

Trabajo Fin de Grado

MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA DURANTE LA GESTACIÓN

MANAGEMENT OF THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY

Autor

Raquel Condón Martínez

Director

Dr. Jose Manuel Calvo Villas

Facultad de Medicina de Zaragoza

2019-2020

Resumen

Estudio descriptivo y retrospectivo de las características, etiología y manejo clínico de la trombocitopenia en gestantes atendidas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, desde agosto de 2018 hasta diciembre de 2019. Se recogen retrospectivamente variables sociodemográficas, datos clínicos, de laboratorio y relacionados con el tratamiento de las gestantes con trombocitopenia. Se incluyen 21 mujeres embarazadas diagnosticadas de trombocitopenia con los siguientes diagnósticos clínicos: 16 (76,2%) trombocitopenia gestacional (TG), 2 (9,5%) púrpura trombocitopénica inmune (PTI), 1 (4,8%) trombocitopenia inmune secundaria a artritis reumatoide, 1 (4,8%) trombocitopenia inmune secundaria a infección viral por hepatitis B y 1 (4,8%) trombocitopenia en el contexto de inmunosupresión postrasplante. En todas las gestantes se aplicó un algoritmo de diagnóstico validado de una trombocitopenia durante la gestación. La mediana del número de plaquetas al inicio del seguimiento fue $100,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (RIQ = 108-73,5) y al momento del parto fue $89 \times 10^3/\text{mm}^3$ (RIQ = 102,3-75). Solo una paciente presentó trombocitopenia grave ($<50 \times 10^3/\text{mm}^3$) al diagnóstico y en el momento del parto. Una paciente con PTI requirió tratamiento con corticoides durante la gestación y dos pacientes requirieron transfusión de plaquetas antes o después del parto. Respecto a la anestesia, 12 pacientes (57,1%) recibieron anestesia epidural y otras 2 (9,5%) anestesia general. En cuanto al tipo de parto 11 fueron por vía vaginal (8 (38,1%) eutócicos y 3 (14,3%) instrumentales) y 7 (33,3%) fueron por cesárea. Todos los partos tuvieron como resultado recién nacidos sanos. Solo hubo un caso de trombocitopenia leve neonatal. El estrecho seguimiento y una adecuada asistencia de las gestantes con trombocitopenia previno la aparición de complicaciones hemorrágicas en la madre, el feto y/o en el recién nacido.

Palabras clave: Trombocitopenia, Trombocitopenia gestacional (TG), Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), Gestación.

Summary

A descriptive and retrospective study of the features, etiology, and clinical management of thrombocytopenia in pregnant women managed at the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza from August 2018 to December 2019 was done. Sociodemographic variables, clinical laboratory parameters and therapeutic data are collected retrospectively. Twenty one pregnant women with thrombocytopenia in several clinical situations are included: 16 (76.2%) with gestational thrombocytopenia (GT), 2 (9.5%) immune thrombocytopenic purpura (ITP), 1 (4.8%) immune thrombocytopenia secondary to rheumatoid arthritis, 1 (4.8%) immune thrombocytopenia secondary to hepatitis B virus infection and 1 (4.8%) thrombocytopenia in relation with post-transplant immunosuppression. A validated diagnostic algorithm of thrombocytopenia in pregnancy was applied. The median of platelets at initial consultation was $100.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (IQR = 108-73.5) and at delivery was $89 \times 10^3/\text{mm}^3$ (IQR = 102.3-75). One patient (4.8%) presented severe thrombocytopenia ($<50 \times 10^3/\text{mm}^3$) at diagnosis and at delivery. One ITP patient required steroid treatment in pregnancy and two patients required platelet transfusion before or after delivery. The type of anesthesia administered was epidural anesthesia in 12 patients (57.1%) and general anesthesia in 2 pregnant (9.5%). Regarding the type of delivery, 11 were vaginal deliveries (8 (38.1%) unassisted vaginal deliveries and 3 (14.3%) instrumental) and 7 (33.3%) were cesarean births. All types of births resulted in healthy newborns. A newborn with mild neonatal thrombocytopenia was detected. Close monitoring and suitable medical assistance of pregnant women with thrombocytopenia prevented severe maternal, fetal and/or neonatal bleeding complications.

Key words: Thrombocytopenia, Gestational thrombocytopenia (GT), Immune thrombocytopenic purpura (ITP), Pregnancy.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: TROMBOCITOPENIA DURANTE LA GESTACIÓN	5
1.1. ETIOLOGÍA DE LA TROMBOCITOPENIA DURANTE LA GESTACIÓN	5
1.1.1. Trombocitopenia específica del embarazo	6
1.1.2. Trombocitopenia no específica del embarazo	7
1.1.3. Pseudotrombocitopenia	11
2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS GESTANTES CON TROMBOCITOPENIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	15
3.1. INTRODUCCIÓN	15
3.2. OBJETIVOS	15
3.2.1. Objetivos principales	15
3.2.2. Objetivos secundarios	15
3.3. ESTRATEGIA DE ESTUDIO: MATERIAL Y PACIENTES	16
3.3.1. Análisis estadístico	18
3.4. RESULTADOS	19
3.4.1. Características de las gestantes	19
3.4.2. Evolución de los recuentos plaquetarios durante la gestación	20
3.4.3. Tratamiento para la trombocitopenia	20
3.4.4. Características del parto	21
3.4.5. Características del puerperio	22
3.4.6. Características de los neonatos	22
3.5. DISCUSIÓN	23
3.6. CONCLUSIONES	26
3.7. APROBACIÓN ÉTICA Y PROCESO DE VALIDACIÓN	26
3.8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES	26
4. IDEAS CLAVE	27
5. BIBLIOGRAFÍA	28
6. ANEXOS	30

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Etiología de la trombocitopenia en el embarazo según las semanas de gestación	10
Figura 2. Algoritmo de diagnóstico diferencial de la trombocitopenia durante la gestación.....	17
Figura 3. Etiología de la trombocitopenia durante la gestación	30
Figura 4. Evolución de la mediana del recuento plaquetario durante la gestación en la serie ..	30
Figura 5. Mediana y rango del recuento plaquetario en nuestra serie	31
Figura 6. Mediana del recuento plaquetario según la etiología de la trombocitopenia	31
Figura 7. Mediana y rango del recuento plaquetario en las trombocitopenias gestacionales...	32
Figura 8. Mediana y rango del recuento plaquetario en la PTI.....	32
Figura 9. Mediana y rango del recuento plaquetario en las gestantes con otros diagnósticos .	33
Figura 10. Distribución de las gestantes de nuestra serie agrupadas por recuento plaquetario	33

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Antecedentes personales, clínicos, obstétricos y trombocitopenia de la serie	34
Tabla 2. Características clínicas, obstétricas y de laboratorio de la serie en la primera visita ...	35
Tabla 3. Características clínicas, obstétricas y de laboratorio de la serie en el parto	36

1. INTRODUCCIÓN: TROMBOCITOPENIA DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos maternos para adaptarse a las necesidades del feto y entre ellos están las alteraciones de los perfiles hematológicos. Las alteraciones en el hemograma más frecuentes durante la gestación son la anemia ¹ y, en segundo lugar, la trombocitopenia, que se diagnostica entre un 6,6% y un 11,6% de las gestantes. ² El recuento normal de plaquetas ³ en el organismo es de $150-400 \times 10^3/\text{mm}^3$ y podemos distinguir diferentes grados de trombocitopenia: leve ($149-100 \times 10^3/\text{mm}^3$), moderada ($99-50 \times 10^3/\text{mm}^3$) y severa ($<50 \times 10^3/\text{mm}^3$). ⁴ Sin embargo, si consideramos la definición de trombocitopenia adoptada por el *International Working Group* como recuentos plaquetarios $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$, solo cumplen ese criterio un 1% de las embarazadas. ^{2,5}

Diferentes estudios poblacionales han reportado una disminución fisiológica del 10% en el número de plaquetas durante la gestación, detectada sobre todo en el tercer trimestre. La trombocitopenia fisiológica del embarazo se produce por una hemodilución progresiva y un incremento en el aclaramiento de las plaquetas relacionado con la activación plaquetaria. ^{3,6} Por ello, cuando se detecta una trombocitopenia durante el embarazo es fundamental descubrir su causa, asesorar sobre su manejo clínico y estimar el riesgo hemorrágico que puede tener el recuento plaquetario bajo para la madre y el feto. ²

1.1. ETIOLOGÍA DE LA TROMBOCITOPENIA DURANTE LA GESTACIÓN

La trombocitopenia puede detectarse en el embarazo de forma aislada (trombocitopenia gestacional) o estar asociada a una enfermedad sistémica de diferente etiología (autoinmune, infecciosa, reumatológica...). De manera general, la causa más frecuente de trombocitopenia durante la gestación es la trombocitopenia gestacional (70%), seguida de la preeclampsia (15-20%) y de diferentes trombocitopenias causadas por un mecanismo inmunológico (3-4%). ^{5,7}

También podemos clasificar las diferentes causas de trombocitopenia como específicas y no específicas del embarazo. ⁸ El seguimiento y el abordaje clínico de estas gestantes será diferente en cada caso dependiendo del mecanismo patogénico subyacente.

1.1.1 TROMBOCITOPENIA ESPECÍFICA DEL EMBARAZO

Dentro de este grupo se incluyen la trombocitopenia gestacional, la preeclampsia o eclampsia, el síndrome de HELLP y el hígado graso agudo.

Trombocitopenia gestacional

El diagnóstico de trombocitopenia gestacional (TG) se realiza por exclusión en pacientes con un recuento bajo de plaquetas que cumplen una serie de características,⁹ sin que haya una prueba de laboratorio específica para su diagnóstico. En el 90% de las gestantes la plaquetopenia será superior a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ y una minoría tendrá recuentos plaquetarios inferiores a $70 \times 10^3/\text{mm}^3$. En embarazadas con trombocitopenia más grave se debe valorar una causa médica subyacente diferente a la TG.¹⁰ Otras características asociadas a esta entidad son la ausencia de antecedentes de sangrado y de plaquetopenia previa al embarazo.

La mayoría de las gestantes con TG se diagnostica a partir de la mitad del segundo trimestre o en el tercer trimestre de embarazo. Este tipo de trombocitopenia se resuelve espontáneamente en uno o dos meses tras el parto. La mayoría de embarazadas no precisan ningún tratamiento durante el embarazo, parto y/o puerperio. La TG se ha asociado con plaquetopenia en el recién nacido entre el 0,1% y el 2,3% de los embarazos.¹¹ La TG no aumenta el riesgo de hemorragia materno, fetal ni en el recién nacido. Algunas pacientes pueden tener recurrencias de la trombocitopenia en gestaciones posteriores.

