

Tiempo de Protrombina e INR en recién nacidos de madres preeclámplicas

Andrea Lisbeth Marcelo Poicón¹, Clever Humberto Leiva Herrada²

Resumen

Objetivo: Conocer si existe alteración del TP e INR en recién nacidos de madres con diagnóstico de preeclampsia. **Material y métodos:** Estudio tipo transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional de datos secundarios; la información fue recolectada del archivo de historias clínicas de pacientes a los que se les realizaron pruebas de TP e INR cuyas madres ingresan con diagnóstico de preeclampsia. **Resultados:** De los 207 registros de exámenes de laboratorio correspondientes a TP e INR, realizados a recién nacidos de madres preeclámplicas: para el TP se obtuvo que el 86.47% (179) resultó normal y el 13.53% (28) prolongado; mientras que para el INR el 53.62% (111) resultó normal y el 46.38% (96) prolongado. **Conclusiones:** No existe alteración de TP en los hijos de madres preeclámplicas, hubieron muchos falsos positivos dada la falta de estandarización de valores normales, la falta de consideración de manifestaciones clínicas y características del recién nacido. De la prueba de INR, se concluye que si hubo alteración en los nacidos de madres con preeclampsia, dada la estrecha diferencia de porcentajes entre INR normal y prolongado; ello sin embargo está sujeto al manejo de cada laboratorio.

Palabras clave: Tiempo de protrombina, recién nacido, preeclampsia, vitamina K.

Abstract

Objective: To know if there is alteration of the PT and INR in newborns of mothers with diagnosis of the pre-eclampsia. **Material and methods:** It is a kind of study cross-sectional, descriptive, retrospective and observational of secondary data; the information was collected from archive of medical records of patients, who were tests of PT and INR on neonates, whose mothers were admitted with the diagnosis of pre-eclampsia. **Results:** From the total of 207 records of lab tests respect to PT and INR, realized on newborns preeclampsia mother's: For the TP, the 86.47% (179) was normal and the 13.53% (28) was lengthy; while for the INR the 53.62% (111) was normal and the 46.38% (96) was lengthy. **Conclusions:** Not all children preeclampsia mother's present alteration of the PT and INR, even there are many false positives given the lack of standardization of normal values, to the consideration of clinical manifestations and characteristics of the newborn that they can help a better diagnosis.

Key words: Prothrombin time, newborn, pre-eclampsia, vitamin K.

Introducción

El Tiempo de Protrombina (TP) e índice internacional normalizado (INR) prolongados reflejan anomalías de la coagulación, como son la disminución de los factores II, VII, IX y X, causadas por la deficiencia de vitamina K⁽¹⁾ esto en los recién nacidos implica riesgo de enfermedad hemorrágica actualmente denominada enfermedad por deficiencia de vitamina K⁽²⁾, registrado con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer^(3,4) condiciones que según la OMS están relacionadas con la preeclampsia⁽⁵⁾; dentro de los hallazgos encontrados en los hijos de madres preeclámplicas hay evidencia de alteraciones hematológicas

asociadas a enfermedades hipertensivas del embarazo; siendo descrito también la repercusión del grado de severidad de esta patología materna en su perinato^(3,6,7).

Las alteraciones en la coagulación se han enmarcado en riesgo importante en la enfermedad por deficiencia de vitamina K en el recién nacido, además de asociarse la preeclampsia como uno de los factores que predisponen a estas alteraciones. Se debe tener en cuenta además que existen peculiaridades en la homeostasia de los recién nacidos; hay diversos factores que se asocian a la alteración del perfil de coagulación que no necesariamente determinan riesgo de alteración hematológicas en estos pacientes. En la práctica clínica diaria se establece la

¹Médico - cirujano, serumista en el establecimiento de salud I-2 ARENALES de Ayabaca. ²Profesor asociado de pediatría de la Universidad Nacional de Piura.

* Trabajo realizado en el Departamento de Pediatría del Hospital II-2 de Sullana, Minsa, Perú.

preeclampsia como factor de riesgo para alteraciones hematológicas, esto asociado a la alteración de TP, TPTA e INR constituye la pauta para inicio de tratamiento con vitamina K endovenoso, a pesar de la profilaxis que se realiza al momento del nacimiento, durante tres días; generando así prolongación de atención y estancia hospitalaria del recién nacido.

