

## HEMORRAGIA CEREBRAL EN RECIÉN NACIDOS COMO FORMA TARDÍA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA K

- Dr. Daniel Guillén
- Dra. Viviana Dador
- Dra. Patricia Campos
- Dr. Jaime Zegarra
- Dr. Jorge Benza
- Dr. Jorge Gómez
- Dr. Daniel Portuñas
- Dra. Sicilia Bellomo

Servicios de Neuropediatría, Neonatología y Cuidados Intensivos del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia, de Lima.

### Resumen

**Objetivo:** Presentar cinco niños entre 4 y 8 semanas de vida, con la forma tardía de la Enfermedad Hemorrágica por deficiencias de vitamina K.

**Metodología:** Se describen cinco bebés con sangrado intracraneal espontáneo, anemia, prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, y rápida corrección de dichos parámetros con la suplementación de vitamina K y sangre total. En todos ellos se realizaron pruebas seriadas de coagulación, neuroimagen cerebral y manejo intensivo de la hipertensión endocraneana (HTEC).

**Resultados:** El sangrado intracraneal se localizó en el parénquima cerebral (4/5), subaracnoideo (3/5), subdural (2/5). Clínicamente presentaron: estado de coma (4/5), HTEC (5/5), convulsiones (3/5) y sangrado de piel (2/5). Dos bebés fallecieron.

### Conclusiones

La forma tardía de la deficiencia de vitamina K, en recién nacidos se caracteriza por hemorragia intracraneal espontánea y puede ser la única manifestación. En estos casos, la sospecha clínica es la clave del éxito, ya que la enfermedad responde rápidamente a las primeras dosis de vitamina K y plasma fresco.

Palabra Clave: Hemorragia cerebral - neonatos - vitamina K

### Summary

**Objective:** We presented five children between 4 to 8 weeks with the Late Hemorrhagic Disease by Vitamin K deficiency.

**Methods:** We described five babies with spontaneous intracranial hemorrhage, anemia, prolonged the parameters of coagulation, and rapid correction when they received vitamin K and blood.

**Results:** Intracranial bleeding were localized in cerebral parenchyma (4/5), subarachnoid space (3/5) and subdural space (2/5). Clinically presented; coma (4/5), endocranial hypertensive (5/5), seizures (3/5) and skin bleeding (2/5). Two babies were dead.

**Conclusion:** The late form of Vitamin K Deficiency in neonates is characterized particularly by intracranial bleeding, and may be only sign. In these cases clinical suspicion is the key to success because the illness quickly respond to first doses the vitamin K and fresh plasma.

**Key words:** Cerebral hemorrhage - neonate - vitamin K

### Introducción

El término enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHR) fue introducido en 1894 por Townsend cuando reportó cincuenta niños con sangrado durante los dos primeros meses de vida<sup>(1)</sup>. En 1929, Dam descubrió la vitamina K en modelos animales, y en adelante, los conocimientos fueron mayores, hasta que en 1961, el Comité de Nutrición de la Academia Americana concluyó que la Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido (EHR) era por deficiencia de la vitamina K, y entonces se dieron las primeras recomendaciones para su tratamiento y prevención<sup>(3)</sup>.

En los años siguientes se fueron identificando tres formas de EHR: precoz, clásica y tardía<sup>(5)</sup> (ver tabla 1). Y aunque Townsend se refirió básicamente a niños con la forma clásica, también incluyó niños hasta de dos meses de edad; Fue en 1966, cuando Goldman y Deposito reportaron específicamente cinco pacientes con enfermedad hemorrágica que ocurrió después del periodo neonatal<sup>(4)</sup>, posteriormente se fueron haciendo reportes de la ocurrencia de esta forma tardía en todo el mundo, y al parecer más del Oriente<sup>(6)</sup>.

Antes del uso preventivo de la vitamina K, la forma clásica (bebés sanos con lactancia materna exclusiva), era la más frecuente, con gran impacto en la morbimortalidad perinatal.