Preeclampsia y eclampsia

La preeclampsia afecta al 6% de todas las gestantes y es la primera causa de mortalidad asociada con el embarazo a nivel mundial.¹² Los criterios diagnósticos definidos por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* son: cifras de tensión arterial (TA) mayores de 140/90 mmHg (si no se conocían las cifras de TA previas) o un aumento de 30 mmHg en la TA sistólica y/o de 15 mmHg en la TA diastólica respecto a valores anteriores, asociado a proteinuria (superior a 30 mg/dl en muestras aisladas o a 300 mg/24 horas) y/o edemas. La preeclampsia se desarrolla a partir de la semana 20 de gestación y no se prolonga más de la semana 12 después del parto. Hasta un 50% de las gestantes con preeclampsia pueden tener trombocitopenia, estando relacionado el recuento plaquetario con la gravedad de la preeclampsia.

El diagnóstico de eclampsia se establece cuando aparecen convulsiones en una mujer con preeclampsia en la que no hay otra causa evidente de convulsión. Los factores de riesgo para desarrollar una eclampsia son: edad menor de 20 años o mayor de 30 años, hipertensión

arterial (HTA) crónica, índice de masa corporal (IMC) alto y resistencia a la insulina.³ El manejo clínico consiste en el control de la TA y la prevención de las convulsiones. El único tratamiento curativo es planificar la finalización de la gestación.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP se produce en menos del 1% de las gestaciones. Se diagnostica hasta en un 10% de las preeclampsias graves. El síndrome clínico incluye la asociación de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Un 75% de las pacientes con síndrome HELLP tienen proteinuria y hasta en un 50-60% de las gestantes se asocia a HTA. El tratamiento definitivo del síndrome HELLP es la inducción del parto y la extracción del feto. La mortalidad materna del síndrome HELLP es del 3-4% y la mortalidad fetal del 10-25%. La trombocitopenia neonatal puede producirse tanto en el síndrome HELLP como en la preeclampsia.³

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo también llamado esteatosis hepática aguda gravídica es una complicación rara (menos del 1% de las gestaciones) que ocurre después de la semana 35 de gestación. Esta entidad supone un gran riesgo tanto para la madre como para el feto. La mortalidad materna está alrededor del 80%. El cuadro clínico consiste en un fallo hepático agudo con elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, moderado aumento de las transaminasas, disminución del tiempo de protrombina y disminución del fibrinógeno. El tratamiento consiste en finalizar la gestación y la extracción del feto independientemente de la edad gestacional.

1.1.2. TROMBOCITOPENIA NO ESPECÍFICA DEL EMBARAZO

Este grupo de trombocitopenias es mucho más amplio e incluye^{7,13} la púrpura trombocitopénica inmune primaria (PTI) y las trombocitopenias secundarias a infecciones virales y a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido primario (SAF). También comprende las microangiopatías trombóticas como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), la coagulación intravascular diseminada (CID), la enfermedad de von Willebrand tipo IIb, la trombocitopenia congénita, las enfermedades de la médula ósea, los déficits nutricionales, el secuestro esplénico y la trombocitopenia secundaria a fármacos como

heparina, quinidinas o sulfamidas. El conjunto de estas trombocitopenias no específicas del embarazo se detecta en menos del 1% de los embarazos.

Púrpura trombocitopénica inmune primaria

La incidencia de la púrpura trombocitopénica idiopática o trombocitopenia inmune primaria (PTI) supone de 1/10.000 a 1/100.000 embarazos. La PTI tiene una prevalencia del 3-4% de las trombocitopenias en gestantes. Esta entidad inmunológica es la tercera causa más frecuente de trombocitopenia durante el embarazo y la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el primer trimestre de la gestación. Se diagnostica por primera vez durante el embarazo en aproximadamente un tercio de las mujeres, mientras que el resto de las gestantes ya tienen un diagnóstico de PTI previo a la gestación.

La fisiopatología de la PTI se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos tipo IgG dirigidos contra los complejos glucoproteicos (GP) de la membrana plaquetaria, principalmente contra GP IIb/IIIa y GP Ib/IX. Los complejos anticuerpo-plaqueta que se forman son destruidos por el sistema reticuloendotelial, fundamentalmente en el bazo y en el hígado. Por lo tanto, aunque en la mayoría de las pacientes la función de las plaquetas esté conservada, su vida media es mucho menor pudiendo dar lugar a hemorragias.^{3,13}

Las manifestaciones clínicas de la PTI son petequias, hematomas cutáneos y sangrados de la mucosa y su gravedad se relaciona con el recuento plaquetario. En la PTI, desde el inicio de la gestación, son característicos valores de plaquetas más bajos que en la TG. Aunque la PTI se manifiesta más frecuentemente en el primer trimestre puede detectarse en cualquier momento del embarazo. En estas gestantes puede ser difícil el diagnóstico diferencial de una PTI que se manifieste en el tercer trimestre con el de una TG. Las pacientes con PTI suelen tener una historia previa de sangrados o de otras enfermedades inmunitarias que no están presentes en los antecedentes médicos de las pacientes con una TG.

El manejo terapéutico de la PTI se basa en la prevención del sangrado. Alrededor de un tercio de las pacientes diagnosticadas de una PTI necesitarán tratamiento durante el embarazo para aumentar el número de plaquetas.¹⁴ Las gestantes con PTI con valores de plaquetas mayores de $20-30 \times 10^3/\text{mm}^3$ y sin datos de hemorragias, en general, no requieren tratamiento en los dos primeros trimestres. Los recuentos plaquetarios más bajos suelen darse en el tercer trimestre lo que aconseja una monitorización del número de plaquetas y un seguimiento clínico más estrecho durante el tercer trimestre para evaluar la necesidad de tratamiento específico de la PTI. El límite inferior del número de plaquetas para recibir la anestesia epidural según las últimas guías es de al menos $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ por el riesgo de hematoma epidural por

la anestesia.¹⁵ Se acepta que cifras de plaquetas superiores a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ son suficientes para el parto vaginal que no requiera anestesia epidural.

El tratamiento de primera línea de la PTI son los corticoides y/o las inmunoglobulinas intravenosas (Ig iv). Sin embargo, los corticoides a dosis altas (a dosis equivalentes o superiores a prednisona 1 mg/kg/día) en el embarazo favorecen la diabetes gestacional y la HTA que aumentan el riesgo de complicaciones para la madre y para el feto. La actuación que se recomienda es iniciar el tratamiento con dosis bajas de prednisona (10-20 mg/día) y en función de la respuesta establecer pautas de tratamiento con esteroides a lo largo del embarazo. En las mujeres que necesiten un incremento rápido del recuento plaquetario se debe administrar Ig iv a dosis altas. En los casos que no se obtenga respuesta de la cifra de plaquetas se pueden emplear como segunda línea de tratamiento la esplenectomía, los tratamientos inmunosupresores como la azatioprina y la ciclosporina y la gammaglobulina anti-D.¹⁶

En cuanto a la repercusión en el recién nacido de tener una madre con PTI, el factor predictivo más exacto para valorar el riesgo fetal de trombocitopenia neonatal es el antecedente de un hermano mayor con trombocitopenia neonatal. La mayoría de las hemorragias en el neonato ocurren en las primeras 24-48 horas posparto. Ante un recuento plaquetario menor a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el recién nacido con clínica compatible hay que descartar una hemorragia intracraneal mediante una ecografía transfontanelar.³

Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico atípico

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) se diagnostican solo en un 0,004% de los embarazos. La PTT suele iniciarse de media a las 23,5 semanas de gestación. La PTT es un cuadro clínico caracterizado en su forma completa por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, alteraciones neurológicas e insuficiencia renal. La fisiopatología consiste en la presencia de multímeros ultragrandes del factor von Willebrand (vWF) secundarios al déficit de la proteinasa específica ADAMTS-13 que escinde el vWF. Los niveles de ADAMTS-13 suelen ser menores al 10% y el origen del déficit de la proteinasa puede ser congénito o adquirido (por autoanticuerpos).

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes responden a plasmaféresis y en los casos en que haya anticuerpos contra la ADAMTS-13 se recomienda el tratamiento con esteroides. En las gestantes en las que no se obtiene respuesta clínica con corticoterapia se puede emplear una segunda línea de tratamiento con rituximab (un anticuerpo monoclonal contra el antígeno anti CD20 linfocitario).

La fisiopatología del SHUa consiste en la activación endotelial microvascular secundaria a un aumento en la vía alternativa del sistema del complemento. El cuadro clínico incluye una anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda. Las pacientes con SHUa desarrollan unos niveles de vWF altos y no tienen un déficit de la proteasa ADAMTS-13. El primer episodio de SHUa se puede producir durante la gestación e incluso después del parto. Las pacientes en las que el SHUa se diagnostica tras el parto pueden desarrollar una insuficiencia renal terminal en el plazo de un mes que se asocia a mal pronóstico. El mejor tratamiento del SHUa es el eculizumab (un anticuerpo monoclonal contra el factor C5 del complemento).

De manera global, en una paciente embarazada asintomática sin historia previa de sangrado con cifras de plaquetas entre $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ debemos pensar como primera opción diagnóstica en una trombocitopenia gestacional. La TG suele manifestarse en el final del segundo o en el tercer trimestre de embarazo. Por el contrario, si el recuento plaquetario es inferior a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (y más aún si es menor a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$) durante el primer trimestre de gestación es más probable que se trate de una trombocitopenia secundaria a una PTI. Sin embargo, aunque también pueda ser secundaria a una PTI, cuando se detecta una trombocitopenia severa en el tercer trimestre o después del parto, hay que plantearse otras causas de trombocitopenia como la preeclampsia, la PTT, el SHUa, el hígado graso agudo o la coagulación intravascular diseminada.¹¹ (ver **Figura 1**)

Figura 1. Etiología de la trombocitopenia en el embarazo según las semanas de gestación¹⁸

<div> <div>0</div> <div>←</div> <div>13 SG</div> <div>←</div> <div>20</div> <div>24</div> <div>→</div> <div>26 SG</div> <div>←</div> <div>40 SG</div> <div>→</div> <div>Posparto</div> </div>			
		Trombocitopenia gestacional	
		Preeclampsia	
		PTT	HELLP
			SHU
PTI			

HELLP: hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SG: semanas de gestación; SHU: síndrome hemolítico urémico.

1.1.3. PSEUDOTROMBOCITOPENIA

La pseudotrombocitopenia es un fenómeno de laboratorio que se produce por la agregación plaquetaria causada por el anticoagulante (ácido etilendiaminotetraacético, también denominado EDTA) incluido en el tubo de laboratorio para realizar el hemograma. La consecuencia de este fenómeno es una falsa disminución del recuento plaquetario. La prevalencia de la pseudotrombocitopenia en la población general es del 0,1%.¹⁷

Es recomendable descartar la posibilidad de una pseudotrombocitopenia previo al inicio del complejo proceso diagnóstico de una trombocitopenia grave durante la gestación. La constatación de un recuento de plaquetas falsamente disminuido evitará la solicitud de pruebas diagnósticas costosas y abordajes terapéuticos innecesarios. Una vez descartado este fenómeno de laboratorio, se llevará a cabo el diagnóstico diferencial de las diferentes patologías que durante la gestación se asocian a un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ y que aumentan el riesgo de hemorragia grave.

