

Trombocitopenia en el embarazo: gestacional, inmune y congénita

Thrombocytopenia in pregnancy: gestational, immune and congenital

Dra. Yusselys Cabrera Payne, Dra. Dunia Castillo González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La trombocitopenia afecta hasta el 10 % de todos los embarazos y es un diagnóstico común y un problema en el manejo de las pacientes, ya que puede estar relacionado con condiciones preexistentes presentes en las mujeres en edad fértil, como la trombocitopenia inmune primaria y las trombocitopenias congénitas; o con trastornos intrínsecos del embarazo, como la trombocitopenia gestacional. Se recomienda que todas las mujeres embarazadas con recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$ sean sometidas a una evaluación por el hematólogo y el obstetra. El análisis cuidadoso del momento del inicio de la trombocitopenia asociado a las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio específicas, es indispensable para proporcionar un diagnóstico apropiado y una asistencia médica materna-fetal en el momento oportuno, en preparación para el desafío homeostático.

Palabras clave: trombocitopenia, trombocitopenia inmune, trombocitopenia congénita, embarazo.

ABSTRACT

Thrombocytopenia affects up to 10 % of all pregnant women and is a common diagnosis and a problem in the management of patients as it may be related to preexisting conditions in women of childbearing age, such as primary immune thrombocytopenia and congenital thrombocytopenia or intrinsic disorders of pregnancy as gestational thrombocytopenia. It is recommended that all pregnant women with a platelet count below $100 \times 10^9/L$ should undergo an evaluation by

the hematologist and the obstetrician. Careful analysis of the time of onset of thrombocytopenia associated to clinical manifestations and specific laboratory tests are essential to provide appropriate diagnosis and maternal - fetal medical care at the right time, when preparing for the homeostatic challenge.

Keywords: thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, congenital thrombocytopenia, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia constituye la segunda causa de las alteraciones hematológicas encontradas durante el embarazo, superada por la anemia, siendo un motivo de consulta común para el hematólogo.¹ Afecta hasta al 10 % de todos los embarazos y es un problema diagnóstico y de manejo en estas pacientes, ya que puede estar relacionado con condiciones preexistentes presentes en las mujeres en edad fértil, como la trombocitopenia inmune primaria (TIP) y el lupus eritematoso sistémico (LES); o en trastornos intrínsecos del embarazo, como la trombocitopenia gestacional o el síndrome HELLP (*H*-"hemolysis", *EL* "elevated liver enzymes", *LP* de "low platelet count").² El recuento de plaquetas disminuye aproximadamente en el 10 % durante el embarazo normal, lo cual es más evidente en el tercer trimestre.³ El mecanismo por el cual esto ocurre es un efecto dilucional y una destrucción acelerada de las plaquetas al pasar sobre la superficie trofoblástica dañada de la placenta.⁴ Incluso, el recuento de plaquetas es más bajo en embarazos de fetos múltiples asociados a un incremento en la generación de trombina.⁵ Las gestantes con trombocitopenia son generalmente menos sintomáticas debido a un estado procoagulante inducido por un incremento de los niveles de fibrinógeno, factor VIII y factor von Willebrand (vWF), supresión de la fibrinólisis y reducción de actividad de la proteína S.⁶

La definición numérica de trombocitopenia en el embarazo aún no está clara para algunos autores. Un recuento por debajo de 115 a $120 \times 10^9/L$ en el embarazo es un umbral indicado y se recomienda que todas la mujeres embarazadas con un recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$ sean sometidas a una evaluación.² De acuerdo con las estadísticas, las causas más comunes de trombocitopenia son: la trombocitopenia gestacional (TG) (70-80 %) asociada a hipertensión gestacional (15-20 %) y la TIP (1-4 %), mientras que entre las causas menos frecuentes se encuentran las trombocitopenias constitucionales (< 1 %) y las secundarias, a infecciones, enfermedades malignas y del colágeno (< 1 %).¹ A continuación se detallan las causas de trombocitopenia en el embarazo.⁷

Condiciones específicas del embarazo

1. Trombocitopenia gestacional.
2. Trastornos hipertensivos (incluye pre-eclampsia/eclampsia).
3. Síndrome HELLP.
4. Hígado graso agudo del embarazo.

