

Valoración del sistema hemostático en el recién nacido pretérmino y a término sano

Pinacho A., Páramo J.A.

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Resumen El mecanismo hemostático del recién nacido no se desarrolla totalmente hasta los 6 meses de edad. En el momento del nacimiento pueden observarse alteraciones de la función plaquetar así como defecto de síntesis de algunos de los factores e inhibidores de la coagulación y alteraciones moleculares de algunas proteínas de la hemostasia. El papel del sistema fibrinolítico es menos conocido. En un estudio llevado a cabo en 100 recién nacidos sanos hemos observado un marcado aumento de la actividad fibrinolítica, fundamentalmente en relación con un aumento de activadores (t-PA) y descenso de inhibidores, sin fibrinólisis sistémica. Estos resultados sugieren que el sistema fibrinolítico del recién nacido está en equilibrio con el de coagulación, facilitando la integridad del sistema hemostático.

Summary Assessment of the hemostatic system in premature and newborn infants.

When the newborn is compared to older children and adults, several differences in the coagulation and fibrinolytic systems have been described; near-adult values are achieved for most components by 6 months of life. The newborn has an impaired platelet aggregation, reduced synthesis of clotting factors and inhibitors and molecular abnormalities in some proteins of blood coagulation. The role of fibrinolysis is, however, less well known. We have performed a study to assess the fibrinolytic activity in 100 healthy newborns and we have found a marked increase of the fibrinolytic activity, mainly related to an enhancement of plasminogen activators (t-PA) and reduction of fibrinolysis inhibitors, without systemic

fibrinolysis. These results would suggest that the fibrinolytic system in the newborn is in equilibrium with the clotting system in order to preserve physiological hemostasis.

Introducción

El mecanismo hemostático del recién nacido (rn) es inmaduro y no se desarrolla totalmente hasta los 6 meses de edad, existiendo diferencias respecto al adulto en las concentraciones de los diversos componentes, en su metabolismo, en los procesos de síntesis y en la capacidad global de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis de generar y regular los enzimas claves trombina y plasmina. A pesar de ello, en el rn sano parece existir un adecuado equilibrio hemostático sin tendencia trombótica ni hemorrágica, si bien mínimas alteraciones en la concentración de ciertas proteínas o la presencia de ciertos estímulos patológicos podrían inclinar la balanza hacia el desarrollo de trombosis o hemorragia, como se observa en el rn enfermo, donde son frecuentes dichas complicaciones.

Aunque se conocen con cierta precisión los aspectos relacionados con la hemostasia primaria y coagulación, son muy escasos los estudios concernientes a las modificaciones de los diversos parámetros fibrinolíticos en el recién nacido a término sano.

Plaquetas

Las plaquetas aparecen en la circulación fetal muy precozmente, hacia la 11ª semana de gestación (1), y alcanzan niveles de 150000/ul en el momento del nacimiento, tanto en el rn sano a término (37-41

semanas de edad gestacional) como pretérmino (27-36 semanas de edad gestacional) (2-4). En cuanto a su funcionalidad, la adhesividad plaquetar es normal (4), pero se ha objetivado una agregación plaquetar disminuida en respuesta a la estimulación con adrenalina, colágeno, adenosín difosfato y trombina (5,6), estando alterada de forma particular la respuesta a adrenalina, lo que podría estar en relación con una disminución del número de receptores α -adrenérgicos en la membrana plaquetar (7). Por otro lado, se ha descrito un aumento de factor 4 plaquetar, β -tromboglobulina y tromboxano B₂, todos ellos marcadores de activación plaquetar, lo que podría producir un estado de refractariedad responsable de la disfunción transitoria observada en el rn (8).

En contraste, la agregación en respuesta a la ristocetina está aumentada, pudiendo explicarse por aumento en la concentración del factor von Willebrand (9). A pesar de la alteración en la función plaquetar, el tiempo de hemorragia es normal o incluso más corto que en el adulto, hecho que puede ser debido al aumento en la concentración de dicho factor o a disminución de actividad prostaglandínica (10). Las anomalías observadas en la función plaquetar se normalizan en el primer mes de vida.

Coagulación sanguínea

Las concentraciones absolutas y relativas de los componentes del sistema de la coagulación en el rn difieren de las del adulto y dependen tanto de la edad gestacional como de la edad postnatal (1, 11-15). Las proteínas de la coagulación no cruzan la barrera placentaria de la madre al feto (16-19), sino que son sintetizadas independientemente por el feto, algunas de ellas ya durante el primer trimestre del embarazo (1, 11), de forma que los componentes del sistema hemostático fetal empiezan a aparecer en la 10^a-11^a semana de edad gestacional. Estudios de muestras sanguíneas obtenidas de abortos o sangre fetal muestran que casi todas las proteínas de la coagulación están presentes en la circulación en bajas concentraciones antes de que el feto pueda ser considerado viable (1, 11, 20). Aunque existan diferencias estadísticamente significativas entre algunos valores del niño prematuro y del recién nacido a término, estas diferencias son pequeñas y no parece existir un cambio marcado en el sistema de la coagulación entre la 30^a y 40^a semana gestacional (Tabla I).

Los niveles de fibrinógeno en el prematuro son inferiores a los del recién nacido a término, pero en

Tabla I

FACTORES DE LA COAGULACION EN EL RECIEN NACIDO. VALORES PORCENTUALES RESPECTO AL VALOR DEL ADULTO

	A Término	Pre Término
I	101,7	87,4
II	44,4	41,6
VII	62,8	63,8
IX	48,6	32,1
X	37,7	38,6
V	67,9	83
VIII	101	112
vWF	166	147
XI	39	30,9
XII	49	35,1
Fletcher	33	29,4
Fitzgerald	58,6	53,8
XIII	75	66,6

ambos casos están dentro del rango normal (4, 14, 15, 18, 21). Esta proteína se sintetiza a partir de la 5^a semana de edad gestacional y sus valores son semejantes a los del adulto hacia la 15^a semana (1). En la década de los 50, Burstein y cols. (22) sugirieron la existencia de un "fibrinógeno fetal" distinto del adulto. Este fibrinógeno coagula más lentamente tras la adición de un exceso de trombina (tiempo de trombina prolongado) sobre todo a pH alcalino, posee mayor carga eléctrica negativa en cromatografía DEAE-celulosa y, tras digestión con tripsina, tres de los péptidos liberados poseen diferente movilidad cromatográfica, a pesar de que el peso molecular, tamaño y propiedades inmunológicas se han mostrado idénticos al del adulto (1, 23).

