

Trombocitopenia durante el embarazo

Dr. Guillermo Genaro Martínez-Salazar*

* Instituto Nacional de Perinatología.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es definida como una cuenta plaquetaria $< 150 \times 10^9/L$, sólo superada por la anemia como la anormalidad hematológica más común encontrada durante el embarazo. Tres estudios que involucraron a más de 26,000 mujeres sugieren que la prevalencia de la trombocitopenia al final del embarazo es entre el 6.6 y 11.6%. Sin embargo, cuentas plaquetarias $< 100 \times 10^9/L$, la cual es la definición de la trombocitopenia adoptada por un grupo internacional de trabajo, son observadas únicamente el 1% de mujeres embarazadas.

La tarea del clínico es determinar no sólo la naturaleza fisiopatológica de la trombocitopenia, sino también el riesgo que representa para la madre y el feto. Las metas de tratamiento cambian con el estado dinámico de parto y en particular durante el parto, cuando los riesgos quirúrgicos y el paso del neonato a través del canal vaginal deberían ser considerados.

Las causas más comunes son trombocitopenia gestacional (GT, 70-75%), preeclampsia y desórdenes hipertensivos (15-21%), procesos inmunes (ITP 3-4%), infecciones, cáncer y trombocitopenias constitucionales (1-2%). Aunque no hay riesgo de hemorragia materna o fetal con ITG, un trastorno benigno, preeclampsia, síndrome HELLP e ITP pueden exponer a la madre y al niño a complicaciones que ponen en peligro la vida. Otras causas poco comunes también están asociadas con las complicaciones graves: púrpura trombocitopénica trombótica, hemolítica y síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada y enfermedad de von Willebrand tipo IIB.

Las causas de la trombocitopenia pueden ser complicaciones específicas del embarazo o no estar relacionadas con el mismo; sin embargo, algunas pueden ocurrir frecuentemente durante el embarazo.

La trombocitopenia incidental del embarazo, generalmente conocida como trombocitopenia gestacional (GT), es responsable del 70-80% de los casos, y no está asociada con eventos adversos para la madre o el feto. Ésta ocurre en la mitad del segundo al tercer trimestre y su patogenia es poco clara; se ha especulado que puede resultar de varios mecanismos, donde incluye la hemodilución y aclaramiento acelerado. Ninguna prueba confirmatoria de laboratorio está disponible, y el diagnóstico es por exclusión. La trombocitopenia es de leve a moderada y aproximadamente dos tercios de los casos reportados tienen un conteo de plaquetas de $130-150 \times 10^9/L$. La literatura no es consistente en cuanto a «corte» en la referente a la cuenta plaquetaria; sin embargo, una cuenta plaquetaria $< 80 \times 10^9/L$ es un disparador para realizar más investigaciones de una etiología alternativa. Se considera un diagnóstico de trombocitopenia gestacional únicamente si el conteo de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$ y en algunos casos se han descrito conteos de $40-50 \times 10^9/L$. Son criterios para diagnosticar la trombocitopenia gestacional: las mujeres no deben tener antecedentes de trombocitopenia (excepto durante un embarazo previo); la trombocitopenia se resuelve espontáneamente en un período de 1-2 meses después del nacimiento, y el recién nacido no debería haber tenido trombocitopenia.

No hay ninguna indicación de tratamiento en el paciente con trombocitopenia gestacional. La anestesia epidural es segura en recuentos de plaquetas por encima de los 100,000/mL y algunos estudios indican que la epidural puede realizarse incluso en recuentos de 50,000 a 80,000/mL.

LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (ITP)

Es la segunda causa más común de un conteo plaquetario bajo, esporádico en el embarazo. Ocurre en 1-2/1,000-1/10,000 embarazos, pero es la causa más común de los recuentos plaquetarios disminuidos en el primero y segundo trimestres.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Aproximadamente un tercio de los casos se diagnostica por primera vez durante el embarazo, mientras que dos tercios se encuentran en los pacientes con enfermedades preexistentes. Hay reportes variables de exacerbación de ITP durante el embarazo o en el período de postparto. Aproximadamente la mitad de los pacientes con un diagnóstico previo de ITP experimentan un leve descenso en el recuento de plaquetas progresivamente durante el embarazo.

Como regla general, un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ en las primeras etapas del embarazo, con el descenso de plaquetas conforme la gestación progresa es más coherente con ITP.