En la actualidad, felizmente eso ha cambiado, sin embargo periódicamente se continúan haciendo reportes de la forma tardía, que al parecer ocurre por otros mecanismos.

## Objetivo

Presentar cinco casos de recién nacidos con hemorragia cerebral como forma de presentación tardía de la deficiencia de vitamina K, y revisar la literatura.

## Pacientes

Durante los años 1990 y 2001 hemos identificado cinco casos de hemorragia cerebral espontánea, en niños de 4 a 8 semanas de vida, asociados con anomalías severas de los parámetros de la coagulación, y que respondieron rápidamente al tratamiento con vitamina K y plasma.

**Paciente 1:** Mujer, de 25 días de vida, con 2 días de enfermedad que inició con irritabilidad y fiebre, al segundo día se agregó pobre succión, vómitos, y gran decaimiento. La madre era tercigesta, tuvo parto normal, y la lactancia era con leche materna exclusiva. La niña se encontraba en mal estado, hipoactiva, hiporreflexica, con la fontanela abombada, y en 6 horas evolucionó al estupor, fontanela muy tensa, con zonas de sangrado en las venopunturas, anisocoria y ptosis palpebral izquierda. La ecografía cerebral mostró imágenes de hemorragia subaracnoidea y hematoma frontoparietal izquierdos. Los Tiempos de protombina (TP) y Tiempo parcial de tromboplastina (TTP) se encontraron muy prolongados, además anemia y la numeración plaquetaria fue normal. La niña recibió vitamina K y plasma con lo cual los TP y TTP se normalizaron en 6 horas, además se instaló manejo médico para controlar la hipertensión endocraneana. Salió de alta a los 15 días con secuelas mayores.

**Paciente 2:** Mujer, de 34 días, con 2 días de enfermedad, inicialmente con irritabilidad y pobre succión, al segundo día se agregó, hipoactividad y convulsión parcial. La madre primigesta, tuvo parto normal y alimentaba a la niña con leche materna exclusiva. Al examen se encontraba en mal estado, con equimosis en la rodilla derecha, hemiparesia izquierda y la fontanela abombada. Los TP y TTP estaban muy prolongados, con anemia severa y plaquetas normales. La ecografía cerebral demostró imágenes de hematoma subdural y parietal derechos. La niña mejoró con vitamina K, transfusión de sangre total, medicación anticonvulsivante y antiedema. Salió de alta a los 10 días con secuelas menores.

**Paciente 3:** Mujer de 29 días de vida, llegó con 12 horas de enfermedad, que inició con irritabilidad, pobre succión, rápidamente evolucionó con gran hipoactividad y convulsiones parciales. La madre era

segundigesta, tuvo parto domiciliario y alimentaba a la niña con leche materna exclusiva. Al examen se encontraba en coma, con anisocoria, sin esfuerzo respiratorio e hiporreflexica. Los TTP y TP estaban muy prolongados, con anemia y las plaquetas normales. Los TC cerebral mostró hematoma parietal y herniación uncal. Se inicio tratamiento con vitamina K y sangre total y manejo de la hipertensión endocraneana. A las 4 horas mejoraron los parámetros de la coagulación con la vitamina K y sangre total, pero la hipertensión endocraneana evolucionó desfavorablemente y la niña falleció.

**Paciente 4:** Mujer de 1 mes 2 días de vida, con 15 horas de enfermedad, que inició con vómitos alimentarios en 4 oportunidades, continuó con irritabilidad que progresa a la somnolencia en las últimas 3 horas, luego pobre succión y convulsiones. La niña nació en buenas condiciones parto vaginal, domiciliario, sin asistencia médica. En lo sucesivo fue alimentada con leche materna exclusiva. Llegó al hospital en malas condiciones, en estado de coma, con anisocoria y reacción lenta al estímulo luminoso, y la fontanela anterior muy tensa. Los análisis demostraron anemia severa con plaquetas normales, y los TP y TTP muy prolongados. La TC mostró hemorragia subaracnoidea, a nivel peritoneal, mesenfálico y de la cisterna cuadrigeminal, además de edema cerebral. Se le administró vitamina K y plasma, mejorando los tiempos de coagulación en 8 horas, además se corrigió la hipertensión endocraneana con hiperventilación y antiedema. Posteriormente presentó diabetes insípida tratada con vasopresina y carbamazepina. Salió de alta en 45 días con secuelas mayores.

