

## Enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K

Dr. Carlos López Candiani,\* Dr. Jorge Pesantes Gutiérrez,\*\* Dra. Marisol Martínez Cruz,\*\*\* Dr. Gildardo Valencia Salazar\*

### RESUMEN

**Introducción:** La deficiencia de vitamina K impide la activación de los factores II, VII, IX y X de la coagulación, lo que se manifiesta con hemorragias en diversos sitios del organismo. Se realizó una investigación para conocer la edad y sitios de manifestaciones de la enfermedad en un hospital de tercer nivel.

**Material y Métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de enfermedad hemorrágica del recién nacido y enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K de 1989 a 2004, incluyendo aquellos con hemorragia, prolongación del tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina, con cuenta de plaquetas normal que se corrigieron con aplicación de vitamina K.

**Resultados:** Se encontraron 34 casos; predominaron pacientes nacidos a término (94%); 20.5% entre tres y siete días y 59% posteriormente. Los sitios más frecuentes de hemorragia fueron tubo digestivo con 14 casos (41%) seguido de cerebro con 13 casos (38%). Cinco pacientes fallecieron (15%).

**Conclusiones:** La enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K fue infrecuente en los últimos años pero sus manifestaciones pueden ser graves y falleció uno de cada seis niños.

**Palabras clave:** Enfermedad hemorrágica, deficiencia de vitamina K, factores de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina.

### ABSTRACT

**Introduction:** Vitamin K deficiency prevents activation of clotting factors II, VII, IX and X, and is a cause of bleeding in different parts of the body. This study was done to determine the age and the clinical manifestations of vitamin K deficiency of children in a third level hospital.

**Material and methods:** Files of the patients with diagnosis of hemorrhagic disease of the newborn or bleeding caused by vitamin K deficiency were analyzed in the period 1989-2004, including those who fulfilled the inclusion criteria.

**Results:** We found 34 cases; most of them were term newborn (94%); 20% suffered bleeding in the first 48 h; 20% between three and seven days and 60% at a later date; the most frequent bleeding organs were digestive tract (14 patients) and nervous system (13 patients). Five patients died (15%).

**Conclusions:** Bleeding owing to vitamin K deficiency is not very frequent, but it can be fatal; one of each six patients died.

**Key words:** Hemorrhagic disease, vitamin K deficiency, clotting factors, prothrombine time, thromboplastin time.

**L**a enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K (antes llamada enfermedad hemorrágica del recién nacido) se ha definido como todo problema hemorrágico debido

a deficiencia de esa vitamina y a la actividad disminuida de los factores II, VII, IX y X<sup>1</sup>, proteínas que son sintetizadas y almacenadas en el hígado hasta que son activadas por la vitamina K. Ésta facilita la carboxilación postranscripcional de esos factores<sup>2</sup>. En los individuos con deficiencia de vitamina K se producen estos factores, pero no tienen actividad detectable en plasma<sup>3</sup>. La vitamina K proviene normalmente de la dieta y de la síntesis bacteriana intestinal. La leche humana contiene alrededor de 15 mcg/dL de vitamina K y la leche de vaca alrededor de 60 mcg/dL<sup>4</sup>. Los requerimientos normales de vitamina K son de 5 a 15 mcg al día; los niños alimentados con fórmula reciben diariamente 25 a 50 mcg mientras que los alimentados

\* Departamento de Neonatología

\*\* Pediatra egresado

\*\*\* Residente de Pediatría

Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Carlos López Candiani. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuiculco. México 04530 D.F.

Recibido: junio, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

exclusivamente con leche materna reciben menos cantidad<sup>5</sup>. El intestino no está colonizado al nacer y por lo tanto no hay producción bacteriana de vitamina K. Al agotarse las reservas de vitamina K obtenidas de la madre a través de la placenta, pueden aparecer manifestaciones de su deficiencia.

