

# Trombocitopenia en embarazo

## Thrombocytopenia in pregnancy

Molnar S

*Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba Capital*

soledadmolnar@gmail.com



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B  
GRUPO DE TRABAJO  
HEMOSTASIA Y  
TROMBOSIS EN LA MUJER

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
XIII Congreso del Grupo CAHT: 117-124  
Septiembre 2018

**Palabras claves:** trombocitopenia,  
embarazo,  
microangiopatías trombóticas.

**Keywords:** thrombocytopenia,  
pregnancy,  
thrombotic microangiopathies.

La presencia de trombocitopenia en el embarazo se define por un recuento plaquetario  $< 150.000/\text{mm}^3$ . Está presente en el 7-10% de los embarazos.

Según el *International Working Group*, que considera como trombocitopenia valores de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ , la prevalencia baja al 1% de los embarazos<sup>(1,2)</sup>.

Como hematólogo es importante en estas pacientes:

- Determinar la causa.
- Acompañar al obstetra para el manejo periparto e instaurar terapéutica cuando sea necesaria.

- Estimar el riesgo de morbilidad y mortalidad, tanto de la madre como el feto.

### **Etiología**

En la evaluación de una embarazada con trombocitopenia hay distintos factores a considerar:

- Si la trombocitopenia está asociada al embarazo per se o es por una causa ajena al mismo (**Tabla 1**).
- Si el paciente presenta trombocitopenia aislada o este descenso del recuento plaquetario forma parte de un desorden sistémico<sup>(3)</sup>.

**Tabla 1.** Causas de trombocitopenia en embarazo: diagnóstico diferencial

Asociada al embarazo per se	No específicas embarazo
Trombocitopenia gestacional (80%)	PTI (1-4%)
Preeclampsia severa (15-20%)	PTI secundaria *
Síndrome de HELLP *	Pseudotrombocitopenia*
Hígado graso agudo del embarazo (AFLP) *	Drogas*
	Enfermedad de von Willebrand tipo IIB*
	Trombocitopenias congénitas*
	PTT*
	SUH*
	Lupus eritematoso sistémico*
	Síndrome antifosfolípido*
	Enfermedad primaria de la médula ósea*
	Hiperesplenismo*
	Infecciones virales*
	Déficits nutricionales*

\* Prevalencia <1%

**PTI:** púrpura trombocitopénica inmune. **PTT:** púrpura trombocitopénica trombótica.

**SUH:** síndrome urémico hemolítico.

La edad gestacional y el recuento de plaquetas al momento del diagnóstico son de utilidad también en el diagnóstico diferencial.

**Tabla 2.** Diagnóstico de trombocitopenia en embarazo

Historia clínica	Historia de trombocitopenia previa Respuesta previa a tratamientos Historia personal o familiar de sangrado Enfermedades autoinmunes
Examen físico	Tensión arterial Visceromegalias Dolor abdominal Ictericia Edemas
Laboratorio	Hemograma con frotis Función hepática y renal Hemostasia completa Hemólisis Serología viral e inmunológica
Medulograma	No está indicado Excepción: bi o pancitopenia, sospecha de enfermedad linfoproliferativa o presencia de blastos en sangre periférica, PTI refractaria

### Trombocitopenia gestacional

Es la causa más frecuente de trombocitopenia en el embarazo (75-80%). Ocurre en el 5-8% de los embarazos. Se define por un recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm<sup>3</sup>. Las pacientes están asinto-

máticas y sin presencia de sangrado (**Tabla 3**). Suele ser un hallazgo incidental<sup>(1-4)</sup>. Es más frecuente en los embarazos múltiples.

**Fisiopatogenia:**

- hemodilución.
- incremento en la activación plaquetaria.
- aumento de la depuración de plaquetas.
- destrucción acelerada.
- reducción de la vida media plaquetaria.

