



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
**GRIGORE T. POPA** IAȘI

Șef lucr. Dr.  
Andreea  
AVASILOAIEI

Școala de Vară  
de Neonatologie

# Profilaxia bolii hemoragice neonatale

2020

# Coagularea în perioada neonatală

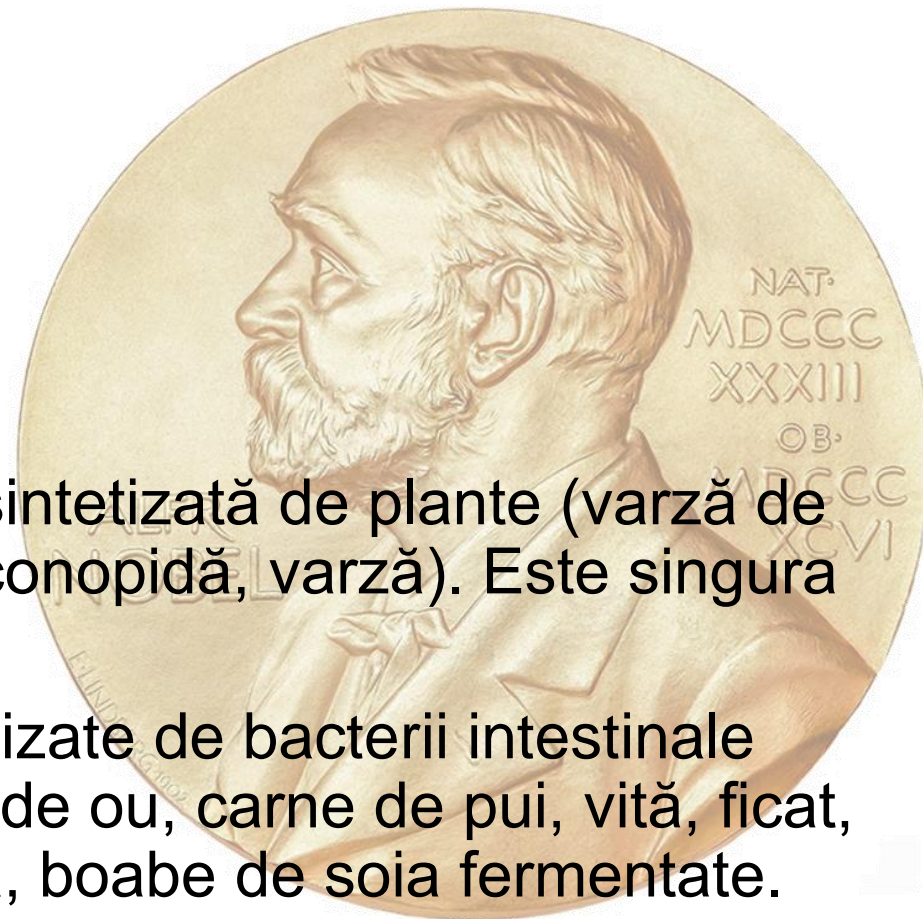
- La naștere, concentrațiile factorilor de coagulare II, VII, IX și X, dependenți de vitamina K și factorilor de contact XI și XII – reduse la aproximativ 50% din valorile normale ale adultului (mai scăzute la prematuri).
- Concentrațiile plasmaticice ale proteinelor anticoagulante (antitrombină, proteina C, proteina S) – semnificativ mai scăzute față de perioada adultă.
- Concentrațiile factorilor V, VIII, XIII, și fibrinogenului – similare de la naștere cu valorile adultului.
- **Timpul parțial de tromboplastină activată** – semnificativ prelungit la nou-născuții la termen sănătoși
- **Timpul de protrombină** – în intervalul fiziologic al adulților
- Valorile normale sunt atinse după aproximativ 90 de zile de viață.

# Vitamina K

- Esențială pentru multiple carboxilaze hepatocitare și pentru activarea factorilor de coagulare II (protrombină), VII, IX, X și a proteinelor hepatice C și S
- Cofactor pentru proteine implicate în mineralizarea osoasă
- Deficitul poate determina un risc serios de sîngerare, cu atît mai mult în perioada neonatală, cînd valorile vitaminei K sînt la 40-60% din valorile normale ale adultului.
- Deseori, nivelul de vitamină K din cordonul ombilical se află sub limita de detecție de 0.02 ng/mL în cazul nou-născuților sănătoși.
- Acest nivel crește lent, atingînd valori adulte la aproximativ 6 luni.