La ITP se puede desarrollar incluso durante el tercer trimestre, y el conteo de plaquetas $50-80 \times 10^9/L$ también se puede observar en trombocitopenia gestacional. Una causa hereditaria rara de la trombocitopenia, es la enfermedad de von Willebrand tipo IIB (VWD). Las mujeres con esta condición pueden desarrollar trombocitopenia por primera vez en el embarazo y se confunde con ITP. El recuento de plaquetas pueden ocasionalmente caer a niveles tan bajos como $10-20 \times 10^9/L$ al final del embarazo, normalmente con valor más bajo 1-3 días antes del nacimiento, pero mejora rápidamente después del parto. Se ha reportado una asociación significativa con eventos adversos para la madre y el feto como desórdenes hipertensivos, diabetes mellitus, prematuridad (< 34 semanas) y mayor mortalidad perinatal.

Las mujeres embarazadas con ITP deben ser evaluadas una vez al mes en el primero y segundo trimestre, una vez cada dos semanas después del séptimo mes, y una vez a la semana después de las 36 semanas en atención obstétrica de rutina y evaluación de la presión arterial, análisis de orina para proteínas, serie y recuento de plaquetas.

Las mujeres que no tienen manifestaciones de hemorragia y el conteo de plaquetas es $> 30 \times 10^9/L$ no requieren ningún tratamiento hasta que el nacimiento es inminente. Se debe empezar con prednisona oral o prednisolona a una dosis baja (10 mg al día). Las dosis se ajustan para mantener un conteo seguro de plaquetas, que debe estar $> 30 \times 10^9/L$, pero las dosis casi nunca superan los 30 mg/d. El síndrome de supresión de los corticoides en el período del postparto debe supervisarse cuidadosamente y disminuir la dosis para evitar una rápida caída en el recuento de plaquetas. Si la respuesta plaquetaria a la prednisona es la óptima o los efectos secundarios de la droga son mal tolerados,IVI g puede ser usado (1 g/kg en una sola o dos dosis divididas), solos o en combinación con pequeñas dosis de prednisona para mantener el recuento de plaquetas. La inmunoglobulina anti-RhD no se recomienda como un agente de primera línea debido a riesgos de hemólisis y anemia aguda. Sin embargo, ha sido utilizado en casos refractarios durante todo el embarazo con éxito a dosis de $50-75 \mu g/kg$. Si no responde, una segunda línea de agentes debe ser administrada aziatropina, altas dosis de metilprednisolona en combinación con aziatropina o IVI g.

Desórdenes hipertensivos y microangiopáticos del embarazo (trombocitopenia + microangiopatía).

Éstos incluyen síndrome de HELLP (enzimas hepáticas elevadas y plaquetas disminuidas), síndrome urémico hemolítico (HUS) y púrpura trombocitopénica trombótica.

La preeclampsia/toxemia (PET) afecta al 6% de todos los embarazos, y es la segunda causa más frecuente de la trombocitopenia que es la anomalía más común y ocurre en más del 50% de las mujeres con preeclampsia. La trombocitopenia puede ser la única manifestación inicial de la preeclampsia y un conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ ocurre en $< 5\%$ de los pacientes con preeclampsia. Aproximadamente el 15-25% de las pacientes con hipertensión gestacional pueden desarrollar preeclampsia.

El síndrome de HELLP ocurre en cerca de 0.5-0.9% de los embarazos y en 10-20% de los casos con preeclampsia severa, pero el 15-20% de las pacientes no tienen antecedente de hipertensión (40%) o proteinuria (25%). Un 70% de los casos se desarrolla antes del nacimiento, usualmente en el tercer trimestre y el resto dentro de las 48 horas después del nacimiento. Una forma parcial de la enfermedad ha sido descrita en mujeres con preeclampsia en las cuales uno o dos de los tres componentes del síndrome están presentes (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia).

El HELLP debe ser diferenciado del hígado graso agudo del embarazo (AFLP) que es una enfermedad rara que se presenta en el tercer trimestre del embarazo o postparto y amenaza la vida de la paciente y no siempre se diagnostica antes del nacimiento. El 50% de las pacientes con AFLP reúne los criterios para preeclampsia, pero se superpone con síndrome de HELLP, lo cual es también muy común. En aproximadamente 15-20% de los casos, no se presenta sintomatología. La trombocitopenia es ocasionalmente con cuentas plaquetarias $< 20 \times 10^9/L$ y está típicamente asociada con evidencia de coagulopatía intravascular diseminada (CID). Sin embargo, en AFLP los valores anormales no son debidos a consumo de los factores de coagulación, sino a la disminución en la producción por el daño hepático.

Aunque fisiopatológicamente diferentes, la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) y el síndrome urémico hemolítico (HUS) comparten rasgos clínicos que coinciden y puede ser difícil distinguir el uno del otro, de los trastornos específicos de embarazo antes descritos, y de algunas enfermedades autoinmunes. La incidencia de TTP/HUS entre todos los embarazos ha sido estimada en 1 a 25,000, significativamente más frecuente que en la población general. El tiempo de inicio de TTP/HUS en el embarazo es variable, pero únicamente una minoría de los casos son vistos durante el primer trimestre.

La púrpura trombocitopénica trombótica es asociada con una deficiencia de proteasa de escisión del factor de von Willebrand ADAMTS13, que raras veces puede ser congénito o heredado (síndrome de Upshaw-Shlman) y que puede

manifestarse por primera vez durante el embarazo. En la mayoría de los casos éste es un trastorno adquirido debido a autoanticuerpos que neutralizan la actividad ADAMTS 13. Una deficiencia plasmática <5% de la actividad, parece ser específica para TTP.

El síndrome urémico hemolítico (HUS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad más heterogénea. La forma más común de HUS (el 90% de casos) es causada por una infección con la Shiga-toxina que produce *Escherichia coli* (en particular los tipos O157:H7 y O104: H4). HUS atípico es la forma más común de HUS en el embarazo y ha sido asociado con los defectos congénitos de la vía alternativa del sistema de complemento. La insuficiencia renal es el componente principal de la enfermedad y la mayor parte de los casos ocurre varias semanas después del parto.

Un enfoque para el tratamiento de pacientes con síndrome HELLP severo (plaquetas < 50 x 10⁹/L es administrar dexametaxona intravenosa 10 mg cada 12 horas de 2-4 dosis previas al parto y 2 dosis más de 10 mg iv postparto.

AFLP complicado se recomienda intercambio de plasma si la trombocitopenia, hemólisis, o insuficiencia renal sigue empeorando 48-72 horas posteriores al parto y la diferenciación entre la preeclampsia/HELLP/AFLP y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)/el síndrome hemolítico urémico atípico que puede seguir un embarazo normal se hace no sólo difícil sino imposible. Diversos estudios sugieren que el uso de intercambio de plasma puede mejorar el resultado de HELLP y AFLP.

DIVERSAS CAUSAS DE LA TROMBOCITOPENIA NO ESPECÍFICAS A EMBARAZO

Coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés). Los eventos obstétricos asociados con DIC incluyen desprendimiento de placenta, embolismo de líquido amniótico y ruptura uterina donde hay activación profunda del sistema de coagulación y el consumo severo de los factores de coagulación. Sin embargo, se puede desarrollar en forma gradual en caso de retención de restos fetales y la manifestación clínica más frecuente es la trombocitopenia.

Síndrome antifosfolípido (APS), trombocitopenia inmune puede ser asociada con APS, por lo general de leve a moderada.

Trombocitopenia familiar. Las trombocitopenias heredadas, como la anomalía de MAY-Hegglin, puede desarrollarse durante el embarazo, debido a un defecto en la producción de plaquetas y dependiendo de la cifras de cuenta plaquetaria puede requerir transfusión.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2B (Type 2B VWD). Es un subtipo raro de VWD, con una mayor afinidad por el receptor glicoproteína plaquetaria 1b, que une a las plaquetas induciendo agregación plaquetaria espontánea, acelerando su destrucción y causando trombocitopenia. Durante el embara-

zo, el FVW anormal aumenta y la trombocitopenia puede ser evidente o más pronunciada, con el recuento de plaquetas en ocasiones tan bajo como 20-30 x 10⁹/L.

Alteraciones hematológicas malignas. Éstas son muy raras, e incluyen trastornos infiltrantes de la médula, tales como la enfermedad metastásica, y síndromes de la médula ósea como la mielodisplasia. En algunos casos, el recuento de plaquetas puede ser disfuncional, lo que hace más probable el riesgo de sangrado.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT). La ocurrencia de afectados es poco común (0.1-1%: Lee & Warkentin, 2007). Es un intenso proceso trombótico, a pesar de los niveles bajos de plaquetas, y es debido a la formación de anticuerpos contra la heparina cuando se enlaza a una proteína llamada factor plaquetario 4. Después de suspender la heparina una alternativa de anticoagulación es necesaria para evitar riesgo trombótico.

DIAGNÓSTICO

Un examen cuidadoso de los frotis de sangre periférica sigue siendo el principal procedimiento diagnóstico. Anormalidades de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, el fibrinógeno, D-dímeros), pruebas de la función hepática (bilirrubina, albúmina, proteínas totales, transferasas, alcalinas y fosfatasa alcalina), anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, y serología para el lupus eritematoso sistémico (LES) se hacen si los datos de laboratorio, la historia y el examen físico sugieren que la trombocitopenia puede ser secundaria. Detección viral (VIH, virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) y se recomiendan pruebas para *Helicobacter pylori*. Alteraciones funcionales de la tiroides no son poco comunes en ITP y el embarazo y se asocian con importantes complicaciones relacionadas con el embarazo y riesgo fetal. Examen de médula ósea es poco frecuente, necesario para evaluar a una paciente embarazada con trombocitopenia y no se requiere para realizar el diagnóstico de ITP. El tipo 2B VWD debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia durante el embarazo, especialmente en mujeres con antecedentes personales o familiares de sangrado anormal, o si la terapia para la ITP es ineficaz. El recuento de plaquetas se debe realizar en forma rutinaria en cada consulta de control prenatal, cuando se tiene un diagnóstico confiable de trombocitopenia gestacional. Y este se debe realizar de 1 a 3 meses posteriores al nacimiento para evaluar la resolución espontánea de la trombocitopenia.

Si el diagnóstico es incierto o ITP, tenemos que revisar el conteo de plaquetas cada 2-4 semanas, dependiendo de la estabilidad del recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas se encuentran < 80 x 10⁹/L después de la semana 34, controlamos sobre una base semanal.

MANEJO ANESTÉSICO

La trombocitopenia constituye una relativa contraindicación para anestesia regional en obstetricia. La principal preocupación es el riesgo de hematoma neuroaxial secundaria a hemorragia en pacientes con disminución de los niveles de plaquetas. En la población general, la incidencia de hematomas neuroaxiales posterior a la anestesia epidural y espinal se ha estimado en 1:150 y 1:220 respectivamente. En pacientes obstétricas, un estudio reciente de más de un millón mostró que la incidencia de hematoma neuraxial posterior a anestesia epidural es de 1:168,000; sin embargo, la incidencia de hematoma neuroaxial posterior a anestesia espinal es desconocido. En 2002, las directrices publicadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugiere que los pacientes con recuentos de plaquetas entre $50 \times 10^9/L-1$ y $100 \times 10^9/L-1$

podrían ser candidatos potenciales para analgesia regional. La mayoría de los anestesiólogos siguen utilizando el corte de 75 a $80 \times 10^9/L-1$. Orlikowski y cols. midieron el recuento de plaquetas, con (TEG) parámetros de tromboelastografía y BT en las mujeres embarazadas sanas y con preeclampsia y eclampsia. Encontraron que la función plaquetaria se mantiene normal hasta que el recuento de plaquetas disminuye a $54 \times 10^9/L-1$ (límites de confianza 95% 40 a $75 \times 10^9/L-1$). Es posible que un conteo bajo de plaquetas puede también ser seguro, pero no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones en los niveles más bajos en esta situación. En recuentos de plaquetas de 50 a $80 \times 10^9/L$ para pacientes que requieren anestesia epidural o espinal, o en un recuento de plaquetas 20-40 $\times 10^9/L$ para pacientes que requieren una punción lumbar (LP), una decisión individual, basada en los riesgos y beneficios, debe ser hecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paula L, Bockenstedt MD. Trombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2011;25:293-310. doi:10.1016/j.hoc.2011.01.004.
2. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121:38-47.
3. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematology*. 2012;158:3-15. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x.
4. Tanaka M, Balki M, McLeod A, Carvalho JCA. Regional anesthesia and non-preeclamptic thrombocytopenia: time to re-think the safe platelet count. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009;59(2).
5. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2012;148:15-25. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07899.x
6. Myers B, Truelove E. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2011;22:144-167. doi: 10.1017/S0965539511000064.
7. Joe Z, Liu, Chunhua Li, Hong Wang. Uneventful spinal anesthesia in a patient with precipitous drop of platelet secondary to HELLP syndrome: a case report and review of literatures. *Open Journal of Anesthesiology*. 2012;2:138-141. <http://dx.doi.org/10.4236/ojanes.2012.24031>
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-4207.