Son diversas las anomalías que se han objetivado a nivel estructural en el fibrinógeno fetal y a las que se ha atribuido su menor coagulabilidad. Clásicamente se ha descrito una alteración en la glucosilación en relación con mayor proporción de ácido siálico en dicha molécula (24-26), como hemos podido demostrar en un estudio previo realizado por nuestro grupo sobre la molécula de fibrinógeno en muestras obtenidas de cordón umbilical, en el que se detectó una alteración de la proporción hexosaminas/ácido siálico en relación con un aumento de éste (27). Sin embargo, Regañón y cols. demostraron recientemente la existencia de concentraciones de ácido siálico y

hexosa semejantes al fibrinógeno del adulto así como un incremento en las fracciones de más bajo peso molecular con menor capacidad coagulante (28). Otros autores han observado asimismo una variación en la composición de aminoácidos (29) o en el número de residuos alanina en la porción amino-terminal de las cadenas α (30). Por otra parte, el coágulo de fibrina fetal es más transparente y menos resistente, habiéndose comprobado que la cadena α no participa en la formación de fibrina altamente estabilizada (28).

En 1962, Aballi (31) demuestra que los factores vitamino-k dependientes (II, VII, IX y X) estaban disminuidos en el momento del nacimiento, oscilando entre un 20-60%. Se ha visto que estos factores siguen un modelo de desarrollo dependiente de la edad gestacional, sin que ocurran grandes modificaciones a partir de la 30ª semana (1, 4, 11, 12, 20, 21, 32). Sus valores en el recién nacido a término son aproximadamente del 45% en relación con el adulto, como hemos objetivado en un trabajo de nuestro grupo en una serie de 150 rn (33) y discretamente inferiores, en torno al 40%, en el prematuro (1, 3, 14, 15, 19, 34, 35). Mientras que el factor VII alcanza niveles en el rango del adulto hacia el 5º día de edad, los restantes factores no se normalizan hasta el 3º ó 4º mes de vida (14, 15).

La mayor parte de estudios previos sugieren que el déficit de factores vitamino-k dependientes es el resultado de una disminución en la síntesis de las proteínas precursoras por parte de un hígado inmaduro (36-39). Sin embargo, algunos autores han objetivado la presencia de protrombina acarboxilada (PIVKA II) en el rn y sugieren que una alteración en la gamma-carboxilación, en relación con una disminución de vitamina k, contribuiría al déficit de la actividad coagulante observado (40-42). En cuanto al factor V, sus niveles se encuentran en el rango inferior de los valores del adulto, tanto en el recién nacido a término como en el prematuro (2, 11, 21).

Estudios del complejo del factor VIII-vW demuestran que el factor von Willebrand antigénico y la actividad cofactor de la ristocetina son normales o están aumentados en el recién nacido pretérmino y a término (9, 43-45). Por otra parte, se ha demostrado la existencia en la circulación fetal de multímeros del factor von Willebrand de muy alto peso molecular semejantes a los detectados en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica y ausentes en el adulto sano (46). Estudios inmunológicos y funcionales del factor VIII descartan

la existencia de una molécula disfuncional (11), siendo sus valores indistinguibles de los del adulto (2, 4, 14, 15), aunque con una amplia dispersión en los resultados y desviación hacia los valores altos (44).

Los factores del sistema de contacto (XI, XII, precalicreína y kininógeno de alto peso molecular) están disminuidos y tienen un desarrollo dependiente de la edad gestacional, mostrando niveles en torno al 30% en el caso de la precalicreína y en torno al 56% en el caso del kininógeno de alto peso molecular, mientras que los factores XI y XII alcanzan valores del 44% en el recién nacido a término siendo algo inferiores en el prematuro (30%) (1, 3, 4, 21, 47). Algunos autores también han encontrado alteraciones moleculares en el factor XII y precalicreína, lo que sugiere que puedan existir moléculas disfuncionales (47, 48).

La concentración del kininógeno se normaliza en el primer mes de vida (49), pero los restantes factores muestran un incremento más gradual, alcanzando niveles en el rango del adulto a los 6 meses de edad (14, 15, 21).

Finalmente, no se observan diferencias significativas en la concentración del factor XIII en relación con el adulto.

Las alteraciones observadas en los factores de la coagulación condicionan una alteración en la trombiniformación que se refleja especialmente en una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, que no se normaliza hasta los 6 meses de edad (14, 15, 31, 50). Paradójicamente la sangre total del recién nacido coagula más rápidamente que la sangre total del adulto (1, 4, 19, 51, 52).

Inhibidores de la coagulación

Los inhibidores de la coagulación están marcadamente disminuidos y presentan un aumento gradual con la edad gestacional. A diferencia de lo que sucede en el adulto, dicho descenso no conlleva un aumento en la incidencia de episodios trombóticos, lo que estaría relacionado con una disminución proporcional de factores de coagulación (Tabla II).

Los niveles de ATIII en el rn pretérmino son del 30% y aumentan hasta un 60% en la situación a término (3, 51, 53). Un metabolismo acelerado de la ATIII junto con una disminución en su síntesis a nivel hepático podrían contribuir a los bajos niveles observados, cuya normalización tiene lugar en el 3º mes de vida (54). Algunos autores sugieren la existencia de una molécula anómala sin actividad cofactor de heparina, pero estas diferencias no han

sido confirmadas en otros trabajos (55-58). La disminución paralela de los factores vitamino-k dependientes puede ser un factor determinante en la ausencia de aparición de complicaciones trombóticas.

Existe otro inhibidor en plasma cuya estructura es semejante a la de la ATIII e inhibe la trombina en presencia de dermatán sulfato. Se trata del cofactor II de la heparina y sus niveles se encuentran asimismo disminuidos hasta aproximadamente un 50% de los encontrados en el adulto (59).