# Vitamina K

- Filoquinona/fitomenadiona (vitamina K1), sintetizată de plante (varză de Bruxelles, spanac, salată verde, broccoli, conopidă, varză). Este singura formă utilizată terapeutic la oameni.
- Multiple menaquinone (vitamina K2), sintetizate de bacterii intestinale (*Bacteroides spp.*), se găsesc în gălbenuș de ou, carne de pui, vită, ficat, produse fermentate – brânză, varză murată, boabe de soia fermentate.
- Forma sintetică menadionă (vitamina K3), hidrosolubilă, a fost utilizată pentru profilaxie orală, dar a ridicat anumite probleme privind potențiala toxicitate: s-au raportat cazuri de anemie hemolitică la sugarii cu deficit de G6PDH tratați cu vitamina K3.



# Boala hemoragică

- Nou-născuții au risc crescut din următoarele motive:
- (1) biodisponibilitate redusă din cauza transferului transplacentar redus de vitamină K și a timpului scurt de înjumătățire a depozitelor hepatice de K1;
- (2) conținut scăzut de vitamină K în laptele matern, comparativ cu formulele fortificate;
- (3) producție redusă de vitamina K, din cauza florei intestinale imature sau alterate.
- (4) absorbție intestinală deficitară
- Deoarece aportul prin dietă este singura sursă de vitamină K, nou-născuții alăptați exclusiv au un risc mai mare de boală hemoragică, comparativ cu cei care primesc formulă.

# Boala hemoragică

## Precoce

- Primele 24 de ore
- De obicei, reprezintă o consecință a medicației administrate mamei (anticonvulsivante, tuberculostatice, warfarină)
- Nu este prevenită prin administrarea de vitamină K la naștere

## Clasică

- 2-14 zile
- Pare a fi determinată de aportul nutritiv inadecvat
- Ombilic, tegumente, nas, circumcizie, tub digestiv

## Tardivă

- 2-12 săptămîni
- La nou-născuții alăptați exclusiv
- Asociată cu coleastăză sau disfuncție hepatică ce împiedică absorbția nutrienților
- Peste 60% - hemoragie intracraniană bruscă, mortalitate mare, frecvente sechele

# Boala hemoragică

- Descrisă pentru prima oară de Charles Townsend in **1894**.
- **1929** – Henrik Dam descoperă un factor de coagulare (Koagulation) liposolubil
- **1944** – vitamina K administrată la naștere a scăzut mortalitatea asociată DVK de peste 5 ori.
- **1961** – AAP recomandă o singură doză tuturor nou-născuților imediat după naștere, fie 0.5-1 mg IM, fie 1-2 mg PO.
- DVK a devenit rar, apărînd fie la nou-născuții alăptați exclusiv, la care nu s-a efectuat profilaxie la naștere, fie la cei cu o boală hepato-biliară sau malabsorbție nedagnosticată.

# Incidență

- DVK precoce are o incidență de 6-12%. DVK clasic are o incidență de 1.5-2%, iar incidența DVK tardiv este de 10.5-80/100 000 nou-născuți în absența profilaxiei (Sankar, 2016), incluzând frecvent ca manifestare hemoragia IC.
- Când este administrată profilaxie IM, incidența DVK tardiv variază de la 0.24 la 3.2 cazuri la 100000 nou-născuți vii.
- Intr-o analiză a 131 cazuri de DVK tardiv, 63% dintre acestea au inclus hemoragie IC, cu mortalitate 14% și 40% morbiditate neurologică pe termen lung la supraviețuitori (Loughnan, 1993).



# Diagnostic

## Clinic

- Hemoragie cutanată, mucoasă (nas, ombilic, circumcizie)
- Hemoragie digestivă (melena neonatorum)
- Hemoragie (hematom) IC – letargie, crize de apnee, HTIC, convulsii

## Paraclinic

- Alungirea timpului de protrombină (TP) x 4 VN
- INR > 4
- Alungirea timpului de tromboplastină (APTT)
- Număr normal de trombocite
- Fibrinogen normal cu PDF absenți
- PIVKA ↑

# Administrare antenatală

- Pentru prevenirea DVK tardiv, societățile profesionale au recomandat administrarea orală de vitamină K la femeile gravide cărora li s-a prescris medicație care modifică metabolismul vitaminei K (antiepileptice).
- O analiză sistematică a literaturii privind medicația antiepileptică în sarcină (Academia Americană de Neurologie) a concluzionat că dovezile sînt insuficiente pentru a sprijini suplimentarea cu vitamină K în ultimele săptămîni de sarcină pentru a reduce riscul sîngerărilor neonatale prin DVK.