McNinch y cols. informaron una tasa de 1.62 por 100,000 nacimientos con esta deficiencia en las Islas Británicas entre 1988 y 1990<sup>6</sup>. Se han descrito tres tipos de este padecimiento: temprano, en las primeras 48 horas; presentación clásica, de los tres a los siete días; presentación tardía de ocho días hasta seis meses<sup>7</sup>. Las manifestaciones clínicas son sangrados del aparato digestivo, del cordón umbilical, del sistema urinario, del sistema nervioso y de zonas con traumatismos como venopunciones o procedimientos quirúrgicos como la circuncisión<sup>2</sup>. El sangrado del sistema nervioso central por esta causa se presenta después de la primera semana de vida<sup>8</sup>. En la llamada forma tardía se ha encontrado hemorragia intracraneal en más de la mitad de los casos<sup>9</sup>. En algunos estudios europeos<sup>10</sup> esta forma se ha atribuido a una alimentación exclusiva al seno materno.

Los prematuros son más susceptibles de presentar la enfermedad ya que habitualmente sus niveles de factores de coagulación son más bajos que en niños de término. Otro grupo de riesgo es el de niños con madres epilépticas bajo tratamiento con fenobarbital, fenitoína o primidona, fármacos que interfieren con la producción de la vitamina K o que los factores de coagulación dependientes de la vitamina K sean bajos<sup>11</sup>. En estos casos las hemorragias generalmente ocurren en el primer día. También existe deficiencia de vitamina K con manifestaciones hemorrágicas en casos de gastroenteritis y en pacientes que reciben antibióticos por vía oral<sup>12,13</sup>.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con deficiencias congénitas de factores de coagulación: hemofilia, enfermedad de Von Willebrand; con hepatopatías, trombocitopenias y coagulación intravascular diseminada.

Las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico de enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K son el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) prolongados, con cuenta plaquetaria normal. El TP 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 TPT 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)<sup>14</sup>. La medición de vitamina K en plasma es técnicamente difícil<sup>9</sup>, por lo que no es un estudio práctico para el diagnóstico.

El tratamiento evidentemente es con vitamina K, que mejora el TP y el TPT en un lapso de cuatro horas<sup>1</sup>. Si la madre ha recibido fármacos cumarínicos, la hemorragia puede no revertir inmediatamente con la vitamina K<sup>14</sup>. En estos casos el uso de plasma fresco puede ser útil.

La enfermedad hemorrágica cada vez es menos frecuente debido al uso profiláctico de vitamina K en el recién nacido. La aplicación parenteral de vitamina K protege para todas las variedades; la vía oral probablemente es menos eficaz para la variedad tardía<sup>15</sup>. En pacientes que reciben vitamina K oral, la enfermedad hemorrágica puede presentarse en forma más tardía que en los que no la reciben<sup>6</sup>; en especial los niños alimentados exclusivamente con seno materno<sup>9,10,15</sup>. Pellegrino y cols.<sup>4</sup> informaron el caso de un lactante con enfermedad hemorrágica secundaria a deficiencia de vitamina K que fue alimentado con fórmula de soya con bajo contenido de vitamina K.

El objeto de este trabajo fue conocer las características clínicas, las epidemiológicas y la respuesta terapéutica de los pacientes con enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K en un hospital de referencia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de "enfermedad hemorrágica del recién nacido" (CIE IX: 772.9, CIE X: P54.9) y "enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K" (CIE IX: 776.0, CIE X: P53) entre el 1º de enero de 1989 y el 31 de diciembre del 2004.

Se incluyeron recién nacidos y lactantes hospitalizados que además del diagnóstico de egreso, cumplieron con los siguientes criterios: 1) hemorragia documentada; 2) TP mayor de 20 segundos o menor del 65% del testigo; 3) TPT igual o mayor de 55 segun-

dos; 4) plaquetas arriba de 150,000; 5) corrección de tiempos de coagulación con administración de vitamina K. Se excluyeron los expedientes de niños con información incompleta.

Los datos se concentraron en hoja electrónica de Excel. Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se expresó la proporción. Las variables de interés se muestran en gráficas.

## RESULTADOS

Se revisaron 74 expedientes; se eliminaron 40 por no contar con suficiente evidencia de laboratorio para el diagnóstico de acuerdo a los criterios de inclusión; por lo tanto se utilizaron 34 casos.

Fueron 19 niños (56%) y 15 niñas (44%). La edad gestacional promedio fue de 39 semanas; sólo dos pacientes (5.8%) fueron prematuros (34 y 35 semanas respectivamente). El promedio y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 20 días; sin embargo, los límites fueron muy amplios (1 a 63 días).