Tanto la proteína C como la proteína S son vitamino-k dependientes y sus concentraciones son semejantes a las de otras proteínas cuya síntesis hepática requiere el concurso de la vitamina k. La inmadurez hepática del rn determina que sus valores sean aproximadamente del 28% en el prematuro y del 38% en el recién nacido a término (3, 60-62). Mientras que la proteína S se normaliza a los tres meses de edad, persisten valores marcadamente disminuidos de proteína C a los 6 meses (14, 15). Estudios simultáneos inmunológicos y funcionales de la proteína C descartan la existencia de una molécula anómala (60).

La proteína S circula totalmente en su forma libre activa, debido a la existencia de concentraciones mínimas o indetectables de la proteína C4b ligadora de la proteína S en el rn, al contrario del adulto, donde en un 60% circula unida a C4b. Este mecanismo podría potenciar la vía de la proteína C, compensando en parte la baja concentración de otros inhibidores (63-64).

Otros inhibidores como α_1 -antitripsina, c_1 -enterasa inhibidor y α_2 -macroglobulina, cuyo papel es secundario en la regulación de la generación de trombina en el adulto, presentan niveles normales o aumentados en el momento del nacimiento. El aumento más pronunciado corresponde a la α_2 -macroglobulina, habiéndose sugerido que su papel como inhibidor de la trombina es más importante en

el niño que en el adulto. Los niveles elevados parecen compensar, al menos en parte, la baja concentración de ATIII y el riesgo que conllevaría de trombosis (65).

Fibrinolisis

El sistema fibrinolítico en el recién nacido comenzó a estudiarse de un modo global a inicios del año 1950, pero su conocimiento no ha progresado de forma paralela a como lo ha hecho en el adulto en los últimos años. Los grupos estudiados han sido heterogéneos y la fuente de obtención de las muestras ha sido variada, lo que no ha permitido una homogeneidad en los resultados obtenidos. Por otro lado, la metodología utilizada ha sido, en general, poco sensible e inespecífica, permitiendo tan sólo una valoración global.

El sistema fibrinolítico está constituido por un proenzima, el plasminógeno, que, mediante la acción de los activadores del plasminógeno, será transformado en el enzima activo plasmina, encargado de la degradación de la fibrina. La regulación de este sistema se lleva a cabo por la acción de inhibidores del plasminógeno (glicoproteína rica en histidina), de los activadores (PAI) o de la plasmina (α_2 -antiplasmina).

Los niveles de plasminógeno están disminuidos (66-69) situándose en torno al 50% en el rn a término y 25% en el prematuro. Esta hipoplasminogenemia se ha atribuido principalmente a una disminución de síntesis a nivel hepático (66, 67). Sin embargo, algunos autores han descrito la existencia de anomalías estructurales en la molécula del plasminógeno y una disminución de su actividad funcional en relación a la concentración antigénica, con normalización a los 6 meses de edad (70).

Los escasos trabajos realizados indican que la actividad fibrinolítica se desarrolla en la vida intrauterina de forma paralela al sistema de la coagulación, pudiendo ser detectada en la 10^a-11^a semana de edad gestacional (1, 71) y persistiendo activa durante toda la gestación. Dicha actividad juega, probablemente, un papel protector permitiendo un aclaramiento rápido de la fibrina intravascular depositada a nivel de los capilares, manteniendo libre la circulación feto-placentaria.

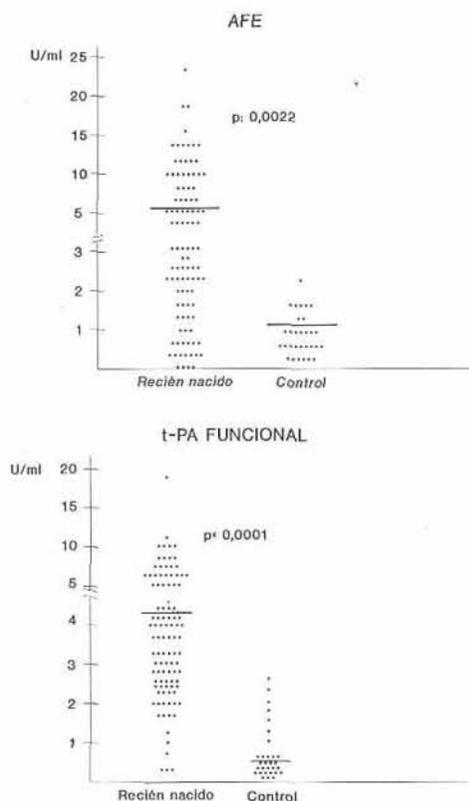
En el rn pretérmino y a término existe un aumento de actividad fibrinolítica global (66, 67, 72-74) que, sin embargo, es transitorio y se normaliza a las 4 horas postparto, pudiendo constituir un mecanismo de defensa contra estímulos que induzcan la generación de fibrina. Este aumento de actividad

Tabla 2

INHIBIDORES DE LA COAGULACION EN EL RECIEN NACIDO. VALORES PORCENTUALES RESPECTO AL VALOR DEL ADULTO

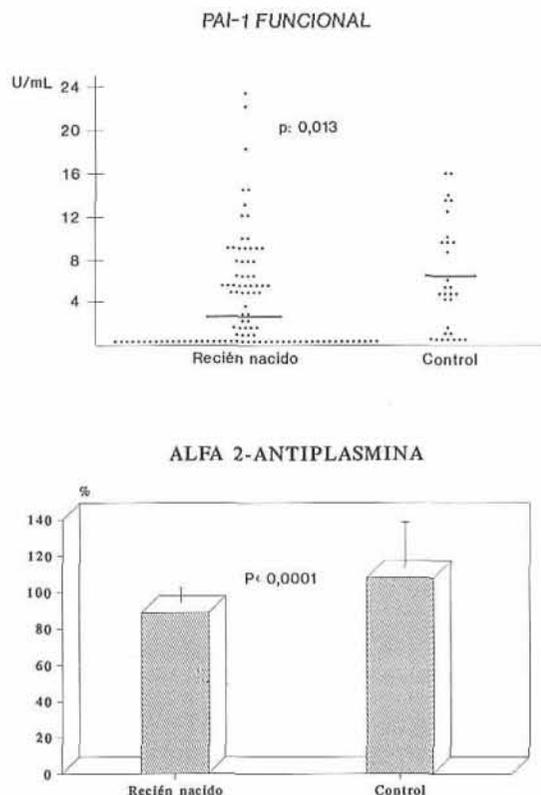
	ATIII	Cofactor II	PC	PS
A Término	60	44,7	36,4	39,1
Pre Término	36,1	33,3	29,1	28,2

Fig 1



Distribución de EFA y del t-PA funcional en el grupo de recién nacidos y en el grupo control. Se incluye el valor medio.