A las 48-72 horas de vida todos los neonatos experimentan un descenso moderado de los factores de coagulación II, VII, IX y X, esto produce alargamiento del tiempo de protrombina y tromboplastina activada probablemente por un déficit de vitamina K ya que se encuentra en muy baja proporción en la leche materna además por la ausencia de flora bacteriana intestinal en el neonato, esto se relacionaría con la enfermedad hemorrágica del recién nacido^(4,8), sin embargo se ha propuesto que los valores del tiempo de protrombina e INR en los recién nacidos varían de acuerdo a la edad gestacional⁽⁹⁾ además hay estudios donde indican que la alteración de estas pruebas se debe a diversas causas entre ellas la prematuridad que está estrechamente relacionada con la preeclampsia⁽¹⁰⁻¹²⁾; no se tiene claro si la alteración de estas pruebas sea determinante para provocar eventos hemorrágicos en recién nacidos y su relación con la preeclampsia. El objetivo del presente trabajo fue conocer si existe alteración del TP e INR en recién nacidos de madres con diagnóstico de preeclampsia.

Material y métodos

Se realizó un estudio tipo transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional de datos secundarios; entre el período enero hasta junio del 2017 en los recién nacidos de madres con diagnóstico de preeclampsia atendidos en el Hospital II-2 de Sullana.

El muestreo fue no probabilístico, la información fue recolectada del archivo de historias clínicas de dicho hospital; se incluyó aquellas historias clínicas de pacientes a los que se les realizaron pruebas de TP e INR cuyas madres ingresaron con diagnóstico de preeclampsia, se excluyeron aquellas historias clínicas de pacientes que no contaron con los datos principales de estudio: el tipo de examen realizado y/o los factores evaluados (tasa de pérdida menor al 3%).

Para el criterio de inclusión, se tuvo en cuenta las historias clínicas de pacientes a los que se les realizaron pruebas de TP e INR cuyas madres ingresan con diagnóstico de preeclampsia

Se excluyeron las historias clínicas de pacientes a los que no se les realizó pruebas de TP e INR, y también las historias clínicas de pacientes cuya madre no sufrió de preeclampsia

Luego de ello se procedió a la digitación de información a la base de datos, se asignó además un código de ingreso para cada registro; luego se procedió a la doble digitación en el programa Microsoft Excel (versión 2013 para Windows).

La información recolectada en el programa Microsoft Excel (versión 2013 para Windows) se trasladó al programa estadístico SPSS 19, software en el que se realizó los análisis estadísticos.

Resultados

De los 207 registros obtenidos en el período de estudio, el 52.17% (108) fueron de sexo masculino y el 47.83% (99) sexo femenino; en lo que respecta al lugar de nacimiento el 100% (207) fueron hospitalarios, al 71.01% (147) se le tomó la muestra en un tiempo mayor de 24 horas y al 28.99% (60) en un tiempo menor de 24 horas.

De acuerdo a la clasificación según la edad gestacional el 57.49% (119) de los recién nacidos fueron a término, seguido de un 41.06% (85) pretérminos y 1.45% (3) muy pretérminos. No hubo recién nacidos pretérminos extremos y postérminos. Para la clasificación del peso para la edad el 83.57% (173) corresponde a los recién nacidos clasificados como adecuado para la edad gestacional (AEG), el 10.14% (21) pequeño para la edad gestacional (PEG) y 6.28% (13) grande para la edad gestacional (GEG). Finalmente, en las clasificaciones, según el peso tenemos que el 65.70% (136) pertenece a los recién nacidos con peso normal, 29.47% (61) con bajo peso al nacer (BPN), el 3.86% (8) macrosómico, el 0.97% (2) con muy bajo peso al nacer (MBPN). No se registraron recién nacidos con extremo bajo peso al nacer.

En su totalidad fueron madres preeclámpticas de las cuales el 42.51% (88) fue solo preeclampsia y el 57.49% (119) preeclampsia con signos de severidad, entre ellas el 84.06% (174) con edades entre 18-35 años seguido de un 10.63% (22) con edades entre 36-54 años y el 5.31% (11) con edad entre los 14-17 años.

La profilaxis con vitamina K fue recibida por el 100% (207) de los recién nacidos de este estudio, de los cuales el 57.49% (119) recibieron tratamiento con Vitamina K por vía endovenosa y el 42.51% (88) no recibió tratamiento complementario con vitamina K (Gráfico 1).

De los 207 registros de exámenes de laboratorio correspondientes a TP e INR, realizados a recién nacidos de madres preeclámpticas: para el TP se obtuvo que el 86.47% (179) resultó normal y el 13.53% (28) prolongado; mientras que para el INR el 53.62% (111) resultó normal y el 46.38% (96) prolongado (Tabla 1).

