

# Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo

## Comprehensive and practical approach to thrombocytopenia in pregnancy.

José Antonio Aguilar-Hidalgo,<sup>1</sup> Jesús Duarte-Mote,<sup>4</sup> María Eugenia Ezeta Monroy,<sup>2</sup> Ruth Serdán-Gutiérrez,<sup>5</sup> Dafne Anaid Gutiérrez-Alvarado,<sup>3</sup> Julio César Ulloa-García,<sup>3</sup> Itzel Guadalupe Romero-Guzmán<sup>1</sup>

### Resumen

La trombocitopenia se define como una cuenta plaquetaria menor de  $150 \times 10^9$ , es la segunda anomalía hematológica más frecuente en el embarazo. Su prevalencia es del 6.6 al 11.6%, y está condicionada por cambios fisiológicos y patológicos, de los cuales muchos son únicos en el embarazo. Entre las causas más frecuentes están: trombocitopenia gestacional en un 75%, del 15 al 20% se relaciona con trastornos hipertensivos, síndrome HELLP, preeclampsia, enfermedades inmunológicas y trombocitopenias microangiopáticas. Su abordaje debe ser multidisciplinario, en conjunto con manejo anestésico y perinatal vigilando las complicaciones y buscando la causa desencadenante. La mayor parte de las trombocitopenias son leves y su repercusión fetal es poco frecuente; sin embargo, es importante su reconocimiento y evaluación tempranos para poder discernir entre las alteraciones hemato-fisiológicas propias del embarazo y la trombocitopenia de enfermedades no asociadas con el mismo. Su diagnóstico es complejo; esta revisión pretende facilitararlo tomando en cuenta las causas más frecuentes no asociadas con el embarazo que pueden provocar esta discrasia sanguínea, realizando un abordaje desde el punto de vista del internista. El manejo médico es controvertido, porque algunas de estas afecciones pueden tener repercusión en la mortalidad materno-fetal. Es importante que el clínico valore la posibilidad de sangrado contra el costo-beneficio de las pruebas diagnósticas y procedimientos invasivos.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia; embarazo; síndrome HELLP, preeclampsia.

### Abstract

Thrombocytopenia is defined as a platelet count lesser than  $150 \times 10^9$ , it is the second most frequent hematologic abnormality found in pregnancy. Its prevalence ranges from 6.6% to 11.6%, and is conditioned by physiological and pathological changes, of which many are unique in pregnancy. Among the most frequent causes are: 75% gestational thrombocytopenia, 15-20% is related to hypertensive disorders, HELLP syndrome, preeclampsia, immune diseases, microangiopathic thrombocytopenia. Its approach must be multidisciplinary in joint with anesthetic and perinatal management, monitoring complications and seeking the trigger etiology. Most of thrombocytopenias are mild and their fetal repercussion is rare; however, the early recognition and assessment is important in order to distinguish between the hemato-physiological alterations of pregnancy and pathological thrombocytopenia not associated with pregnancy. The diagnosis is complex, but this review has been carried out to facilitate it, taking into account the most frequent causes not associated with pregnancy that can cause this blood dyscrasia, making an approach from the point of view of the internist. Medical treatment is controversial, since some of these conditions may have an impact on maternal-fetal mortality. It is important that the clinician assess the possibility of bleeding against the cost-benefit of diagnostic tests and invasive procedures.

**KEYWORDS:** Thrombocytopenia; Pregnancy; HELLP syndrome; Preeclampsia.

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

<sup>4</sup> Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. Colegio de Medicina Interna de México, Fellow of American College of Physicians.

<sup>5</sup> Hematólogo, Centro Hemato-Oncológico ISSEMYM.

**Recibido:** 10 de agosto 2019

**Aceptado:** 5 de mayo 2020

### Correspondencia

Jesús Duarte Mote  
jesuddm3@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Hidalgo JA, Duarte-Mote J, Ezeta-Monroy ME, Serdán-Gutiérrez R, Gutiérrez-Alvarado DA, Ulloa-García JC, Romero-Guzmán IG. Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 559-571.

## ANTECEDENTES

### Función plaquetaria en el embarazo normal

El embarazo normal muestra una inversión del volumen plaquetario medio y del conteo plaquetario. La activación plaquetaria es desencadenada por distintos procesos moleculares, como cambios morfológicos y liberación de gránulos intraplaquetarios que permiten su agregación.<sup>1</sup>

En pacientes embarazadas se ha visto que hay incremento en la agregación plaquetaria con aumento de la expresión de GP53, marcador lisosomal de membrana del tercer trimestre, a diferencia de las mujeres no gestantes, y disminución de la expresión de selectina-P (marcador de secreción de gránulos alfa). También se ha demostrado que hay aumento de la adhesión plaquetaria por aumento de la expresión de los receptores de fibrinógeno GPII/III.<sup>1</sup>

### Causas

El diagnóstico diferencial de la trombocitopenia es indispensable, por el riesgo importante de sangrado de la madre y del feto, además de las complicaciones inherentes a las enfermedades de base.

La causa más frecuente de trombocitopenia en el embarazo es la trombocitopenia gestacional, que no tiene significado clínico porque no implica riesgo a la madre o al feto. En contraste con la trombocitopenia inmunitaria primaria, que implica riesgo en el parto y hemorragia severa al feto. Otra afección que pone en riesgo a la madre y al feto es el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas), mismo que debe distinguirse de otros padecimientos raros, como anemia hemolítica microangiopática y púrpura trombocitopénica trombótica.<sup>2,3</sup> **Cuadros 1 y 2**

Dentro del abordaje de la trombocitopenia es indispensable distinguir entre las distintas afecciones causales. Puede realizarse el abordaje de diferentes maneras. En esta revisión sugerimos el algoritmo diagnóstico de la **Figura 1** para el abordaje de una trombocitopenia gestacional.

## TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

Llamada también trombocitopenia incidental del embarazo, es la causa más común durante el mismo. Se menciona en la bibliografía que su incidencia varía entre el 5 y el 11% en las mujeres embarazadas. Su causa es incierta; sin embargo, se cree que el aumento del aclaramiento y hemodilución propios del embarazo son los detonantes de tal alteración.<sup>1</sup> Otras causas asociadas son el aumento de activación y consumo periférico de plaquetas.<sup>3</sup>

La cuenta plaquetaria frecuentemente es mayor de 70,000, incluso, hasta el 70% de las cuentas plaquetarias se encuentran entre 130,000 y 150,000.<sup>3</sup> La trombocitopenia gestacional tiene algunas características fundamentales distintivas:

- En cualquier momento del embarazo (segundo o tercer trimestre)
- Asintomáticas, sin antecedente de sangrado.
- Sin antecedente de sangrado fuera del embarazo.
- Plaquetas regresan a la normalidad una a dos semanas posparto.
- No existe trombocitopenia neonatal asociada.
- Se ha asociado con trombocitopenia recurrente en embarazos subsecuentes en un 20%.<sup>4</sup>
- Frotis normal.<sup>3</sup>

**Cuadro 1.** Causas de trombocitopenia en el embarazo

Trombocitopenias en el embarazo	
Asociadas con el embarazo	<p>Trombocitopenia gestacional: 70-80%</p> <p>Trombocitopenia con múltiples enfermedades sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preeclampsia (severa) 15-20%</li> <li>• Insuficiencia hepática aguda del embarazo &lt; 1%</li> <li>• Síndrome HELLP</li> </ul>
Independiente del embarazo	<p><b>Congénita:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Von Willebrand tipo 2b &lt; 1%</li> <li>- Trombocitopenia hereditaria &lt; 1%</li> </ul> <p><b>Adquirida:</b></p> <p>Mediada por mecanismos inmunitarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia autoinmunitaria 1-4%</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico &lt; 1%</li> <li>- Trombocitopenia inducida por medicamentos &lt; 1%</li> <li>- Síndrome hemolítico urémico</li> </ul> <p>No mediada por mecanismos inmunitarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociada con infecciones: HIV, HCV, EBV</li> <li>- Enfermedades de médula ósea metastásicas (&lt; 1%)</li> <li>- Desnutrición, folato o vitamina B<sub>12</sub> &lt; 1%</li> <li>- Hiperesplenismo &lt; 1%</li> </ul>

Adaptado de la referencia 2.

Se considera un diagnóstico de exclusión porque no existe un estudio específico que ayude a confirmarlo.<sup>5</sup>

No hay indicación de tratamiento contra la trombocitopenia gestacional porque la mayor parte de las ocasiones es de alivio espontáneo. La anestesia epidural se considera segura con cuentas > 100,000 plaquetas, algunos estudios mencionan entre 50,000 y 70,000. El parto vaginal es sugerido si no hay contraindicación o comorbilidad agregada que lo impida.

### TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA PRIMARIA

La trombocitopenia puede complicarse hasta en el 10% de todos los embarazos. Ocurre en 1-2 de cada 1000 embarazos, y se relaciona con el 5% de los casos asociados de trombocitopenia.

Representa la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer y segundo trimestres.<sup>6</sup> Su fisiopatología está relacionada

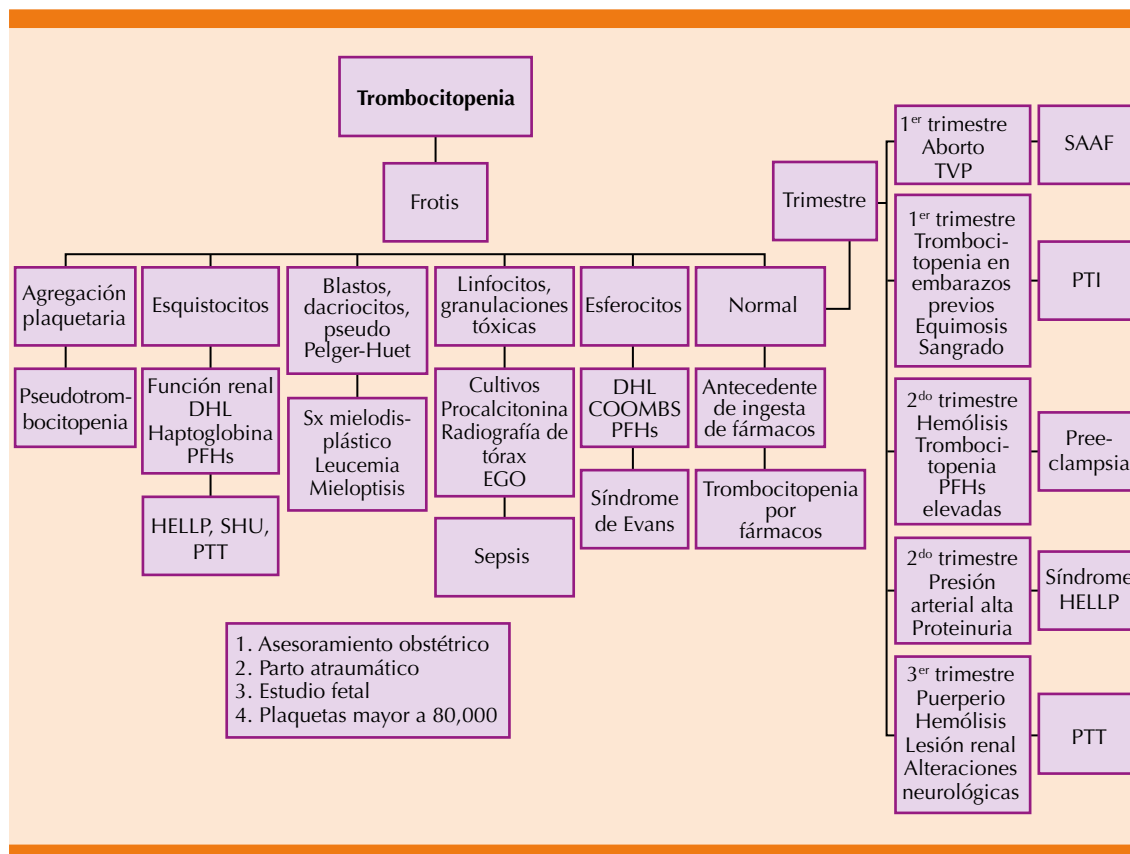
con anticuerpos IgG. Los anticuerpos reconocen epítopes expresados en las glucoproteínas como IIb/IIIa y de forma menos común en las glucoproteínas Ib/IX o Ia/IIa, esta interacción entre anticuerpo-plaquetas es identificada y se unen a los receptores Fcγ de los macrófagos primordialmente en el bazo.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica inmunitaria es más frecuente en las embarazadas que en las no embarazadas. Las pacientes manifiestan trombocitopenia asintomática en los estudios paraclínicos en la mayoría de los casos, debido a que los anticuerpos no tienen valor diagnóstico, el antecedente de partos con trombocitopenia pueden sustentarlo, además, una trombocitopenia severa < 50,000 en ausencia de antecedentes prenatales antes del embarazo hace el diagnóstico más probable, una trombocitopenia significativa que disminuye a medida que el embarazo progresa es característica de la púrpura trombocitopénica inmunitaria.<sup>4</sup>

**Cuadro 2.** Diagnósticos diferenciales de trombocitopenia en el embarazo<sup>2,4</sup>

Características	Trombocitopenia gestacional	Trombocitopenia inmunitaria primaria	Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de transaminasas, trombocitopenia)	Hígado graso en el embarazo	Síndrome hemolítico urémico	Púrpura trombocitopénica trombótica
Órgano blanco	Ninguno	Bazo	Hígado	Hígado	Riñón	Sistema nervioso central
Edad gestacional	Segundo-tercer trimestre	En cualquier momento	Segundo-tercer trimestre	Tercer trimestre	Posparto	Segundo trimestre
Hipertensión	No	No	Presente	Normal o alta	Normal o alta	Normal o alta
Hemólisis	No	No	Presente	Elevada	Presente	Grave
TP/TTP	Normal	Normal	Normal	Elevada	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal	Normal	Normal	Disminuido	Normal	Normal
Antitrombina III	Normal	Normal	Normal	Baja	Normal	Normal
Plaquetas	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	Muy altas	Disminuidas	Disminuidas
DHL	Normal	Normal	Alta	Muy alta	Alta	Alta
Bilirrubinas	Normal	Normal	Alta	Muy alta	Aumento en indirecta	Alta
TGO	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal	Normal o alta
Amonio	Normal	Normal	Normal o alto	Alto	Normal	Normal
Glucosa	Normal	Normal	Normal	Baja	Normal	Normal
Creatinina	Normal	Normal	Leve	Alta	Alta	Normal o alta
Trombocitopenia fetal	Ninguna	Posible	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Cuadro adaptado de la Guía de Práctica Clínica de Emergencias Obstétricas.



**Figura 1.** Algoritmo de trombocitopenia. SHU: síndrome hemolítico urémico; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica.

Dentro de la rutina diagnóstica debe realizarse biometría hemática con cuenta plaquetaria para excluir pseudotrombocitopenia. Además, debe realizarse PFH, HIB, EGO, HCV como pruebas complementarias. El aspirado de médula ósea no está recomendado, a menos que se identifiquen causas físicas poco comunes.<sup>4</sup>

El tratamiento requiere vigilancia adecuada del embarazo con citas preconceptionales cada dos semanas hasta la semana 28 de gestación y semanalmente después de la semana 36 de gestación.<sup>4</sup>

El manejo debe ser individualizado y basado en los síntomas del paciente y la cuenta plaquetaria,

considerando los distintos procedimientos que puedan realizarse (cesárea y anestesia).<sup>2,4</sup>

Se recomienda iniciar tratamiento en mujeres con conteo plaquetario menor de 10,000 en cualquier momento del embarazo, o menos de 30,000 en el segundo y tercer trimestres.

Los esteroides son la primera elección a dosis de 1 mg/kg al día (calculado con el peso pregestacional) o, bien, 40-60 mg/kg.<sup>7</sup> Otras alternativas terapéuticas incluyen la metilprednisolona 1 g vía IV o dexametasona 40 mg al día durante 4 días.<sup>2,4,8</sup>

Debe realizarse la evaluación integral de la paciente para detectar potenciales complicaciones

o efectos adversos (aumento de peso, parto prematuro, disminución de la mineralización ósea, abrupto placentario).<sup>4</sup>

El tratamiento con dosis altas (1 g/kg basado en el peso pregestacional durante dos días) de inmunoglobulina intravenosa se ha asociado con aumento rápido de plaquetas y con menos toxicidad. La IVIg se considera la primera línea de tratamiento contra la trombocitopenia severa y sangrado en el tercer trimestre. La esplenectomía es otra opción en quienes el tratamiento con esteroides o IVIg no fue exitoso.<sup>2,4,8</sup>

La remisión de la púrpura trombocitopénica inmunitaria se alcanza inicialmente en el 75% de los pacientes con esplenectomía. Se sugiere que se realice en el segundo trimestre porque antes puede inducirse parto prematuro y, si se realiza después, puede complicarse por el tamaño del útero gestante, se recomiendan los abordajes laparoscópicos.<sup>4</sup>

Los tratamientos citotóxicos o con agentes inmunosupresores deben evitarse en el embarazo, a excepción de la azatioprina, que tiene un perfil de seguridad adecuado y su administración puede ser indicada. Por último, para el manejo de parto vaginal y para cesárea una cuenta plaquetaria de 80,000 es suficiente.<sup>4</sup>

**Cuidado neonatal**

Hasta el 10% de los recién nacidos tienen conteo plaquetario menor de 50,000 y de 1-4% menor de 20,000/L. El nadir de descenso plaquetario ocurre al día 3 o 5 después del término del embarazo. El predictor de severidad de trombocitopenia neonatal es la cuenta neonatal en los embarazos previos.<sup>6</sup>

Por último, debe tomarse en cuenta que los anticuerpos atraviesan la barrera placentaria ocasionando trombocitopenia fetal, misma que

se asocia con hemorragia intracraneal. Se han estudiado procedimientos invasivos, como escalpe fetal durante el parto o muestra percutánea de cordón umbilical; sin embargo, se relacionan con altas pérdidas fetales, por tal motivo hasta la fecha su utilidad clínica es limitada y se descarta su práctica.<sup>9</sup>

Todos los neonatos deben ser cribados con muestra de cordón umbilical y deben monitorearse cada 2 a 3 días hasta que se consideren estables. Si el conteo plaquetario es menor de 20,000 se sugiere inmunoglobulina intravenosa y ultrasonido transfontanelar. En estos casos puede considerarse la administración de esteroide.<sup>6,8</sup> **Cuadro 3**

**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO**

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad adquirida de carácter autoinmunitario, asociado con eventos vasculares trombóticos, abortos y manifestaciones clínicas con afectación sistémica, puede ser primario o asociarse con otra enfermedad reumatológica (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Su pico de prevalencia es mayor en mujeres en edad reproductiva, con mayor incidencia con respecto al sexo masculino (relación 5:1).<sup>10</sup> En pacientes sanos se ha reportado en 1.0 al 5.6% y hasta un 40% de éstos se asocian con lupus eritematoso sistémico, pero menos del 40% con eventos trombóticos.

Los datos clínicos representativos de esta afección son cuadros de trombosis y pérdidas

**Cuadro 3.** Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria en el embarazo

Primera línea	Gammaglobulina intravenosa y esteroides prenatales
Segunda línea	Combinación terapéutica de esteroides y gammaglobulina, esplenectomía
Otras opciones con contraindicación relativa	Anti-D inmunoglobulina Azatioprina

gestacionales. En el **Cuadro 4** se describen las características de las distintas presentaciones clínicas de acuerdo con los últimos consensos internacionales y sus respectivas actualizaciones de 2006.<sup>10</sup>

### Etiología y fisiopatogenia

No existe hipótesis clara que demuestre la causa del síndrome antifosfolipídico hasta ahora; sin embargo, las siguientes son las mayormente aceptadas.

- Transferencia pasiva de los anticuerpos maternos al feto y recién nacidos.
- Asociación con HLA-DR4, DR7 DRw53 y C4.