Fig 2



Actividad del PAI-1 funcional y α_2 - antiplasmina en el grupo de recién nacidos y en el grupo control.

fibrinolítica podría estar en relación con un aumento de activadores o una disminución de inhibidores.

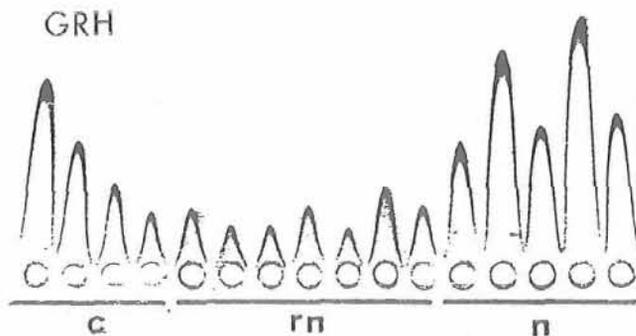
No hay unanimidad en los escasos trabajos publicados sobre las concentraciones de los activadores fibrinolíticos. Mientras que algunos autores describen una disminución de activadores de tipo tisular (t-PA) (68) para otros existiría aumento de dichos activadores en el rn (73, 75, 76).

Por otro lado, aunque algunos trabajos sugieren la existencia de niveles aumentados del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) en el neonato (19, 66, 67, 77), la mayor parte de estudios recientes describen una disminución del PAI-1 (72, 73, 75, 78). En nuestro grupo hemos analizado diversos parámetros fibrinolíticos en una amplia serie de rn a término sanos, de peso adecuado para su edad gestacional, y hemos encontrado un aumento de la actividad fibrinolítica global y del t-PA funcional (Fig. 1) junto con una disminución en la concentración de los inhibidores

PAI-1, α_2 -AP y GRH (Figs. 2 y 3). La disminución de PAI-1 favorecería una mayor disponibilidad del t-PA libre y un aumento de actividad fibrinolítica t-PA dependiente, como hemos podido demostrar recientemente (79, 80). En ese mismo trabajo encontramos que los niveles del PAI-2 estaban por debajo del límite de detección de la técnica, por lo que este inhibidor no parece jugar un papel fisiopatológico relevante en el recién nacido, a diferencia de lo que ocurre en la circulación materna, donde experimenta un marcado incremento a lo largo de la gestación.

Las concentraciones de α_2 -antiplasmina han variado en los diversos trabajos desde valores normales (66, 67, 70, 74, 81) a otros en que se han encontrado significativamente disminuidos (14, 15, 73, 76). Nosotros hemos hallado valores discretamente disminuidos, indicando una menor capacidad para la inhibición de la plasmina y ello favorecería el aumento de la actividad fibrinolítica.

Fig 3



Análisis inmunoelectroforético de la glicoproteína rica en histidina (curva, grupo de recién nacidos y grupo control).

A pesar de la existencia de dicho aumento de actividad fibrinolítica no se observa aumento de PDFg/Fb (4, 66, 67, 79) lo que indicaría que el sistema fibrinolítico del rn es un sistema funcionalmente activo sin que de ello se derive fibrinogenolisis ni fibrinolisis sistémica.

Parece claro, por consiguiente, que el sistema hemostático en el rn no está totalmente desarrollado en el momento del nacimiento, existiendo importantes diferencias tanto a nivel de la coagulación como de la fibrinolisis en relación con el adulto. A pesar de ello, parece existir un adecuado equilibrio hemostático entre ambos sistemas, que evita la aparición de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