**Paciente 5:** Varón de 2 meses de edad, con un tiempo de enfermedad de 3 días de evolución, quien bruscamente presentó equimosis del ojo derecho y vómitos alimentarios. Posteriormente compromiso del estado general, se torna hipoactivo, con llanto débil y pobre succión. Nació en buenas condiciones de parto vaginal, domiciliario, sin asistencia médica. Era alimentado con lactancia materna exclusiva. Ingresó al hospital en mal estado, hipoactivo, llanto débil, pálido, con equimosis palpebral izquierda y la fontanela anterior tensa. En la tomografía cerebral se observó sangrado a nivel interhemisférico posterior y a nivel del tentorio, hematoma subdural y zonas hemorrágicas parenquimales fronto parietales izquierdas. Los análisis mostraron anemia severa sin trombocitopenia, los TP y TTP prolongados. Se le administró vitamina K, y presentó normalización de los tiempos de coagulación en las primeras 12 horas. Sin embargo el niño evolucionó con hipertensión endocraneana descompensada y falleció a los 7 días.

**Tabla 1. Clasificación de la EHR**

Tipo	Edad	Lugar Sangrado	de causa	Prevenible con Vitamina K	Comentario
Precoz	0-24 horas	Cefalohematoma Intracraneal Intratoraxica Intraabdominal	Drogas maternas: -anticonvulsivantes -antituberculosis -quimioterapia Idiopática	No	Requiere Identificación Prenatal
Clásica	1-7 días	Gastrointestinal Piel Nasal	Idiopática Drogas maternas	Si	La más frecuente en bebés sanos con lactancia exclusiva
Tardía	1 a 12 meses	Intracraneal Secundaria Gastrointestinal Piel	Idiopática Secundaria	Dudosa	Causa común de hemorragia cerebral 1 a 3 meses de vida

\* tomado de Lane y Hathaway (5)

**Tabla 2. Características de los pacientes con la forma tardía de la EHR, Hospital Nacional Cayetano Heredia (1999 – 2001)**

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	25 días	36 días	29 días	32 días	60 días
Sexo	F	F	F	F	M
Vitamina K al nacer	duda	duda	No	No	No
Tiempo Enfermedad	2 días	2 días	12 horas	15 horas	3 días
Convulsiones	No	Si	Si	Si	No
HTEC descompensada	Si	Si	Si	Si	Si
Coma	Si	No	Si	Si	Si
Sangrado de piel	Si	Si	No	No	No
Sangrado cerebral	Frontoparietal	Temporoparietal	Parietal	No	Frontoparietal
Sangrado Subdural	No	Si	No	No	Si
Sangrado Subaracnoideo	Si	No	No	Si	Si
Hematocrito	31	14	23	18	10
Plaquetas	210 000	145 000	350 000	360 000	370 000
TP	130/13.4	200 / 15	55/13.4	> 200	73.8/11.1
TTP	200/28.7	200 / 28.7	200/28.7	> 200	98.4/26.4
Condición de alta	Secuela Mayor	Secuela Menor	Fallecida	Secuela mayor	Fallecido

## Discusión

Hace algunos años se demostraron algunos hechos importantes, primero que los recién nacidos normales nacen con bajos niveles de vitamina K, segundo, que la leche materna no contiene el suplemento adecuado de la misma; y tercero, que en el tracto digestivo los lactobacilos son incapaces de la síntesis de esta vitamina, a diferencia de la capacidad que tienen la flora anaerobia y las bacterias gramnegativas como la *Escherichia coli*,<sup>(6)</sup>. Frente a ello se indicó la recomendación universal de suplementación con esta vitamina, dados los altos riesgos de sangrado.

Sin embargo, no está claramente establecido el riesgo de EHR en los niños no protegidos.

