

Trombocitopenia en el embarazo: una visión general sobre causas, implicaciones y manejo de la paciente

Thrombocytopenia in pregnancy: an overview on causes, implications and patient management

López-Ceballos Anna Guadalupe¹, Geovanna Nallely Quiñonez-Bastidas², Misael Guerrero-Valdez³, Cristina Gómez-Villaseñor³, Fred Valentín Morgan-Ruiz³, Marisol Montoya-Moreno³, José Natividad Moreno-Zazueta³, Anahí González-Mercado^{1*}

1. Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara
2. Departamento Clínico de Ginecología y Obstetricia. Centro de Investigación y Docencia en ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80030, Sinaloa, México.
3. Centro de Investigación y Docencia en ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80030, Sinaloa, México

***Autor de correspondencia:** Anahí González-Mercado

Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera".

Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

Correo: anahi.gonzalez@academicos.udg.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n1.012>

Recibido 3 de marzo 2023, aceptado 20 de abril 2023

RESUMEN

Se define como trombocitopenia al descenso del recuento plaquetario en sangre, hallándose debajo de 150,000 por μL , originándose principalmente por causas inmunológicas o infecciosas. Sin embargo, también puede asociarse con el embarazo. Existen diferentes espectros de trombocitopenia, destacando la gestacional, que es responsable de hasta un 80% de los casos presentes en embarazadas, siendo detonantes en esta etapa también los trastornos hipertensivos del embarazo, síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo. Por otro lado, la trombocitopenia independiente al embarazo acapara hasta en un 20% de los casos, resaltando que, a pesar de no tener relación con el estado gestante, cualquiera de las patologías correspondientes a esta clasificación puede ser detonadas o exacerbadas durante el embarazo. Un diagnóstico diferencial y personalizado resulta indispensable para un adecuado tratamiento, así como para una oportuna elección de la vía de nacimiento y manejo tanto de la paciente como del neonato.

Palabras clave: Trombocitopenia, embarazo, causas, mecanismo molecular, tratamiento.

ABSTRACT

Thrombocytopenia is a decrease in the blood platelet count below 150,000 per μL . This can have an immunological or infectious origin predominantly. However, it can also be associated with pregnancy. There are different spectra of thrombocytopenia, distinguish the gestational, which is responsible for up to 80% of the cases present in pregnant women, being triggers at this stage also hypertensive disorders of pregnancy, HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. On the other hand, thrombocytopenia independent of pregnancy hoard for up to 20% of cases, highlighting that, despite not being related to pregnancy, any of the pathologies corresponding to this classification can be triggered or exacerbated during pregnancy. A differential and personalized diagnosis is essential for an adequate treatment, as well as for a timely choice of the route of birth and management of both the patient and the newborn.

Keywords: Thrombocytopenia, pregnancy, causes, molecular mechanism, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son fragmentos de células que actúan en el sistema de la coagulación. Por medio de la tromboxetina se controla la cantidad de plaquetas que circulan en el torrente sanguíneo mediante la estimulación de la médula ósea

para producir megacariocitos, esta, es producida a en el hígado y sus niveles circulantes dependen del grado de eliminación de las plaquetas, que por lo regular tienen una vida media de 7 a 10 días. ¹

Se define como trombocitopenia al descenso del recuento plaquetario en sangre, hallándose debajo de 150.000 por μL (valor de referencia: 150.000 a 450.000 por μL)¹. La clasificación de la trombocitopenia puede darse en función a los niveles encontrados, por ejemplo: leve (100.000 a 150.000/ μL), moderada (50.000 a 99.000/ μL) y severa (inferior a 50.000/ μL)². Los trastornos plaquetarios van a ocasionar un patrón hemorrágico característico que puede observarse macroscópicamente, a través de petequias en la piel, equimosis ante cualquier contusión leve o en sitios de punción venosa, sangrados de mucosa de aparición repentina, e incluso sangrados excesivos posterior a eventos quirúrgicos.³ Algunos de los procedimientos diagnósticos para este trastorno hematopoyético son el examen de frotis periférico y la aspiración de médula ósea indicada en un segundo término si el frotis de sangre periférica muestra anormalidades distintas a la trombocitopenia como por ejemplo eritrocitos nucleados o anormalidades en los leucocitos.⁴