# Cale de administrare

Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Brit J Cancer* 1990;62:304–8.

Golding J, Greenwood R, Birminham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *Brit Med J* 1992;305:341–6.

- IM – Metoda de administrare recomandată – depozitare optimă și eliberare lentă
- În 1990, au apărut preocupări asupra riscurilor necunoscute ale administrării IM de vitamină K, când un studiu caz-martor a sugerat o legătură cauzală cu leucemia la copil. Multiple studii ulterioare nu au reușit să confirme această relație.
- Din cauza lipsei studiilor randomizate controlate de mari dimensiuni, această ipoteză nu a putut fi infirmată
- Durerea procedurală + efectele adverse ale injecției IM!
- NNT (pentru prevenirea DVK tardiv) – 1275

# Cale de administrare – PO

- O singură doză orală de vitamina K la naștere poate preveni DVK clasic, dar nivelurile serice de vitamină K scad după 2 săptămîni ⇒ rata de eșec în prevenirea formei tardive este inacceptabil de mare. Regimurile care includ **doze repetate** au o eficiență mai bună, dar incomparabilă cu o doză unică IM la naștere (Busfield, 2007)
- Există o rată a eșecului administrării PO de 1.2-1.8 la 100 000 nou-născuți vii, comparativ cu 0 în cazul administrării IM. Nou-născuții care primesc profilaxie PO incompletă prezintă un risc mai mare de a dezvolta DVK tardiv, de aproximativ 2-4/100 000 (Cornelissen, 1997).
- RR pentru DVK, la compararea regimurilor de administrare PO versus IM în două studii a fost de 28.75 (95% CI: 1.64-503.45), respectiv 5.97 (95% CI: 0.54-65.82) (Von Kries, 1992; McNinch, 1991).
- Riscul de DVK tardiv este mai mare în cazul nou-născuților alăptați ⇒ administrarea PO de vitamină K la femeile care alăptează ar putea aduce beneficii (Nishiguchi 1996; Greer 1997).

# Cale de administrare – IV

- Farmacocinetica administrării IV a vitaminei K nu este foarte cunoscută, dar se pare că este asemănătoare administrării PO.
- Calea IV nu pare să fie la fel de eficientă ca cea IM pentru profilaxia DVK tardiv, mai ales dacă administrarea nu este repetată.
- Creșterea urinară lentă a metaboliților vitaminei K după injectarea IM, comparativ cu doza echivalentă pe cale IV, sprijină ideea de efect de depozitare la locul de injectare și eliberare lentă în circulație.
- Creșterea rapidă a metaboliților după injecția IV sugerează un **efect mai rapid, dar tranzitoriu** al administrării IV.

- O doză unică de  $0.3 \text{ mg/kg} \pm 0.1 \text{ mg/kg}$  IV vitamină K determină niveluri plasmatiche la 24 și 120 h similare cu cele dobândite prin administrare PO/IM a unei doze de 1.5 mg (Raith, 2000).
- Nou-născuții cu VG < 32 săptămâni au fost randomizați în 3 regimuri de administrare unică de vitamină K: 0.5 mg IM/0.2 mg IM/0.2 mg IV. Indicii biochimici ai statusului vitaminei K au fost măsurați la naștere, la 5 zile și după 2 săptămâni de la atingerea rației enterale complete. Nivelul de vitamină K1 a fost suprafiziologic la toți subiecții în ziua 5. Până în ziua 25, nivelul era mai scăzut, dar scăderea a fost mai semnificativă la cei care primiseră vitamina K pe cale IV. (Clarke, 2006).
- Diferențele de farmacocinetică pot fi determinate de lipsa eliberării susținute de vitamina K după administrarea IV  $\Rightarrow$  clearance mai rapid.
- Nivelul circulant de vitamină K în urma administrării IV crește mai rapid, dar mai tranzitoriu comparativ cu administrarea IM  $\Rightarrow$  administrarea IV trebuie repetată.