2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Nuestro estudio sobre el manejo clínico de las gestantes con trombocitopenia durante el embarazo ha requerido un protocolo estructurado en la búsqueda de la información para asegurar la validez de los resultados y conclusiones. Esa información ha sido fundamental para llevar a cabo el estudio de la serie de gestantes con trombocitopenia y también para la revisión bibliográfica exhaustiva necesaria para el apartado “Introducción” del TFG.

En primer lugar, se plantearon varias preguntas clínicas sobre la información a recoger que diera respuestas a los objetivos propuestos:

- ¿Cuál es la etiología principal de las trombocitopenias durante el embarazo?
- ¿Qué estrategia es la más eficiente para hacer el diagnóstico diferencial?
- ¿Qué repercusión clínica tienen estas patologías que se asocian con recuentos plaquetarios bajos en la madre, en el feto y en el neonato?
- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de las gestantes con trombocitopenia en cada etiología?

Previamente a la búsqueda de información consensuamos qué datos íbamos a consultar (bases de datos), qué información necesitábamos (recursos de síntesis, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas u otros artículos científicos) y qué términos de búsqueda eran más correctos. Se priorizó la bibliografía más reciente (últimos diez años) y el idioma de la publicación (en español o inglés).

Establecidas las bases del estudio, realizamos una búsqueda en UpToDate, en un recurso de síntesis sobre el tema a estudiar: George JN, McIntosh JJ. Thrombocytopenia in pregnancy [Internet]. En: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA, 2016. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/contents/thrombocytopenia-in-pregnancy>.

A continuación, se llevó a cabo la búsqueda de guías de práctica clínica y protocolos en diferentes sociedades científicas como *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia* (SEHH), *Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos* (ACOG), *Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido* (NICE) y *Sociedad Americana de Hematología* (ASH).

Estos son las guías, protocolos o consensos tomados como referencia:

- Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013. Disponible en: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care>
- Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso SEHH [Internet]. 2011.
Disponible en :<https://www.sehh.es/publicaciones/consensos/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti-documento-de-consenso>
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133: e181-e193.
Disponible en: <https://stonybrookcme.azureedge.net/files/RSSeries-Files/2397/Thrombocytopenia-pb207.pdf>
- Bellart J, Lozano M. Protocol: PTI i trombopenia gestacional [Internet]. Barcelona: Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona; 2012.
Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/pti%20i%20trombopenia%20gestacional.pdf>

Posteriormente, se realizó la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed para elegir los artículos según los siguientes términos de búsqueda.

Términos de búsqueda

- Trombocitopenia: thrombocytopenia
- Trombocitopenia inmune: immune thrombocytopenia
- Preeclampsia: preeclampsia, hypertension
- Gestación: gestation, pregnancy
- Diagnóstico: diagnosis, diagnoses
- Tratamiento: treatment, therapy

Búsqueda en PubMed	Resultados
1. Thrombocytopenia AND (pregnancy OR gestation)	5429
2. (Thrombocytopenia [ti]) AND ((pregnancy [ti]) OR (gestation [ti]))	297
3. #2 Filters: published in the last 20 years	157
4. #3 AND ((therapy [ti]) OR (treatment [ti]))	13
5. #3 AND ((diagnosis [ti]) OR (diagnoses [ti]))	15
6. (Immune thrombocytopenia [ti]) AND ((pregnancy [ti] OR (gestation [ti]))	
Filters: published in the last 10 years	30
7. (Thrombocytopenia [ti]) AND ((pregnancy [ti]) OR (gestation [ti])) AND (preeclampsia	
OR hypertension) Filters: published in the last 10 years	32
* Ultima búsqueda en PUBMED el 24 de mayo de 2020	

Por último, se consultó en libros de texto tanto de Medicina Interna como de Hematología, escogiendo la referencia de los siguientes capítulos de libros:

- Oetjen KA, Dunbar CE. Trombocitopenia. En: Rodgers GP, Young NS, editores. Bethesda: Manual de Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 289-306.
- Noel P. Consultas en Hematología. En: Rodgers GP, Young NS, editores. Bethesda: Manual de Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 424-39.
- Pizzuto Chávez J. Plaquetas y púrpuras trombocitopénicas. En: Ruiz Argüelles GJ, director. Fundamentos de Hematología. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 377-397.
- Mezzano Abedrapo D, Pereira Garcés J. Trombocitopenias y trombocitopatías adquiridas. En: García-Conde J, director. Hematología. 1ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2003. p. 369-384.
- Handin IR. Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 2. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 1994. p. 2077-2085.

3. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS GESTANTES CON TROMBOCITOPENIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

3.1. INTRODUCCIÓN

La detección precoz y un adecuado manejo terapéutico de la trombocitopenia durante la gestación es fundamental ya que un recuento de plaquetas bajo se asocia a múltiples causas y diferentes patologías. La prevalencia de la trombocitopenia en una embarazada es alrededor de un 10%. La mayoría de las trombocitopenias durante la gestación son procesos benignos que únicamente precisan de un seguimiento correcto durante el embarazo. Sin embargo, algunas gestantes van a necesitar medidas diagnósticas y terapéuticas específicas para asegurar el bienestar materno y fetal.

La trombocitopenia durante el embarazo es una patología con trascendencia clínica para las gestantes por lo que diseñamos un estudio clínico retrospectivo para valorar el impacto clínico y asistencial de esta entidad clínica en nuestro hospital. El estudio describe las características de las mujeres gestantes con trombocitopenia, los valores de laboratorio durante la gestación, el diagnóstico protocolizado de la trombocitopenia, las alternativas terapéuticas, el resultado del parto y las complicaciones durante el seguimiento después del parto.

3.2. OBJETIVOS

Los principales objetivos de este estudio son:

3.2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Describir las características clínicas de las gestantes con trombocitopenia remitidas a la consulta de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Describir el manejo clínico y diagnóstico de la trombocitopenia durante la gestación.

3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la etiología de la trombocitopenia diagnosticada durante la gestación.
- Analizar el manejo terapéutico de la trombocitopenia durante el embarazo y el parto.
- Reportar los resultados clínicos y complicaciones en las madres durante la gestación y el parto y en los recién nacidos después del parto.

3.3. ESTRATEGIA DE ESTUDIO: MATERIAL Y PACIENTES

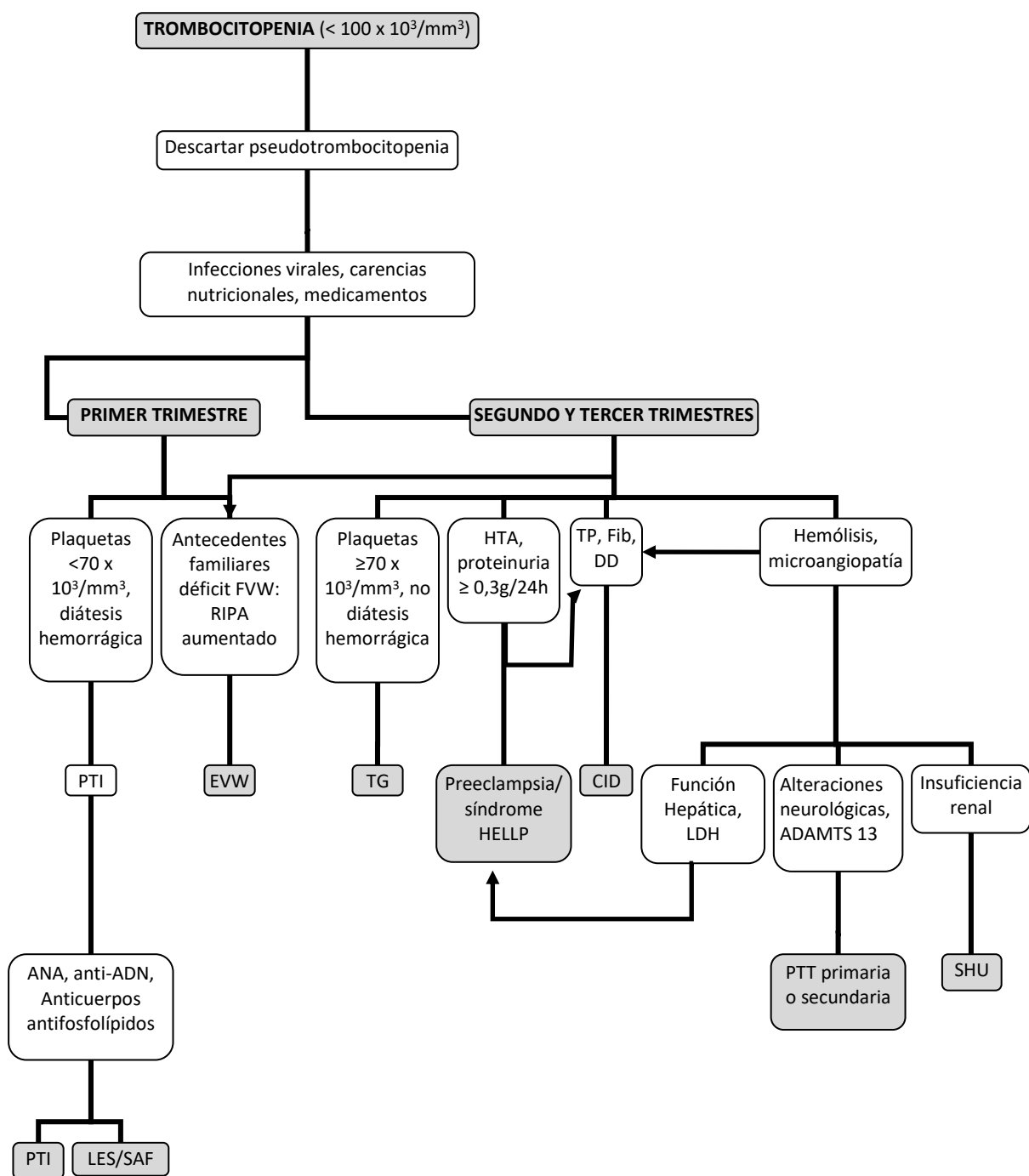
Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluye a las mujeres embarazadas con trombocitopenia atendidas en la consulta de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde agosto de 2018 hasta diciembre de 2019.