**Tabla 3.** Características de trombocitopenia gestacional<sup>(4)</sup>

Diagnóstico de exclusión, no hay un test diagnóstico específico
Trombocitopenia leve a moderada, usualmente > 70.000/mm <sup>3</sup>
No se asocia a sangrado materno
No hay historia de trombocitopenia fuera del embarazo
Ocurre a mitad de segundo o tercer trimestre (luego de la semana 20)
No se asocia a trombocitopenia fetal
Resuelve espontáneamente post nacimiento (1-2 meses post parto)
Puede recurrir en un próximo embarazo

**Puúrpura trombocitopénica inmune**

Ocurre en 1/1000-10.0000 embarazos. Si bien es sólo el 3% de las causas de trombocitopenia, es el 75% de las causas cuando el recuento plaquetario es inferior a 50.000/mm<sup>3</sup> en el segundo o tercer trimestre<sup>(3,4)</sup>.

El diagnóstico también es de exclusión, 65% de las pacientes tienen diagnóstico de PTI preexistente y 35 % son diagnosticadas por primera vez durante el embarazo<sup>(4)</sup>.

**Tratamiento**

El 15 a 35% de las pacientes requiere tratamiento antes del nacimiento.

Las indicaciones de tratamiento son:

- sangrado.
- procedimientos invasivos.
- plaquetas <20.000-30.000/mm<sup>3</sup>.
- 3<sup>er</sup> trimestre (semana 35-36) mantener un mínimo de 50.000 plaquetas.

**Tabla 4.** Opciones de tratamiento en PTI y embarazo

<b>Primera línea</b>	Meprednisona 10-20 mg/día IGs 1 g/kg 1-2 dosis c/21-28 días
<b>Segunda línea</b>	Altas dosis de meprednisona Combinación de meprednisona e IGs Esplenectomía
<b>PTI refractaria</b>	
<b>Contraindicación relativa</b>	Igs antiRh-D Azatioprina Ciclosporina A
<b>Drogas utilizadas en embarazo pero con bajos reportes de casos</b>	Rituximab Agonistas del receptor de trombopoyetina
<b>Contraindicadas</b>	Alcaloides de la Vinca Ciclofosfamida Danazol Micofenolato

IGs: inmunoglobulinas.

### Esteroides

El uso de meprednisona vía oral diaria se prefiere sobre los pulsos de dexametasona, ya que hay menor transferencia placentaria. Está descrito mayor riesgo de paladar hendido, parto prematuro, supresión adrenal fetal y diabetes gestacional en pacientes expuestos a altas dosis de corticoides en el 1er trimestre.

La meprednisona se usa a dosis mucho más bajas que en PTI no embarazada, 10-20 mg/día por una semana, y se ajusta para mantener la dosis mínima necesaria, para evitar reacciones adversas. Por corto plazo los esteroides se consideran seguros y efectivos para la madre<sup>(4)</sup>.

### Inmunoglobulinas

Pueden ser utilizadas con seguridad en el embarazo a dosis 1-2 g/kg en 2 dosis. La duración de la respuesta es corta, por lo que deben repetirse cada 21 días.

### IG anti RhD

Puede utilizarse como tratamiento de segunda línea en pacientes no esplenectomizadas<sup>(3-5)</sup>. El riesgo de anemia hemolítica es tanto materno como fetal, ya que cruzan la barrera placentaria. Se recomienda monitorear al neonato con test de Coombs directo, y descartar anemia si hay ictericia.

### Esplenectomía

La esplenectomía se puede realizar con seguridad en el segundo trimestre, aunque es raramente necesaria. Idealmente se realiza por vía laparoscópica, aunque después de la semana 20 puede ser más difícil la cirugía. Se recomienda inmunizar a la paciente pre esplenectomía<sup>(1-4)</sup>.