# Doză

- În anii '40, s-au comparat doze orale de 0.5 mg până la 5 mg vitamină K pentru prevenirea hemoragiilor, dar și administrarea PO versus IM.
- S-a concluzionat că doza de 0.5 mg de vitamina K orală este la fel de eficientă ca și doza de 5 mg, calea PO versus IM determină reducerea similară a mortalității prin hemoragie, iar doza optimă de vitamină K pentru profilaxia bolii hemoragice neonatale este 0.5-1 mg.
- Dozele mari (> 5 mg) pot determina hemoliză, icter sever până la nuclear.
- Dozele de 1 mg/kgc nu s-au dovedit mai eficiente comparativ cu 1 mg.

# Recomandarea OMS

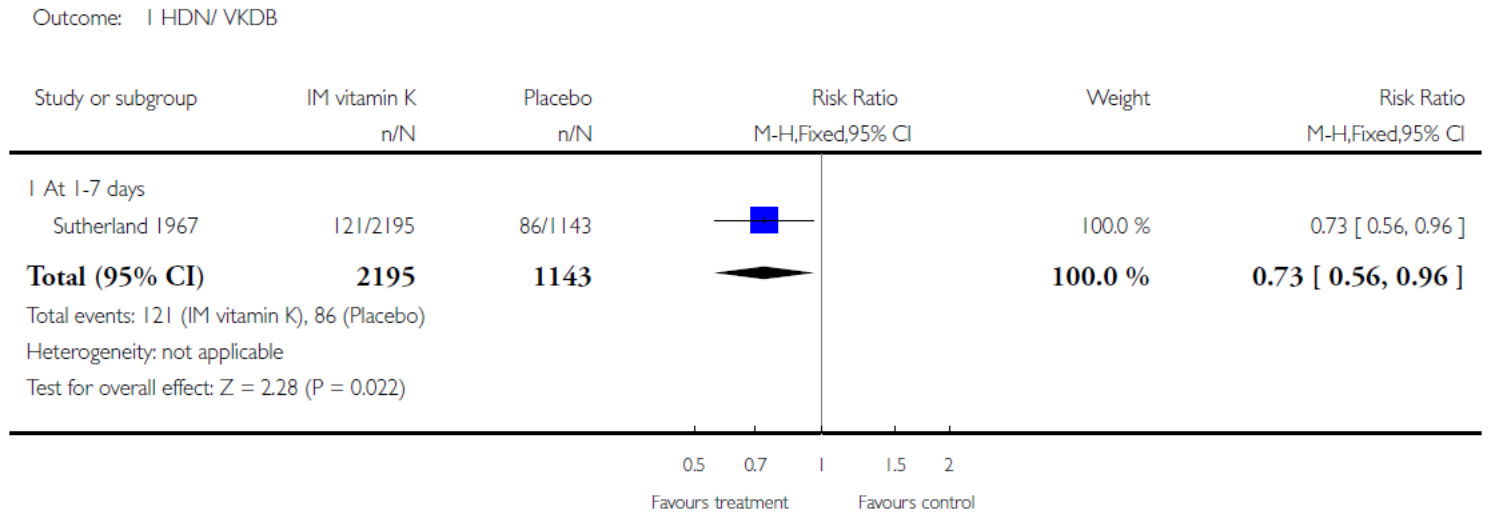
- Toți nou-născuții trebuie să primească 1 mg vitamină K IM după naștere (de exemplu, după prima oră, timp în care nou-născuții ar trebui să se afle în contact piele-la-piele cu mamele lor și să se inițieze alimentația la sân).



THE WHO  
REPRODUCTIVE  
HEALTH LIBRARY



# Cochrane, 2000



- O doză unică (1 mg) de vitamina K IM după naștere este eficientă pentru prevenirea DVK clasic. Atît administrarea IM, cît și cea PO (1 mg) determină îmbunătățirea indicilor de coagulare la 1-7 zile.
- Nici administrarea PO, nici cea IM nu au fost testate în trialuri randomizate pentru a se evalua eficiența în forma tardivă.
- De asemenea, administrarea orală, în doză unică sau multiplă, nu a fost testată pentru eficiență în DVK clasic sau tardiv.