De la clasificación según la edad gestacional, el TP resultó normal para el 49.28% (102) de recién nacidos a término y el 35.75% (74) de pretérminos; un TP prolongado está en el 8.21% (17) de neonatos a término y el 5.31% (85) de pretérminos (Gráfico 2).

El INR para esta misma clasificación, estuvo normal en 33.82% (70) pacientes a término y en 19.81% (41) pretérminos; prolongado en el 23.67% (49) de bebés a término y el 21.26% (44) de pretérminos (Gráfico 3).



Gráfico 1. Características de los recién nacidos de madres preeclápticas.

	Normal	Prolongado	Total
Tiempo de protrombina	179	28	207
INR	111	96	207

De la clasificación según el peso para la edad gestacional, se obtuvieron resultados de TP normal para 73.91% (153) de recién nacidos AEG, 7.25% (15) para los PEG y 5.31% (11) de GEG. El TP estuvo prolongado en un 9.66% (20) de pacientes AEG, 2.9% (6) de BPN y el 0.97% (2) de bebés GEG (Gráfico 4).

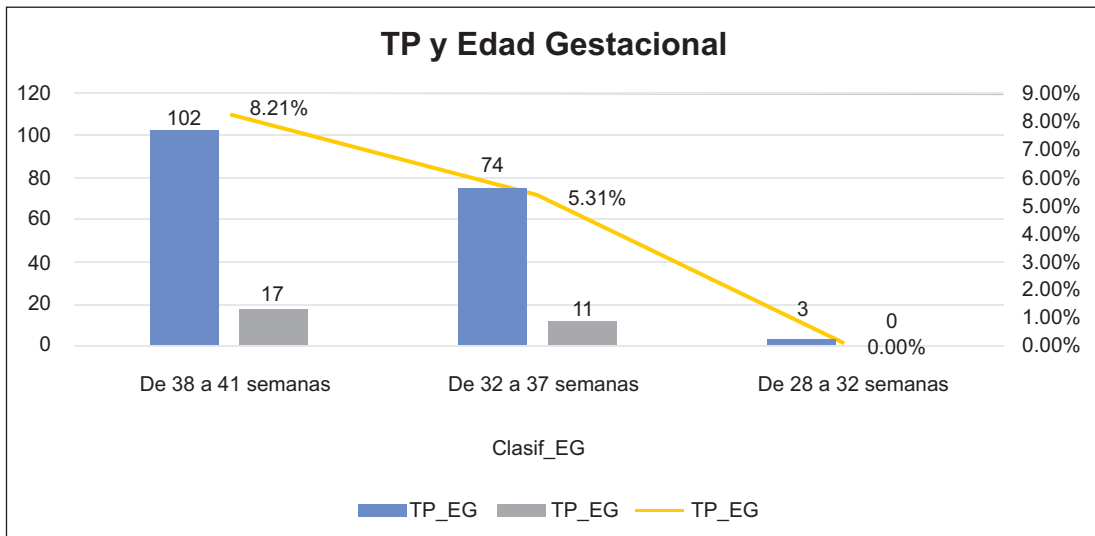
Se obtuvo un INR normal para el 47.83% (99) de recién nacidos con AEG y el 3.38% (7) para los GEG; del INR prolongado el 35.75% (74) para los AEG y el 7.73% (16) para los PEG (Gráfico 5).

De los recién nacidos con TP normal el 51.21% (106) fueron de madre con diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad y el 35.27% (73) de madre con diagnóstico de preeclampsia. Del TP prolongado el 7.25% (15) corresponde a los recién nacidos de madre con preeclampsia mientras que el

6.28% (13) son de hijos de madres con preeclampsia severa (Gráfico 6).