MECANISMOS MOLECULARES DE LA PATOGENIA DE LA TROMBOCITOPENIA

De los distintos tipos de trombocitopenia que existen, mismos que serán descritos en apartados posteriores, se tomará inicialmente como ejemplo a la trombocitopenia inmune primaria (TIP) para abordar su patogenia, la cual es com-

pleja. Hasta la fecha se han descrito como posibles mecanismos fisiopatológicos a la destrucción plaquetaria mediada por células T, autoanticuerpos antiplaquetarios y una disfunción de los megacariocitos.⁵ La activación inmune puede ser secundaria o desencadenada por múltiples factores, entre estos patologías hereditarias o adquiridas, como antecedentes de infecciones bacterianas por *Helicobacter pylori*, o virales por ejemplo, por el virus hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, Herpes zoster, Dengue y en estos últimos años por SARS-CoV-2; también puede originarse por enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico, así como por neoplasias linfoproliferativas, u otras causas como algunas vacunas (sarampión, parotiditis y rubéola).^{5,7} En la TIP, la destrucción plaquetaria se produce por diversos mecanismos. En primera instancia, existe pérdida de la tolerancia inmune debido a una disminución de la función reguladora e inflamatoria de las células T, posteriormente las células T cooperadoras desencadenan una diferenciación de células B auto-reativas, lo que produce autoanticuerpos anti plaquetas y finalmente, dichos anticuerpos se unen a las glicoproteínas (GP) de la superficie plaquetaria, principalmente dirigidas a GPIIb/IIIa, (receptor para colágeno/ fibrinógeno) y GPIb/IX (receptor para factor de Von Willebrand), ocasionando una destrucción plaqueta-

ria por macrófagos o células T citotóxicas.^{5,6} Sumado a esto, la producción de plaquetas es insuficiente para reemplazar las plaquetas destruidas, ya que muchos autoanticuerpos también son dirigidos hacia antígenos en los megacariocitos, pues comparten antígenos de superficie de las plaquetas. Se han descrito y propuesto otros mecanismos que pueden estar involucrados en la producción de anticuerpos en la TIP, incluida la reactividad cruzada antigénica, así como otras causas de producción medular disminuida que incluyen la disfunción y morfología alterada de los megacariocitos, o respuesta en el microambiente medular anormal mediado por células T; además se han documentado niveles insuficientes de Trombopoietina.⁵ Sin embargo, las condiciones que más comúnmente se encuentran involucradas en la etiología de la trombocitopenia se deben a agentes infecciosos y sus mecanismos etiopatogénicos son muy variados. Respecto a infecciones crónicas, la infección por *Helicobacter pylori* suele determinarse y verse favorecida por características propias de la bacteria en las que se incluyen la presencia de ureasa, flagelo y adhesinas, además, de por algunos factores de virulencia, como CagA y VacA, que específicamente permiten la colonización primaria e infección debido a su potencial de modular la respuesta inmunitaria del huésped. La respuesta inmunitaria frente a esta infección suele ser limitada y polarizada hacia una respuesta de cé-

lulas Th. Se ha propuesto que esta clase de respuesta inmunológica puede ser inducida por la proteína activadora de neutrófilos (HP-NAP) y la pared celular lipopolisacárida. La HP-NAP es una proteína que como principales actividades tiene el atraer y activar neutrófilos, promoviendo su adhesión endotelial y la producción tanto de radicales de oxígeno como de quimiocinas. Adicionalmente, esta proteína tiene la capacidad de cambiar respuestas antígeno-específicas de células T, lo que a su vez puede provocar un reconocimiento como agente extraño a las plaquetas y desencadena en la destrucción de estas. Se plantea la idea de que la infección por *Helicobacter pylori* puede ocasionar TIP mediante un fenómeno de mimetismo molecular, ya que se ha logrado identificar que los anticuerpos anti-GPIIb/IIIa producidos por células B suelen hallarse elevados en pacientes con TIP e infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo, lo que permite aseverar que el antígeno CagA comparte epítomos antigénicos similares a GPIIb/IIIa.⁸

Otra infección que puede mencionarse es la producida por el virus de la Hepatitis C (VHC) que además de las complicaciones hepáticas, también se asocia con manifestaciones extrahepáticas que incluyen trombocitopenia. El grado y la prevalencia de la trombocitopenia aumentan con la gravedad enfermedad y se correlaciona con el daño hepatocelular y la fibrosis hepática.⁹ La fisiopatología de la trombocitopenia asociada a la infección por VHC implica una