Los criterios de inclusión son: mujeres embarazadas remitidas a la consulta de Hemostasia durante el período de estudio por trombocitopenia detectada en algún momento de la gestación. Los criterios de exclusión consisten en: abortos espontáneos o inducidos en la gestación, un diagnóstico de leucemia aguda, un cáncer de órgano sólido o enfermedad oncohematológica y/o que las historias clínicas estuvieran incompletas y no se pudieran recoger los datos de las variables. No se consideró criterio de exclusión el embarazo múltiple ni los antecedentes de trombocitopenia en gestaciones previas.

Se incluyeron 22 mujeres embarazadas con trombocitopenia detectada durante la gestación. Una gestante presentó pseudotrombocitopenia (recuento falsamente reducido) por presencia de agregados plaquetarios y con un recuento plaquetario manual al microscopio óptico dentro de la normalidad. De las 21 embarazadas restantes, 16 recibieron un diagnóstico de trombocitopenia gestacional, 2 presentaban una púrpura trombocitopénica inmune primaria, 1 trombocitopenia en contexto de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide), 1 trombocitopenia tras inmunosupresión postrasplante y 1 trombocitopenia inmune por infección pasada de virus de la hepatitis B (VHB).

Para llegar al diagnóstico de trombocitopenia relacionada con la gestación se utilizó un algoritmo de diagnóstico clínico por etapas descrito en la **Figura 2**. El protocolo contempla las causas más frecuentes de trombocitopenia durante la gestación, los recuentos de plaquetas, el momento de aparición de su descenso, la clínica y los marcadores analíticos necesarios para poder excluir o no las diferentes patologías que pueden estar asociadas con un recuento bajo de plaquetas.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico diferencial de la trombocitopenia durante la gestación ¹⁹



ADAMTS: proteasa de clivaje del factor de von Willebrand; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-ADN: anticuerpos anti-ácido-desoxirribonucleico; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; Fib: fibrinógeno; EVW 2B: enfermedad de von Willebrand tipo 2B; FVW: factor de von Willebrand; HELLP: hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; HTA: hipertensión arterial; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: trombocitopenia inmune primaria; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; Rco: cofactor de ristocetina; RIPA: agregometría plaquetaria inducida por ristocetina; SAF: síndrome antifosfolípido; SHU: síndrome hemolítico urémico; TG: trombocitopenia gestacional; TP: tiempo de protrombina.

La información para el seguimiento y evaluación de la trombocitopenia durante el embarazo incluye los siguientes datos: edad materna, antecedentes personales médicos y obstétricos, edad gestacional y resultados analíticos de recuento plaquetario, volumen y morfología plaquetaria, hemoglobina y hematocrito, parámetros bioquímicos, serologías víricas, estudios inmunológicos y otros. También se analizaron otras variables como la clínica hemorrágica durante la gestación en la madre o el feto y en el recién nacido después del parto, la necesidad de tratamiento para la trombocitopenia y el tipo de tratamiento pautado. Se incluyó la información relacionada con el parto: fecha, edad gestacional, tipo de parto, recuento plaquetario, tipo de anestesia, complicaciones periparto e intervención terapéutica y la evolución posterior al parto tanto de la madre como del neonato. Todas estas variables fueron tabuladas en una base de datos anonimizada en Excel (Microsoft Office® 365) para su análisis.

La variable más importante, por ser la base del estudio, es el recuento de plaquetas obtenido del hemograma. Los datos del hemograma se obtuvieron mediante el análisis de una muestra de sangre venosa obtenida por venopunción recogida en tubos de laboratorio de 3 ml que contienen EDTA Na₂ como anticoagulante. La muestra se procesó con un contador hematológico automatizado Unicel DXH800 Beckman Coulter® en las 4 horas posteriores a la extracción. Se realizó el recuento plaquetario al menos dos veces en la misma muestra y se calculó la media como resultado final.

3.3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables fueron incluidas en la base de datos en Excel. El análisis estadístico de los datos y la generación de tablas y figuras se realizó con las herramientas informáticas del programa Excel (Microsoft Office® 365).

Se recogieron diferentes variables tanto cuantitativas como cualitativas. Para expresar las variables cuantitativas se utilizaron medidas de centralización (mediana) y medidas de dispersión (rango: valor mínimo – valor máximo y rango intercuartílico: tercer cuartil – primer cuartil). Se decidió utilizar la mediana en vez de la media debido al pequeño tamaño de la muestra y su asimetría. El rango intercuartílico (RIQ) solo se calculó en variables de edad, semanas de gestación y recuentos plaquetarios del grupo “Todas las gestantes” (n=21) y del grupo “Trombocitopenia gestacional” (n=16) (ver tablas en Anexos). En el resto de las variables cuantitativas y de los grupos “Pacientes con PTI” (n=2) y “Otros diagnósticos” (n=3) no se calculó el RIQ ya que esa medida de dispersión no nos aportaba ninguna información ante “n” tan pequeñas. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes.

Debido al reducido número de pacientes en nuestra muestra se realizó estadística descriptiva sin llevar a cabo contraste de hipótesis ni estadística inferencial.

3.4. RESULTADOS

3.4.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES

Como se ha indicado en “Estrategia de estudio: Material y Pacientes”, finalmente se incluyeron en el estudio 21 pacientes con algún grado de trombocitopenia durante la gestación. En todas las gestantes la trombocitopenia fue detectada mediante un hemograma rutinario sin que se detectaran signos de sangrado anormal; a excepción de una gestante que presentó ocasionalmente hemorragia gingival y epistaxis leve.

Las características clínicas (incluyendo antecedentes personales y datos analíticos al diagnóstico) de la serie están resumidas en la **Tablas 1 y 2**. La mediana de la edad de las gestantes era de 37 años (rango 31-45; RIQ = 40,8-35,3 años); 7 pacientes (33,3%) eran nulíparas; y 12 (57,1%) tenían antecedentes de abortos previos. La mediana de las semanas de gestación a la que se detectó la trombocitopenia fue de 36 semanas (rango 20-40; RIQ = 38-30 semanas); 4 gestantes (19,0%) se diagnosticaron en el segundo semestre, 16 (76,2%) en el tercer trimestre y 1 (4,8%) en el posparto.

Las causas más comunes del descenso del recuento plaquetario en nuestra serie fueron trombocitopenia gestacional en 16 mujeres (76,2%) y púrpura trombocitopénica inmune primaria en 2 pacientes (9,5%). Otras causas de descenso del número de plaquetas en las gestantes de nuestra serie fueron trombocitopenia secundaria a inmunosupresión postrasplante, trombocitopenia relacionada con infección por virus de hepatitis B (VHB) y una trombocitopenia autoinmune asociada a una artritis reumatoide (ver **Figura 3**).

Ocho mujeres (38,1%) tenían antecedentes de trombocitopenia. De ellas, en cinco pacientes se relacionó con trombocitopenia gestacional en embarazos previos. Otra paciente con antecedentes de PTI en la infancia fue diagnosticada de PTI del adulto durante la presente gestación. Las otras dos mujeres embarazadas con antecedentes de trombocitopenia tenían los diagnósticos de PTI crónica y de artritis reumatoide respectivamente.

3.4.2. EVOLUCIÓN DE LOS RECuentOS PLAQUETARIOS DURANTE LA GESTACIÓN

El seguimiento clínico de las mujeres se extendió durante el embarazo, el parto y después del parto. El seguimiento clínico se prolongó hasta la fecha de alta de la consulta de Hemostasia y Trombosis. Durante ese período, las cifras de plaquetas fueron el dato clave para el manejo clínico. Se realizaron análisis periódicos de hemograma completo para valorar el número de plaquetas en la primera consulta y en algunas gestantes hasta en tres consultas posteriores además de en el parto, el puerperio y en la última visita previa al alta.

La mediana del recuento plaquetario al diagnóstico fue $100,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (rango 34-126; RIQ = 108-73,5); valor límite inferior para el diagnóstico de plaquetopenia. El recuento de plaquetas más bajo se detectó en el momento del parto con una mediana de $89 \times 10^3/\text{mm}^3$ plaquetas (rango 38-116; RIQ = 102,3-75). Según la etiología de la plaquetopenia, la mediana de plaquetas más baja fue $69,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (rango 34-105) en las pacientes con PTI al diagnóstico (en su primera consulta) (ver **Figuras 4-6**). La evolución del número de plaquetas según la causa de la trombocitopenia (mediana y rango) se expone en las **Figuras 7-9**.

La mayoría de las pacientes fueron remitidas a la consulta de Hemostasia por trombocitopenia leve y moderada (47,6% y 42,9%, respectivamente). Al alta un 33,3% de las pacientes tenían plaquetas en rango fisiológico normal ($150-400 \times 10^3/\text{mm}^3$); un 28,6% trombocitopenia leve y un 28,6% trombocitopenia moderada asintomática (ver **Figura 10**).

3.4.3. TRATAMIENTO PARA LA TROMBOCITOPENIA

Solo una paciente tuvo una situación clínica asociada a un recuento plaquetario tan bajo que precisara tratamiento para aumentar el recuento plaquetario. En concreto, fue una gestante con PTI crónica que presentó trombocitopenia grave desde la primera consulta (semana 20 de gestación) con un valor mínimo de plaquetas registrado de $34 \times 10^3/\text{mm}^3$. Se administró prednisona oral a lo largo del embarazo con el objetivo de mantener el recuento plaquetario superior a $30 \times 10^3/\text{mm}^3$.

El resto de las gestantes no precisó tratamiento médico. No se objetivó en ninguna paciente clínica hemorrágica que precisara abordaje terapéutico farmacológico específico de la trombocitopenia.

3.4.4. CARACTERÍSTICAS DEL PARTO

Las principales variables relacionadas con el parto y el puerperio se exhiben en la **Tabla 3**. Todos los partos en las gestantes de nuestra serie finalizaron con un recién nacido sano (un parto fue gemelar). Todos los recién nacidos fueron a término, con una mediana de 39 semanas de gestación (rango 35-41; RIQ = 40,3-38). Un recién nacido fue pretérmino realizándose el parto a las 35 semanas de gestación. En ese caso su madre tenía una trombocitopenia gestacional leve que volvió a tener valores de plaquetas en rango normal tras un parto por cesárea sin complicaciones.

El tipo y la vía del parto fueron determinados por criterios obstétricos por parte de la Unidad de Obstetricia y el servicio de Anestesiología. La vía del parto de elección fue vaginal. No se ordenó una transfusión de concentrados de plaquetas previo al procedimiento si la madre tenía un recuento de plaquetas superior a $75 \times 10^3/\text{mm}^3$. Si el número de plaquetas previo al parto era inferior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ se pautó transfusión de concentrados de plaquetas independientemente de la enfermedad causante de la trombocitopenia.

El manejo anestésico del parto en las 16 mujeres con TG fue en 7 gestantes (33,3%) anestesia epidural (en una paciente se indujo el parto vaginal por diabetes materna y feto con crecimiento intrauterino restringido), en 2 gestantes (9,5%) anestesia general, 4 partos (19,0%) se realizaron sin anestesia y en 3 pacientes (14,3%) no se pudo recoger este dato de su historia clínica (una gestante tuvo un parto complicado).