BIBLIOGRAFIA

- Bleyer W A, Hakami N, Shepard T H. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *J Pediatr* 1971; 79: 838-853.
- Sell E J, Corrigan J J. Platelet counts, fibrinogen concentrations and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr* 1973; 82:1028-1032.
- Montgomery R R, Marlar R A, Gill J C. Newborn haemostasis. *Clinics in Haematology* 1985; 14: 443-460.
- Hathaway W E. The bleeding newborn. *Semin Hematol* 1975; 12: 175-188.
- Mull M M, Hathaway W E. Altered platelet function in newborns. *Pediatr Res* 1970; 4: 229-237.
- Pandolfi M, Astedt B, Cronberg L, Wilson M. Failure of fetal platelets to aggregate in response to adrenalin and collagen. *Proc Soc Biol Med* 1972; 141: 1081-1083.
- Corby D G, O'Barr T P. Decreased alpha adrenergic receptors in newborn platelets: cause of abnormal response to epinephrine. *Development Pharmacol and Therap* 1981; 2: 215-225.
- Suárez C R, González J, Menéndez C, Fareed J, Fresco R, Walenga J. Neonatal and maternal platelets: activation at time of birth. *Am J Hematol* 1988; 29: 18-21.
- Tsa'o C H, Green D, Schultz K. Function and ultrastructure of platelets of neonates: Enhanced ristocetin aggregation of neonatal platelets. *Br J Haematol* 1976; 32: 225-232.
- Stuart M J. Deficiency of plasma PGI₂-like regenerating activity in neonatal plasma. Reversal by vitamin E in vitro. *Pediatr Res* 1981; 15: 971-973.
- Holmberg L, Henrikson P, Ekelund H, Astedt B. Coagulation in the human fetus. Comparison with term newborn infants. *J Pediatr* 1974; 85: 860-864.
- Terwiel J P, Veltkamp J J, Bertina R M, van der Linden I K, van Tilburg N H. Coagulation factors in the premature infant born after about 32 weeks of gestation. *Biol Neonate* 1985; 47: 9-18.
- Gibson B. Neonatal haemostasis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 503-506.
- Andrew M, Paes B, Milner R y cols. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-1657.
- Andrew M, Paes B, Milner R y cols. Development of the human coagulation system in the fullterm infant. *Blood* 1987; 70: 165-172.
- Cade J F, Hirsh J, Martin M. Placental barrier to coagulation factors. Its relevance to the coagulation defect at birth and haemorrhage in the newborn. *Br Med J* 1969; 2: 281-283.
- Nossel H L, Lanzkowsky P, Levy S, Milbushan R S, Hansen J D L. A study of coagulation factor levels in women during labour and their newborn infants. *Thromb Diath Haemorrh* 1966; 16: 185-195.
- Biland L, Duckert F. Coagulation factors of the newborn and his mother. *Thromb Diath Haemorrh* 1973; 29: 644-651.
- Bonnar J, Mc Nicol G P, Douglas A S. The blood coagulation and fibrinolytic systems in the newborn and the mother at birth. *J Obstet Gynecol* 1971; 78: 335-360.
- Forestier F, Daffos F, Galacteros F, Bardakjian J, Rainaut M, Benzard Y. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986; 20: 342-346.
- Barnard D R, Simmons M A, Hathaway W E. Coagulation studies in extremely premature infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 1330-1335.
- Burstein M, Lewi S, Walter P. Sur l'existence du fibrinogène foetal. *Le Sang* 1954; 25: 102-107.
- Witt I, Müller H, Künzer W. Evidence for the existence of foetal fibrinogen. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 22: 101-109.
- Witt I, Müller H. Phosphorus and hexose content of human foetal fibrinogen. *Biochim Biophys Acta* 1970; 221: 402-404.
- Galanakis D K, Martínez J, Mc Devitt C, Miller F. Human fetal fibrinogen: Its characteristics of delayed fibrin formation, high sialic acid and AP peptide content are more marked in preterm than in term samples. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 640-643.
- Francis J L, Armstrong D J. Sialic acid and enzymatic desialation of cord blood fibrinogen. *Haemostasis* 1982; 11: 223-228.

27. Narvaiza M J, Fernández J, Cuesta B, Páramo J A, Rocha E. Role of sialic acid in acquired dysfibrinogenemia associated with liver cirrhosis. *La Ricerca* 1986; 16: 563-68.
28. Regañón E, Vila V, Laiz B, Gilabert J, Aznar J. Alteraciones estructurales de la molécula de fibrinógeno en el recién nacido normal a término. *Rev Iberoam Tromb Hemostasia* 1990; 3: 175-180.
29. Laiz B, Regañón E, Vila V, Gilabert J, Aznar J. Composición de aminoácidos del fibrinógeno del recién nacido. Influencia en la función. *Rev Iberoam Tromb Hemostasia* 1990; 3 (sup 1): 27.
30. Hasegawa N, Sasaki S. A deficiency in A- α chain's N-terminal alanine residue as a major cause of the slow coagulation of fetal fibrinogen. *Thromb Res* 1989; 54: 595-602.
31. Aballi A J. The action of vitamin k in the neonatal period. *South Med J* 1962; 58: 48-55.
32. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Solé Y, Amiral J. Vitamin k dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy. *Thromb Haemostas* 1985; 53: 401-403.
33. Marín J, Albisu Y, Cortés A, Mazo E, Rocha E. Factores de coagulación vitamínico-k dependientes en el recién nacido. *Sangre* 1976; 21: 281-86.
34. Andrew M. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostas* 1990; 63: 27-30.
35. Jensen A H, Josso F, Zamet P, Monset-Couchard M, Minkowski A. Evolution of blood clotting factor levels in premature infants during the first 10 days of life: a study of 96 cases with comparison between clinical status and blood clotting factor levels. *Pediatr Res* 1973; 7: 638-644.
36. Corrigan J J, Kryc J J. Factor II (prothrombin) levels in cord blood: Correlation of coagulation activity with immunoreactive protein. *J Pediatr* 1980; 97: 979-983.
37. Yang Y M, Simon N, Maertens P, Brigham S, Liu P. Maternal fetal transport of vitamin k₁ and its effects on coagulation in premature infants. *J Pediatr* 1989; 115: 1009-1013.
38. Pietsma-de Bruyn A L J M, van Haard P M M, Bennis M H, Hamulyák K, Kuipers J C. Vitamin K₁ levels and coagulation factors in healthy term newborns till 4 weeks after birth. *Haemostas* 1990; 20: 8-14.
39. Muntean W, Petek W, Rosanelli K, Mutz I D. Immunologic studies of prothrombin in newborns. *Pediatr Res* 1979; 13: 1262-1265.
40. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effects of vitamin k administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *Lancet* 1985; 2: 242-244.
41. Boos J, Pollmann H, Dominick H C. Vitamin k-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 113-119.
42. Maak B, Scheidt B, Frenzel J. Factor VIII activity and factor VIII related antigen in newborns. *Eur J Pediatr* 1978; 128: 283-289.
43. Johnson S S, Montgomery R R, Hathaway W E. Newborn factor VIII complex: elevated activities in term infants and alterations in electrophoretic mobility related to illness and activated coagulation. *Br J Haematol* 1981; 47: 597-606.
44. Fukui H, Takase T, Ikari H y cols. Factor VIII procoagulant activity, factor VIII related antigen and von Willebrand factor in newborn cord blood. *Br J Haematol* 1979; 42: 637-646.
45. Weinstein M J, Blanchard R, Moake J L, Vosburgh E, Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1989; 72: 68-72.
46. Andrew M, Bhogal M, Karpatkin M. Factor XI and XII and prekallikrein in sick and healthy premature infants. *N Engl J Med* 1981; 305: 1130-1133.
47. Gordon E M, Ratnoff O D, Saito H, Gross S, Jones P K. Studies on some coagulation factors (Hageman factor, plasma prekallikrein, and high molecular weight kininogen) in the normal newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 213-216.
48. Kleniewski J, Czokalo M. Plasma kininogen concentration: the low level in cord blood plasma and age dependence in adults. *Eur J Haematol* 1991; 46: 257-262.
49. Kolindevala J K, Dube B, Bhargava V, Dube R K, Kota V L N, Das B K. Hemostatic parameters in newborn. II. Sequential study during the first four weeks of life. *Thromb Haemostas* 1986; 55: 51-53.
50. Mahasandana Ch, Hathaway W E. Circulating anticoagulants in the newborn: Relation to hypercoagulability and the idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1973; 7: 670-673.
51. Barnard D R, Hathaway W E. Neonatal thrombosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1: 235-244.
52. De Stefano V, Leone G, De Carolis M P y cols. Antithrombin in full-term and preterm newborn infants: Three cases of neonatal diagnosis of ATIII congenital defect. *Thromb Haemostas* 1987; 57: 329-331.
53. Schmidt B, Wais U, Pringsheim W, Künzer W. Plasma elimination of antithrombin III (hepatic cofactor activity) is accelerated in term newborn infants. *Eur J Pediatr* 1984; 141: 225-227.
54. Peters M, Jansen E D, ten Cate J W, Kahlé H, Ockleford P, Breederveld C. Neonatal antithrombin III. *Br J Haematol* 1984; 58: 579-587.
55. Mc Donald M M, Hathaway W E, Reeve E B, Leonard B D. Biochemical and functional study of antithrombin III in newborn infants. *Thromb Hemostas* 1983; 47: 56-58.
56. Toulon P, Rainaut M, Roncato M, Daffos F, Forestier F. Antithrombin III (ATIII) and heparin cofactor II (HCII) in normal human fetuses (21st-27th week). *Thromb Hemostas* 1986; 56: 237.
57. Abad A, Marco Vera P, Mompel A, García Pérez A. Niveles de antitrombina III y proteína C en el recién nacido. *Sangre* 1989; 34: 91-95.
58. Andersson T R, Bangstad H, Larsen M L. Heparin cofactor II, antithrombin and protein C in plasma from term and preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 485-488.
59. Karpatkin M, Mannucci P, Bhogal M, Vigano S, Nardi M. Low protein C in the neonatal period. *Br J Haematol* 1986; 62: 137-142.
60. Schettini F, De Mattia D, Altomare M, Montagna O, Giavarella G, Manzionna M M. Postnatal development of protein C in full-term newborns. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 226-229.