variedad de mecanismos, en los que se incluyen aumento de la destrucción de plaquetas por el sistema inmune, involucrando la producción de anticuerpos antiplaquetarios o complejos inmunes asociados a plaquetas, el virus también causa supresión directa de la médula ósea, y la fibrosis y cirrosis hepática inducida por la infección crónica de VHC a su vez conducen a hipertensión portal con hiperesplenismo y secuestro de plaquetas, adicionalmente, el daño del tejido hepático por la reacción inmunitaria a las células hepáticas infectadas por el VHC implica una disminución de la producción de trombopoyetina y disfunción endotelial.^{9,10} De igual forma, se ha identificado un mimetismo molecular entre un péptido del VHC y aminoácidos en la integrina GPIIIa de superficie plaquetaria. Además, la alta afinidad del VHC a la membrana plaquetaria con la posterior unión de anticuerpos anti-VHC también podría promover la formación de complejos circulantes anticuerpos anti-VHC-antígeno-plaquetas.¹⁰ A esto se añade que los medicamentos que se utilizan como terapia anti-VHC como el interferón y la ribavirina, también pueden contribuir a un bajo recuento de plaquetas.⁹

Así mismo, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también puede producir trombocitopenia por múltiples vías, en las fases iniciales de la infección la disminución de plaquetas puede deberse a una destrucción inmune la

cual está mediada por mimetismo molecular e involucra anticuerpos anti-VIH los cuáles reaccionan de manera cruzada con glicoproteínas de la membrana plaquetaria, además de existir secuestro de plaquetas a nivel esplénico, mientras que en fases avanzadas la trombocitopenia es secundaria y es atribuible a una disminución de la producción de plaquetas debido a infección directa de los megacariocitos por el VIH y una hematopoyesis ineficaz, suele ser más severa y se relaciona frecuentemente a otras citopenias.¹¹ Existen otros mecanismos que contribuyen al desarrollo de trombocitopenia durante la infección de VIH, como las coinfecciones, efecto de los medicamentos que se utilizan para tratamiento del VIH, infecciones oportunistas y neoplasias.^{10,11}

Por otro lado, la infección por citomegalovirus (CMV) es sumamente común y con reportes en todo el mundo. En adultos inmunocompetentes, esta infección suele ser asintomática. Su mecanismo de acción no es claro en el desarrollo de trombocitopenia pero se ha descrito que la infección directa de megacariocitos causa disminución en la producción plaquetaria o una producción disfuncional de éstas; otros mecanismos son inducción de la fagocitosis de las plaquetas; también que leucocitos o células estromales que al infectarse por el virus producen citocinas como *IFN-γ* o *FNT-α* que inhiben la hematopoyesis; la inhibición de la hematopoyesis de células progenitoras, entre otras. En los indi-

viduos inmunocompetentes que sufren de infección por CMV y trombocitopenia se han descrito signos citológicos como cambios megaloblásticos, multinuclearidad del sistema eritroide, micromegacariocitos y anomalía de *pseudo Pelger-Huët*. Estos cambios en las 3 líneas celulares pueden sugerir falso diagnóstico de síndrome mielodisplásico, por esta razón la infección por CMV es importante considerarla como diagnóstico diferencial en pacientes con mielodisplasia y trombocitopenia.¹³

De igual forma, el virus de Epstein-Barr (VEB) es de distribución universal y el grupo de edad más afectado está entre los 10 y 20 años. Teniendo como vía de contagio más común la saliva, y en menor proporción la transmisión sexual y hemoderivados.¹² La mononucleosis infecciosa (MI) es la enfermedad que se asocia más frecuentemente a la infección por VEB.^{12,13} El mecanismo de acción que se describe para causar trombocitopenia por infección por VEB es similar al de otras etiologías virales. En fases iniciales, el virus puede invadir la médula ósea, afectar los megacariocitos e interferir en la producción de plaquetas.¹⁴ Se ha demostrado la presencia del VEB en tejido esplénico de pacientes con TIP y se relaciona con la reducción del recuento plaquetario en estos pacientes. La viremia puede inducir una vasculitis y dar lugar a una trombocitopenia microangiopática. Así mismo, se asocia a un mecanismo inmunitario,

con creación de autoanticuerpos contra las glucoproteínas plaquetarias GPIIb/IIIa o GPIb/IX.¹³ En casos donde se presenta trombocitopenia grave asociada a MI se sospecha serológicamente de coinfección, y se plantea si una mayor estimulación del sistema al inmunitario por varios virus simultáneamente puede tener implicación en la gravedad de la trombocitopenia.¹⁴