Condiciones asociadas al embarazo (no especifica pero incrementa la asociación)

1. Púrpura trombocitopénica trombótica
2. Coagulación intravascular diseminada
3. Síndrome hemolítico urémico

Condiciones no asociadas al embarazo

1. Espurios.
2. Trombocitopenia Inmune.
3. Trombocitopenia hereditaria.
4. Síndrome antifosfolípídico.
5. Enfermedad medular.
6. Infección viral: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV), virus de hepatitis C (VHC), (HCV) virus de inmunodeficiencia humana (VIH) HIV y virus de hepatitis B (VHB).
7. Deficiencia de folato/vitamina B₁₂.
8. Drogas/hiperesplenismo.

El análisis cuidadoso del momento del inicio de la trombocitopenia -asociado a las manifestaciones clínicas- y las pruebas de laboratorio específicas, son esenciales para proporcionar un diagnóstico apropiado y una asistencia médica materna-fetal en el momento oportuno, en preparación para el desafío homeostático.

En este trabajo revisaremos la trombocitopenia gestacional, la trombocitopenia inmune y la trombocitopenia congénita como causas de trombocitopenia durante la gestación.

Trombocitopenia gestacional (TG)

La TG, también conocida como trombocitopenia incidental del embarazo, es considerada un trastorno benigno que ocurre en el 5 % de todos los embarazos y en el 75 % de las trombocitopenias en el embarazo. El diagnóstico es de exclusión y no cuenta con un examen diagnóstico específico. Generalmente el recuento plaquetario es mayor de $70 \times 10^9/L$ y alrededor de los dos tercios presentan entre $130-150 \times 10^9/L$. Está definida por los siguientes criterios:

1. Ausencia de historia preconcepcional de trombocitopenia (excepto posiblemente durante el embarazo previo).
2. Trombocitopenia de leve a moderada y no asociada con sangramiento materno.
3. Ocurre durante el segundo y tercer trimestres de la gestación.
4. No existe asociación con trombocitopenia fetal.
5. Resolución espontánea después del parto.
6. Puede ocurrir en los embarazos siguientes.⁸

La etiología de la TG puede estar relacionada con un incremento de la activación y consumo periférico de las plaquetas, pero un mecanismo de hemodilución y aclaramiento inmune puede estar también presente durante el embarazo.⁹ La evidencia de una destrucción inmune es de naturaleza transitoria y reversible y la

presencia de uno o más autoanticuerpos antiplaquetarios hace que sea difícil diferenciarla de una TIP moderada.¹⁰

Para un adecuado diagnóstico de exclusión debe realizarse un minucioso interrogatorio insistiendo en la historia familiar de manifestaciones hemorrágicas, la historia personal de enfermedades autoinmunes, si hubo antecedentes de TIP y la respuesta al tratamiento, así como el recuento de plaquetas del recién nacido, los antecedentes obstétricos y el consumo de drogas. El examen físico usualmente es negativo, se debe chequear la tensión arterial para descartar la preclampsia y revisar si hay dolor abdominal en hipocondrio derecho por el síndrome HELLP, así como descartar la presencia de adenopatías, con esplenomegalia o hepatomegalia, o sin estas manifestaciones.

Los exámenes complementarios recomendados son: hemograma completo con lámina periférica para confirmar la trombocitopenia, la ausencia de cambios morfológicos en los eritrocitos, excluir la presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos), debido a microangiopatías, y alteraciones morfológicas de los leucocitos. Puede coincidir con una anemia microcítica hipocrómica por deficiencia de hierro, común en las mujeres embarazadas. Los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada y los estudios de función hepática y renal estarán dentro de valores normales. Los estudios serológicos para VIH, VHB y VHC siempre deben realizarse. El medulograma con biopsia de médula ósea será necesario si hay alteraciones morfológicas con bicitopenia, o pancitopenia asociada, o sin ninguna de estas.