# Recomandarea ESPGHAN, 2016

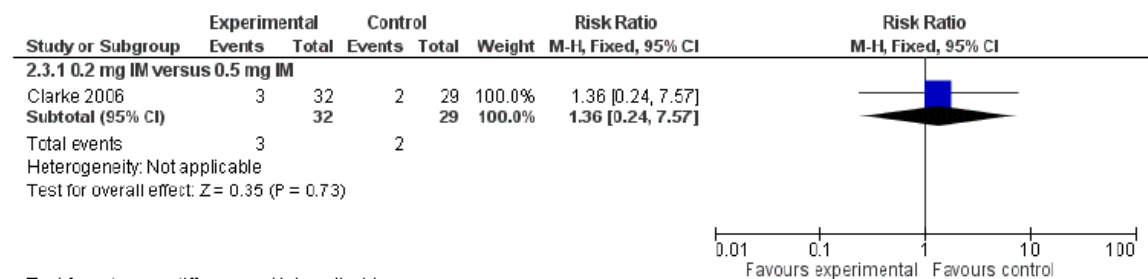
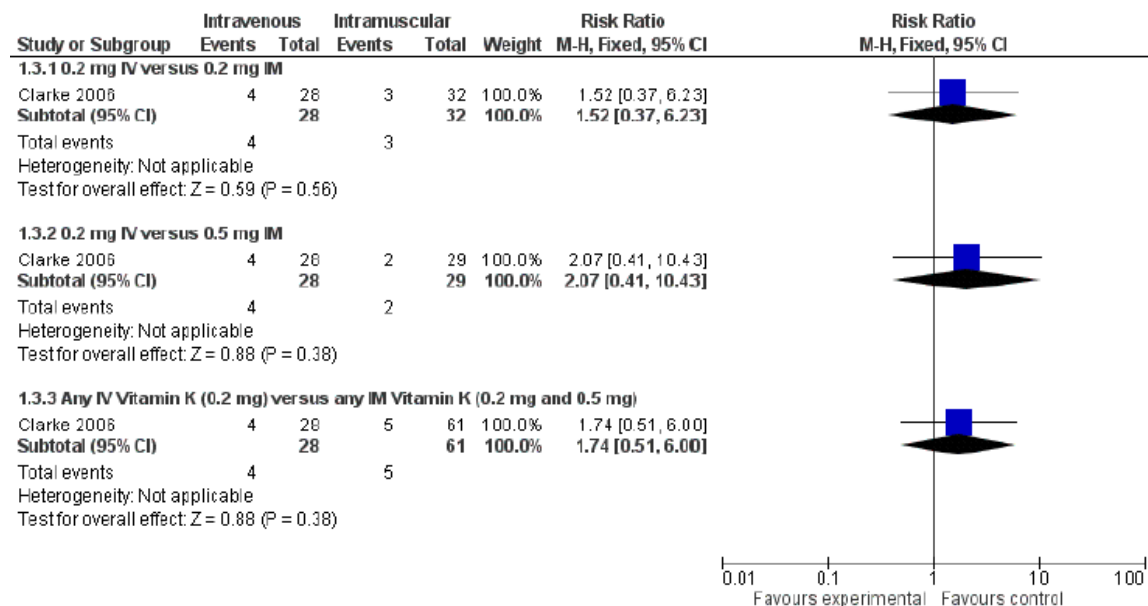
- Toți nou-născuții trebuie să primească profilaxie cu vitamina K, iar momentul, doza și calea de administrare trebuie documentate.
- Nou-născuții sănătoși ar trebui să primească 1 mg vitamina K1 IM la naștere; sau 3 × 2 mg vitamina K1 PO la naștere, la 4-6 zile și la 4-6 săptămîni; sau 2 mg vitamina K1 PO la naștere și o doză săptămînală de 1 mg PO, timp de 3 luni. Administrarea IM este calea preferată datorită eficienței și fiabilității.
- Calea PO nu este potrivită pentru nou-născuții prematuri și pentru nou-născuții cu colestază/atrezie biliară sau absorbție intestinală deficitară sau nu pot primi vitamina K1 PO, sau cei ai căror mame primesc medicație care poate interfera cu metabolismul vitaminei K.