Adicionalmente, el dengue, transmitido a través de la picadura de un mosquito (*Aedes aegypti*), es otro padecimiento infeccioso endémico que puede causar trombocitopenia.^{15,16} La evidencia reciente describe que las infecciones graves por el virus del dengue aumentan la permeabilidad vascular, lo que conlleva a una disminución del volumen de líquido intravascular y la consiguiente hemoconcentración e hipotensión en pacientes infectados.^{15,16,17} La trombocitopenia es una de las principales características de esta infección, se presenta entre el día 3 y 8 del inicio de la enfermedad¹⁵ y está íntimamente relacionada con la gravedad de esta. El mecanismo de desarrollo de trombocitopenia en el dengue no es claro pero se ha descrito que se ha aislado el virus de leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, células dendríticas, progenitores de megacariocitos y plaquetas circulantes, lo que puede sugerir que la trombocitopenia es inducida a través de interacciones directas con megacariocitos y plaquetas.¹⁷ De igual

forma, se ha planteado que el virus afecta directamente a los progenitores hematopoyéticos, suprime la megacariopoyesis y la trombopoyesis. Además, se propone un mecanismo autoinmune donde anticuerpos anti-dengue generados por el huésped reaccionan de forma cruzada con las plaquetas y facilitan su eliminación. Por otra parte, el suero de pacientes con dengue o la proteína NS1 inducen la lisis de las plaquetas mediada por el complemento, lo que puede contribuir a la pérdida de plaquetas circulantes durante la enfermedad por dengue. Las células endoteliales infectadas con el virus del dengue muestran una alta expresión de E-selectina y apoyan la adherencia de las plaquetas¹⁷ contribuyendo de manera importante a la presencia de trombocitopenia.

Según estimaciones, la incidencia de TIP de reciente diagnóstico va de 2- 4 casos al año en adultos^{7,18} y de 1.9-6.4 casos en niños⁷ por cada 100,000 habitantes; con una prevalencia de TIP crónica de 9,5 a 23 casos por cada 100 000 en adultos.^{7, 18} En la población pediátrica existe predominio de la enfermedad en el sexo masculino, mientras que de la adolescencia hasta los 70 años hay mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino.¹⁹ Hay pocos datos epidemiológicos en México acerca de la trombocitopenia inmune primaria, la prevalencia que se estima está alrededor de 9.5 por 100,000 en los periodos comprendidos de 2002 a 2005.⁷

La mortalidad asociada a la TIP es de 1 a 3% de pacientes al año en pacientes que se encuentren severamente afectados y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento.¹⁹

Sin embargo, a la fecha de redacción de la presente revisión, no fue posible localizar información referente a la prevalencia y/o incidencia de la trombocitopenia o alguno de sus subtipos en la población gestante mexicana.

CONDICIONES RELACIONADAS DIRECTAMENTE CON EL EMBARAZO

Dentro de las condiciones trombocitopénicas que se relacionan directamente con el embarazo se destacan: Trombocitopenia Gestacional, Trastornos Hipertensivos del embarazo (Preeclampsia/Eclampsia), Síndrome de HELLP e Hígado Graso agudo del embarazo.

Trombocitopenia Gestacional

La trombocitopenia directamente ligada al embarazo, también conocida como trombocitopenia gestacional, es la responsable del 70-80% de los casos diagnosticados en embarazada y no suele asociarse con eventos adversos sobre la madre y/o el feto. Este padecimiento predomina en el segundo y tercer trimestre del embarazo y su patogenia aún está poco dilucidada.

Se ha especulado que 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, al momento, no existe ninguna prueba diagnóstica ya que se trata de un diagnóstico de exclusión.

20

Para un adecuado diagnóstico de exclusión debe realizarse un minucioso interrogatorio insistiendo en la historia familiar de manifestaciones hemorrágicas e historia personal de enfermedades autoinmunes. La exploración física usualmente no suele mostrar resultados relevantes, se debe revisar la tensión arterial para descartar trastornos hipertensivos del embarazo, así como descartar adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia.²¹ Respecto al manejo terapéutico, no hay indicación de instaurar algún tratamiento para embarazadas con trombocitopenia gestacional, pero debe realizarse un estrecho seguimiento obstétrico para la madre y el feto. Se recomienda el parto vaginal sin otras condiciones obstétricas que no lo contraindiquen. Además, se ha indicado que: "La anestesia epidural es segura con un recuento plaquetario entre 70-100 mil, aunque la evaluación del anesthesiólogo es determinante". Después del parto debe realizar un seguimiento estrecho con recuento plaquetario para confirmar si hubo resolución espontánea a la terminación del embarazo.²¹

Trastornos Hipertensivos del Embarazo

Corresponden a un espectro de enfermedades exclusivas del embarazo y son una de las causas más comunes de morbimortalidad materna y fetal, con un índice de mortalidad de 40,000 muertes maternas en todo el mundo anualmente.²²

Los trastornos hipertensivos del embarazo se clasifican en: Hipertensión Gestacional, Preeclampsia sin datos de severidad, Preeclampsia con datos de severidad e Hipertensión Crónica con Preeclampsia Sobreagregada.

