

# TROMBOCITOPENIA EN EL EMBARAZO

Laura Isabel Varela Restrepo

Medicina Interna - Hematología y Oncología

Clínica El Rosario - Medellín

# GENERALIDADES

- ▶ 7- 10% de todas las gestaciones.
- ▶ 4 veces más frecuente en embarazadas comparado con no embarazadas y puede presentarse hasta en un 23% si además hay antecedente de hipertensión arterial
  
- ▶ Causas: TG: 60 - 75%.
  - ❖ Preeclampsia/Síndrome HELLP: 21%
  - ❖ Trombocitopenia inmune idiopática: 3- 10 %
  
- ▶ Trombocitopenia severa con compromiso sistémico: Alto riesgo de complicaciones perinatales como hemorragia post parto, asfixia perinatal y trombocitopenia neonatal.
  
- ▶ Diagnóstico preciso y oportuno, una monitoría clínica estricta y un tratamiento médico específico de acuerdo a la causa.

# DEFINICION

- ▶ **Trombocitopenia:** Recuento plaquetario menor a 150000
  - ❖ Leve (100000 - 150000): La mayoría
  - ❖ Moderada (50000 -100000)
  - ❖ Severa (Menor de 50000): 0,1%
  
- ▶ **Clínica:** Sangrado por mucosas, petequias, equimosis, epistaxis, sangrado gingival, hemorragia uterina anormal.
  - ❖ Usualmente no sangrado articular ni sangrado que amenace la vida (Hematuria, sangrado de vías digestivas y sangrado intracraneal).
  
- ▶ **Trombocitopenia severa o sangrado:** Tto activo especialmente si el recuento plaquetario está por debajo de 20000 - 30000.
  
- ▶ **Trastorno Hipertensivo del embarazo:** Cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 y proteinuria en 24 horas mayor o igual a 3 gramos que se presente después de la semana 20 de gestación.

# ETIOLOGIA

- ▶ **Causa principal:** TG con recuentos superiores a 70000.
- ▶ **Trombocitopenia moderada a severa:** Pensar causa secundaria y la severidad de la enfermedad de base: Mayor riesgo de complicaciones perinatales.
- ❖ **RN:** Mayor incidencia de APGAR menor de 5, restricción del crecimiento intrauterino y mortinato y se relaciona con CID, Preeclampsia, Síndrome de HELLP, Púrpura trombocitopénica trombótica familiar, Síndrome antifosfolípido o trastornos mieloproliferativos.
- ❖ El diagnóstico de estas entidades debe ser oportuno para ofrecer el tratamiento médico que permita mantener el bienestar materno fetal y evitar complicaciones hemorrágicas potencialmente letales.

**Table 1.** Causes of thrombocytopenia in pregnancy

TPs pathophysiologically associated with pregnancy	TPs pathophysiologically not associated with pregnancy	
	More common in pregnancy and during labor	Occurring in pregnant as often as in non-pregnant patients
Gestational thrombocytopenia (GE)	TTP	ITP
Pre-eclamptic TP (PE)	DIC	spurious TP
HELLP TP	HUS	congenital TP
Acute Fatty Liver of Pregnancy TP (AFLP)		TP associated with bone marrow proliferative disease
		Infectious TP (EBV, HCV, CMV, HIV, H. Pylori).
		drug-induced TP
		deficiency TP/vit.B12

HELLP – Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets; AFLP – Acute Fatty Liver of Pregnancy; PE – PreEclampsia; DIC – Disseminated Intravascular Coagulation; CMV – Cytomegalovirus; EBV – EpsteinBarr Virus; HCV – Hepatitis C Virus; HIV – Human Immunodeficiency Virus; HUS – Hemolytic-Uraemic Syndrome; TTP – Thrombocytic Thrombocytopenic Purpura