### Rituximab

El rituximab es utilizado como tratamiento de segunda línea en pacientes no embarazadas, con una tasa de respuesta de hasta 63%, pero el tiempo medio en alcanzar respuesta es prolongado, 1-19 semanas<sup>(8)</sup>, lo cual complica su uso en pacientes embarazadas, que necesitan respuesta a corto plazo. Si bien no es teratogénico, cruza la placenta y puede causar una maduración en los linfocitos B del neonato lo que obliga a demorar la vacunación en el recién nacido y se recomienda suspenderlo un mínimo de 6 meses antes de un embarazo planificado<sup>(1)</sup>.

En un reporte de 153 embarazos con exposición a

rituximab, sólo en 4 casos la indicación de rituximab fue por PTI. En todos los casos se administró después del 6° mes: hubo un neonato sano, un neonato con linfopenia, un neonato con depleción de células B y un neonato con muerte por hemorragia cerebral<sup>(6)</sup>.

### Agonistas del receptor de trombopoyetina

No está recomendado su uso en embarazo. Sólo hay reportes de casos en PTI refractaria, donde se han utilizado por su tiempo de respuesta corto, media 5-8 días. Tratamientos con eltrombopag se han asociado a recién nacidos de bajo peso, de etiología no clara. Si bien romiplostin tiene mayor peso molecular, ambos atraviesan la barrera placentaria. Ver **Tabla 5**.

Recientemente se reportó en China el uso de trombopoyetina humana recombinante en pacientes embarazadas con PTI refractaria a esteroides e IGs y valores de plaquetas  $< 30.000/\text{mm}^3$ . Se estudiaron 31 pacientes con 71% de respuestas. No se detectaron anomalías congénitas durante un seguimiento medio de 53 meses<sup>(13)</sup>.

### Manejo perinatal

El modo de nacimiento depende de la indicación obstétrica. En pacientes con parto vaginal se recomienda evitar procedimientos asociados con incremento de hemorragia en el feto: fórceps, ventosas. La mayoría de las hemorragias neonatales ocurren a las 24-48 hs y no están relacionadas al modo de nacimiento<sup>(3)</sup>.

El valor mínimo de plaquetas necesario para reducir el riesgo hemorrágico es de  $30.000/\text{mm}^3$  para parto vaginal. En caso de anestesia raquídea y espinal se necesitan valores más elevados:  $50.000/\text{mm}^3$  para cesárea y  $75.000-80.000/\text{mm}^3$  para analgesia epidural para reducir el riesgo de hematoma espinal<sup>(14-17)</sup>.

### Neonatos

Los anticuerpos contra las plaquetas en PTI son de tipo IgG, por lo cual pueden cruzar la placenta y producir trombocitopenia neonatal. El 15-20% de los neonatos tienen recuentos plaquetarios  $< 100.000$ <sup>(4)</sup> y sólo 1-5%  $< 20.000/\text{mm}^3$ . El riesgo de hemorragia intracerebral es 0-1.5%.