Dentro de estos, la preeclampsia es un desorden del embarazo asociado con hipertensión de nueva aparición, la cual ocurre mayormente después de la semana 20 de gestación y frecuentemente cercana al término del embarazo, así mismo acompañado de proteinuria significativa (Mayor a 300 mg en 24 horas) y otros síntomas²³. Además de hipertensión y proteinuria (criterios clásicos para diagnosticar preeclampsia) existen otros criterios son igualmente importantes. En este contexto las mujeres que sufren hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria se diagnostican con preeclampsia en caso de las siguientes características: Trombocitopenia; Elevación de las enzimas hepáticas (elevadas al doble de su valor normal; Dolor persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio; Insuficiencia renal (creatinina mayor

a 1.1 mg/dL o el doble de la concentración previa en ausencia de otra patología renal); Edema pulmonar.^{22, 23}

Por otro lado, los desórdenes hematológicos asociados más frecuentes son trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. La trombocitopenia es debida al incremento de la activación plaquetaria, agregación y consumo. El embarazo por sí mismo es un estado procoagulante por el incremento del fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Se ha planteado la hipótesis de que los sincitiotroblastos desprenden vasos extracelulares que aumentan la activación plaquetaria, lo que lleva a la liberación de factores solubles y vesículas extracelulares, que podrían contribuir a la isquemia microvascular sistémica y placentaria. También puede estar involucrado un desequilibrio en los factores angiogénicos, específicamente sFlt-1 y sEng. Otra teoría es que la activación súbita de la cascada del endotelio vascular conduce a la liberación de multímeros del factor de von Willebrand que se unen a las plaquetas, lo que provoca una agregación plaquetaria excesiva y la posterior formación de trombos en la microcirculación, lo que provoca trombocitopenia de consumo, anemia hemolítica y disfunción hepática. Este fenómeno suele resolverse entre 6 y 7 días después del parto. Los niveles reducidos de óxido nítrico también contribuyen a la calidad disfunción plaquetaria.²⁴

Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP por sus siglas en inglés (Hemólisis, Elevación de las enzimas hepáticas, Plaquetopenia), se presenta del 2 al 12% de las mujeres con preeclampsia-eclampsia, en la literatura nacional se menciona una incidencia que varía de 3.8 a 10% en mujeres que presentan cuadro de preeclampsia.²⁵ El desequilibrio del metabolismo de la prostaciclina con predominio del tromboxano A2 sobre la prostaciclina provoca un vasoespasmo total, causando daño endotelial, agregación plaquetaria y depósito de fibrina, siendo la base fisiopatológica del síndrome de HELLP. La activación plaquetaria libera serotonina, estableciéndose entonces un círculo vicioso, provocando obstrucción vascular a todos los niveles, en especial en el hígado, reflejado por incremento de las enzimas, aglutinación plaquetaria, con la siguiente trombocitopenia y posteriormente los hematíes, produciendo hemólisis.²⁵

Hígado Graso Agudo del Embarazo

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) descrito por primera vez en 1934 por Stander y Cadden, es una enfermedad poco frecuente, pero con alta mortalidad materna (18 %) y fetal (55 %), debido a su rápida progresión. Se produce en 1 de cada 7000-16 000 embarazos, comúnmente durante el tercer trimestre, aunque puede presentarse después del parto. Este padecimiento, propio del embarazo, se ca-

racteriza por la infiltración y acumulación microvascular de ácidos grasos en los hepatocitos, sin la presencia de inflamación ni necrosis.²⁶ Existen múltiples factores de riesgo asociados a esta enfermedad, siendo de los más prominentes las gestaciones múltiples, fetos masculinos y trastornos de los ácidos grasos en la etapa fetal. Aunque el mayor número de casos es en el tercer trimestre, se han reportado casos en el segundo.²⁷