Manejo terapéutico

No hay indicación terapéutica específica para gestantes con TG, pero debe hacerse un seguimiento rutinario obstétrico para la madre y el feto. La periodicidad del seguimiento por el hematólogo dependerá del recuento plaquetario. Se recomienda el parto transvaginal, si otras condiciones obstétricas no lo proscriben. La anestesia epidural es segura con un recuento plaquetario entre $70 - 100 \times 10^9/L$, aunque la evaluación por el anestesiólogo es determinante.¹¹

Después del parto debe realizarse un seguimiento estrecho con recuento plaquetario para determinar si hubo resolución espontánea posparto. Sin embargo, existe un grupo de púerperas en quienes persiste la trombocitopenia y pueden desarrollar una TIP.¹²

La trombocitopenia en embarazos siguientes es observada en el 20 % de las mujeres con TG,² y el riesgo de trombocitopenia neonatal es considerado insignificante.¹³ No obstante, todos los recién nacidos de madres con trombocitopenia deben ser evaluados por un neonatólogo.

TIP durante el embarazo

La TIP es una enfermedad hemorrágica autoinmune que se caracteriza por un incremento de la destrucción plaquetaria periférica, dado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos directamente contra los receptores glicoproteicos plaquetarios GPIIb/IIIa o GPIb/IX/V y por una inhibición de la producción plaquetaria por los megacariocitos. El estímulo de la producción de los autoanticuerpos es probablemente atribuible a una actividad alterada de linfocitos T.¹⁴ Las plaquetas unidas a estos anticuerpos son susceptibles a la opsonización y a la fagocitosis primaria, no exclusiva en el bazo.¹⁵ La trombocitopenia inmune puede

ser primaria o secundaria a procesos autoinmunes como la tiroiditis autoinmune o el LES, a procesos virales (VIH y VHC), a medicamentos o procesos linfoproliferativos.

La frecuencia de TIP es de 1 a 2 casos de cada 1 000 embarazos y acontece en el 1-4 % de las trombocitopenias asociadas al embarazo.^{1,16} Según un estudio retrospectivo de 11 años, dos tercios de las gestantes con TIP tienen enfermedad preexistente y un tercio son diagnosticadas al inicio del embarazo, generalmente en el primer trimestre.¹⁷

Las mujeres con un diagnóstico de TIP previo al embarazo pueden experimentar una disminución progresiva del recuento de plaquetas, tanto durante el embarazo como en el puerperio; sin embargo, tienen menos probabilidad de requerir tratamiento.¹⁸

Un consenso internacional reciente recomienda usar un recuento de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$ para definir la TIP.¹⁹

Diferenciar la TIP de otras causas de trombocitopenia durante el embarazo es un desafío diagnóstico, la presencia de otros fenómenos autoinmunes puede ayudar. Al igual que en la TG, el diagnóstico de la TIP se hace por exclusión al no existir un examen específico que permita diagnosticarlas. Hay que tener precaución porque el riesgo de trombocitopenia neonatal severa en la TIP en el embarazo es del 9-15 % de todos los casos, con un riesgo de hemorragia intracraneal neonatal de 1-2 %.²⁰

Son importantes los antecedentes familiares, obstétricos y personales, entre ellos, la ingestión de medicamentos, las manifestaciones hemorrágicas, así como la trombocitopenia inmune. Las mujeres con TIP complicada con el embarazo en general informan sobre una historia de trombocitopenia en el estado no gravídico, asociado a manifestaciones purpúricas hemorrágicas. Las mujeres con una historia de aborto espontáneo previo y trombocitopenia deben ser valoradas cuidadosamente para descartar un síndrome antifosfolípídico primario o secundario. Es importante tener en cuenta la respuesta al tratamiento, así como el recuento de plaquetas del recién nacido. Al examen físico hay ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia y adenopatías.