# Nou-născut la termen vs. prematur

- Nou-născuții prematuri prezintă risc mai mare de sîngerare prin DVK, (imaturitate hepatică, colonizare intestinală întîrziată).
- Studiile privind dozarea sugerează că nou-născuții prematuri primesc doze de vitamina K care duc la niveluri suprafiziologice.
- Este posibil ca nou-născuții prematuri să necesite doze profilactice de vitamina K de:
  - 0.5 mg IM pentru cei cu GN > 1000 g
  - 0.2 mg IM/IV pentru cei cu GN < 1000 g.

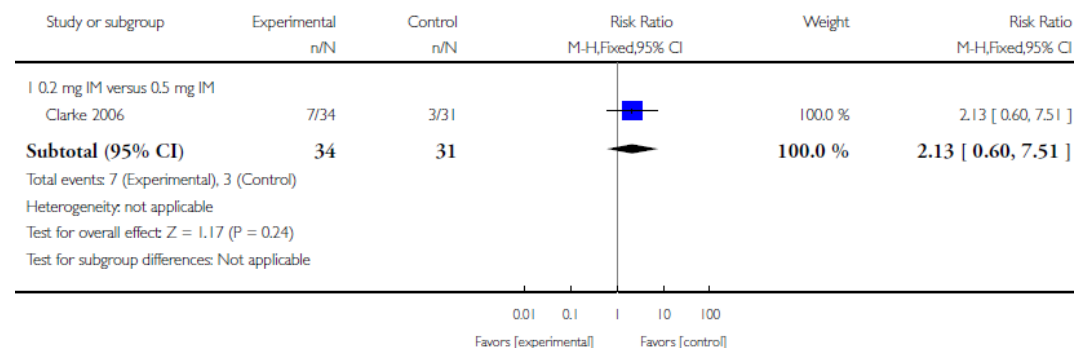
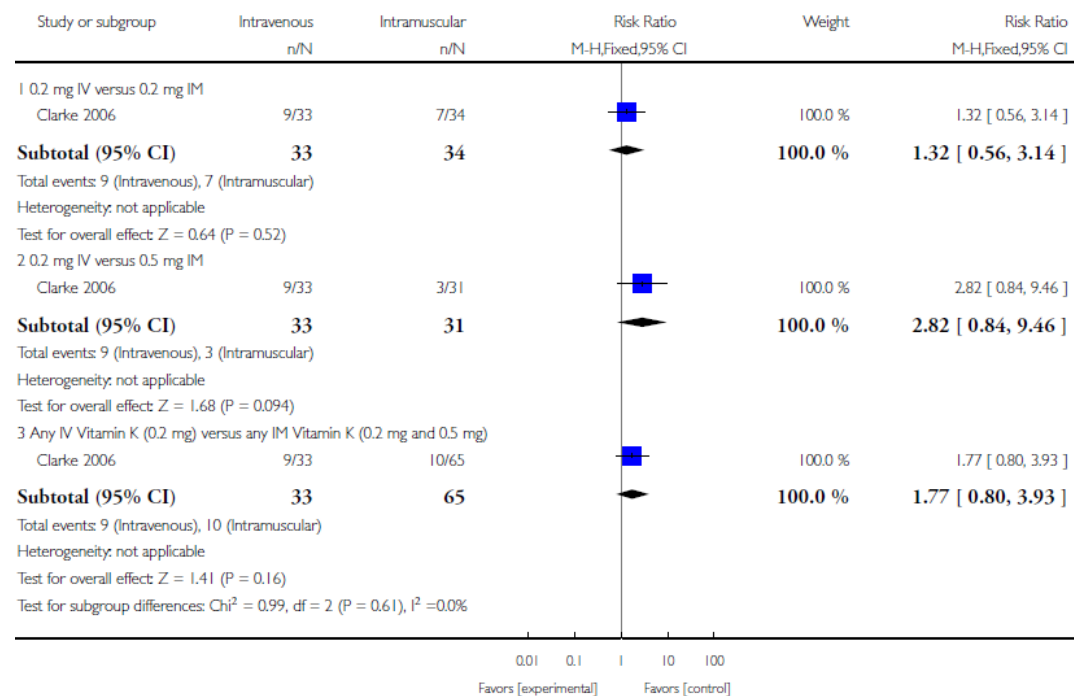
(Witt, 2016)