62. Mannucci P, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 2: 463-466.

63. Schwarz H P, Muntecau W, Watzke H, Richter B, Griffen J H. Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased C4b-binding protein in neonates. *Blood* 1988; 71: 562-565.

64. Moalic P, Gruel Y, Body G, Foloppe P, Delahousse B, Leroy J. Levels and plasma distribution of free and C4b-BP-protein S in human fetuses and full-term newborns. *Thromb Res* 1988; 49: 471-480.

65. Schmidt B, Mitchell L, Ofofu F A, Andrew M. Alpha-2 macroglobulin is an important progressive inhibitor of thrombin in neonatal and infant plasma. *Thromb Haemostas* 1989; 62: 1074-1077.

66. Ekelund H, Finnström O. Fibrinolysis in pre-term infants and in infants small for gestational age. *Acta Paediat Scand* 1972; 61: 185-196.

67. Ekelund H, Hedner U, Nilsson I M. Fibrinolysis in newborns. *Acta Paediat Scand* 1970; 50: 33-43

68. Corrigan J J, Sleeth J J, Jeter M, Lox Ch. D Newborn's fibrinolytic mechanism: Components and plasmin generation. *Am J Pediatr* 1989; 32: 273-278.

69. Summaria L, Comparison of human normal, full-term, fetal and adult plasminogen by physical and chemical analyses. *Haemostasis* 1989; 19: 266-273.

70. Estellés A, Aznar J, Gilabert J, Pamilla J. Dysfunctional plasminogen in full-term newborn. *Pediatr Res* 1980; 14: 1180-1185.

71. Zilliacus H, Ottelin A M, Mattsson T. Blood clotting and fibrinolysis in human foetuses. *Biol Neonate* 1966; 10: 108-112.

72. Mackinnon S, Walker I

D, Davidson J F, Walker J J. Fibrinolytic activity in the healthy newborn infant at term. *Fibrinolysis* 1987; 1: 117-120.

73. Revardiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B y cols. Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1991; 61: 489-499.

74. Beller F K, Douglas G W, Epstein M D. The fibrinolytic enzyme system in the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 977-984.

75. Lodi S, Isa L. Selected fibrinolytic parameters in newborns. *Thromb Haemostas* 1989; 62: 289 (abstract).

76. Abad A, Marco P, García Pérez A y cols. Valoración del sistema fibrinolítico en recién nacidos a término. *Rev Iberoam Trom Hemostasia* 1991; 4: 38 (abstract).

77. Foley M E, Clayton J K, Mc Niol G P. Hemostatic mechanisms in maternal, umbilical vein and umbilical artery blood at the time of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 81-87.

78. Meguro T, Masui S, Taki M, Itoh H, Yamada K. Functionally low in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) of newborn infants. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 1230 (abstract).

79. Pinacho A, Páramo J A, Sarrá J, Prósper F, Borbolla R, Rocha E. Fibrinolisis en el recién nacido. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1991; 4: 37-38 (abstract).

80. Pinacho A, Páramo J A, Collados M, Prósper F, Cuesta B, Rocha E. Tissue plasminogen activator associated fibrinolysis in the newborn. XIth international congress on fibrinolysis. Denmark 1992 (abstract).