El estudio de sangre periférica muestra una trombocitopenia de moderada a grave, sin anomalías morfológicas plaquetarias, eritrocitarias ni leucocitarias. El medulograma con biopsia de médula ósea está indicado y mostrará un sistema megacariopoyético íntegro o hiperplásico, sin alteración del resto de los sistemas hematopoyéticos. Los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada estarán normales, así como los exámenes de función hepática y renal. Se recomienda realizar los estudios virológicos para VIH y VHC, mientras que los estudios de función tiroidea y de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, factor reumatoideo, anticuerpos antifosfolípidos deben realizarse si hay sospecha clínica para descartar fenómenos de autoinmunidad asociados.⁹ Los anticuerpos antiplaquetarios no son recomendados como proceder rutinario por la pobre sensibilidad y especificidad y el bajo valor predictivo positivo.¹⁴

Manejo terapéutico

El manejo clínico de la gestante con TIP requiere de la estrecha colaboración entre el obstetra, el anestesista obstétrico, el hematólogo y el neonatólogo.

El seguimiento hematológico y la decisión terapéutica dependen de la severidad de la trombocitopenia y de la presencia o ausencia de sangrado.

1. Las pacientes con recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ no requieren tratamiento y solo deben ser observadas periódicamente con consultas mensuales en el primer trimestre y consultas quincenales en el segundo y tercer trimestres.
2. Las consultas deben ser quincenales y sin tratamiento en las pacientes con recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, sin manifestaciones hemorrágicas.
3. Las consultas serán semanales y requerirán tratamiento específico en las pacientes con recuento de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ en cualquier trimestre; o con $< 30 \times 10^9/L$, haya manifestaciones hemorrágicas o no, durante el segundo o tercer trimestre.

Los glucocorticoides como la prednisona o prednisolona son generalmente el tratamiento de primera línea. Se recomiendan dosis bajas de 0,25 a 0,5 mg/kg al día o usar una dosis mínima con la cual se obtenga un recuento de plaquetas hemostáticamente efectivo. La respuesta se alcanza entre 2 a 14 días.⁹

A corto plazo, las bajas dosis de esteroides son seguras y eficaces para la madre. No obstante, el riesgo materno incluye diabetes gestacional, hipertensión gravídica, osteoporosis, ganancia de peso y psicosis puerperal. La prednisona es metabolizada en la placenta, pero las altas dosis tienen un efecto potencial en el feto y causan ruptura prematura de membrana, supresión adrenal y un incremento de los casos con labio leporino después de usarlas en el primer trimestre.²¹ La dexametasona no es recomendada ya que cruza la placenta rápidamente.¹

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser usada como tratamiento de primera línea en aquellas pacientes con reacciones adversas a la prednisona. Es recomendado iniciar dosis de 1 g/kg/día por 2 días o 400 mg/kg/día por 5 días y se observan los mismos efectos secundarios que en la población no embarazada. La respuesta inicial es entre 1 y 3 días, con una duración de 2 a 3 semanas y se requiere repetir la dosis para prevenir las complicaciones hemorrágicas antes del parto.¹⁹

La anti-RhD intravenosa en dosis de 50-75 $\mu g/kg$ ha sido usada en pacientes no esplenectomizadas Rh positivas, sobre todo después del segundo trimestre, que no ha tenido respuesta al tratamiento con esteroides y donde la IGIV haya sido inefectiva.²² La experiencia de su uso en el embarazo es limitada. Algunos autores describen resultados positivos comparables con la IGIV, con ventajas de administración en bolos, así como 6 de 8 gestantes que recibieron el anti-RhD tuvieron una respuesta parcial sin mayores complicaciones materno-fetales.²³ Otros lograron una respuesta en el 75 % de las pacientes en los dos primeros días, con un pico entre 7 y 14 días, con una duración de 4 semanas.²⁴ Debe monitorearse la ictericia neonatal, la anemia y la positividad de la prueba de antiglobulina directa postparto. Por lo tanto, algunos recomiendan evitar su uso hasta que estén disponibles datos adicionales acerca de su seguridad.⁷