Dos pacientes con TG presentaron al parto las cifras más bajas de plaquetas, $38 \times 10^3/\text{mm}^3$ y $56 \times 10^3/\text{mm}^3$, respectivamente. La primera gestante tuvo un parto vaginal sin anestesia con sangrado ginecológico que cesó con hemostasia mecánica y transfusión de un concentrado de plaquetas. A la segunda gestante con polihidramnios se indujo el parto por cesárea con anestesia general y transfusión previa de un concentrado de plaquetas.

La gestante con PTI crónica en tratamiento esteroideo no precisó un manejo obstétrico especial durante el parto. El recuento plaquetario fue de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ y tuvo un parto eutócico por vía vaginal con anestesia epidural y como única complicación un sangrado leve ginecológico traumático autolimitado. La segunda paciente con PTI con un número de plaquetas de $88 \times 10^3/\text{mm}^3$ tuvo parto por cesárea con anestesia epidural sin complicaciones.

Las tres pacientes con trombocitopenia asociadas a otras patologías tuvieron un número de plaquetas suficientes para recibir anestesia epidural en el parto. La gestante con artritis reumatoide tuvo rotura prematura de membranas con detención de la fase activa del parto que precisó parto vaginal instrumental.

3.4.5. CARACTERÍSTICAS DEL PUERPERIO

Ninguna paciente tuvo trombocitopenia grave durante el puerperio. Un 14,3% (n=3) presentó una trombocitopenia moderada, un 28,6% (n=6) una trombocitopenia leve y un 23,8% (n=5) valores de plaquetas dentro de la normalidad. Cuatro mujeres (19,0%) tuvieron anemia durante el puerperio y se les prescribió tratamiento con hierro oral.

3.4.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS

Todas las gestaciones finalizaron con un recién nacido sano. No tuvimos acceso al recuento plaquetario de todos los neonatos en el momento del parto. El neonato del que disponemos del recuento plaquetario presentó trombocitopenia asintomática (recién nacido de paciente con trombocitopenia gestacional). En el resto de neonatos no se objetivó clínica compatible con trombocitopenia después del parto y los neonatos del parto gemelar fueron de bajo peso.

3.5. DISCUSIÓN

El recuento plaquetario de embarazadas con PTI suele estar más descendido desde el inicio de la gestación que en las mujeres con TG que suelen tener recuentos normales en los dos primeros trimestres de la gestación para descender de forma moderada durante del tercer trimestre. La TG es la primera causa de trombocitopenia en el embarazo de forma global.

En un estudio retrospectivo en gestantes con trombocitopenia moderada y grave, ²⁰ los resultados indican una prevalencia mayor de PTI (42,3%) respecto a la trombocitopenia gestacional (34,6%). En un segundo estudio ²¹ que incluye únicamente embarazadas con trombocitopenia grave, un 91,2% de las trombocitopenias fue consecuencia de una PTI y en el 8,8% restante se asoció a un síndrome de HELLP.

En nuestra serie, la mayoría de las mujeres gestantes no presentaba una trombocitopenia grave, con un 47,6% con trombocitopenia leve y un 42,9% moderada. En la mayoría de las embarazadas (76,2%) la trombocitopenia se diagnosticó durante el tercer trimestre del embarazo. Estas características se corresponden con el diagnóstico de trombocitopenia gestacional en el 76,2% de nuestras gestantes, con tan sólo dos pacientes en las que el descenso de plaquetas correspondió a una PTI.

El diagnóstico de la trombocitopenia, el establecimiento de la gravedad, la investigación de la causa y el diagnóstico diferencial entre diferentes procesos que cursan con recuentos de plaquetas bajos durante el embarazo, se realizó con un algoritmo diagnóstico de la trombocitopenia por etapas previamente validado. ¹⁹ Esta metodología diagnóstica nos permitió obtener el diagnóstico definitivo de la causa de la trombocitopenia en todas las gestantes de nuestro estudio.

Las causas de trombocitopenia más frecuentes en las pacientes de nuestra serie fueron la TG y la PTI, que son las causas más frecuentes reportadas por diferentes estudios. El resto de trombocitopenias detectadas en tres pacientes fueron una trombocitopenia inmune, otra trombocitopenia secundaria a inmunosupresión por doble trasplante renal y pancreático, y una tercera paciente con una trombocitopenia inmune en paciente con serología de VHB pasada. Es reseñable que no hayamos encontrado gestantes con trombocitopenia secundaria a preeclampsia que tiene una prevalencia del 15-20% de las trombocitopenias durante la gestación. Esto puede ser consecuencia de que la preeclampsia y otras patologías específicas de la gestación sean diagnosticadas y tratadas por la Unidad de Obstetricia y las gestantes con estas patologías obstétricas no se remitan a la Unidad de Hemostasia para su diagnóstico y seguimiento.

En dos pacientes se detectaron anticuerpos antiplaquetarios durante la gestación o en el período posparto. En ninguna de las dos mujeres los anticuerpos antiplaquetarios se asociaron a manifestaciones clínicas y/o de laboratorio de una enfermedad autoinmune. En base a estos hallazgos, en estas dos pacientes sin características clínicas de PTI o de trombocitopenia secundaria a otra enfermedad autoinmune, la causa del recuento descendido de plaquetas se atribuyó a una trombocitopenia gestacional.

Los recuentos de plaquetas en la TG suelen normalizarse en uno o dos meses tras el parto aunque es frecuente su recurrencia en gestaciones posteriores. Un estudio retrospectivo de cohortes ²² demostró que el riesgo de sufrir TG en mujeres que ya la habían tenido previamente era 14,2 veces mayor que en mujeres que no tenían antecedentes de TG en embarazos anteriores. En nuestro estudio 5 de las 16 pacientes con TG tenían antecedentes de trombocitopenia en gestaciones previas. En relación con la recuperación del número de plaquetas, el 57,1% de las mujeres ya tenían valores de plaquetas superiores a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el momento del alta de la consulta (una mediana de 25 días posparto; RIQ = 89,3-5,8). Algunas pacientes recibieron el alta de la consulta de Hematología incluso antes de la fecha del parto al constatar durante el seguimiento en la consulta una buena evolución y un aumento mantenido de los recuentos plaquetarios que permiten las maniobras del parto con seguridad.

Las dos pacientes con diagnóstico de PTI fueron controladas durante la gestación sin complicaciones. Una de las dos pacientes recibió tratamiento esteroideo por cifras bajas del número de plaquetas. Un algoritmo terapéutico de la PTI ¹⁹ recomienda tratamiento de la trombocitopenia para elevar los niveles de plaquetas antes del parto hasta valores $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$. Además se recomienda iniciar tratamiento sistemático de la trombocitopenia cuando el recuento está por debajo de $30 \times 10^3/\text{mm}^3$. La paciente diagnosticada de PTI que recibió tratamiento con el objetivo de elevar el número de plaquetas tuvo una trombocitopenia grave desde el diagnóstico con cifras de plaquetas que oscilaron entre $34-42 \times 10^3/\text{mm}^3$. Por ello, tras valorar el riesgo de hemorragia se inició corticoterapia oral hasta el parto sin objetivar complicaciones hemorrágicas durante la gestación y llegando al parto con un número de plaquetas suficiente para realizar el procedimiento. Esta gestante obtuvo una buena respuesta del número de plaquetas al tratamiento (recuento plaquetas igual o superior a $30 \times 10^3/\text{mm}^3$, incremento de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia) y no fueron necesarias medidas terapéuticas adicionales.

En cuanto a la anestesia en el parto, en una revisión ²³ sobre la trombocitopenia en pacientes obstétricas se recomienda un recuento plaquetario de al menos $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ para administrar anestesia epidural y al menos $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ para realizar parto por cesárea. Son las mismas pautas de actuación seguidas en las gestantes incluidas en nuestra serie.

La incidencia de trombocitopenia neonatal (TN) aparece entre el 0,1% y 2,3% de todos los recién nacidos sanos. ¹¹ La TN se debe investigar en todos los recién nacidos de madres con trombocitopenia grave durante el embarazo ya que aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal y favorece la morbimortalidad en el neonato. La trombocitopenia neonatal se considera si el recuento plaquetario es menor de $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se considera una TN grave cuando el número de plaquetas es menor de $50 \times 10^3/\text{mm}^3$.

La TG no se ha asociado a un alto riesgo de trombocitopenia neonatal. En nuestro estudio no disponemos del recuento de plaquetas de todos los neonatos. Sin embargo, un recién nacido presentó una leve trombocitopenia neonatal en el momento del parto. Su madre fue diagnosticada de una trombocitopenia gestacional leve ($98 \times 10^3/\text{mm}^3$) en la semana 30 de gestación. El parto fue eutócico en la semana 40 de gestación (recuento plaquetario de $89 \times 10^3/\text{mm}^3$) con anestesia epidural y sin complicaciones hemorrágicas maternas o del recién nacido.

La incidencia de TN en recién nacidos de madres con PTI es del 10-15% ²⁴. Sin embargo, en un estudio ²⁵ en gestantes con recuentos inferiores a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ plaquetas el riesgo de trombocitopenia neonatal en las pacientes con TG y las pacientes con PTI fue similar. Además, el riesgo neonatal se asoció con el sangrado previo al parto y el comienzo precoz de la TG. Es fundamental realizar el recuento del número de plaquetas en el cordón umbilical tras el parto para una detección y actuación precoz ante una trombocitopenia grave.

3.6. CONCLUSIONES

1. La TG es la causa más frecuente de recuento bajo de plaquetas en la gestación y suele detectarse en el tercer trimestre de embarazo.
2. El empleo de un algoritmo diagnóstico sistematizado en las gestantes ha facilitado la detección, la clasificación de la trombocitopenia y el diagnóstico diferencial de la etiología.
3. La monitorización del número de plaquetas y el manejo clínico protocolizado de las gestantes favorece el seguimiento de la trombocitopenia y el tratamiento adecuado.
4. La mayoría de las gestantes con TG no requieren tratamiento durante la gestación ni en el parto.
5. La mayoría de las gestantes con trombocitopenia pueden acceder a un parto vaginal y a una anestesia epidural durante el parto.
6. El esquema clínico propuesto consigue en todos los casos partos con recién nacidos sanos sin complicaciones hemorrágicas graves en la madre, el feto o en el recién nacido.

3.7. APROBACIÓN ÉTICA Y PROCESO DE VALIDACIÓN

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) en febrero de 2020. Para validar el trabajo de fin de grado (TFG) se presentará al servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet que considerará su aprobación como estudio del manejo clínico de la trombocitopenia en mujeres gestantes.

3.8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES

No ha existido financiación externa del estudio. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

4. IDEAS CLAVE

- La trombocitopenia gestacional es la causa más frecuente de recuentos bajos de plaquetas durante el embarazo, generalmente no se asocia a trombocitopenia grave en la madre ni a trombocitopenia neonatal en el recién nacido.
- El tratamiento de la TG se basa principalmente en el riesgo de hemorragia de la madre y no debe basarse únicamente en el recuento plaquetario.
- El diagnóstico de una trombocitopenia grave en el primer trimestre requiere siempre el diagnóstico diferencial de una PTI.
- El manejo clínico de la trombocitopenia durante el embarazo engloba a un equipo multidisciplinar incluyendo hematólogos, obstetras, anestesistas obstétricos, neonatólogos y enfermeras especializadas.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Shitie D, Zewde T, Molla Y. Anemia and other hematological profiles of pregnant women attending antenatal care in Debre Berhan Referral Hospital, North Shoa, Ethiopia. *BMC Res Notes* 2018; 11: 704.
2. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013.
3. Oetjen KA, Dunbar CE. Trombocitopenia. En: Rodgers GP, Young NS, editores. Bethesda: Manual de Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 289-306.
4. Noel P. Consultas en Hematología. En: Rodgers GP, Young NS, editores. Bethesda: Manual de Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 424-39.
5. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 1: 191-197.
6. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso SEHH [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/consensos/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti-documento-de-consenso>
7. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121: 38-47.
8. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 397-402.
9. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy – pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 1215-1221.
10. Mezzano Abedrapo D, Pereira Garcés J. Trombocitopenias y trombocitopatías adquiridas. En: García-Conde J, director. Hematología. 1ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2003. p. 369-384.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e181-e193.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167.

13. Pizzuto Chávez J. Plaquetas y púrpuras trombocitopénicas. En: Ruiz Argüelles GJ, director. Fundamentos de Hematología. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 377-397.
14. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.
15. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
16. González-López TJ, Sánchez González B. Diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con trombocitopenia inmune. Barcelona: Profármaco.2; 2019.
17. Yakişiran B, Altinboğa O, Çağlar T. Pseudothrombocytopenia in Obstetric Patients: Case Reports. *J Clin Obstet Gynecol* 2019; 29: 151-154.
18. Khellaf M, Loustau V, Bierling P, Michel M, Godeau B. Thrombopénie et grossesse. *Rev Med Interne* 2012; 33: 446-452.
19. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 261.e1-261.e17.
20. Kim BJ, Kim HS, Kim JH, Lee KY. Moderate to Severe Thrombocytopenia During Pregnancy: A single Institutional Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33: 581-585.
21. Zhou F, Xu T, Deng C, Yu H, Wang X. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a case series from west China. *Clin Exp Med* 2019; 19: 495-503.
22. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379: 32-43.
23. Seifoleslami M. Report on the management of thrombocytopenia in obstetric patients: A retrospective study. *Interv Med Appl Sci* 2017; 9: 204-207.
24. Martínez Orgado JA. Trombocitopenia neonatal. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008.
25. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count $<100 \times 10^9/L$. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 75-79.

6. ANEXOS

Figura 3. Etiología de la trombocitopenia durante la gestación

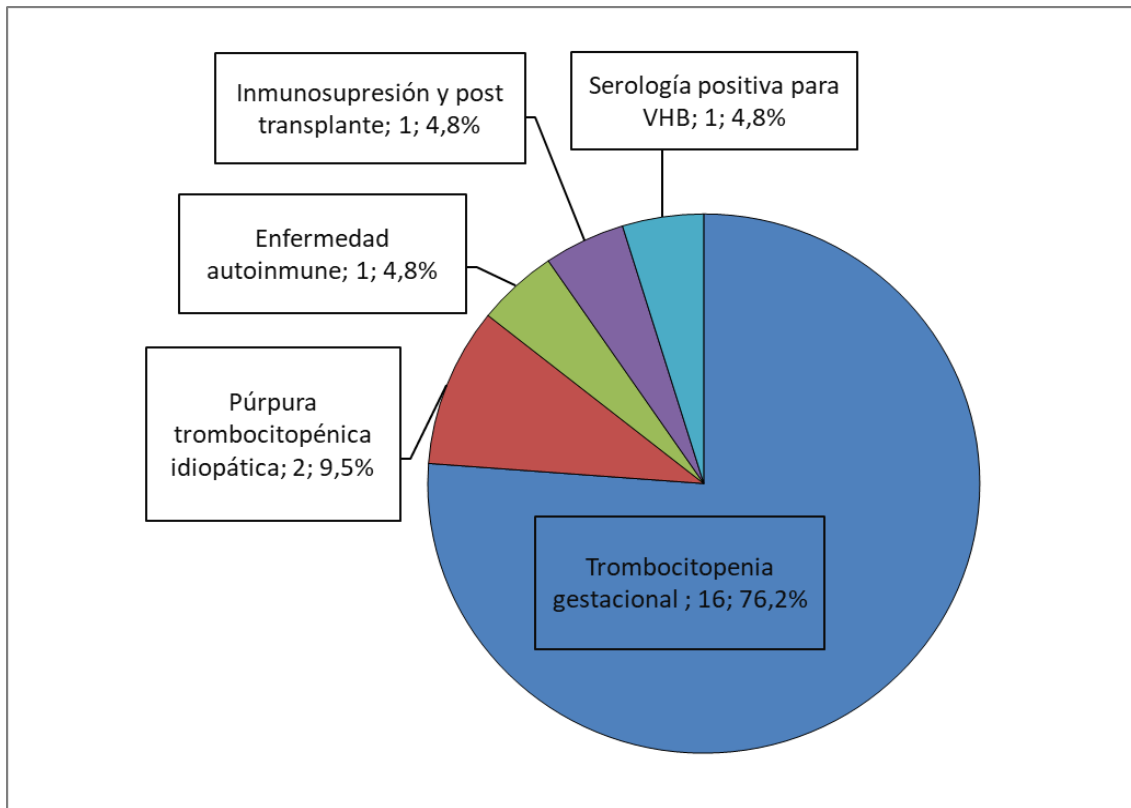


Figura 4. Evolución de la mediana del recuento plaquetario durante la gestación en la serie

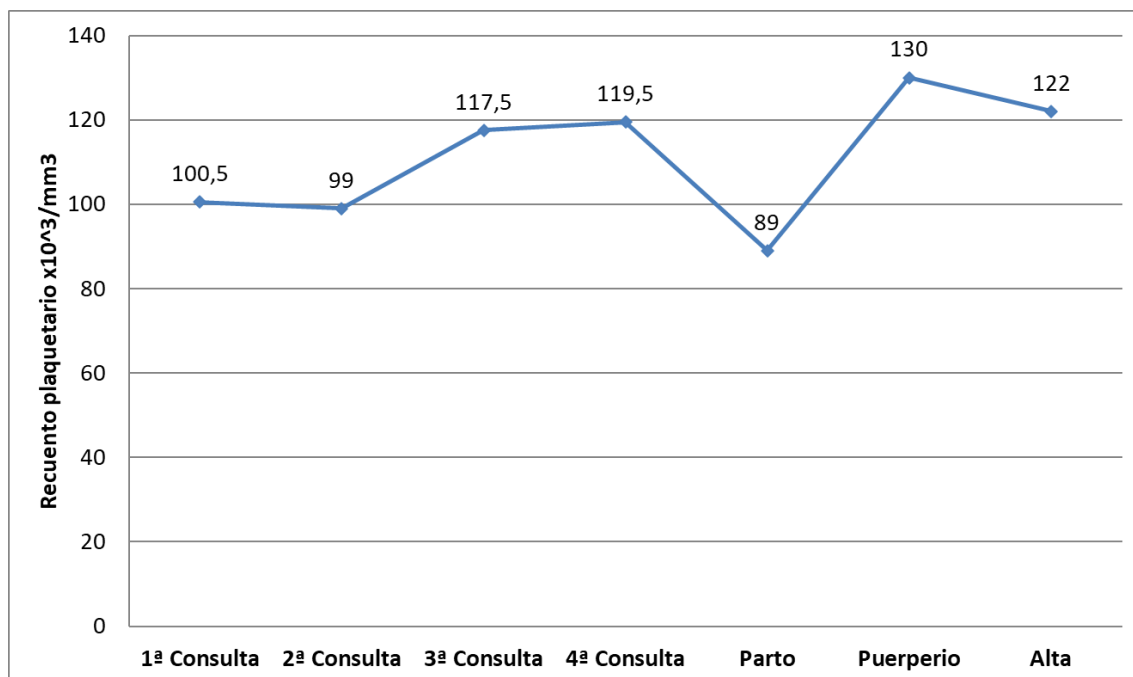


Figura 5. Mediana y rango del recuento plaquetario en nuestra serie

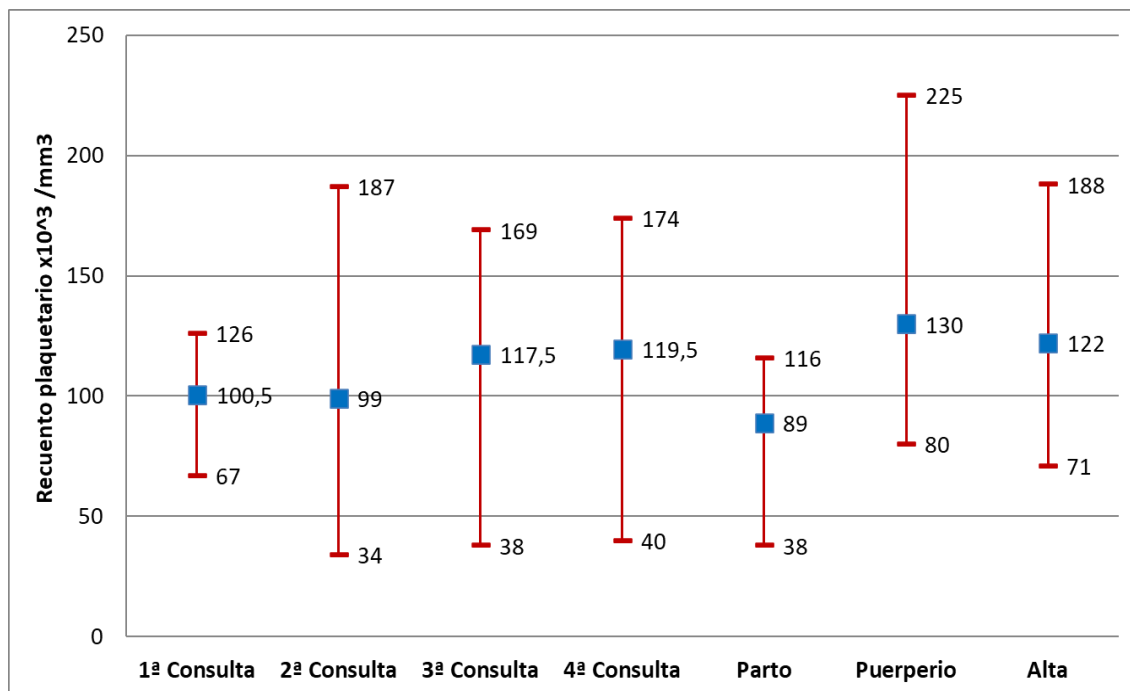
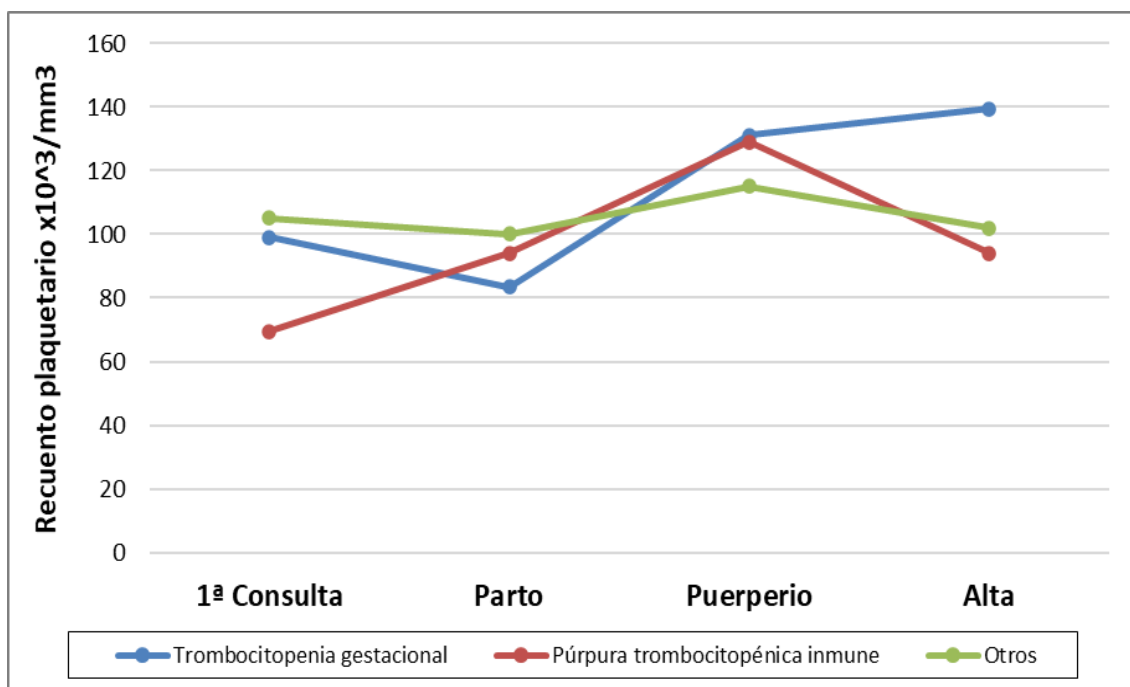


Figura 6. Mediana del recuento plaquetario según la etiología de la trombocitopenia



El grupo "Otros" incluye las tres gestantes restantes que presentaban: trombocitopenia en contexto de artritis reumatoide, infección pasada de VHB e inmunosupresión postrasplante.

Figura 7. Mediana y rango del recuento plaquetario en las trombocitopenias gestacionales

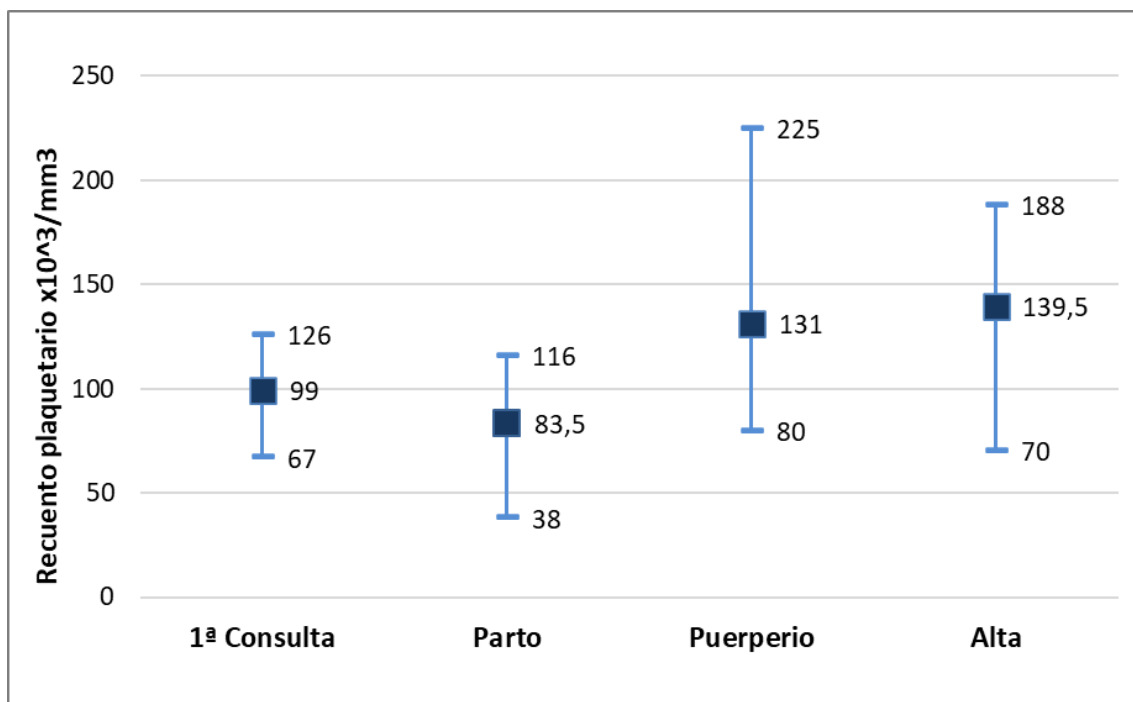


Figura 8. Mediana y rango del recuento plaquetario en la PTI

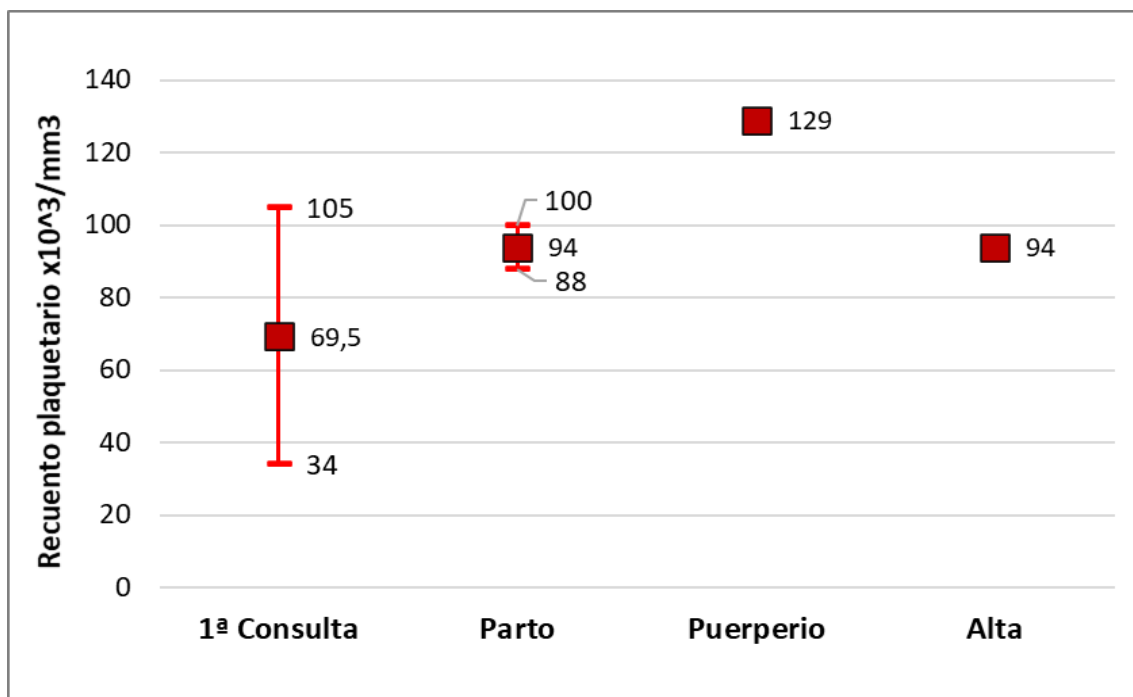
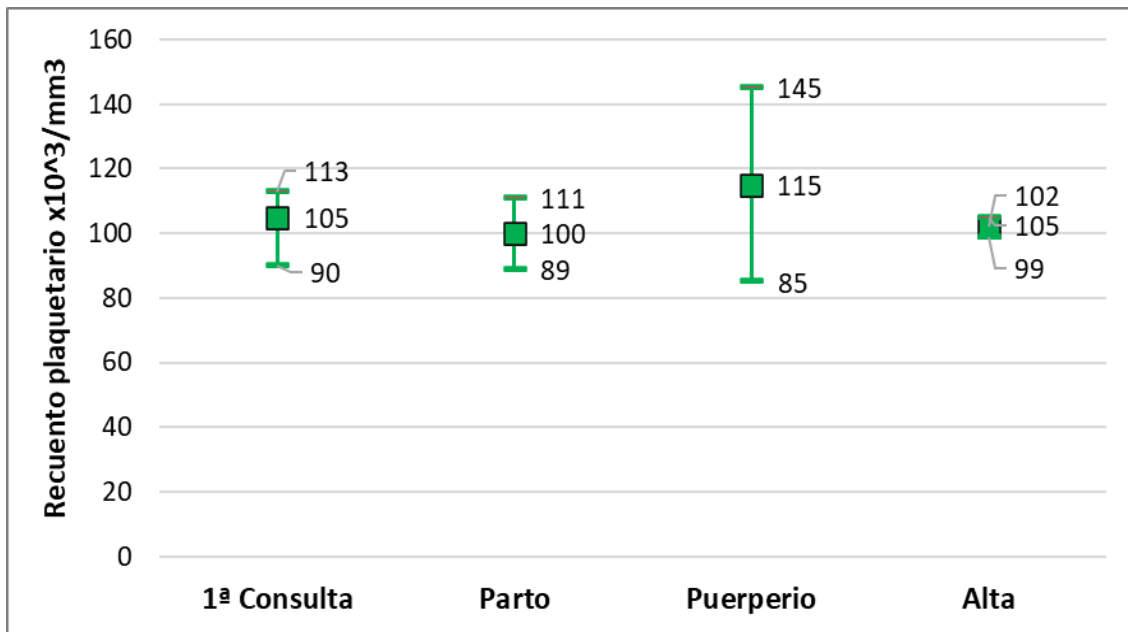
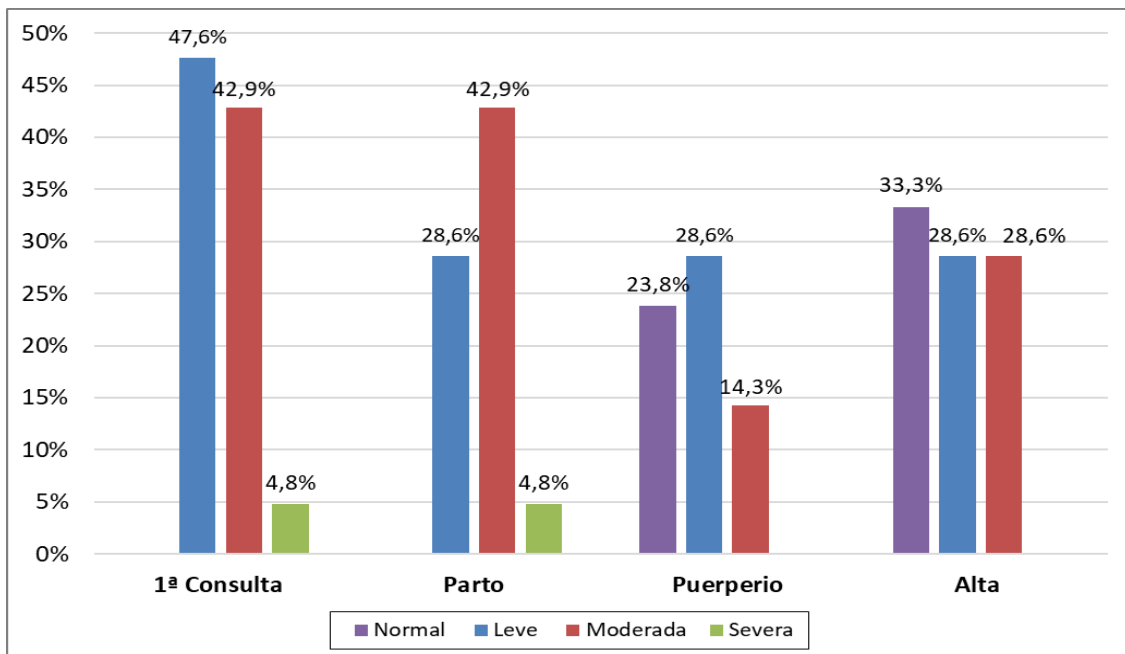


Figura 9. Mediana y rango del recuento plaquetario en las gestantes con otros diagnósticos



“Otros diagnósticos” incluye las tres gestantes con: trombocitopenia en contexto de artritis reumatoide, infección pasada de VHB e inmunosupresión postrasplante.

Figura 10. Distribución de las gestantes de nuestra serie agrupadas por recuento plaquetario



Recuento plaquetario:

- Normal: 150-400 x10³/mm³
- Trombocitopenia leve: 100-149 x10³/mm³
- Trombocitopenia moderada: 50-99 x10³/mm³
- Trombocitopenia severa: <50 x10³/mm³

Tabla 1. Antecedentes personales, clínicos, obstétricos y trombocitopenia de la serie

ANTECEDENTES PERSONALES	Todas las gestantes (n=21)	Trombocitopenia gestacional (n=16)	Púrpura trombocitopénica inmune (n=2)	Otros diagnósticos (n=3)
Edad	37 (31-45) (RIQ = 40,8-35,3)	37,5 (32-43) (RIQ = 40,8-36,3)	38 (31-45)	34 (30-25)
Patologías previas significativas				
Sí	12 (57,1%)	7 (33,3%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)
		1) Anemia ferropénica	1) PTI infancia	1) Artritis reumatoide
		2) Enfermedad celiaquía	2) PTI crónica	2) DM, ERC -> Hemodiálisis ->Trasplante renal; Trasplante pancreático; TEP
		3) Hipercolesterolemia familiar		
		4) Hipotiroidismo subclínico		
		5) Hipotiroidismo, útero unicornio		
		6) Insuficiencia aórtica, asma, osteocondroma peroné izquierdo		3) Infección por VHB
		7) Miomectomía múltiple		
No	9 (42,9%)	9 (42,9%)	0	0
Gestaciones previas				
Sí	14 (66,7%)	10 (47,6%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)
No	7 (33,3%)	6 (28,6%)	1 (4,8%)	0
Abortos previos				
Sí	12 (57,1%)	8 (38,1%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)
No	9 (42,9%)	8 (38,1%)	1 (4,8%)	0
Antecedentes trombocitopenia	8 (38,1%)	5 (23,8%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)
Antecedentes tratamiento trombocitopenia	1 (4,8%)	0	1 (Prednisona 30 mg)	0

El grupo "Otros diagnósticos" incluye las tres gestantes restantes: trombocitopenia en contexto de artritis reumatoide, infección pasada de VHB e inmunosupresión postrasplante. Expresión variables cuantitativas: Mediana (valor mínimo-valor máximo); RIQ (Rango intercuartílico) = Cuartil 3 - Cuartil 1; DM: Diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; TEP: tromboembolismo pulmonar; VHB: virus Hepatitis B.

Tabla 2. Características clínicas, obstétricas y de laboratorio de la serie en la primera visita

CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO	Todas las gestantes (n=21)	Trombocitopenia gestacional (n=16)	Púrpura trombocitopénica inmune (n=2)	Otros diagnósticos (n=3)
Semana gestación	36 (20-40) (RIQ = 38-30)	37 (22-39) (RIQ = 38-31)	25 (20-30)	36 (26-40)
Clínica hemorrágica	1	1 (Gingivorragia y epistaxis leve)	0	0
Datos de laboratorio				
Recuento plaquetario ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	100,5 (34-126) (RIQ = 108-73,5)	99 (67-126) (RIQ = 109-73)	69,5 (34-105)	105 (90-113)
Bioquímica				
FA (U/L)	126,5 (43-210)	129 (58-210)	55 (43-67)	155 (45-173)
GOT (U/L)	20 (12-38)	20 (12-34)	17,5 (17-18)	24 (14-38)
GPT (U/L)	13 (6-39)	14 (9-31)	13	9 (6-39)
LDH (U/L)	175 (86-258)	175,5 (86-258)	140,5 (136-145)	176 (121-199)
Hemograma				
Hb (g/dL)	11,8 (10,1-13,8)	11,9 (10,7-13,8)	12,2 (11,7-12,6)	11,8 (10,1-11,9)
Hcto (%)	34,9 (29,6-43,2)	35,5 (31,3-43,2)	35,5 (34,6-36,3)	33,3 (29,6-34,9)
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,3 (5,4-17,2)	8,5 (5,4-13,3)	12,5 (7,8-17,2)	6,9 (6,2-10,4)
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,2 (3,4-14,6)	6,2 (3,6-9,9)	10,4 (6,2-14,6)	5,1 (3,4-7,8)
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,6 (1-2)	1,6 (1,1-1,9)	1,3 (1-1,6)	1,6 (1,4-2)
Hemostasia				
TP (seg)	11 (9,5-12)	11 (9,5-11,7)	10,9 (10,9-11)	11,6 (9,9-12)
TTPa (seg)	26,5 (22,3-32,8)	25,7 (22,3-30,9)	31 (30,8-31,2)	31 (26,3-32,8)
Fibrinógeno (g/L)	5,5 (4,1-7)	5,5 (4,1-7)	5,1 (4,6-5,6)	5,3 (4,4-5,8)
Serología virus Hepatitis	1 Positivo VHB (infección pasada)	Negativa	Negativa	1 (Anti-HBe y c Positivos)
Ac Antiplaquetarios ($\times 10^9/\text{L}$)	2 Positivos	2 (anti GpIIb/IIIa+, anti Gp Ib/IX+, anti GpIa/IIa+)	Negativos	Negativos

El grupo "Otros diagnósticos" incluye las tres gestantes restantes: trombocitopenia en contexto de artritis reumatoide, infección pasada de VHB e inmunosupresión postrasplante. Expresión variables cuantitativas: Mediana (valor mínimo - valor máximo); RIQ (Rango intercuartílico) = Cuartil 3 - Cuartil 1; Anti HBe: anticuerpo antinucleocápside del virus hepatitis B; Anti HBc: anticuerpo anticore del virus hepatitis B; FA: fosfatasa alcalina; GOT/AST y GPT/ALT: transaminasas hepáticas; Hb: hemoglobina; Hcto: hematocrito; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Tabla 3. Características clínicas, obstétricas y de laboratorio de la serie en el parto

PARTO	Todas las gestantes (n=21)	Trombocitopenia gestacional (n=16)	Púrpura trombocitopénica inmune (n=2)	Otros diagnósticos (n=3)
Semanas de gestación	39 (35-41) (RIQ = 40,3-38)	38 (35-41) (RIQ = 40-38)	40 (39-41)	40 (37-41)
Recuento plaquetario (x10³/mm³)	89 (38-116) (RIQ = 102,3-75)	83,5 (38-116) (RIQ = 102,3-65,8)	94 (88-100)	100 (89-111)
Tipo de anestesia				
Epidural	12 (57,1%)	7 (33,3%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)
General	2 (9,5%)	2 (9,5%)	0	0
No anestesia	4 (19,0%)	4 (19,0%)	0	0
Tipo de parto				
Cesárea	7 (33,3%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Vaginal eutócico	8 (38,1%)	6 (28,6%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Vaginal instrumental	3 (14,3%)	2 (9,5%)	0	1 (4,8%)
Complicaciones maternas				
Sí	8 (38,1%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)
		1) Desgarro perineal + Taponamiento vaginal transitorio	1) Hematoma pared posterior vagina + Sangrado parto	1) Detención fase activa de parto + Ruptura prematura de membranas + Desgarro perineal
		2) Desgarro perineal		2) Desgarro perineal + Infección por Estreptococo
		3) Inducción DM y CIR + Desgarro perineal		
		4) Polihidramnios + Inducción parto + 1 pool plaquetas		
		5) Desgarro perineal + 1 pool plaquetas		
No	13 (61,9%)	11 (52,4%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Resultado: Recién nacido vivo	21 (100%)	16 (76,2%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)

El grupo "Otros diagnósticos" incluye las tres gestantes restantes: trombocitopenia en contexto de artritis reumatoide, infección pasada de VHB e inmunosupresión postrasplante. Expresión variables cuantitativas: Mediana (valor mínimo - valor máximo); RIQ (Rango intercuartílico) = Cuartil 3 - Cuartil 1; CIR: crecimiento intrauterino restringido; DM: Diabetes mellitus.