Mientras que en lo que respecta a las manifestaciones clínicas, las náuseas y vómitos en el inicio del tercer trimestre, frecuentemente se asocia a HGAE y amerita evaluaciones adicionales para confirmar el diagnóstico²⁷. Para diferenciar el HGAE de un síndrome de HELPP pueden tomarse en consideración múltiples pruebas, por ejemplo, en los casos de HGAE las pacientes tienen mayor probabilidad de presentar náuseas, vómitos o ictericia, mientras que la hipertensión se presenta en ambas enfermedades. Además, el HGAE se asocia de manera significativamente mayor a disfunción hepática y renal, así como trastornos de la coagulación, demostrada a través de niveles más bajos de fibrinógeno, colesterol total más bajo, bilirrubina total más alta y disfunción renal más significativa.^{26, 27}

CONDICIONES MÉDICAS PREEXISTENTES EN EL EMBARAZO

Actualmente existen múltiples diagnósticos diferenciales para la trombocitopenia en la paciente embarazada, lo cual es de suma importancia para brindar un diagnóstico y tratamiento oportunos. Se consideran diferentes espectros de trombocitopenia, principalmente la gestacional la cual se encuentra como responsable hasta en un 80% de los casos presentes en embarazadas y trombocitopenia independiente al embarazo hasta en un 20% de los casos, aunque algunas de estas patologías pueden ser detonadas o exacerbadas durante la gestación^{20,28}. Algunas de estas patologías pueden presentarse de manera similar con signos y síntomas muy parecidos los cuales nos pueden llevar a un difícil diagnóstico.²⁸ Las causas más comunes de trombocitopenia independiente al embarazo son: Trombocitopenia inmunitaria primaria; Púrpura Trombocitopénica Trombótica; Síndrome Urémico Hemolítico; Enfermedad de Von Willebrand Tipo IIB e Infecciones asociadas²⁹.

Trombocitopenia inmunitaria primaria

La trombocitopenia inmune primaria es causada por autoanticuerpos que aceleran el aclaramiento plaquetario en hígado y bazo e inhiben su producción o generan que la cantidad generada resulta insuficiente. Ocurre en 1-2 / 1000 embarazos, se manifiesta principalmente en el primer y segundo trimestre.³⁰ El 20% de la TIP ocurre de manera concomitante con infecciones

persistentes o enfermedades inflamatorias (VIH, Hepatitis C, Infección por *Helicobacter Pylori*), enfermedades autoinmunitarias (Lupus Eritematoso Sistémico). El diagnóstico se basa en Biometría Hemática Completa con la comprobación de Trombocitopenia aislada con Frotis de sangre periférica normal, sin encontrar causa aparente. El tratamiento solo es necesario en caso de presentar conteo plaquetario menor a $10\,000/\text{mm}^3$ en cualquier trimestre del embarazo o menor a $30\,000/\text{mm}^3$ en el segundo o tercer trimestre. El tratamiento de primera línea son los esteroides a dosis de 1 mg/kg/día y metilprednisolona 1 gramo IV o dexametasona 40 mg/día por 4 días.³¹

Púrpura Trombocitopénica Trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica causada por deficiencia de metaloproteasa ADAM TS13, encargada de degradar los multímeros del Factor de Von Willebrand disminuyendo su actividad, causando trombos intravasculares y la consecuente obstrucción de la microcirculación.³¹ Es una enfermedad rara que ocurre en 1 de cada 200 000 embarazos, es más frecuente en la tercera o cuarta década de la vida y por lo regular después de la semana 30 de gestación, sin embargo, puede aparecer desde el primer trimestre del embarazo. Puede ser congénita o adquirida y es importante hacer el diagnóstico adecuado para iniciar el tratamiento. Las placentas de las pacientes pueden presentar isquemia o

infartos, además se asocia a afectación renal (Creatinina >3 mg/dl) con proteinuria, cefalea, migraña, embolismo pulmonar y fiebre. Como consecuencia se pueden presentar pérdidas fetales sobre todo en el segundo trimestre y restricción del crecimiento intrauterino.³² El diagnóstico se realiza con la medición de actividad de ADAMTS13 $<10\%$, si se sospecha de PTT congénita se debe confirmar mediante análisis genético, mientras que el tratamiento en PTT congénita consiste en administrar plasma cada 2 semanas y corticoides, la interrupción del embarazo se considerará entre la semana 36 y 38 de embarazo y se recomienda la plasmaféresis para asegurar que los niveles de ADAMTS13 sean los adecuados. Como medida profiláctica se considera el ácido acetilsalicílico 75 mg al día y heparina de bajo peso molecular cuando las plaquetas se encuentren sobre los $50\,000/\text{mm}^3$.^{33,34}

Síndrome Urémico Hemolítico

La etiología del síndrome urémico hemolítico es a nivel genético, provocada por mutaciones de genes que codifican el complemento (mutación en C3 o un anticuerpo contra el Factor H), causando una excesiva o incontrolada activación del complemento y provoca una anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia y lesión renal aguda.^{29, 32, 35} Se considera una enfermedad rara, ocurriendo en 1 de cada 25 000 embarazadas, en aproximadamente el 20% de los casos aparece en el embarazo, mientras

que alrededor del 70% en el postparto ya que, en el periodo postnatal, puede aumentar el complemento para evitar el daño causado por la expresión de proteínas reguladoras del mismo, la patología ocurre cuando hay ausencia de estas.²⁹ El diagnóstico debe de sospecharse en pacientes que presenten lesión renal aguda con creatinina $>2\text{mg/dl}$, asociado a anemia hemolítica microangiopática, en la mayoría de los casos hay antecedente familiar de esta patología, se estima que en el 60-70% de los pacientes es posible identificar la mutación genética. Es necesario realizar determinación de ADAMTS13 (estará >10), así como pruebas de ADN en búsqueda de mutaciones en C3, FB, FH F1 y CD46. Se puede clasificar como Síndrome Urémico Hemolítico Típico (asociado a la toxina Shiga) y Atípico (asociado a mutaciones genéticas en el sistema de complemento). El tratamiento en la paciente embarazada consiste en la transfusión de plasma fresco congelado o plasmaféresis, deben de contar con la vacunación contra Meningococo en paciente susceptibles, en caso de no presentar mejoría se sugiere administrar anticuerpo monoclonal anti C-5 (Eculizumab).³²

Enfermedad de Von Willebrand tipo 2B

La enfermedad de Von Willebrand es la causa más común de anomalías en la coagulación. El Tipo 2 se relaciona con un grupo de manifestaciones causadas por una síntesis inadecuada del Factor de Von Willebrand, tiene un patrón de

herencia Autosómica Dominante causado por una mutación en el factor de Von Willebrand presentando una mejor afinidad por su receptor de plaquetas (Glicoproteína 1B), se manifiesta con sangrado de moderado a severo en donde puede manifestarse con trombocitopenia en el embarazo debido a que la vida media útil de las plaquetas se encuentra acortada. El diagnóstico se sospecha principalmente por los antecedentes familiares con historial de sangrado como epistaxis o metrorragia y se debe de solicitar la actividad del factor de Von Willebrand (Cofactor de Ristocetina) y estudios genéticos para confirmar el diagnóstico. Los niveles del factor VIII deben medirse entre las semanas 32-36 de gestación, el manejo de anestesia epidural aún es controversial en estas pacientes, si es necesario administrarse, se deberá retirar de manera inmediata en el postparto, ya que los niveles del factor VIII pueden disminuir rápidamente, es posible que no sea necesario tratamiento en pacientes que tendrán parto vaginal si los niveles de FVIII/CoR son $>50\%$, en caso de ser cesárea, algunos expertos recomiendan que sea $>80-100\%$. En caso de requerir tratamiento se administraría concentrado de factor VIII (40-60 UI/kg) o FVW recombinante (50-80 UI/Kg).^{31, 32,}

³⁴

MANEJO DEL PARTO Y EL NEONATO

El manejo adecuado de la vía de nacimiento en la paciente embarazada con trombocitopenia aún es controversial y debe de individualizarse

cada caso en específico dependiendo de la patología relacionada. La vía de nacimiento es independiente de la causa de la trombocitopenia y deben de tomarse principalmente en cuenta la indicación obstétrica.³⁶ La transfusión plaquetaria está indicada en casos donde el conteo plaquetario sea menor $20\ 000/\text{mm}^3$ y en caso de que la indicación obstétrica sea realizar cesárea es necesario llevar las plaquetas mínimo a $50\ 000/\text{mm}^3$. En caso de analgesia obstétrica se requiere un conteo plaquetario mínimo de $70\ 000/\text{mm}^3$, si es necesario realizarse es importante retirarlo inmediatamente en el postparto para disminuir el riesgo de sangrado o hematoma espinal.³⁷ Las patologías más importantes en cuanto al momento de la interrupción del embarazo son el Síndrome de HELLP o Preeclampsia severa, donde se toma en cuenta las semanas de gestación al momento de diagnóstico, en caso de ser menor a 34 Semanas De Gestación (SDG) si las condiciones de la paciente lo permiten y no exista un deterioro clínico se debe de administrar corticoides como inductores de la maduración pulmonar e interrumpir el embarazo al momento de cumplir con el esquema, en caso de ser mayor a 34 SDG la interrupción debe de ser inmediata.^{36, 37} Por otro lado, aproximadamente del 10-15% de los neonatos nacen con conteo plaquetario menor a $150\ 000/\text{mm}^3$, la Trombocitopenia severa ($<20\ 000\ \text{mm}^3$) se ve de manera inusual en un porcentaje $<0.5\%$. El predictor más importante para trombocitopenia neonatal es el antecedente de