En ocasiones, pocas pacientes no responden al tratamiento estándar, por lo que en estas circunstancias es indicado realizar un medulograma para excluir un diagnóstico alternativo raro. Para dichas gestantes las opciones son limitadas por el efecto teratogénico de los agentes citotóxicos, como los alcaloides de la vinca, la ciclofosfamida y los análogos de los andrógenos (danazol).⁷

La azatioprina ha sido usada de forma segura en gestantes con trasplante renal y LES, según estudios anteriores. El hígado fetal humano carece de la enzima

inosinato pirofosforilasa que convierte la azatioprina en su forma activa y esto, por lo tanto, lo protege de la droga aun cuando esta cruza la placenta.²⁵ La Agencia Norteamericana Reguladora de Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) la incluye en la categoría D, por lo que su uso es apoyado por el reciente consenso internacional sobre TIP.²⁰ Otros estudios recientes sugieren una posible asociación entre la azatioprina y el crecimiento intrauterino retardado y el parto pretérmino.²¹

La ciclosporina A en bajas dosis ha sido usada en gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal y trasplante, sin que se hayan documentado defectos congénitos ni alteraciones en el sistema inmune del neonato, mientras que el bajo peso al nacer y la prematuridad son raros.²⁶ Sin embargo, no se usa a menudo, ya que es común la hipertensión materna e incluso se han reportado convulsiones, pero puede ser considerada en casos refractarios.¹⁹

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, clasificado en la categoría C según la FDA, por lo que se recomienda que las mujeres en edad fértil eviten el embarazo durante su uso y 12 meses después del tratamiento. En un estudio realizado por Chakravarty y col, 153 gestantes fueron expuestas a este medicamento en variadas indicaciones y se lograron 90 nacimientos vivos; de estos, 22 fueron partos prematuros, 11 con alteraciones hematológicas y dos con malformaciones congénitas;²⁷ mientras que otros estudios tuvieron buenos resultados cuando lo usaron para TIP en el segundo y tercer trimestre del embarazo.^{28,29} El rituximab atraviesa la placenta y puede causar retardo en la maduración de los linfocitos B neonatales, lo que se normaliza entre las 4 y 6 semanas posparto y no se describen consecuencias clínicas significativas.^{28,30}

Existe poca información sobre los efectos de los agonistas del receptor de la tromboxetina (romiplostim y eltrombopag) sobre la gestación o el desarrollo de la médula ósea fetal.³¹

La esplenectomía durante el embarazo es poco frecuente, está reservada para casos refractarios. La recomendación estándar es en el segundo trimestre y la técnica laparoscópica es la más adecuada. Realizar la esplenectomía durante el primer trimestre tiene riesgo de parto prematuro y durante el tercero hay obstrucción en el campo quirúrgico por el útero grávido.¹⁹ La remisión es inicialmente alcanzada en el 75 % de las mujeres.²

La transfusión de plaquetas generalmente no está indicada, excepto en casos de hemorragia severa o inmediatamente antes del parto o cesárea, debido al corto periodo de respuesta en el recuento de plaquetas, en combinación con la IGIV o los pulsos de metilprednisolona a 0,5-1 g/d por 3 días.¹⁰

El ácido tranexámico es un inhibidor de la fibrinólisis, administrado habitualmente por vía oral o endovenosa, puede ser de utilidad en los sangrados mucosos. Clasificado por la FDA en la categoría B, cruza la placenta pero no se han reportado efectos adversos fetales.³²

Deben contraindicarse la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y otros medicamentos que afecten la función plaquetaria, y evitar las inyecciones por vía intramuscular en gestantes con trombocitopenia severa.