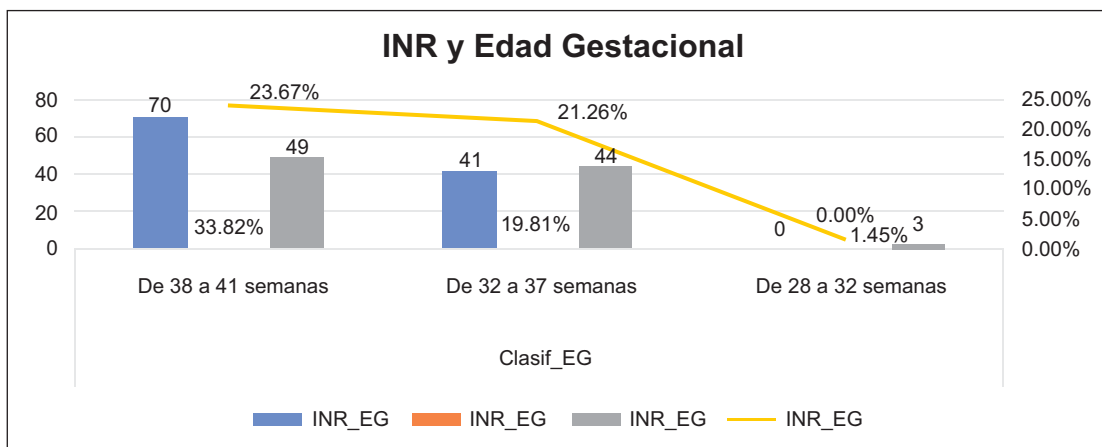
De los recién nacidos con INR normal el 30.92% (64) fueron de madre con diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad y el 22.71% (47) de madre con diagnóstico de preeclampsia. Del INR prolongado el 19.81% (41) corresponde a los recién nacidos de madre con preeclampsia mientras que el 26.57% (55) son de hijos de madres con preeclampsia severa (Gráfico 7).

Para el tratamiento con vitamina K, tenemos que el 45.41% (94) de recién nacidos con TP normal recibió tratamiento y el 41.06% (85) tuvo TP normal y no recibió tratamiento; los recién nacidos con TP prolongado el 12.08% (25) recibió tratamiento mientras que el 1.45% (3) no recibió tratamiento.



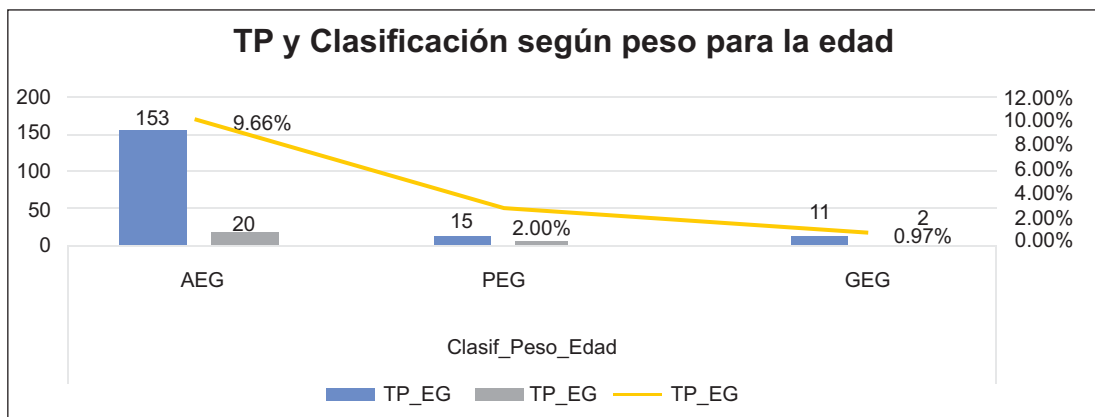
Base fuente de datos

Gráfico 2. Tiempo de protrombina y edad gestacional de los recién nacidos de madres preeclámpticas.



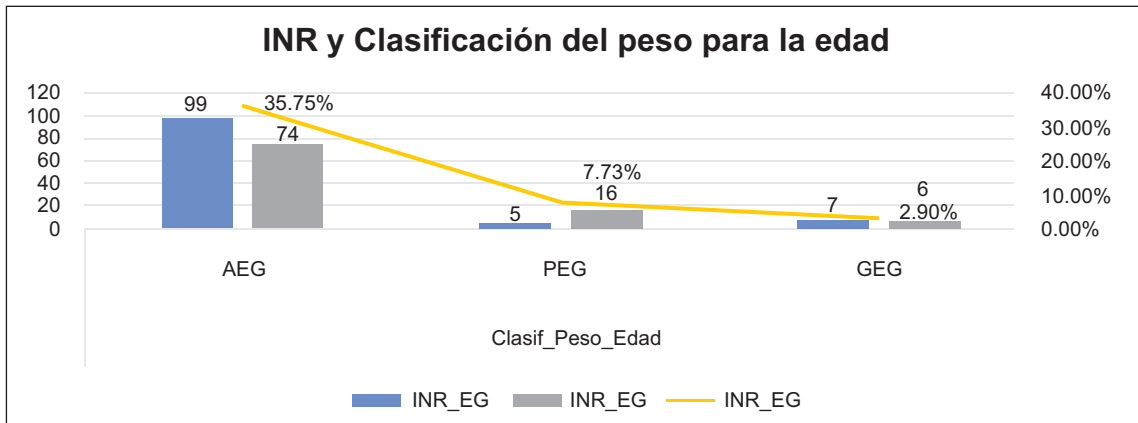
Base fuente de datos

Gráfico 3. INR y edad gestacional de los recién nacidos de madres preeclámpticas.