# DIAGNOSTICO

- ▶ **HC:** Interrogatorio antecedentes= Hipertensión, Diabetes, Enfermedades Renales, Hepáticas, Autoinmunes, Oncológicas y Hematológicas, Trombocitopenia y/o trastornos hipertensivos en embarazos previos si es el caso), antecedentes familiares de Trombocitopatía congénita y enfermedades autoinmunes.
- ▶ **ESP:** Pseudotrombocitopenia: Agregados plaquetarios por EDTA (-1%)
  - ❖ Plaquetas gigantes: Bernard Soulier, Sx Plaqueta gris
  - ❖ Morfología serie blanca y roja: May Hegglin (Cpos inclusión granulocitos).Deficiencia severa de B12 o acido folico (Macroцитosis y segmentación de leucocitos)
  - ❖ Esquistocitos: Microangiopatía, HELLP, SHU
- ▶ **Hemograma:** Completo con recuento diferencial (Severidad)
- ▶ **Otros:**
  - ❖ Marcadores de hemólisis: LDH, Bilirrubinas, Coombs directo
  - ❖ Función Renal y Hepática
  - ❖ Serologías virales (HIV, HBV, HCV, CMV, H. pylori).
  - ❖ Estudios de autoinmunidad: ANAS, Anti DNA, ENAS, ANCAS, Factor Reumatoideo
  - ❖ Anticuerpos Antifosfolípidos (Pueden cursar con trombocitopenia, prolongación de PTT y eventos trombóticos) o Síndrome de von Willebrand tipo 2.

# TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

- ▶ Recuento plaquetario: Disminuye 10% durante la gestación. La mayoría por encima de 200000, recuperación a las 4-6 semanas post parto.
- ▶ 5- 8% de las gestaciones. 65 - 80% de los casos Trombocitopenia durante el embarazo.
- ▶ CC: trombocitopenia leve en la segunda mitad del embarazo (+70000). Sin antecedente de sangrado ni de trombocitopenia previos.
- ❖ Recurrencia (14 veces más riesgo) y usualmente no relacionada con trombocitopenia fetal.
- ▶ Causas: Hemodilución, aumento del consumo plaquetario periférico al ponerse en contacto con el epitelio desnudo del trofoblasto, alteración de la interacción de las plaquetas con el VWF y cambios funcionales del VWF y de la respuesta a la trombopoyetina.

# TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

- ▶ ASH y Comité Británico estándares Hematología: Valor de corte 70000 - 80000 plaquetas.
- ❖ Recuento menor a 70000: Menos probable el Dx.
- ▶ Recuento vuelve a la normalidad de 1- 6 semanas hasta 12 semanas post parto.
- ▶ Usualmente no hay sangrado materno
- ▶ Tratamiento individualizado: Puede incluir Esteroides, Inmunoglobulina similar a PTI.



# TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

- ▶ 1-4% de los casos de trombocitopenia en embarazo
- ▶ Trombocitopenia moderada - severa en el primer trimestre e inicio del segundo trimestre. Preconcepcional que empeora
- ▶ Asintomáticas o sangrado mucosas
- ▶ Diagnóstico de novo, Persistente: duración de 3- 12 meses y Crónica: duración de 12 meses o más.
- ▶ IG G: Contra AG superficie plaquetaria como receptor del fibrinógeno, Glicoproteína Ib/IX y IIb/IIIa, Ia/IIa, V y IV = Ac superficie = Incremento en el secuestro y destrucción por el sistema reticuloendotelial del bazo.
- ❖ Lisis celular mediada por complemento y Linfocitos T citotóxicos
- ❖ Niveles de AC: 10 veces más altos que en TG

# TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

- ▶ Trombocitopenia neonatal: 8,9 -14,7%. 1,5% hemorragia intracraneal fetal
- ▶ Hemorragia post parto: 3- 4%
  
- ▶ **Tratamiento:** Manejo expectante: Riesgo de sangrado/Beneficio. 35% reciben algún tipo de tto.
- ❖ **Prednisona:** 0,5 -2 mg/kg/día. 1er trimestre 10- 20 mg/día (Defectos orofaciales). No iniciar descenso de dosis antes de los 21 días. Dosis no establecida.
- ❖ **Inmunoglobulina:** No rta a esteroides o necesidad de rta rápida. Inicio de acción a las 24 -48 horas, duración rta de 2 semanas.
- ✓ Dosis: 1-2 gr/kg: 2 días. Malestar general, Cefalea, Reacciones infusionales, anemia hemolítica.

# TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

- ❖ **Inmunosupresores:** Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida: Eficacia variable en embarazo y con tolerancia aceptable. Micofenolato y Danazol CI por ser teratogénicos.
- ❖ **Rituximab:** Perfil seguridad adecuado para la madre y hasta el momento no se considera teratogénico, pero como la molécula atraviesa la barrera placentaria podría ocasionar Linfocitopenia B en el recién nacido retrasando la aplicación de los esquemas de vacunación convencionales, por lo que debe evitarse su administración en los 6 meses previos de un embarazo planeado.
- ❖ **Agonistas Trombopoyetina:** Eltrombopag y Romiplostin. No han sido utilizados durante el embarazo y ante la posibilidad de que atraviesen la barrera placentaria y su impacto en el desarrollo y funcionamiento de la médula ósea del feto por lo que se restringe su uso.
- ❖ **Esplenectomía:** Falla a tto 1era línea. Ideal/ en 2 trimestre. Mayor riesgo de trombocitopenia neonatal.
- ❖ Control plaquetario trimestral en paciente estable y más frecuente en caso de que haya trombocitopenia

# TROMBOCITOPENIA POR ALOINMUNIZACIÓN FETAL/NEONATAL:

- ▶ Equivalente plaquetario de la incompatibilidad RH con anemia hemolítica.
- ▶ **Causa:** Aloinmunización materna a los antígenos plaquetarios del feto con transferencia transplacentaria de anticuerpos plaquetarios específicos que llevan a la destrucción plaquetaria.
- ▶ 2 grupos: Edad gestacional +-28 sem y Hemorragia IC previa (Alto riesgo de sangrado IC, hasta 15% si tienen menos de 50000)
- ▶ **CC:** Gestación normal, sin trombocitopenia + RN con trombocitopenia severa en el post parto: Equimosis, sangrado punciones, SNC, visceral.
- ▶ **Diagnóstico:** AG Plaquetario humano (HPA), siendo el HPA1 relacionado con casos severos, recuento menor 20000 y reducción del recuento plaquetario 10000/semana.
- ❖ Muestra de Vellosidades coriales o células fetales circulantes. Definir el Ag específico y niveles de AC maternos contra Ag paterno o fetal/neonatal.
- ▶ **Tto:** Esteroides/Inmunoglobulina, transfusiones fetales

# TROMBOCITOPENIA RELACIONADA CON PREECLAMPSIA Y HELLP

- ▶ 3-14% de las gestaciones. 3er trimestre, menores 20 años y hasta 30 años
- ▶ HELLP: 0,5 -0,9% de todas las gestaciones y 10-20% de las PE severas.
- ▶ DX: Tríada=Anemia Hemolítica, Alteración pruebas hepáticas, trombocitopenia (Menor de 100000); LDH y BB elevadas
- ▶ Alta morbimortalidad materno fetal: + cesárea, parto pretérmino, bajo peso al nacer, aumento riesgo daño renal o hepático para la madre, síndrome convulsivo, desprendimiento de la placenta, CID (Coagulación intravascular diseminada), aumento del requerimiento de soporte transfusional, hospitalización prolongada y muerte.
- ▶ Causa: Desconocida, pero puede ser desde la implantación placenta, donde el trofoblasto se adhiere al endometrio = Remodelación vasculatura uterina. Expresión anormal de moléculas de adhesión, VEGF, y MCH1. Megacariocitos circulantes por aumento del consumo periférico.

# TROMBOCITOPENIA RELACIONADA CON PREECLAMPSIA Y HELLP

- ▶ Disminución leve a moderada de ADAMST-13 como en PTT, pero su forma activa esta aumentada en el HELLP. Hay
- ▶ Disbalance de factores antiangiogénicas como Fms - like tirosin kinasa (sFlt1) y Endoglina soluble (sEng: receptor del Factor crecimiento tumoral beta, TGF-beta en las células endoteliales) que se encuentran aumentadas, con disminución de las concentraciones de factores pro angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PlGF)
- ▶ Trombos plaquetarios microcirculación (Liberación multímeros VWF) = Trombocitopenia de consumo, anemia hemolítica y disfunción hepática.
- ▶ Prematuridad (hasta 60% de los casos) y Bajo peso al nacer por RCIU: Principales factores de riesgo para desarrollar trombocitopenia neonatal sin poder establecer una relación directa con el recuento plaquetario materno.
- ▶ **Tto:** Soporte transfusional si hay trombocitopenia en presencia de sangrado activo o si el recuento plaquetario es menor a 50000 y la paciente va a ser llevada a cirugía mayor.

# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

- ▶ Poco frecuente. Embarazo puede desencadenar del 5- 35% de los casos.
- ▶ **CC:** Microangiopatía trombótica asociada a anemia hemolítica, coagulopatía, trombocitopenia de consumo, hipertensión y síntomas gastrointestinales (Náuseas, vómito, dolor abdominal), alteración de la función renal, síntomas neurológicos (Convulsiones, confusión y cambios francos en la esfera mental, parestesias, afasia) y fiebre.
- ▶ Fenómeno trombótico placentario = RCIU, muerte in útero y preeclampsia secundaria
- ❖ 75- 90% bebés sanos si el cuadro se da cerca al término del embarazo, pero si es en el 1 o 2 trimestre hay mayor riesgo de muerte fetal por isquemia placentaria extensa.
- ▶ **Clave dx:** Esquistocitos, Marcada elevación LDH, Falla renal progresiva, no recuperación del recuento por encima de 100000 a las 48 - 72 horas post parto
- ▶ ADAMTS-13 disminuido (Menos 10%) y Ac anti ADAMTS-13 (no están presentes en HELLP)
- ▶ Seguimiento mensual recuento plaquetario en pacientes con PTT en embarazo previo y niveles de ADAMTS-13 normales al inicio de la gestación. Vigilancia estricta para THE porque hay mayor riesgo de PE.
- ▶ Tto: Congénita transfusión plasma en nuevos embarazos y post parto. Adquirida: Plasmaferesis.

# HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

- ▶ Mayor frecuencia en embarazos múltiples.
- ▶ **CC:** + 75% de las pacientes se presenta con náusea o vómito y 50% tienen dolor abdominal o síntomas que pueden estar presentes en pacientes con PE.
- ▶ **Dx:** Alteración de la función renal y hepática, disminución niveles plasmáticos de Antitrombina III (Marcador temprano de la enfermedad), así como hipoglucemia y encefalopatía que se observan con mayor frecuencia en el Hígado graso agudo y permite diferenciar el cuadro clínico de un HELLP.
- ❖ **Coagulopatía severa:** No siempre se correlaciona con el grado de disfunción hepática, pero puede haber elevación severa de bilirrubinas y transaminasas. Trombocitopenia severa es infrecuente.
- ▶ **Tto:** Reanimación agresiva para la madre, soporte transfusional glóbulos rojos y plasma fresco congelado para mantener una adecuada perfusión de los órganos vitales.
- ❖ **Concentrados de antitrombina III y plaquetas:** Casos más severos y se busca finalizar el embarazo lo más pronto posible independiente de la edad gestacional.



# SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

- ▶ 80% de los casos en el post parto y el 20% se distribuye en los 3 trimestres.
- ▶ 2/3 partes tienen mutación que altera la expresión o función de proteínas que regulan la vía alternativa del complemento la C3 convertasa.
- ▶ **Dx probable:** Falla renal progresiva, trombocitopenia con recuentos alrededor de 50000, microangiopatía trombótica y ocasionalmente evidencia de injuria tisular isquémica en ausencia de criterios para Preeclampsia/HELLP.
- ❖ **Dx diferencial:** Complemento consumido y formación de complejos C5b-9. niveles de ADAMTS-13 alrededor 30%
- ▶ **Tto:** Plasmaferesis habiendo descartado una PTT. Diálisis. 80% y pueden quedar en IRC terminal del 60-70%.
- ❖ **Ac anti C5:** Eculizumab, al parecer no teratogénico por reportes en HPN.

# FORMA DE FINALIZAR EL EMBARAZO

- ▶ Según indicación obstétrica
- ▶ Evitar instrumentación del parto: Se prefieren fórceps a sistemas de vacuum. Tener en cuenta riesgo de sangrado fetal en trabajo de parto o espontaneo según la patología materna y la probabilidad de trombocitopenia neonatal.
- ▶ Anestesia periparto: Guías institucionales, locales y manejo multidisciplinario. Nivel arbitrario de 80000 por datos de ausencia de complicaciones con recuentos inferiores a 100000.
- ▶ Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia: Boletín de 2019, es de 70000 para administración de anestesia epidural y de 50000 para parto vaginal.
- ▶ Recuento plaquetario: Desde las 3-4 semanas previas a la FPP o semanal a partir de la semana 34 en pacientes inestables: Tiempo suficiente para ofrecer tratamiento, alcanzar metas de recuento plaquetario y disminuir el riesgo de sangrado, así como la toma de decisiones con respecto a la analgesia y la posibilidad de realizar cesárea