Elección de la vía del parto

La elección de la vía del parto debe estar basada en las condiciones obstétricas. Para algunos no hay evidencia de que la cesárea sea más segura para el feto con

trombocitopenia que un parto transvaginal no complicado, el cual es más seguro para la madre.^{7,10} Sin embargo, no está probado que el parto por cesárea disminuya la incidencia de hemorragia intraventricular en el neonato.^{33,34} Algunos plantean que, si en el momento del parto la madre presenta recuento plaquetario mayor de $50 \times 10^9/L$, se recomienda el parto transvaginal, si otras condiciones obstétricas no lo proscriben. Si el recuento plaquetario es menor de $50 \times 10^9/L$ se debe preparar con IGIV, antifibrinolíticos y concentrado de plaquetas, de acuerdo con las condiciones clínicas de la paciente.⁷

La decisión de la anestesia regional debe ser valorada por el anestesiista obstétrico antes del parto. El uso de la anestesia epidural durante el parto en gestantes trombocitopénicas es controvertido por el riesgo de hematoma epidural.³⁵ Según el reciente consenso internacional sobre TIP se recomienda un recuento de plaquetas de $75 \times 10^9/L$, basado en la opinión de expertos.¹⁹ Sin embargo, los hematólogos creen que un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ es adecuado para la cesárea, mientras que si es inferior a $50 \times 10^9/L$ el proceder está contraindicado.³⁶

MANEJO DEL NEONATO DE MADRES CON TIP

La trombocitopenia inmune neonatal (TIN) de madres con TIP acontece al 3 % de todos los casos de trombocitopenia durante el parto. Se debe al paso de los anticuerpos naturales antiplaquetarios de tipo IgG de la madre a través de la placenta, que potencialmente causa trombocitopenia en el feto.⁷ Afortunadamente, el 90 % de los recién nacidos presenta un recuento plaquetario normal.²

La trombocitopenia severa y clínica hemorrágica debido a TIP materna es rara, con un bajo riesgo de hemorragia intracraneal ($< 1,5 \%$) y mortalidad ($< 1 \%$).^{1,9} Cuando esto ocurre es recomendado realizar el examen para antígeno plaquetario HPA paterno para excluir la trombocitopenia aloinmune neonatal (TAIN).¹³

Según estudios realizados, el recuento de plaquetas neonatal o fetal no puede predecirse por el recuento plaquetario materno³⁷ ni por los niveles de anticuerpos antiplaquetarios o por la historia materna de esplenectomía.³⁸ La toma de muestra de sangre fetal por cordocentesis tiene 1-2 % de complicación con un alto riesgo de hematoma del cordón y muerte fetal.¹⁵ La muestra de sangre del cuero cabelludo es técnicamente difícil y causa hemorragia significativa y el recuento de plaquetas no es confiable porque la muestra se contamina con líquido amniótico o vérnix.³⁹ El intento de medir el recuento plaquetario fetal no es recomendado. Se debe evitar realizar procedimientos invasivos tales como toma de muestra de sangre fetal, electrodos en cuero cabelludo fetal, parto por ventosa y fórceps rotacional, porque aumenta el riesgo de sangrado fetal.¹⁶ Se recomienda que al nacer se realice el recuento plaquetario de sangre del cordón umbilical o periférica. Se debe evitar la inyección intramuscular de vitamina K hasta que el recuento de plaquetas sea conocido. Los neonatos con recuento plaquetario subnormal deben ser observados clínica y hematológicamente, ya que la disminución en el conteo de plaquetas alcanza el nadir entre 2 y 5 días después del nacimiento, con aumento en el séptimo día.⁹ Se recomienda realizar ultrasonido transcraneal en neonatos con recuento de plaquetas menor que $50 \times 10^9/L$, para descartar cualquier hemorragia intracraneal, aun siendo asintomáticos.

El tratamiento específico en neonatos es raramente requerido, pero si presenta clínica hemorrágica o recuento plaquetario menor que $20-30 \times 10^9/L$ con manifestaciones hemorrágicas o sin estas, se recomienda administrar IGIV 400 mg/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por 2 días por vía EV. Si existe un sangrado que compromete la vida debe ser tratado con concentrado de plaquetas combinado con IGIV.¹⁰

También puede utilizarse prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día por 2-4 semanas por vía oral, y puede realizarse la exanguinotransfusión. Ocasionalmente, la trombocitopenia neonatal puede durar meses; en estos casos es necesario monitorear al paciente periódicamente e incluso puede repetirse la dosis de IGIV 4 a 6 semanas después del nacimiento.