Así pues, dependiendo de la metodología se han descrito riesgos que varían entre el 25% al 78% de los recién nacidos<sup>(6, 7, 9)</sup>. Y para la forma tardía de la enfermedad se han referido incidencias variables (por 100 000 nacidos) de 4.4 en el Reino Unido, de 7.2 en Alemania, y de 10.2 en Japón, sosteniendo la hipótesis de mayor frecuencia en las zonas orientales como algunos autores lo han observado<sup>(6)</sup>.

Los cinco pacientes incluidos en esta publicación pertenecen a la forma tardía de la EHR (ver tabla 2). En la primera paciente, el factor de confusión fue la fiebre (38.2°C), la cual se explica por el propio sangrado, en esta niña la extensión del daño cerebral fue la causa de su condición clínica y el grado de sus secuelas. La segunda paciente, es una bebé que se presentó con

anemia severa probablemente a expensas de las lesiones de la piel, ya que el sangrado cerebral apesar de ubicarse en dos espacios, fue pequeño en ambos de manera que la niña salió con secuelas menores. En la tercera, cuarta y quinto paciente fueron los únicos que tenemos seguridad que no recibieron vitamina K al nacer, en ellos el sangrado cerebral fue masivo, ocurriendo la muerte en dos de ellos por hipertensión endocraneana descompensada a pesar que se controló el trastorno hemorrágico. La cuarta niña quedó con secuelas severas y en el curso mediato presentó diabetes insípida probablemente por lesión hipotalámica.

Debemos enfatizar que cuando los recién nacidos de este grupo étnico, presentan síntomas agudos y desarrollan signos neurológicos, primero pensamos en un proceso infeccioso o traumático, sin embargo cuando se suman los trastornos de la coagulación y una evidencia de sangrado cerebral por neuroimagen, sólo hay tres posibilidades diagnósticas a tener en cuenta: la forma tardía de la EHR, la deficiencia congénita del factor XIII y alguna enfermedad hepática subyacente<sup>(10)</sup>. Si bien en este grupo de niños no se ha podido medir los niveles de las proteínas dependientes de la vitamina K, consideramos que la normalización de los parámetros de la coagulación inmediatamente después del tratamiento suplementario es criterio suficiente para hacer el diagnóstico, como ha sido descrito por algunos autores<sup>(10)</sup>. De otro lado, ningún paciente presentó enfermedad hepática subyacente.

En 1984, Wun Tsong Chaou y colaboradores, en Taiwan<sup>(8)</sup>, publicaron una serie de 32 niños con hemorragia intracraneal por deficiencia de vitamina K, la mayoría entre los 10 y 40 días de vida, eran bebés a término, de madres sanas, con lactancia materna exclusiva, que se presentaban agudamente con hemorragia cerebral extensa, y con alteraciones de la coagulación. Experiencia que resulta similar a la descrita en nuestros pacientes, salvo la mayor frecuencia del sexo femenino que se ha observado en este pequeño grupo que reportamos.

Asimismo, Lane y Hathaway en 1985<sup>(5)</sup>, en una revisión teórica, describieron dos grupos de esta forma clínica tardía, el primer grupo, ocurre en niños de 3 a 12 semanas, que generalmente se presentan con hemorragia intracraneal (50% a 100%)<sup>(5,6)</sup>, la cual puede ser cerebral, cerebelosa, subaracnoidea, subdural, epidural e intraventricular<sup>(5,6,9)</sup>, y con colapso vascular, variedad a la cual corresponde los pacientes de esta presentación, son los más frecuentes y habitualmente son de causa desconocida. Un segundo grupo, variable, habitualmente secundario a enfermedades sistémicas (hasta de un año de edad), como Hirschsprung, fibrosis quística, diarrea crónica, enfermedad celiaca, tratamiento antibiótico, deficiencia de alfa-1-antitripsina, atresia de vías biliares, exposición

prolongada a la warfarina y colestasis, en todos ellos se entiende por interferencia con el metabolismo de la vitamina K<sup>(5,6)</sup>.

En recientes publicaciones, se ha destacado como síntoma inicial el sangrado umbilical después de la segunda semana de vida<sup>(10)</sup>, síntoma a tener en cuenta, ya que con frecuencia asumimos que sólo puede tratarse de un granuloma residual. Otro aspecto interesante, es el relacionado con la lactancia, como hemos señalado anteriormente la leche materna tiene bajas concentraciones de vitamina K, sin embargo periódicamente se ha ido reportando algunos pacientes con EHR alimentados con leche artificial, poniendo en duda la relación con la hipótesis de baja concentración, como única explicación. En fin, probablemente haya varios factores no identificados con el metabolismo de esta vitamina, discusión que escapa a propósito de esta presentación.

Esta es la primera descripción de la forma tardía de la EHR en nuestro medio, la que fue posible de identificar por la alta sospecha clínica y la disposición de recursos de laboratorio y de imagen que permitieron definir la extensión de las lesiones cerebrales.

Pensamos que estas facilidades se pueden encontrar en la mayoría de nuestros hospitales generales y por tanto es necesario tenerla en cuenta en las emergencias, ya que es susceptible de corregir con el tratamiento específico con vitamina K y plasma, y el manejo adecuado de la hipertensión endocraneana. Finalmente la hipótesis obligada es que este problema ocurre más frecuentemente en nuestro país, porque existen condiciones que lo facilitan como la baja cobertura de salud materno perinatal en las zonas periféricas y rurales, la existencia de factores culturales, geográficos y la pobreza extrema que dificultan el acceso a la salud.

Sólo queda insistir en algunas recomendaciones: mantener la prevención con Vitamina K parenteral a todos los recién nacidos, mantener la vigilancia de los síntomas hematológicos, y finalmente tener en cuenta esta emergencia que requiere actuar con rapidez.

## Conclusiones

La deficiencia de la vitamina K en recién nacidos puede manifestarse clínicamente en forma temprana o tardía y la hemorragia cerebral puede ser la única manifestación de la forma tardía, tanto sea de localización parenquimal, subaracnoidea, subdural, o intraventricular.

En estos casos, la sospecha clínica es la clave del éxito, ya que la enfermedad responde rápidamente a las primeras dosis de vitamina K y/o plasma fresca.

## Bibliografía

1. Townsend CW. The haemorrhagic disease of the newborn. Arch Pediatr 1894, 11: 559.
2. Dam H, Glavind J, Larsen EH, et al. Investigations into the cause of the physiological hypoprothrombinemia in newborn children. Acta Med Scand 1942, 112:210.
3. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Vitamin K compounds and the water-soluble analogues, use in therapy and prophylaxis in pediatrics. Pediatrics 1961, 28:501.
4. Goldman HI, Deposito F. Hypoprothrombinemic bleeding in young infants. Am J Dis Child 1966, 111:430.
5. Lane PA and Hathaway WE. Vitamin K in infancy J. Pediatr 1985, 106:351-359.
6. Shearer MJ. Vitamin K. Lancet 1995, 345:299-234.
7. Lane PA, Hathaway WE, Krugman RD and Rosenberg DA Fatal Intracranial Hemorrhage in normal Infant secondary to vitamin K deficiency Pediatrics 1983, 72: 562-564.
8. Chaou WT, Chou ML and Eitzman DV. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. J Pediatr 1984, 105:880-884.
9. Shapiro AD, Jacobson LJ, Arman ME, Manco-Johnson MJ, Hulac P, Lane PA and Hathaway WE. Vitamin K deficiency in the newborn infant: Prevalence and perinatal risk factors. J Pediatr 1986, 109:675-80.
10. Soves P, Altés A, Ginovart G, Demestre J and Fontcuberta J. Late Hemorrhagic disease of the newborn as a cause intracerebral bleeding. Ann Hematol 1997, 75:65-66.

**Correspondencia:** Dr. Daniel Guillén Pinto. Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia.  
Teléfono 4828858.  
E mail: dangui@terra.com.pe