Siete pacientes (20.5%) tuvieron la enfermedad de la variedad temprana (primeras 48h); siete pacientes (20.5%) fueron de la variedad clásica (entre tres y siete días); veinte pacientes (59%) pertenecían a la variedad tardía (ocho a 63 días). Ningún caso tuvo antecedentes de hemorragia familiar. Tres madres tomaron

antibióticos durante la gestación; sólo en un caso se presentó la variedad temprana. El nacimiento de 25 pacientes (74%) fue por vía vaginal; nueve (26%) por cesárea. Veintitrés casos (68%) nacieron en un hospital; nueva casos (26%) en su domicilio y dos casos (6%) en un consultorio. En 11 casos (32%) no se aplicó vitamina K al nacer; dos de ellos nacieron en un consultorio; en 19 casos (56%) no hay certeza de que se hubiera aplicado. Tres de los pacientes (9%) estaban en ayuno desde el nacimiento al momento del diagnóstico (uno, tres y 20 días); a 26 (76%) se les había alimentado sólo con leche humana; a dos pacientes, con fórmula láctea (6%); a uno con alimentación mixta (3%) y a uno con fórmula de soya (3%); en un caso (3%) se ignora si había sido alimentado previamente.

Sólo cuatro pacientes tenían alguna enfermedad previa: enterocolitis necrosante, sepsis, neuroinfección y aspiración de meconio; los tres primeros correspondieron a la variedad tardía y el último con manifestaciones en el tercer día; ninguno de ellos tuvo coagulación intravascular diseminada. Seis pacientes tenían hiperbilirrubinemia (17.6%). Los sitios de la hemorragia fueron: tubo digestivo alto, ocho casos (23.5%); tubo digestivo bajo, nueve casos (26.4%); en tres, (41%) en tubo digestivo alto y bajo; en 13 hemorragia intracraneana (37%); de piel y mucosas, siete casos (21%); de otros sitios, con menor frecuencia (Figura 1). En 22 pacientes (66%) el tiempo de protrombina se in-

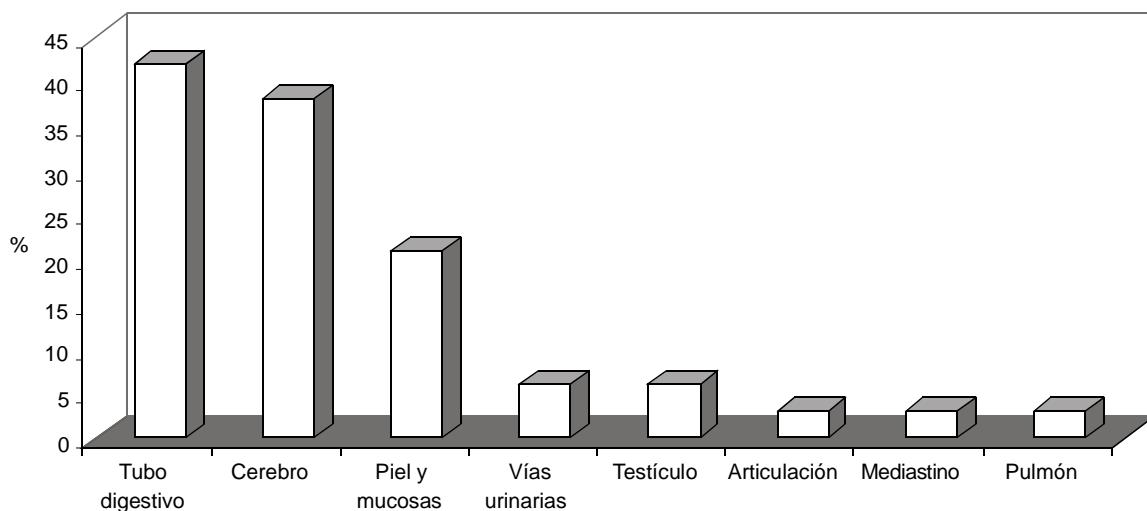


Figura 1. Sitios de sangrado. Enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K, Instituto Nacional de Pediatría, 1989-2004.

formó como: “no coaguló” a los dos minutos y en 25 (74%) el tiempo de tromboplastina parcial, como “no coaguló”.