Defectos trombocitopénicos congénitos durante el embarazo

Los defectos trombocitopénicos congénitos como el síndrome de la plaqueta gris, de Bernard Soulier, de Fechtner y la anomalía de May Hegglin, son trastornos plaquetarios hereditarios raros que pueden complicar el embarazo.⁴⁰ La trombocitopenia congénita debe ser considerada en gestantes que han tenido antecedentes de trombocitopenia o eventos hemorrágicos desde la infancia precoz.

El síndrome de la plaqueta gris se caracteriza por trombocitopenia de leve a moderada, con ausencia de gránulos plaquetarios, que resulta en el color gris pálido que se observa en una muestra de sangre periférica con la coloración de Wright Giemsa. Los sangramientos son de leves a moderados y no comprometen la vida de la paciente y el diagnóstico es realizado por microscopia electrónica.⁴⁰

La anomalía de May Hegglin, el síndrome de Fechtner, el síndrome de Sebastián y el síndrome de Epstein están relacionados con macrotrombocitopenia asociado al gen *MYH9* (cadena pesada de miosina no muscular IIA). Los tres últimos síndromes mencionados tienen además asociados sordera, cataratas y nefritis, mientras que la anomalía de May Hegglin se acompaña también de cuerpos de Döhle en el citoplasma de los neutrófilos. Las manifestaciones hemorrágicas son leves y hay reportados pocos casos de hemorragia en el parto en gestantes con la anomalía de May Hegglin.⁴¹ Las pacientes sintomáticas reciben tratamiento con ácido tranexámico, y la transfusión de concentrado de plaquetas es a criterio médico. Como hay riesgo de trombocitopenia neonatal debe evitarse el parto traumático y debe tomarse muestra de sangre del cordón umbilical al nacimiento.⁷

El síndrome de Bernard Soulier (SBS) está presente en uno en 1 millón de individuos y está caracterizado por macrotrombocitopenia y ausencia o alteración funcional del receptor plaquetario GPIb-IX-V que media la adhesión plaquetaria con el vWF.⁴⁰ Generalmente se presenta en la infancia y cursa con púrpuras, epistaxis, gingivorragia, menorragia y hematuria. El diagnóstico realizado durante los primeros años de vida está basado en las pruebas agregométricas, donde hay una disminución o ausencia de la agregación plaquetaria con ristocetina con niveles normales del vWF y la confirmación puede obtenerse con estudios genéticos específicos del gen del complejo GPIb-IX-V. Según la experiencia de algunos autores, el recuento de plaquetas varía desde 10 a 150 × 10⁹/L y el 38 % de las gestantes tiene pérdidas de sangre de alrededor de 1.2 L durante el parto y el 40 % experimentan hemorragia entre las 28 horas y 6 semanas postparto.⁴² Los eventos hemorrágicos son tratados con ácido tranexámico y si se requiere transfusión de concentrado de plaquetas deben ser desleucocitados, por el riesgo de aloinmunización con los antígenos HLA clase I. En aquellas gestantes en que la transfusión es inefectiva se puede utilizar IGIV, esteroides y plasmaféresis para mejorar la respuesta a la transfusión de plaquetas y prevenir la TAIN. Se han reportado 6 casos de neonatos con TAIN de madres con SBS que presentaron anticuerpos antiplaquetarios maternos positivos con dos muertes por sangramiento.²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47.
2. Bockenstedt PL. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2011 Apr;25(2):293-310. doi:10.1016/j.hoc.2011.01.004
3. Jensen JD, Wiedmeier SE, Henry E, Silver RM, Christensen RD. Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multihospital health care system. *Am J Perinatol*. 2011 Sep;28(8):597-604. Epub 2011 May 3.
4. Fay RA, Hughes AO, Farron N.T. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1983 Feb;61(2):238-40.
5. Tsunoda T, Ohkuchi A, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato I, et al. Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):840-5.
6. Calderwood C. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Current Obstet Gyneacol*. 2006;16: 321-6. doi:10.1016/j.curobgyn.2006.09.001
7. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):3-15. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09135
8. Win N, Rowley M, Pollard C, Beard J, Hambley H, Booker M. Severe gestational (incidental) thrombocytopenia: to treat or not to treat. *Hematology*. 2005 Feb;10(1):69-72.
9. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
10. Kelton J. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev*. 2002 Mar;16(1):43-6.
11. Tanaka M, Balki M, McLeod A, Carvalho JC. Regional anesthesia and non-preeclamptic thrombocytopenia: time to re-think the safe platelet count. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009 Mar-Apr;59(2):142-53.
12. Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of < 100,000/microliters. *Am J Hematol* 1994 Oct;47(2):118-22.
13. Subirá M. Trombocitopenia y gestación. *Haematologica*. 2006;91(Supl 1):195.
14. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002 Mar;346(13):995-1008.
15. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, Amadori S. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1147-50.
16. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Dec;23(6):1299-316.

17. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003 Dec;102(13):4306-11.
18. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 1993 Dec;48(12):781-8.
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. [doi:10.1182/blood-2009-06-225565](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565)
20. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000 Jul;37(3):275-89.
21. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory Bowel Disease*. 2010 May;16(5):881-95.
22. Cromwell C, Tarantino M, Aledort LM. Safety of anti-D during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009 Apr;84(4):261-2. [doi:10.1002/ajh.21376](https://doi.org/10.1002/ajh.21376)
23. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(1):142-6.
24. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Dec;23(6):1317-27.
25. Price HV, Salaman JR, Laurence KM, Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the foetus. *Transplantation*. 1976 Apr;21(4):294-8.
26. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2008 May; 103(5):1203-9. Epub 2008 Apr 16.
27. Chakravarty E, Murray E, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes following maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1499-506.
28. Gall B, Yee A, Berry B, Birchman D, Hayashi A, Dansereau J, Hart J. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obst Gynaecol C*. 2010 Dec;32(12):1167-71.
29. Schmid J, Piroth D, Buhrlen M, Maass N, Brummendorf TH, Galm O. Successful rituximab treatment of refractory immune thrombocytopenia during pregnancy. *Onkologie*. 2011;34(6):240.
30. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:271363.
31. Chouhan JD, Herrington JD. Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag. *Pharmacotherapy*. 2010 Jul;30(7):666-83.
32. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin on Pharmacother*. 2011 Mar;12(4):503-16.

33. Johnson JR, Samuels P. Review of autoimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Jun;42(2):317-26.
34. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in Pregnancy. *J Am Board Fam Pract.* 2002 Jul-Aug;15(4):290-7.
35. Douglas MJ. The Use of Neuraxial Anesthesia in Parturients with Thrombocytopenia: What Is an Adequate Platelet Count? In: Halpern SH, Douglas MJ (Eds.) *Evidence-Based Obstetric Anesthesia.* Massachusetts: Blackwell; 2005. p. 165-77.
36. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):574-96.
37. Jensen JF, Wiedmeier SE, Henry E, Silver RM, Christensen RD. Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multihospital health care system. *Am J Perinatol.* 2011 Sep;28(8):597-604.
38. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M, Mizoguchi H. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 2002 May;75(4):426-33.
39. Adams DM, Bussel JB, Druzin ML. Accurate intrapartum estimation of fetal platelet count by fetal scalp samples smear. *Am J Perinatol.* 1994 Jan;11(1):42-5.
40. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost.* 2008 Feb;99(2):253-63.
41. Ishii A, Honnma T, Ishida M, Sano F, Hamada H, Takayanagi M. Pregnancy complicated by the May-Hegglin anomaly. *J Perinat Med.* 1993;21(3):247-52.
42. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia.* 2010 Jul;16(4):584-91.

Recibido: 15 de enero de 2014.

Aceptado: 26 de marzo de 2014.

Dra. *Yusselys Cabrera Payne.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu