si la dosis de 0,2 mg es suficiente en este grupo etéreo (12).

Existe evidencia suficiente que apoya la eficacia de una dosis única de vitamina K vía intramuscular para la forma clásica de la enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K. (1,3)

Con respecto a la medida de resultados de laboratorio tanto la vía oral como la intramuscular han podido demostrar una mejora de los índices bioquímicos del estado de coagulación durante la primera semana de vida, sin hallarse diferencias significativas entre ambas.

Para la enfermedad hemorrágica tardía no existen estudios randomizados que analicen el papel profiláctico de vitamina K ni por vía oral o intramuscular, sin embargo al comparar una dosis única intramuscular de vitamina K con una dosis única oral se observa que a las dos semanas de la administración de las dosis, aparece, en el grupo de administración intramuscular, un aumento en los niveles plasmáticos de vitamina K , lo cual no puede correlacionarse con el estado de coagulación del niños por falta de evidencia científica.

Así mismo tras comparar una única dosis de vitamina K vía intramuscular versus tres dosis de vitamina K vía oral, lo niveles de vitamina K plasmática a las dos semanas y a los dos meses de administración son más altos en el grupo tratado con vitamina K oral. Sin embargo, no hay evidencia de que esto se traduzca en diferencias en el estado de coagulación del recién nacido. (1,3)

Cornelissen et al encontraron una tendencia de falla de esquemas orales de Vitamina K con incidencia de 1,2 a 1,8 por 100 000 nacidos vivos versus cero casos en países con la política de vitamina K intramuscular (9).

Tabla 1 Características asociadas a vía de administración

Parámetro a comparar	Vía oral	Vía intramuscular	
Absorción	Existe el riesgo de no absorción si existe enfermedad hepatobiliar no diagnosticada (la forma micelar no ha probado ser más efectiva) ¹⁵	No existe peligro de malabsorción	
Cumplimiento	Precisa colaboración paterna con posible falta de cumplimiento terapéutico	No precisa colaboración paterna	
Evidencia	No se han estudiado resultados clínicos con el empleo de esta vía ⁵	Hay evidencia de su eficacia para prevenir EHRN ^{3,5}	
Formas que previene	El efecto preventivo sobre la forma tardía es limitado (la más peligrosa) ^{3,5}	Es eficaz en la prevención tanto de la forma tardía como de la clásica ³	
Número de dosis	Precisa al menos tres dosis ^{16,17}	Precisa una única dosis ^{3,18}	
Posología	Precisa mayor dosis (2 mg) ¹⁶	Precisa menor dosis (1 mg) ³	
Efectos secundarios	Vómitos, regurgitación o aspiración ⁵ . Mayor efecto hemolítico	<p>Toxicidad hemolítica en déficit de 6P-DH (Menadiona)³</p> <p>Causa mutación de ADN en células mamíferas (Menadiona)³</p> <p>Dolor, infección, lesión nerviosa o hemorragia en el lugar de la punción^{2,16}</p>	<p>Se ha descrito riesgo de hemorragia en lactantes no diagnosticados de hemofilia¹⁰</p> <p>Relacionada con la aparición de leucemia, actualmente sin evidencia que lo demuestre^{13,19-21}</p>
Coste	Mayor coste (por las repetidas dosis y mayor posología)	Más económica	

Tomado de *Farm Hosp.* (2011) , 35 (3): 148-155

Bibliografía

1. López J.E. Martín et al. La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido. *Farm Hosp.* (2011), 35 (3): 148-155.
2. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus.* (2011), 9:4-9.
3. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *The Cochrane Library.* (2009), 1: 1-33.
4. Ludueña M. Enfermedad Hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K. *Rev Soc Bol Ped.* (2009), 48 (1): 67-71.
5. López C et al. Enfermedad Hemorrágica por deficiencia de vitamina K. *Acta Pediatr Mex* (2006), 27 (1): 5-9.
6. Newton O et al. Resurgimiento de enfermedad hemorrágica del recién nacido. Implicaciones para su prevención. *Salud Pública de México.* (2002), 44 (1): 57-59.
7. Cabañas J et al. Trastornos de la coagulación en el recién nacido. *Asociación Española de Pediatría.* 2008.
8. Mancoã M. Bleeding Disorders in the Neonate. *NeoReviews.* (2008), 9: e162-e169.
9. Committee on Fetus and Newborn. Controversies Concerning Vitamin K and the Newborn. *Pediatrics.* (2003), 112: 191-192.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Nutritional needs of preterm infants. In: *Pediatric Nutrition Handbook.* 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2004:350-351.
11. Clarke P et al. Vitamin K Prophylaxis for Preterm Infants: A Randomized, Controlled Trial of 3 Regimens. *Pediatrics.* (2006), 118: e1657-1666.
12. McKee et al. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. In: *Up to Date*, 2014.