Todos los pacientes recibieron dos tratamientos con vitamina K; 12 pacientes requirieron plasma (35%); se transfundió paquete eritrocitario en 11 (32%); en un paciente (3%) se realizó exsanguinotransfusión indicada por hiperbilirrubinemia. La mediana de negativización de sangrado fue el segundo día. Ocho pacientes (23.5%) tuvieron convulsiones; 18, (53%) no tuvieron secuelas. Cinco pacientes fallecieron (15%), cuatro por hemorragia cerebral y otro por hemorragia pulmonar.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de la enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K observada en el Instituto Nacional de Pediatría es baja, con promedio de dos casos anuales, probablemente debido a que los pacientes fueron tratados inicialmente en su hospital de origen.

Aun cuando los prematuros tienen mayor riesgo<sup>11</sup>, en la muestra estudiada el grupo que predominó fue el de nacidos a término, con 94%; quizá esto se deba a que los nacidos pretérmino tienen patologías asociadas, frecuentemente están en ayuno y reciben rutinariamente vitamina K durante la hospitalización inicial.

En 14 pacientes (41%) la sintomatología se inició después de la etapa neonatal. Por esta razón, se ha modificado la designación enfermedad hemorrágica del recién nacido (variedad tardía) y se ha propuesto llamarle deficiencia de vitamina K. Nuestro paciente de mayor edad tenía 63 días; Aydimli y cols.<sup>16</sup> publicaron un caso de 119 días.

Más de dos terceras partes de los niños nacieron en un hospital, lo que hacía suponer que recibieron profilaxis adecuada; sin embargo, hay evidencia de que sólo dos pacientes recibieron vitamina K; no tenían otra enfermedad ni factores de riesgo para deficiencia de vitamina K. Morrice y cols.<sup>17</sup> publicaron el caso de un niño con enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K a pesar de que recibió tratamiento profiláctico.

Ninguna de las madres de nuestros 34 pacientes tomó medicamentos que representara un riesgo para

que hubiera deficiencia de vitamina K; tampoco recibieron antibióticos durante su embarazo. Ninguno de los seis pacientes con hiperbilirrubinemia tuvo hepatopatía; la hiperbilirrubinemia pudo haber sido secundaria al metabolismo de la hemoglobina posterior al sangrado. Uno de los factores de riesgo que existieron fue la alimentación exclusiva al seno materno en 76% de los pacientes, incluyendo 12 de los 13 (92%) con hemorragia intracraniana. Esta complicación ha sido informada por otros autores<sup>18,19</sup>.

El sitio en el que fue más frecuente la hemorragia fue el tubo digestivo; el segundo sitio en frecuencia fue el intracranial. Dos de los pacientes con hemorragia intracraniana corresponden a la presentación clásica; no tuvieron patología asociada; uno nació en su domicilio y otro en un consultorio; no recibieron vitamina K; ambos sufrieron convulsiones. Los restantes 12 correspondieron al grupo de 21 pacientes con presentación tardía (57% de este grupo). Pooni y cols.<sup>20</sup> estudiaron 42 pacientes con presentación tardía y el 71% de ellos tuvo hemorragia intracraniana; todos habían sido alimentados exclusivamente al seno materno y no recibieron vitamina K. Fajardo-Ochoa y cols.<sup>21</sup> publicaron un caso con hemorragia intracraniana.

El que este estudio se haya realizado en un hospital de tercer nivel puede ser la razón de haber observado un porcentaje elevado de pacientes con hemorragia intracraniana. Por otra parte, muchos de los pacientes con sangrados menores son tratados en forma adecuada en hospitales de segundo nivel de atención y no son referidos a un centro de tercer nivel.

En 12 de los pacientes no se corrigieron el TP ni el TPT en las primeras 24 h, lo que contrasta con informes que señalan que se corrigen en las primeras cuatro horas<sup>1</sup>. La mortalidad de 17% parece baja comparada con lo informado por Bohr y cols.<sup>19</sup> de 33% en pacientes con presentación tardía y 75% de hemorragia cerebral y con el 24% que hallaron Chuansumirt y cols.<sup>18</sup> en una serie de 830 casos con 82% de afectación intracranial.

Debe señalarse que siempre es posible prevenir esta patología; por eso es muy importante sensibilizar al médico frente a los neonatos. Es indiscutible la utilidad de la profilaxis con vitamina K en diferentes esquemas para la prevención de enfermedad hemorrágica<sup>22,23</sup>. La Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-

1993 señala la obligación de aplicar 1 mg de vitamina K a todo recién nacido<sup>24</sup>.

En conclusión, la enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K en los pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría es infrecuente. Puede manifestarse en forma muy temprana o tardía hasta los dos meses; predomina en nacidos a término. Los sitios de hemorragia más frecuentes son el tubo digestivo y el sistema nervioso. Fallece uno de cada seis niños. La profilaxis al nacer sigue siendo la piedra angular para evitar esta patología.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Glader BE. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido: En: Avery ME, Taeusch HW. Enfermedades del Recién Nacido. Schaffer 5<sup>a</sup> Ed. Interamericana, Madrid 1986;pp580-95
- Rodríguez WMA, Valencia SG, Candelas RB. Enfermedad hemorrágica. En: Manual de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. McGraw-Hill Interamericana, México 1999;pp316-9
- Bennett JS. Blood coagulation and coagulation tests. *Med Clin North Am* 1984;68:557-77
- Pellegrino M, Sacco M, D'Atilia MR, Meleleo D, De Anseris AG. Hemorrhagic disease in an infant fed on a vitamin K-deficient soya formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:413-4
- Brousson MA, Klein MC. Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborns: a review. *Can Med Assoc J* 1996;154:307-15
- McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *Br Med J* 1991;303:1105-9
- Loughnan PM, McDougall PN. The efficacy of oral vitamin K1: Implications for future prophylaxis to prevent haemorrhagic disease of the newborn. *J Paediatr Child Health* 1993;29:171-6
- Hernández PM, Candelas RB. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. En: Pediatría Médica. Instituto Nacional de Pediatría. Trillas, México 1994;pp70-1
- Von Kries R. Neonatal vitamin K. Prophylaxis for all. *Br Med J* 1991;303:1083-4
- Cornelissen EAM, Kollée LAA, van Lith TGPJ, Motohara K, Monnens LAH. Evaluation of a daily dose of 25 mcg vitamin K1 to prevent K deficiency in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:301-5
- Lanzkowsky P. Pediatric Hematology-Oncology. United States of America. McGraw-Hill 1980;pp275-98
- Suzuki K, Fukushima T, Meguro K, Aoki T, Kamezaki T. Intracranial haemorrhage in an infant owing to vitamin K deficiency despite prophylaxis. *Childs Nerv Syst* 1999;15:292-4
- Manji KP, Azzopardi D. Intracranial haemorrhage due to vitamin K deficiency following gastroenteritis in an infant. *J Trop Pediatr* 1999;45:105-6
- Goorin AM, Cloherty JP. Bleeding. In: Cloherty JP, Stark AR (eds). Manual of Neonatal Care. 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;pp450-6
- Von Kries R, Kordass U, Shearer M, Göbel U. Idiopathic late hemorrhagic disease of newborn and conjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:328-30
- Aydimali N, Citak A, Caliskan M, Karabocuoglu M, Baysal S, Ozmen M. Vitamin K deficiency. Late onset intracranial haemorrhage. *Europ J Pediatr Neurol* 1998;2:199-203
- Morrice LM, Jadgis FA, Thommasen H. Case report: fatal hemorrhagic disease in a newborn despite vitamin K prophylaxis. *Can Fam Physician* 1998;44:1893-4
- Chuansumrit A, Israngkura P, Hathirat P. Vitamin K deficiency bleeding in Thailand: a 32-year history. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:649-54
- Bor O, Akgun N, Yakut A, Sarhus F, Kose S. Late hemorrhagic disease of the newborn. *Pediatr Int* 2000;42:64-6
- Pooni PA, Singh D, Singh H, Jain BK. Intracranial hemorrhage in late hemorrhagic disease of the newborn. *Indian Pediatric* 2003;40:243-8
- Fajardo-Ochoa F, Ramírez-Rodríguez CA. Enfermedad hemorrágica del recién nacido como causa de hemorragia cerebral. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2004;21:44-9
- Puckett RN, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Library* 2001
- Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:373-6
- Comité Consultivo Nacional de Normalización de Servicios de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Secretaría de Salud. México D.F. Diario Oficial de la Federación. Noviembre 1994