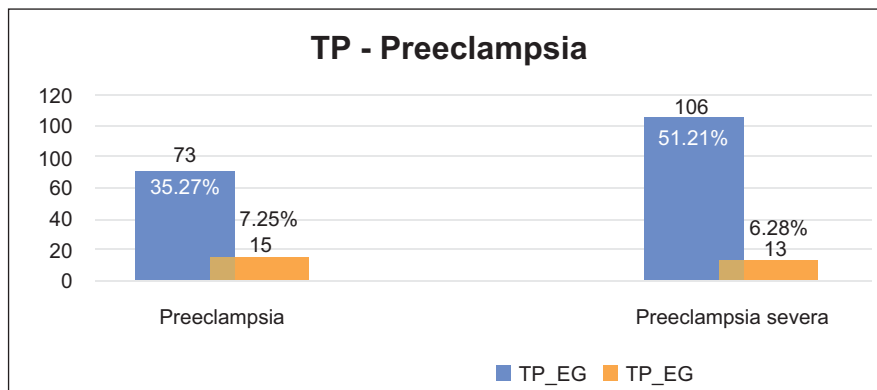


Base fuente de datos

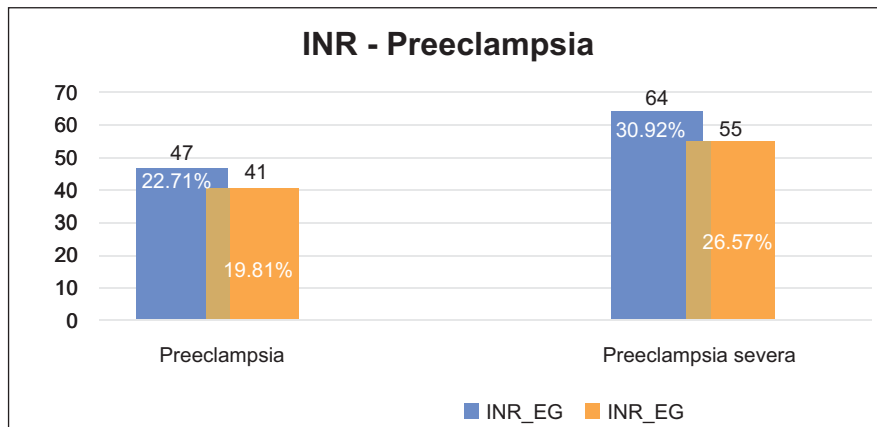
Gráfico 4. Tiempo de protrombina y peso para la edad gestacional de los recién nacidos de madres preeclámpticas.



Base fuente de datos **Gráfico N° 5.** INR y peso para la edad gestacional de los recién nacidos de madres preeclámpticas.



Base fuente de datos **Gráfico N° 6.-** Tiempo de protrombina y preeclampsia.



Base fuente de datos **Gráfico 7.** INR y preeclampsia.

Los días de hospitalización varían entre 1 a 5 días, el mayor porcentaje 26.09% (54) es de los recién nacidos con TP normal que recibieron tratamiento por 3 días, seguido de un 6.28% (13) de pacientes con TP prolongado que recibieron los mismos días de tratamiento (Tabla 2).

De los que recibieron tratamiento el mayor porcentaje corresponde al 35.75% (74) que además tuvo INR prologado, de los que no recibieron tratamiento el 31.88% (66) tuvo INR normal.

Tabla 2

Tiempo de protrombina y días de hospitalización de los recién nacidos de madres preeclámpticas

		TP_EG			
		Normal		Prolongado	
		Recuento	%	Recuento	%
TTO_Ev_VitK	Si	94	45.41	25	12.08
	No	85	41.06	3	1.45
Días_tto_VitK	0	85	41.06	3	1.45
	1	8	3.86	2	0.97
	2	19	9.18	4	1.93
	3	54	26.09	13	6.28
	4	2	0.97	1	0.48
	5	11	5.31	5	2.42

Base fuente de datos

En cuanto a los días de tratamiento, de los que tuvieron INR normal el 12.08% (25) recibió tratamiento por 3 días y de los que tuvieron INR prolongado el 20.29% (42) recibió tratamiento por los mismos días (Tabla 3).

De los datos obtenidos, de los paciente que tuvieron un TP normal se les realizó control al 19.32% (40) y no se les hizo control al 67.15% (139); de los que tuvieron TP prolongado se les realizó control al 4.83% (10) y al 8.7% (18) no se les hizo control de TP.

Para los casos del INR, de los que obtuvieron como resultado INR normal el 9.66% (20) se les hizo control y al 43.96% (91) no se les realiza control; de los pacientes con INR prolongados el 14.49% (30) recibe control mientras que el 31.88% (66) no se les realiza control de dicha prueba (Tabla 4).

El rango de días de los niños que fueron hospitalizados, con el 42.5% (88) de los que además tuvieron TP normal, esta entre 1 - 5 días, el mismo rango de días para el 10.14% (21) para

Tabla 3

INR y días de hospitalización de los recién nacidos de madres preeclámpticas

		INR_EG			
		Normal		Prolongado	
		n	% del N	n	% del N
TTO_Ev_VitK	Si	45	21.74	74	35.75
	No	66	31.88	22	10.63
Días_tto_VitK	0	66	31.88	22	10.63
	1	7	3.38	3	1.45
	2	8	3.86	15	7.25
	3	25	12.08	42	20.29
	4	0	0.00	3	1.45
	5	5	2.42	11	5.31

Base fuente de datos

Tabla 4

Cantidad de controles de tiempo de protrombina e INR realizados

		Control			
		Si		No	
		n	% del N	n	% de I N
TP_EG	normal	40	19.32	139	67.15
	Prolongado	10	4.83	18	8.70
INR_EG	Normal	20	9.66	91	43.96
	Prolongado	30	14.49	66	31.88

Base fuente de datos

un TP prolongado, el 29.95% (62) de INR prolongado y el 22.71% (47) para el INR normal, que corresponde en los más altos porcentajes de la tabla (Tabla 5).

Tabla 5

Rango de días de hospitalización de los recién nacidos de madres preeclámpticas

		TP_EG				INR_EG			
		Normal		Prolongado		Normal		Prolongado	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Tiempo de Hospitalización	0	77	37.20	3	1.45	59	28.50	21	10.14
	1 - 5	88	42.51	21	10.14	47	22.71	62	29.95
	6 - 10	6	2.90	2	0.97	4	1.93	4	1.93
	>10	8	3.86	2	0.97	1	0.48	9	4.35

Base fuente de datos

Discusión

En neonatos con manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo para enfermedad por déficit de vitamina K, se recomienda realizar pruebas de laboratorio y de acuerdo a ello el diagnóstico y el inicio de tratamiento^(7,13,14). Debido a la controversia de tratamiento se estandarizó el uso de vitamina K profiláctica en todos los recién nacidos, con evidencia científica que 1mg de Vitamina K por vía intramuscular reduce considerablemente el riesgo de hemorragias en los recién nacidos mientras que no se precisa la otras vías efectivas, ni días para iniciar tratamiento⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Se han documentado alteraciones hematológicas en recién nacidos de madres preeclámpticas, debido al grado de severidad de la hipertensión materna, a la insuficiencia placentaria, a la prematuridad neonatal, etc.;⁽⁶⁾ sin embargo no existen estudios que avalen que en los neonatos de madres preeclámpticas se prolonguen los tiempos de protrombina (TP) e INR. En el presente estudio se encontró que no hay alteración del TP, siendo el 86.47% recién nacidos de madres preeclámpticas con TP normal y el 13.53% con TP prolongado, según las tablas de valores normales para TP e INR utilizados en este trabajo; mientras que para los especialistas del Hospital II-2 Sullana se consideraron resultados alterados al 57.49% de dichos recién nacidos; esto, principalmente, debido a que no se cuentan con tablas de valores normales estándar que puedan ser manejados en el servicio de neonatología de dicho hospital. Se corrobora que no necesariamente el hijo de madre preeclámptica tendrá prolongado el TP sin embargo para el INR el 53.62% resultó normal y el 46.38% prolongado; un 7.24% de diferencia hace considerar que el INR estaría alterado, no obstante esto está sujeto a que los resultados de INR depende del valor ISI del laboratorio donde se analiza la muestra⁽¹⁹⁾.

Se ha demostrado también que el grado de severidad de la preeclampsia influye en la morbimortalidad materno-perinatal, sin embargo no se ha hecho diferencias en el grado de severidad de la preeclampsia que influya en las alteraciones hematológicas de los neonatos^(3,20) para este estudio tenemos que resultó TP prolongado para el 7.25% de neonatos de madres con solo preeclampsia y el 6.28% para preeclampsia severa. En lo que corresponde al INR prolongado el 26.57% fue para preeclampsia severa y el 19.81% solo preeclampsia. En tal caso se evidencia que en el caso del TP alterado no influye el grado de severidad de la preeclampsia, sin embargo, para el INR si influiría, no existen estudios que respalden la asociación de severidad de preeclampsia y prolongación de INR, además este hallazgo está sujeto a fallas como la precisión del diagnóstico materno por parte del servicio de ginecología y los criterios diagnósticos tomados al momento de admitir a la gestante^(21,22).

La deficiencia de vitamina K es propia en los recién nacidos por la carencia materna de esta y por la ausencia, en el neonato, de flora bacteriana intestinal que es la que se encarga de la síntesis de dicha vitamina^(4,23,24); esta condición puede conllevar a la enfermedad hemorrágica por déficit de vitamina K que en estudios anteriores se describe, prevalece en prematuros y de bajo peso al nacer^(25,26), se encontraron en el

presente trabajo que los mayores porcentajes, 8.21% de pacientes con TP prolongado y el 23.67% con INR prolongado, son de los nacidos a término, lo que concuerda con López Candiani y col. quienes concluyen que la enfermedad hemorrágica del recién nacido predomina en nacidos a término⁽²⁷⁾, seguidos de los nacidos pretérmino quienes tuvieron el 5.31% de TP y el 21.36% de INR prolongados, esto debido a que los RN a término y los prematuros tienen bajo nivel inicial de almacenamiento de vitamina K que, sumado a las bajas concentraciones de esta en la leche materna, los hace más susceptibles a complicaciones hemorrágicas^(20,28,29). Para la clasificación según el peso para la edad tenemos mayor porcentajes en recién nacidos con AEG, el TP e INR resultaron prolongados, en el 9.66% y 35.75% de los casos respectivamente además se encontró para los nacidos con peso normal el 7.73% tuvieron TP prolongado y el 26.57% INR prolongado, no hay evidencia científica que respalde así como tampoco hay estudios que demuestren que los nacidos con BPN, MBPN y GEG influya en la alteración del TP e INR específicamente.

El 100% de los recién nacidos atendidos en el hospital de apoyo II-Sullana, recibieron profilaxis con vitamina K intramuscular al nacer, de éstos se obtuvo que el 86.47% y el 53.62% tuvieron TP e INR normales respectivamente, el 13.53% tuvo TP prolongado y el 46.38% INR prolongado, esto asociado a que el 88.89% de pacientes no tuvo clínica acompañante tiene como respaldo que ha sido altamente demostrado lo beneficioso que es la profilaxis con vitamina K intramuscular al nacer como manera de prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido, sobre todo la forma clásica^(16, 26,27). Se ha sugerido la administración de una segunda dosis “de refuerzo” de vitamina K a los lactantes con riesgo de hemorragia intracraneal debido a la aparición tardía de la EHDVK, pero se necesitan más estudios para determinar la eficacia de este enfoque⁽²⁾.

En lo descrito anteriormente, que nacidos a término tienen mayor riesgo de enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K y por ende mayor riesgo de alteración de TP e INR; se encontró que en relación a la edad materna, las madres adultas jóvenes con edades entre los 18 a 35 años presentan el 71.98% de TP normal y el 12.08% de TP prolongado, el mismo rango de edad para el INR con un 45.89% normal y el 38.16% prolongado. Las investigaciones muestran que hay prevalencia de complicaciones por preeclampsia-eclampsia en el rango de 20 a 35 años⁽³⁰⁾ y de nacimientos a término en madres entre 17-19 años, sin embargo concluyen que hay comportamiento independiente de la edad materna con la edad gestacional^(31,32).

En los pacientes en los cuales a pesar de la administración profiláctica presentan manifestaciones clínicas de sangrado además de pruebas de coagulación alteradas asociadas, se debe iniciar oportunamente tratamiento parenteral con vitamina K de 1 - 10 mg Ev/día^(14,33) los días que sean necesarios de acuerdo a la mejoría clínica y a la normalización de pruebas de coagulación de acuerdo a los controles^(14,34), en relación a que se trate de la enfermedad

12. **Alan HD.** Diagnóstico y tratamiento ginecoobstetricos (11a. ed.). McGraw Hill Mexico; 2014:1048.
13. **Martínez M.** Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. *Asoc Arg Hematología.* 2016;20:67-71. py/index.php/RIIC/article/view/341
14. **Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y tratamiento enfermedad hemorrágica del recién nacido en primero, segundo y tercer nivel de atención.** [Internet]. [citado 14 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-345-16-EnfHemorragicaRN/345GER.pdf>
15. **Ruiz Peláez JG, Romero Pradilla R, Buitrago López A.** Guía de práctica clínica del recién nacido sano. *Colciencias;* 2013.
16. **Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Rodríguez-López R, Villegas-Portero R, Luque-Romero L, Flores-Moreno S.** La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido. *Farm Hosp.* 1 de mayo de 2011;35(3):148-155.
17. **OMS | Lactante, recién nacido** [Internet]. WHO. [citado 23 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/http://www.who.int/topics/infant_newborn/es/
18. **Descripción del manejo de rutina del recién nacido sano - UpToDate** [Internet]. [citado 23 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant?search=recien%20nacido%20a%20termino&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. **Ruiz de Chavez Ochoa AA, Evangelina NP, Muñoz Muñoz B, Abraham MC.** El control de la calidad en el laboratorio de coagulación. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(3) 2008;46(3):339-348.
20. **Incidencia de complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia severa-eclampsia en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General ECATEPEC Las Américas en el período de marzo 2010 a octubre 2013** [Internet]. [citado 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bistream/handle/20.500.11799/14875/Tesis.417760.pdf?sequence=1>
21. **Acog. Hypertension in pregnancy** [Internet]. Colegio Americano de ginecología yb obstetricia; [citado 14 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.acog.org~/media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>
22. **Nápoles Méndez D.** Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *MEDISAN.* abril de 2016;20(4):516-529.
23. **Leung LL.** Visión general de la hemostasia. [citado 14 de enero de 2018]; Disponible en: overview-of-hemostasis?sectionName=Extrinsic%20pathway&anchor=H15&source=see_link#H15
24. **Análisis de sangre: tiempo de protrombina (TP)** [Internet]. [citado 14 de enero de 2018]. Disponible en: <http://kidhealth.org/es/parents/test-pt-esp.html>
25. **Favier R.** Síndromes hemorrágicos del recién nacido. *EMC - Pediatría.* 1 de marzo de 2014;49(1):1-13.
26. **Pantoja Ludueña M.** Enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K. *Rev Soc Boliv Pediatría.* enero de 2009;48(1):67-71.
27. **Lopez Candiani C, Gutierrez JP, Cruz MM, Salazar GV.** Enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K. *Acta Pediátrica Mex.* 2006;27(1):5-9.
28. **Gary CF.** *Williams: obstetrica* (23a. ed.). McGraw Hill Mexico; 2011:1404.
29. **Martínez M.** Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. *Hematología.* septiembre de 2016;20 (Número extraordinario) :67-71.
30. **Belén CMM, Naula Vimos MM.** Complicaciones materno-fetal asociadas a preeclampsia- eclampsia en pacientes atendidos en el servicio de gineco-obstetricia del hospital provincial general docente Riobamba. Período febrero - agosto del 2013 [Internet] [Tesis]. [Riobamba- Ecuador]: Universidad Nacional de Chimborazo; 2014 [citado 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/143/1/UNACH-EC-MEDI-2014-0006.pdf>
31. **Juanquin TLA, Matta Meza AC.** Edad gestacional y peso del recién nacido relacionados a factores sociales, nutricionales y obstétricos en adolescentes. Hospital de Apoyo La Caleta. Chimbote, 2013 [Tesis]. [Chimbote]: Universidad Nacional Del Santa; 2014.
32. **Quispe De La Cruz R, Quispe Dolorier J, Zegarra Jibaja P.** Complicaciones maternas y fetales de la Preeclampsia diagnosticadas en un hospital del sur del Perú, 2013. 30 Abril 2014. 30 de abril de 2014;1(4):3-7.
33. **Guzman Cabañas JM, Gomez Guzman E, Martinez Jimenez MD, Ruiz Gonzales MD, Parraga Quiles MJ.** Trastornos de la coagulación en el recién nacido. [citado 14 de enero de 2018]; Disponible en: <https://www.aeped.es/www.aeped.es/sites/default/files/documentos/40.pdf>
34. **Ficha Técnica de medicamentos:** Konaktion. Madrid - España; 2015.
35. **Escribá A, Gil R, Pantoja Ludueña M.** Enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K. *Rev Soc Bol Ped.* 2009;1:67-71.