Las moléculas de fosfolípidos se encuentran en toda superficie celular y se ven afectadas cuando hay exposición a distintos procesos infecciosos (VIH, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, tuberculosis, *Mycoplasma*, espiroquetas [infección por malaria]).<sup>10</sup>

Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden categorizarse como anticuerpos que prolongan los ensayos de coagulación (anticoagulante lúpico), mismos que reducen el potencial procoagulante y prolongan los tiempos de coagulación, además, son distintivos por tener como blanco moléculas que tienen cardiolipina en su estructura.<sup>10</sup>

Ambos anticuerpos muestran una afinidad específica por B2-glucoproteína I, proteína que forma parte de la capa de bifosfolípidos y que está asociada con riesgo alto de trombosis y embolismo.

Los anticuerpos antifosfolipídicos inducen la expresión del factor tisular, activación plaquetaria y de células endoteliales por medio de glucoproteínas y síntesis de tromboxanos, además de activación del complemento, este último asociado con pérdidas fetales, rasgo típico del síndrome. Por otro lado, los anticuerpos tienen también interacción con la anexina, un anticoagulante natural que se encuentra en el sincitiotrofoblasto.<sup>6,10</sup>

#### Cuadro 4. Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico puede ser diagnosticado con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio (con diferencia de más de 12 semanas o más de 5 años entre anticuerpos antifosfolipídicos positivos y una manifestación clínica)

##### Criterios clínicos:

- Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis, arterial, venosa o microvascular, ocurriendo en cualquier tejido u órgano.
- Morbilidad materna:
  - Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal después de 10 semanas.
  - Uno o más nacimientos de neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, preeclampsia severa o datos de insuficiencia placentaria.
  - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables, antes de 10 semanas de gestación, con exclusión de alteraciones maternas, hormonales, anatómicas, además de causas maternas y paternas cromosómicas.

##### Estudios de laboratorio:

- Anticoagulante lúpico presente en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia detectadas de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Anticuerpos anticardiolipinas o IgG, IgM o ambas en suero o plasma, presente a titulación de > 40 GPL o MPL o más de la percentila > 99 h en más de dos ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia detectados por ELISA.
- Anti B2-glucoproteína I anticuerpo o IgG, IgM o ambas en suero de plasma (titulaciones por percentila > 99) con al menos 12 semanas de diferencia detectadas por ELISA.

Obtenido de Antiphospholipid Syndrome Nature Review.

## Cuadro clínico

### *Trombosis venosa*

Hasta el 2% de los pacientes con tromboembolismo venoso inician con esta manifestación clínica. La TVP ocurre en un 30 al 50% de pacientes con APS durante un seguimiento menor de 6 años.<sup>11</sup>

### *Trombosis arterial*

El sitio más común es el sistema nervioso central, implicado hasta en un 50% y el infarto de miocardio en el 20%, otros lechos vasculares implicados incluyen el pulmón, la retina, el intestino, el bazo y las extremidades.<sup>10,11,12</sup>

### *Complicaciones obstétricas y muerte fetal*

Entre las afecciones obstétricas, lo más frecuente es el aborto recurrente en el primer trimestre, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia e insuficiencia placentaria.<sup>10,11,12</sup>

### **Cuadros 5 y 6 y Figura 2**

## SÍNDROMES TROMBÓTICOS MICROANGIOPÁTICOS ASOCIADOS CON EL EMBARAZO

En el contexto de una mujer gestante con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia deben considerarse tres síndromes: preeclampsia

### **Cuadro 5.** Cuadro clínico del síndrome antifosfolípídico

Trombocitopenia con anticuerpos plaquetarios  
Coombs positivo  
Defectos valvulares cardiacos  
Livedo reticularis  
Infarto cerebral, migraña  
Daño renal, glomerulonefritis, nefritis lúpica, hipertensión arterial, esclerosis renal intersticial difusa  
Trombosis arterial o venosa (sitios inusuales)

sia con datos de severidad o síndrome HELLP, púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía mediada por complemento (síndrome hemolítico urémico atípico).<sup>9</sup> Estas afecciones ponen en riesgo la vida de la paciente, por tanto, requieren un reconocimiento temprano y manejo específico.<sup>9</sup>

## PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Es una afección rara, aguda y con alta mortalidad, su manifestación clínica se distingue por trombocitopenia, anemia hemolítica y trombosis microvascular, es causada por deficiencia de ADAMTS 13 y se caracteriza por actividad de ADAMTS 13 disminuida (< 10%) y presencia de anticuerpos IgG. La edad de aparición más frecuente es entre la tercera y cuarta décadas de la vida (edad reproductiva).<sup>11</sup>

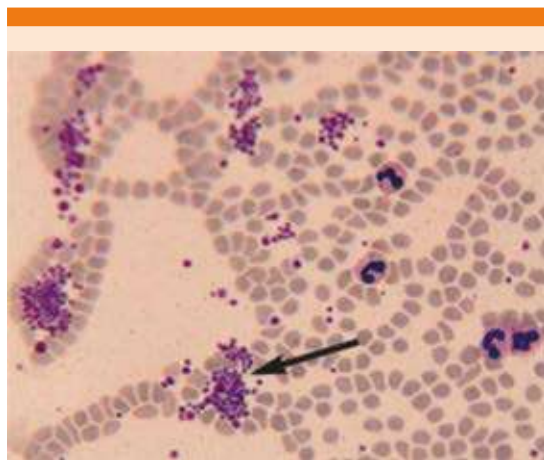
El embarazo es un factor predisponente de TTP aguda. La manifestación de esta enfermedad es mayor después de las 30 semanas de gestación; sin embargo, es la única TMA que ocurre en el primer trimestre del embarazo. Durante el abordaje de la TTP en el embarazo es necesario distinguir entre una TTP adquirida y una congénita para guiar la terapia inmunosupresora y, en caso de ser congénita, asegurar una terapia de plasma para los embarazos subsecuentes y evitar pérdidas fetales y recaída de la enfermedad no tratada.<sup>11</sup>

Se ha asociado con proteinuria, afección renal, cefalea, migraña, AIT, SIRA, depresión, embolismo pulmonar, colapso agudo, evento cerebral isquémico, dolor abdominal, afección renal. Se han hecho estudios de asociación de los síntomas con una TTP congénita y adquirida, entre ellas las más significativas son: AIT, migraña, cefalea y afección renal, más frecuentes en la congénita.<sup>11</sup>

**Cuadro 6.** Tratamiento contra el síndrome antifosfolípido

Manifestaciones clínicas-serológicas	Tratamiento sugerido
Portadores de títulos significativos de aPL	Monitoreo en unidades de maternidad. Identificar factores de riesgo cardiovascular Considerar heparina de bajo peso molecular en pacientes con riesgo cardiovascular o inmovilidad
Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y aPL positivos sin trombosis	Hidroxicloroquina + aspirina a dosis bajas Asesoramiento individual depende de los anticuerpos Apl
Aborto con anticuerpos positivos	Heparina de bajo peso molecular, dosis profiláctica durante el embarazo Dosis baja de aspirina
Pérdidas fetales tardías/preeclampsia a pesar de dosis profilácticas	Heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas Dosis bajas de aspirina
Posparto. Todas las pacientes con aPL positivos	Durante 6-12 semanas posparto Continuar el mismo tratamiento que en el embarazo Si no se ha iniciado, iniciar en pacientes con alto riesgo trombótico
Metas de INR	INR: 2.0-3.0 mayoría de pacientes INR: 3.0-4.0 paciente con trombosis arterial
Fármaco de elección	Heparina de bajo peso molecular Aspirina a dosis bajas (75-100 mg)

Adaptado de: Obstetric antiphospholipid syndrome.



**Figura 2.** Frotis de agregación plaquetaria. Adaptada de la referencia 2.

La pérdida del embarazo ocurre con mayor frecuencia en el segundo trimestre y el tratamiento durante el mismo mejora de forma importante el pronóstico. La restricción de crecimiento intrauterino debido a la inadecuada función placentaria es la causa de muerte más frecuente.<sup>11</sup>

Los estudios demuestran que los pacientes con TTP no relacionada con el embarazo y medición del ADAMTS 13 normal en el embarazo subsecuente son buenos indicadores predictivos de recaídas. Además, la aparición del padecimiento de manera temprana (antes de 20 semanas de gestación) o tardía (más de 30 semanas de gestación) es de buen pronóstico en comparación con 20 a 29 semanas de gestación.

Debe vigilarse estrechamente la actividad de ADAMTS 13 porque la disminución del 10% se asocia con eventos de trombosis microvascular y la determinación de anticuerpos orientará entre una TTP adquirida (presentes) o congénita (ausente) y, por consiguiente, establecer la pauta terapéutica específica.

Las recomendaciones en TTP congénita incluyen la administración de plasma (10 mL de 8 a 10 semanas de gestación cada dos semanas en combinación con LDA, se recomienda que el trabajo de parto sea entre las semanas 36 y 38.<sup>11</sup>

Si las plaquetas disminuyen por debajo de 150,000, se sugiere incrementar la terapia en cualquier estado, según se requiera.

Otra recomendación sugiere terapia con aspirina 75 mg al día y heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (dalteparina 5000 UI vía subcutánea) una vez que el conteo plaquetario llegue por arriba de 50,000.<sup>9</sup>

Antes del parto se recomienda la plasmaféresis para asegurar concentraciones adecuadas de ADAMTS13, si no se realiza intercambio de plasma profiláctico.<sup>9</sup>

La pérdida de bienestar fetal y RCIU son indicaciones para la interrupción del embarazo, si no se da terapia de plasma profiláctica en TTP congénita, el riesgo de recaída en los embarazos subsecuentes se incrementa hasta en un 100%.<sup>9</sup>

## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El síndrome hemolítico urémico atípico es una variante de microangiopatía trombótica, caracterizada por activación excesiva del complemento.<sup>13</sup>

Sus características principales son la anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia y lesión renal aguda.<sup>13</sup>

Se ha asociado con mutaciones de genes que codifican el complemento (factor H, factor I, cofactor de proteínas de membrana y trombo-modulina).

Se clasifica como típico (asociado con toxina Shiga) y atípico (relacionado con mutaciones genéticas asociadas con el sistema de complemento).<sup>14</sup>

El embarazo es un detonante particularmente en el periodo posnatal, ya que el complemento aumenta durante este periodo para evitar el daño causado por la expresión de proteínas reguladoras del mismo. La ausencia de éstas en el periodo posnatal provoca que se manifieste tal enfermedad. Ocurre en un caso de cada 250,000 embarazos. El 79% sobreviene durante el periodo posnatal.<sup>15,16</sup>

El diagnóstico se sospecha en pacientes con anemia hemolítica no autoinmunitaria, lesión renal aguda y existencia de células fragmentadas; debe realizarse determinación de ADAMTS13, heces fecales y PCR para *E. coli* 0157.<sup>14</sup>

Para identificar las mutaciones en el complemento se requieren pruebas ADN específicas en búsqueda de C3, FB, FH F1 y CD46.

El tratamiento consiste en infusión de plasma fresco congelado o plasmaféresis. La administración de plasmas frescos congelados suministra proteínas reguladoras normales de la cascada del complemento alternativo, y la plasmaféresis intenta eliminar las proteínas disfuncionales o anticuerpos contra las fracciones del complemento.<sup>13</sup>

En el embarazo el tratamiento inicial es la plasmaféresis. Antes de ésta, debe realizarse un panel viral y vacunación de pacientes susceptibles. Se sugieren sesiones diarias de plasmaféresis usando dos volúmenes plasmáticos en adultos con reducción diaria cuando las plaquetas se acerquen a 150,000 al menos tres días. Si no hay mejoría se sugiere inicio de eculizumab.<sup>13</sup>

Si no es posible iniciar con plasmaféresis en las primeras 24 horas deberá administrarse infusión de plasma fresco congelado 10-20 mL/kg consi-

derando en todo momento datos de sobrecarga o arresto cardiaco.<sup>15</sup>

## SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP es una complicación del embarazo caracterizada por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas que ocurre en el 0.5 al 0.9% de los casos de preeclampsia y en el 10 al 20% de los casos de preeclampsia severa. El 70% de los casos ocurre antes del parto y el resto hasta 48 horas posparto.<sup>1,2,7,8</sup>

El acrónimo fue sugerido por Wenstein en 1982 y describe la existencia de hemólisis, plaquetas bajas y elevación de enzimas hepáticas. La incidencia es de hasta 20% en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad.<sup>1,2,7,8</sup>

La fisiopatología se relaciona con daño endotelial y vasoespasmos subsecuentes, con activación plaquetaria, disminución de la liberación del factor relajante derivado del endotelio. Otros factores asociados incluyen la activación con liberación de anafilotoxinas y óxido nítrico.<sup>1,2,7,8</sup>

### Hallazgos clínicos y de laboratorio

En el frotis sanguíneo pueden encontrarse esquistocitos (células en casco) que reflejan el daño a los eritrocitos, existe aumento de DHL y disminución de las concentraciones séricas de haptoglobinas (25 mg/dL), tales cambios se consideran marcadores tempranos del síndrome HELLP.<sup>1,2,7,8</sup>

La trombocitopenia es la alteración en la hemostasia más temprana y frecuente. La disminución de las plaquetas menor a 50,000 y de los productos de la degradación de fibrina pueden orientar hacia una coagulopatía diseminada.<sup>1,2,7,8</sup>

El incremento de la AST y DHL es marcador fiable de mortalidad materna.

Entre los síntomas más comunes están el dolor en el epigastrio, el hipocondrio derecho, náusea o vómito, estos últimos son factores de riesgo importantes de morbilidad materna. La hipertensión y proteinuria se asocian en el 85% de los casos; sin embargo, pueden estar ausentes en el síndrome HELLP.

Para establecer el diagnóstico completo del síndrome HELLP es necesario cumplir las siguientes características: DHL > 600, plaquetas < 100,000, AST > 70 UI.<sup>1,2,7,8</sup>

En pacientes con síndrome HELLP y embarazo mayor de 34 semanas de gestación debe optarse por la interrupción del mismo de manera inmediata; si la paciente se encuentra antes de la 34 semana de gestación debe llevarse a cabo el término del embarazo si las condiciones no se controlan rápido. Debe iniciarse tratamiento de la hipertensión si éste está indicado. El tratamiento y recomendaciones se resumen en el **Cuadro 7 y Figura 3.**<sup>1,2,7,8</sup>

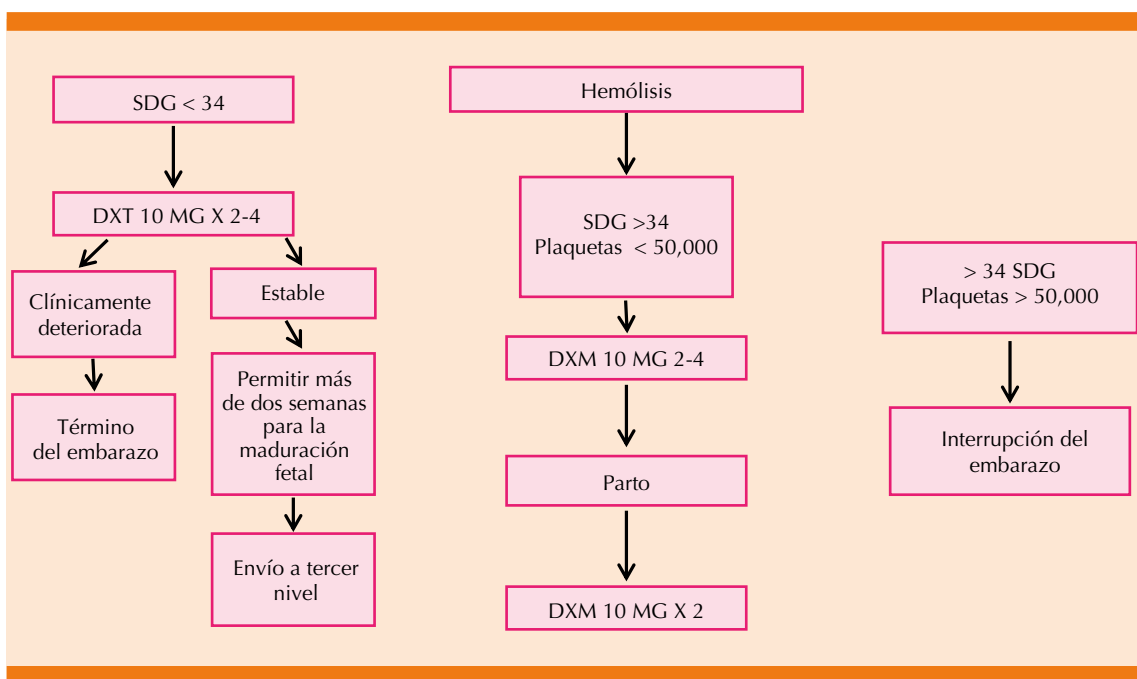
## CONCLUSIONES

El embarazo es un detonante de múltiples enfermedades por los cambios fisiopatológicos que ocurren durante el mismo, por tanto, es de suma importancia tener en cuenta una amplia gama de diagnósticos diferenciales, manifestaciones clínicas durante el mismo y tratamiento acorde con las guías establecidas. El objetivo de esta revisión es dar un panorama amplio al médico internista, así como al equipo multidisciplinario para el manejo de la paciente embarazada.

**Cuadro 7.** Conducta terapéutica a seguir en el síndrome HELLP

Tratamiento	Indicaciones
Término del embarazo	Menos de 34 semanas de gestación: se sugiere si las condiciones no se controlan rápido Más de 34 semanas de gestación: término del embarazo de manera pronta
Transfusión de plaquetas	< 20,000: está indicado > 20,000 y se planea a cesárea, llevar a 50,000 como mínimo
Anestesia epidural	70,000 plaquetas: está indicado
Embarazo menor de 34 semanas de gestación	Esteroides antenatales

Tomado de: Guía de Práctica Clínica de Emergencias Obstétricas.



**Figura 3.** Manejo sugerido en el síndrome HELLP.

Tomada de: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013.

**REFERENCIAS**

1. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, et al. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. Platelets 2010; 21 (8): 587-95. doi. 10.3109/09537104.2010.509828.
2. Bergmann F, Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795-802. doi. 10.3238/arztebl.2015.0795.
3. Bockenstedt PL. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 293-310. doi. 10.1016/j.hoc.2011.01.004.
4. Thrombocytopenia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 207. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019; 133: e181-93. doi. 10.1097/AOG.0000000000003100.
5. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23 (6): 1299-1316. doi. 10.1016/j.hoc.2009.08.005.

6. Strong J. Bleeding disorders in pregnancy. Elsevier Science. *Curr Obstet Gynaecol* 2003; 13: 1-6.
7. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 17103. doi. 10.1038/nrdp.2017.103.
8. IMSS-436-11 Detección y Tratamiento Oportuno de las Emergencias Obstétricas.
9. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 644-648. doi. 10.1182/asheducation-2015.1.644.
10. Myers B, Pavord S. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2011; 13: 15-21. <https://doi.org/10.1576/toag.13.1.15.27636>.
11. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124: 211-219. doi. 10.1182/blood-2014-02-553131.
12. Myer B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158 (1): 3-15. doi. 10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x.
13. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med* 2018; 5: e000197. doi. 10.1136/lupus-2016-000197.
14. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *CJASN* 2017; 12 (8): 1237-1247. doi. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
15. Yenerel MN. Atypical uraemic haemolytic syndrome in pregnancy: Differential diagnosis from TTP/HUS and management. *Turk J Haematol* 2014; 31 (3): 216-225. doi. 10.4274/tjh.2013.0374
16. Kadir RA, McLintock C. Thrombocytopenia and disorders function in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37 (6): 640-52. doi. 10.1055/s-0031-1291374.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.