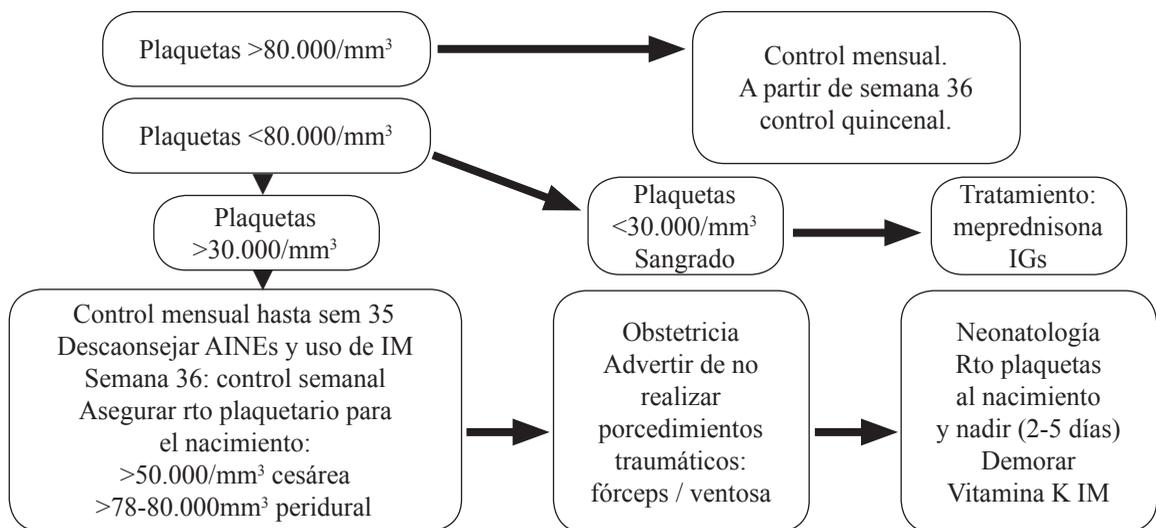
La trombocitopenia fetal no se correlaciona con el recuento de plaquetas maternas. La incidencia de trombocitopenia fetal es mayor en recién nacidos de madres sometidas a esplenectomía o con antecedentes

tes de un hermano nacido con trombocitopenia<sup>(3)</sup>. En todos los neonatos se recomienda un recuento de plaquetas de cordón. Si es normal no es necesario repetir, aunque sí dar signos de alarma a los padres ante la presencia de petequias o hematomas durante

la primera semana, ya que las plaquetas pueden descender aun más entre 1 a 3-5 días pos nacimiento<sup>(4)</sup>. En neonatos con plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> o sospecha de hemorragia intracraneal debe realizarse una ecografía doppler cerebral. (ver **Gráfico 1**)

**Tabla 5.** Uso de agonistas del receptor de trombopoyetina en el embarazo

Edad (AÑOS)	Droga utilizada	Antecedentes	Resultado
34 <sup>(7)</sup>	27 semanas romiplostin 3 µk/kg	LES y síndrome de Evans refractario a esteroides, Igs, eltrombopag, Ig antiD, rituximab	Parto normal Prematuro 34 semanas Plaquetas maternas 52.000/mm <sup>3</sup> Neonato sano
28 <sup>(8)</sup>	Embarazo bajo tratamiento crónico con romiplostin 3 µg/kg	PTI crónica refractaria a esteroides, IGs, azatioprina, rituximab y micofenolato	Parto prematuro inducido 33 semanas, requerimiento de esteroides e IGs Plaq. materna 200.000/mm <sup>3</sup> Plaq. neonato 33.000/mm <sup>3</sup> Hemorragia intraventricular e insuficiencia adrenal
34 <sup>(9)</sup>	20 semanas romiplostin 3-4µg/k	PTI refractaria a esteroides	Parto normal 39 semanas Plaq maternas 110.000/mm <sup>3</sup> Neonato sano
34 <sup>(9)</sup>	28 semanas romiplostin 4 µg/k	PTI refractaria a esteroides e IGs	Parto normal 38 semanas Plaq maternas 120.000/mm <sup>3</sup> Neonato sano
27 <sup>(10)</sup>	29 semanas eltrombopag 25-50 mg/día	PTI refractaria a esteroides	36 semanas prematuro y bajo peso Plaq maternas 36.000/mm <sup>3</sup>
34 <sup>(11)</sup>	29 semanas embarazo gemelar romiplostin 2µk/Kg	PTI refractaria a Igs esteroides, Ig antiD, azatioprina	Sin respuesta a romiplostin Recambio plasmático + IGs Cesárea electiva semana 34 Plaq maternas 37.000/mm <sup>3</sup>
25 <sup>(12)</sup>	Embarazo bajo tratamiento con eltrombopag 25 mg/d	PTI crónica refractaria a esteroides	37 semanas cesárea, neonato bajo peso. Requerimiento adicional de esteroides e Igs



**Gráfico 1.** Seguimiento y manejo de PTI en embarazo

**Microangiopatías trombóticas del embarazo**

Se caracterizan por la presencia de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y daño de órgano blanco. Si bien son poco frecuentes

en embarazo, es importante reconocerlas e iniciar un tratamiento de inmediato para disminuir la morbi-mortalidad del feto y la madre (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Características clínicas y de laboratorio de las microangiopatías del embarazo

Característica	PE	HELLP	AFLP	PTT	SUH a
Trombocitopenia	+	+++	+	+++	+++
AHMA	+/-	+++	+	+++	+++
HTA	+++	+++	+	+	++
Proteinuria	+++	++	+/-	+/-	+++
Náuseas/vómitos	+	+	++	+/-	+/-
Dolor abdominal	+/-	++	++	+/-	+/-
Ictericia	+/-	+/-	++	+/-	+/-
Síntomas neurológicos	+	+	+	++	+/-
Insuficiencia renal	+/-	+	++	+	+++
CID	+/-	++	+++	+/-	+/-
Hipoglucemia	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
Elevación de transaminasas	+	+++	+++	+/-	+/-
Comienzo	3er. trimestre	3er. trimestre	3er. trimestre	2° o 3er. trimestre	posparto
Tratamiento	Finalizar el embarazo	Finalizar el embarazo	Finalizar el embarazo	Plasmaféresis	Ecilizumab Tratamiento de soporte

+/- raro o ausente (0-20% casos). + poco frecuente (20-50% casos). ++ frecuente (50-80% casos).

+++ muy frecuente o constante (80-100% casos)

**PE:** preeclampsia. **HTA:** hipertensión arterial. **CID:** coagulación intravascular diseminada.

**Preeclampsia**

Preeclampsia es la causa más común de trombocitopenia asociada a microangiopatía en embarazo. Afecta el 6% de los embarazos. Raramente el recuento de plaquetas es  $< 100.000/\text{mm}^3$ . Se presenta en el segundo o tercer trimestre, e infrecuentemente en la primera semana pos parto. El 50% desarrolla trombocitopenia.

El diagnóstico se realiza con HTA de reciente comienzo luego de la semana 20 de gestación asociado a proteinuria, aunque puede desarrollarse en mujeres con HTA preexistente. Se denomina preeclampsia severa cuando cumple con una de las siguientes características<sup>(15)</sup>:

- trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- injuria hepática (elevación de transaminasas 2 veces el valor normal).

- insuficiencia renal aguda de reciente comienzo (creatinina  $> 1.1 \text{ mg/dl}$ , o duplicación de creatinina basal en ausencia de enfermedad renal conocida).
- edema pulmonar.
- disturbios cerebrales o visuales de reciente comienzo
- presión sistólica  $\geq 160$  o diastólica  $\geq 110$  persistentes.

**HELLP**

Es una variante caracterizada por trombocitopenia más severa, anemia hemolítica microangiopática severa con elevación de LDH y elevación más profunda de los tests hepáticos. Afecta al 10-20% de mujeres con características de preeclampsia severa. Se presenta después de la semana 20 de gestación o en el puerperio inmediato. Un 10% se complica con CID.

La mayoría de las mujeres mejora prontamente con el nacimiento. Si persisten anormalidades a las 48-72 hs hay que descartar PTT o SUH. La trombocitopenia neonatal es infrecuente, pero la morbilidad y mortalidad neonatal son elevadas (7-20%) debido a parto prematuro.

El riesgo de recurrencia en próximo embarazo es muy variable, con reportes entre 5-94%<sup>(1)</sup>.

### Hígado graso agudo del embarazo

Ocurre en 1 cada 5000-10.000 embarazos, siendo más frecuente en embarazos múltiples. La mortalidad materna es del 15%<sup>(4)</sup>.

Dentro de los parámetros de laboratorio la reducción de la antitrombina III es un marcador temprano. Hay insuficiencia hepática, hipoglucemia y alteración de la coagulación. La trombocitopenia materna no es severa. La mayoría de las pacientes comienza a mejorar 2-3 días pos nacimiento.

Con respecto al riesgo de recurrencia se ha detectado un defecto hereditario en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, debido a deficiencia de 3-OH acil CoA deshidrogenasa en 20% de los fetos. La acumulación de estos metabolitos producidos por el feto o la placenta son hepatóxicos para la madre y hay alrededor de 25% posibilidad de recurrencia.

### PTT

Ocurre en 1/200.000 embarazos<sup>(1)</sup>. Puede ser adquirida, debido a la producción de anticuerpos contra ADAMTS13 (enzima que cliva los multímeros de factor von Willebrand) o más raramente congénita: síndrome de Upshaw-Schulman, (mutaciones en el gen de ADAMTS13)<sup>(16)</sup>. Hay un 10-25% que se presentan por primera vez en el embarazo o posparto debido a la caída normal de ADAMTS13 y el aumento del factor von Willebrand fisiológico durante el embarazo<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico precoz es importante, ya que reduce la mortalidad materna 80-90%. Un valor de ADAMTS13 < 10% se considera diagnóstico.

No mejora con la interrupción del embarazo, el tratamiento es la plasmaféresis. Puede haber muerte fetal por isquemia y desprendimiento de placenta en 1° y 2° trimestre, pero la incidencia de nacidos vivos es del 75-90% cuando se desarrolla en 3er. trimestre. El riesgo de recurrencia en futuro embarazo es > 50% en mujeres con PTT congénita y valores persistentemente bajos de ADAMTS13.

### SUHa

Puede presentarse en 1/25.000 embarazos. Sólo el 10-20% ocurre en el 1er. trimestre, siendo más frecuente (80%) pos parto<sup>(16)</sup>. Se produce por una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, con mutaciones descritas en el 60% de los casos de SUHa. El tratamiento es de soporte y el uso de eculizumab parece ser seguro en el embarazo y lactancia (aunque hay más experiencia en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna). El riesgo de recurrencia en una nueva gestación es del 10-30%.

### Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Cines DB, Devine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 1: 144-151.
2. Adams TM, Allaf MB, Vintzileos AM. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis and management. Clin Lab Med. 2013; 33: 327-341.
3. Gensheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013; 121:38-47.
4. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. British Journal of Hematology. 2012; 158: 3-15.
5. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. British Journal of Hematology. 2003; 123: 142-146.
6. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A y col. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood. 2011; 117 (5): 1499-1506.
7. Akaabi JK, Alkindi S, Al Riyami N y col. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2012; 21:1571-1574.
8. Patil AS, Dotters-Katz SK, Mjtian Ad y col. Novel use of thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122:483-485.
9. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C y col. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. Obstet Gynecol. 2014; 124:481-483.
10. Purushutaman J, Phutumana J, Gilvaz S. A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag. Asian J Transfus Sci. 2016; 10 (2): 115-158.
11. Harrington P, Nelson-Piercy C, Williamson C y col. Refractory severe immune thrombocytopenia in a twin pregnancy. Obstetric Medicine. 2017; 0:1-4.

12. Susuki N, Hiraga J, Hariyama H y col. A low birth weight infant with no malformations delivered by a primary immune thrombocytopenia patient treated with eltrombopag. *Int J Hematol.* 2018; 108 (1): 109-11.
13. Kong Z, Qin p, Xiao S y col. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017; 130(9): 1097-1103.
14. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010; 148(1): 15-25.
15. American College of Obstetrician and gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5):1122-1131.
16. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension.* 2018; 12: 29-34.
17. Piatek CI, El-Hemaidi I, Feinstein DI y col. Management of immune-mediated cytopenias in pregnancy. *Autoimmunity Reviews.* 2015; 14: 806-811.