# Cochrane, 2018



Test for subgroup differences: Not applicable

Outcome: 10 Mortality (all infants)



# Refuzul administrării

- Unii părinți și profesioniști chestionează eficiența și nevoia reală de profilaxie cu vitamina K.
- Motive: preocuparea asupra riscului crescut de leucemie, percepția unui preparat sintetic ca fiind toxic, impresia că vitamina K este excesivă, nenaturală și nenecesară în nașterile necomplicate (Schulte, 2014)
- Refuzul administrării vitaminei K este asociat cu refuzul altor intervenții (imunizare, screening, alte profilaxii).
- Nou-născuții care nu primesc profilaxie au de obicei VG mai mare, mame mai în vârstă, și provin din nașteri fără analgezie sau nașteri planificate la domiciliu.
- Membrii familiilor nu sînt de obicei conștienți de consecințele vitale ale deficitului de vitamină K.

# Refuzul administrării

- Motive pentru care administrarea vitaminei K este incompatibilă cu valorile parentale: identificare puternică cu un stil de viață alternativ, neîncredere în medicina convențională, credința că nașterea este un proces natural, care necesită minime interferențe, valori religioase.
- Aceste motive sînt bariere mai greu de înlăturat față de cele legate de durere sau carcinogenicitate, care, dacă sînt abordate adecvat, pot crea siguranță părinților.
- Părinții care refuză vitamina K iau de obicei această decizie cu mult timp înaintea nașterii ⇒ încercările de a-i determina să se răzgîndească în perioada imediată nașterii sînt de cele mai multe ori sortite eșecului.
- O mică parte din părinți și moașe încurajează suplimentarea vitaminei K în laptele matern prin dieta mamei, în ciuda faptului că laptele nu conține niveluri de vitamină K ce pot preveni boala hemoragică.

| Țară                                | Populația țintă                  | Doză, IM                   | Doză, PO   |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|--|
| <b>Elveția</b>                      | NN sănătoși                      |                            | 3 x 2 mg (H4, Z4, S4)                                      |
|                                     | NN bolnavi, prematuri            | 0,5 mg (IM/IV)             | 2 mg S4  |
| <b>Germania</b>                     | NN sănătoși                      |                            | 3 x 2 mg (Z1, Z3-10, S4-6)                                 |
| <b>Cehia</b>                        | NN sănătoși                      | 1 mg                       | sau<br>1 mg  |
|                                     | NN bolnavi, prematuri            | 1 mg                       | plus<br>4 x 1 mg/săpt                                      |
|                                     | NN alăptați                      |                            | 1 mg/lună, 6 luni  |
| <del><b>Țările de Jos</b></del>     | <del>NN sănătoși, alăptați</del> |                            | <del>1 mg la naștere + 25 mcg/zi, în primele 12 săpt</del> |
|                                     | <del>NN bolnavi</del>            | <del>1 mg la naștere</del> | <del>plus<br/>25 mcg/zi, în primele 12 săpt</del>          |
| <del><b>Danemarca</b></del>         | <del>NN sănătoși alăptați</del>  |                            | <del>2 mg la naștere + 1 mg/săpt, în primele 12 săpt</del> |
|                                     | <del>NN bolnavi</del>            | <del>1 mg</del>            |  |
| <b>Franța</b>                       | NN alimentați artificial         |                            | 2 x 2 mg (Z1, Z2-6)  |
|                                     | NN alăptați                      |                            | 2 x 2 mg (Z1, Z2-6) + 2 mg/săpt sau 25 mcg/zi              |
|                                     | NN bolnavi, prematuri            | 1 mg (IM/IV)               | plus<br>doze repetate în funcție de evoluție               |
| <b>SUA, Canada</b>                  | Toți nou-născuții                | 0,5-1 mg                   | sau<br>3 x 2 mg (Z1, S2-4, S6-8) - Canada                  |
|                                     | NN ELBW                          | 0,3 mg/kgc                 |  |
| <b>Australia, Noua Zeelandă, UK</b> | NN sănătoși                      | 1 mg                       | sau<br>3 x 2 mg (Z1, Z3-5, S4)                             |
|                                     | NN bolnavi                       | 1 mg (0,4 mg/kgc pt LBW)   |  |
| <b>Japonia</b>                      | NN la termen                     |                            | 3 x 2 mg (Z1, Z3-5, S4)                                    |