81. Peters M, ten Cate J W, Jansen E, Breederveld C. Coagulation and fibrinolytic factors in the first week of life in healthy infants. *J Pediatr* 1985; 106: 292-295.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. PEFLACINE[®] comprimidos. PEFLACINE[®] inyectables. **Comprimidos.** Cada comprimido recubierto contiene: -Pefloxacin (DCI) (en forma de mesilato d'hidrato) 400 mg. - Excipientes: Almidón de trigo (contenido en gluten 0,32 mg) y otros. **Inyectables.** Cada ampolla de 5 ml de solución acuosa contiene: - Pefloxacin (DCI) (en forma de mesilato d'hidrato): 400 mg. **Comprimidos recubiertos.** Ampollas conteniendo solución inyectable para perfusión. **Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes sensibles a pefloxacin (ver apartado Propiedades farmacodinámicas, pág. 145). - Septicemias. - Infecciones urinarias altas y bajas, complicadas y no complicadas. - Gonorrea. - Infecciones respiratorias. - Infecciones ginecológicas. - Infecciones osteoarticulares. **Posología y forma de administración.** En el adulto, la dosis diaria tanto por vía oral como por vía intravenosa es generalmente de 800 mg. Para alcanzar más rápidamente tasas sanguíneas eficaces puede ser conveniente una dosis de ataque de 800 mg en la primera administración. - **Comprimidos:** Un comprimido cada 12 horas (durante las comidas). En caso necesario la dosis puede elevarse a 1.200 mg/día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas). En el tratamiento de la infección gonocócica aguda y de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas (cistitis infecciosa de la mujer), la dosis a administrar es de 800 mg (2 comprimidos) en una sola toma, en medio de una comida. - **Inyectables:** Un inyectable en perfusión venosa lenta cada 12 horas. La perfusión venosa lenta (1 h) se efectúa previa dilución de una ampolla dosificada a 400 mg en 250 ml de solución glucosada al 5%. Para evitar riesgo de precipitación no se debe administrar solución salina (ClNa) ni cualquier otra solución que contenga iones cloruro. En pacientes que presenten insuficiencia hepática grave o una disminución del flujo sanguíneo hepático, la posología debe adaptarse disminuyendo el ritmo de la administración. En caso de administración en perfusión venosa, la dosis recomendada es de 8 mg/kg perfundidos en una hora: -2 veces por día si no existe ictericia ni ascitis. -1 vez al día en caso de ictericia. -2 a 36 horas en caso de ascitis. - Cada 2 días si existe ascitis e ictericia. **Contraindicaciones.** El pefloxacin está contraindicado en los siguientes casos: - Alergia a los medicamentos del grupo de las quinolonas. - Niños menores de 15 años. - Déficit de glucosa-6-fosfato-desidrogenasa. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - En infecciones por estreptococos y neumococos, dado que estos gérmenes son inconstantemente sensibles al pefloxacin, este medicamento no debe ser prescrito en primera intención en las infecciones respiratorias no hospitalarias, en las que no se realiza un análisis bacteriológico preciso. - Debe evitarse la exposición al sol o a los rayos ultravioletas durante el tratamiento y después, al menos, durante 36 horas, debido al riesgo de fotosensibilización. - Los comprimidos de PEFLACINE[®] contienen almidón de trigo. Los enfermos celíacos deben consultar con su médico antes de utilizarlos. - La tendinitis del tendón de Aquiles puede conducir a la ruptura del mismo. La aparición de tendinitis requiere una interrupción inmediata del tratamiento y la adecuada vigilancia del paciente. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. - La absorción digestiva del pefloxacin puede verse disminuida cuando éste se administra simultáneamente con antiácidos (hidróxido de magnesio o de aluminio, fosfato de aluminio). Las tomas de pefloxacin y antiácidos deben ser separadas al menos por 2 horas de intervalo. - Existe una interacción farmacocinética con la teofilina, aunque un estudio realizado en pacientes no ha mostrado aumento significativo de las tasas plasmáticas de teofilina. - Los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales en concomitancia con pefloxacin, deben monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina. - El pefloxacin no perturba la valoración de la glucosuria (tipo Clneste). **Fértilidad, embarazo y lactancia.** El pefloxacin no debe utilizarse en la mujer embarazada ni durante el período de lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. No se conocen. **Efectos indeseables.** - Reacciones de fotosensibilización con la exposición al sol. - Dolores musculares y/o articulares. Tendinitis. - Trombocitopenias y neutropenias. - Trastornos neurológicos: cefalea, insomnio, mioclonías, convulsiones y trastornos de la consciencia, particularmente en pacientes en situación de reanimación. - Trastornos digestivos: gastralgias, náuseas y vómitos. - Reacciones de hipersensibilidad: erupciones cutáneas y, en casos excepcionales, reacciones anafilácticas. Los efectos secundarios se han mostrado reversibles a la suspensión del tratamiento. **Serohidatización.** No se conoce ningún caso de interacción con pefloxacin. En caso de serodiosfrecuencia se recomienda suspender la medicación y, si es necesario, realizar un lavado de estómago, monitorización de las principales funciones vitales y tratamiento sintomático. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** El pefloxacin (D.C.I.) es un antibacteriano de síntesis perteneciente a la familia química de las quinolonas. El mecanismo de acción antibacteriano se basa en la inhibición de la replicación del ADN bacteriano, mediante interferencia del ADN sintetasa, por inhibición del ADN-girasa, enzima responsable de la misma. También se inhibe la síntesis de ARN y la síntesis proteica. **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.** - Especies habitualmente sensibles (CMI inferior o igual a 1 mcg/ml): *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indid* + *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Nisseria gonorrhoeae*, *Legionella*. - Especies inconstantemente sensibles (1 mcg/ml-CMI < 4 mcg/ml): *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Clebsiella pertinens*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*. - Especies habitualmente resistentes (CMI > 4 mcg/ml): gérmenes anaerobios Gram -, *espriroquetas*, *Mycobacterium tuberculosis*. Cuando, para una especie dada, no se ha establecido la sensibilidad constante de las cepas, sólo un estudio in vitro de la cepa en cuestión permite confirmar la sensibilidad. **Propiedades farmacocinéticas.** - **Absorción.** Tras la administración oral de 400 mg de pefloxacin, la absorción se sitúa entre 82 y 90%, según los sujetos, y se produce muy rápidamente (alrededor de 20 min). - **Niveles plasmáticos tras dosis única:** con la administración de 400 mg por vía iv, al final de una perfusión de 1 hora, se obtiene un valor de C_{max}-5,83 mcg/ml (±1,55), de C_{min}-1,49 mcg/ml (±0,51) y de 1 t_{1/2}-11,3 h (±2,5). Con la misma dosis por vía oral se obtiene un valor de C_{max}-5,42 mcg/ml (±1,32), de C_{min}-1,89 mcg/ml (±0,87), de T_{max}-0,75 h (mediana) y de 1 t_{1/2}-12,6 h (±4,3). Tras la administración de una dosis oral de 800 mg se obtiene un valor de C_{max}-8,06 mcg/ml (de T_{max}-1,6 h y de 1 t_{1/2}-12,6 h). - **Niveles plasmáticos tras dosis repetidas:** con la administración de 400 mg cada 12 horas, por vía iv (15 dosis) se obtiene un valor de C_{max}-10,13 mcg/ml (±1,94), de C_{min}-4,22 mcg/ml (±1,51) y de 1 t_{1/2}-13,90 h (±3,6). Con la misma dosis por vía oral (15 dosis) se obtiene un valor de C_{max}-11,51 mcg/ml (±3,72), de C_{min}-5,87 mcg/ml (±3,72), de T_{max}-0,75 h (mediana) y de 1 t_{1/2}-14,80 h (±5,1). - La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 30%. - El volumen de distribución, tras la administración de una dosis única, por vía oral, de 400 mg se sitúa alrededor de 1,71 l/kg (rango: 1,71-1,9). El pefloxacin difunde bien en tejidos y fluidos orgánicos, incluyendo pulmón y LCR. - Es de destacar la similar biodisponibilidad entre las administraciones oral e iv. - La metabolización es principalmente hepática. Los dos principales metabolitos son el pefloxacin demetilado y el pefloxacin N-óxido. - La eliminación renal del pefloxacin no modificada, y de sus dos principales metabolitos, representa, aproximadamente, la mitad de la dosis administrada. - Tasas urinarias tras una dosis única de 800 mg por vía oral: 111,2 mcg/ml (0-24 h), 85,0 mcg/ml (24-48 h) y 11,5 mcg/ml (48-72 h). Datos preliminares sobre la seguridad. Se han llevado a cabo estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, por diferentes vías y en diferentes especies de animales. El pefloxacin se ha mostrado poco tóxico en administración única y reiterada, a corto y medio plazo. A las dosis tóxicas, los síntomas constatados revelan una toxicidad general poco específica: disminución del crecimiento ponderal, que puede conducir a un estado caquético, sedación, tendencia a la anemia y descenso de las proteínas plasmáticas. Ausencia de toxicidad hepática y renal. Durante los estudios a largo plazo se ha inducido una afección de la espermatogénesis en la rata y en el perro, y cataratas únicamente en el perro. Posteriormente se ha demostrado que la afección de la espermatogénesis era, desde un punto de vista morfológico e histoenzimológico, comparable a la descrita con otros antibióticos y procedía indudablemente de un mismo mecanismo intimamente relacionado con sus propiedades antibacterianas. Esta hipótesis es corroborada por la ausencia de propiedades hormonales de tipo antiandrogénico, estrogénico o progestágeno, investigadas según criterios farmacológicos. Además se ha demostrado su carácter reversible. En un estudio posterior de fertilidad en la rata no se ejerce ningún efecto. Las cataratas observadas en el perro sólo aparecieron tardíamente y necesitaban dosis elevadas (6-8 veces la dosis terapéutica). Por otra parte, el pefloxacin, como todas las quinolonas, provoca, a partir de ciertas dosis, lesiones articulares en ciertas especies animales como el perro. La toxicidad aguda y subaguda de los comprimidos de pefloxacin, administrados por vía oral en ratones y ratas, no se diferencia de la del pefloxacin principio activo. Se han llevado a cabo diversas pruebas de teratogenicidad en distintos animales, principalmente rata y coneja, no habiéndose observado efecto letal o teratogénico, así como tampoco ningún efecto embriotóxico. El pefloxacin carece de propiedades mutágenas, tanto in vitro (test de Ames) y test de locus HGPRT (con células de ovarios de hamsters) como in vivo (test del micronúcleo realizado a dosis subtóxicas en el ratón). Sin embargo, es capaz de inducir, a fuerte concentración, alteraciones del ADN seguidas de reparación sobre cultivos primarios de hepatocitos de rata, según el método de Williams. En las condiciones experimentales observadas, que han comportado el tratamiento de los animales (ratas) durante 2 años, a la dosis de 24-48 y 90 mg/kg, y durante 15 meses a la dosis de 384 mg/kg, los resultados obtenidos no permiten establecer ninguna presunción de efecto cancerígeno. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Comprimidos: Almidón de trigo, Galatita. Talco. Estearato de magnesio. Carboximetilcelulosa sódica. Hidroxipropilmetilcelulosa. Etilcelulosa. Sulfato de dibutilo. Óxido de titanio. Polivinilpirrolidona. Inyectables: Ascorbato sódico. Ácido metanosulfónico N. N. Agua para preparos inyectables. **Incompatibilidades.** Para la perfusión venosa no se debe utilizar solución salina (ClNa) ni cualquier otra solución que contenga iones cloruro, a fin de evitar riesgo de precipitación. **Período de validez.** Comprimidos: Almacenados en condiciones normales tienen una caducidad de 3 años. Inyectables: Las ampollas cerradas, almacenadas en las condiciones recomendadas, tienen una caducidad de 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Las ampollas de PEFLACINE[®] deben ser almacenadas protegidas de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Comprimidos recubiertos: Estudios conteniendo 2 y 14 comprimidos en blíster. PVP IVA 3: 1286 Ptas. PVP IVA 3: 7100 Ptas. Inyectables: Estudio conteniendo 10 ampollas de 5 ml. PVP IVA 3: 9971 Ptas. Instrucciones de uso/maquillado. Ninguna en especial. **Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización.** RHONE-POULENC RORER, S.A. Avenida de Leganés, 13. Alcorcón (Madrid). **Con receta médica. Manténgase fuera del alcance de los niños.**