hermano con trombocitopenia al nacimiento.³⁸ Como ya se ha descrito, la trombocitopenia puede clasificarse según su etiología, encontrándose las de causa inmune: causadas por autoanticuerpos como la trombocitopenia inmune primaria o asociada a Lupus Eritematoso Sistémico, y las causadas por aloanticuerpos como la trombocitopenia neonatal aloinmune. Por otro lado, las causas no inmunes, son las más importantes y son principalmente relacionadas con infecciones bacterianas, virales o micóticas, en donde el grado de trombocitopenia en ocasiones se considera un factor predictivo de mal pronóstico para el paciente. Las infecciones que se encuentran más frecuentemente son las infecciones intraútero, en las que el *Cytomegalovirus* es el más común ya que lo adquieren el 0.2-25% de los fetos, similarmente, también la rubéola es causa de trombocitopenia, en este caso particular, un 40-80% de los niños la van a presentar en caso de infección. Existen además las patologías hematológicas o inmunitarias hereditarias que son causantes de trombocitopenia como la Enfermedad de Von Willebrand y el Síndrome de Bernard-Soulier.^{39,40} El tratamiento mayormente empleado es la transfusión de plaquetas principalmente en pacientes que presenten sangrado, riesgo de sangrado o necesidad de alguna intervención quirúrgica.⁴⁰

CONCLUSIÓN

La trombocitopenia es un trastorno de la función plaquetaria que, si bien no es sumamente grave por sí mismo, puede llegar a tener implicaciones serias tanto en el embarazo como en el parto, por lo que resulta de suma importancia conocer sus manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial, así como también su etiología y tratamiento. Tras la realización de la presente revisión bibliográfica, resalta la falta de información pública sobre incidencia y prevalencia de este padecimiento en México, tanto en población general como en personas gestantes, lo que pone de manifiesto la necesidad de urgir al sistema de salud la realización de un mejor control y publicación de este tipo de datos que pueden ser de gran utilidad para el estudio, comprensión y mejor manejo de pacientes con esta condición, además, de posibilitar el conocimiento de la magnitud del problema en la población mexicana.

Referencias

1. Manual MSD. 2022. Disponible en: Trombocitopenia y disfunción plaquetaria - Manual MSD versión para profesionales (msdmanuals.com)
2. Greenberg, EML, Kaled, ESS. Thrombocyt. Critic Car Nurs Clin. 2013; 25.4: 427-434.
3. Campuzano-Maya G. Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber por qué se presenta. Med Lab. 2007; 13: 111-152.
4. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS: A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2020; 14;4(1):9–18.
5. Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.
6. Nichola C, Waleed G. Immune Thrombocyt. NEJM. 2019; 381:945-55.
7. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, ÁlvarezVera JL, Amador-Pérez AO. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 octubre;17(4):268-286.
8. Nava G, Ortega B, Jimenez B. Infección por Helicobacter pylori en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria: detección y tratamiento de erradicación rutinarios. Rev Hematol Mex. 2016;17(2):123-128.
9. Dahal S, Upadhyay S, Banjade R, Dhakal P, Khanal N, Bhatt VR. Thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis c virus infection. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017, 9(1): e2017019.
10. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections. Expert Rev Hematol. 2016, 10(1), 99–106.

11. Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, Laurent SS, Zhao H. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platel*. 2011 Dec 1;22(8):611-8
12. Tinoco I, Caro N, Rodríguez C, López E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Medicine*. 2014;11(50):2954-2964.
13. Adams Y, Castillo D. Trombocitopenia inmune primaria e infección por citomegalovirus y virus de Epstein Barr: autoinmunidad versus inmunosupresión. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2019; 35(2):a_874
14. Sendra RL, Antolín DV, Diago FM, Miranda MP, Ortega DN. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediat*.2012; 77(3): 200–202.
15. Wilson E. Dengue: hallazgos hematológicos y de imagen. *Rev Med Sinerg*. 2018 Dic;3(12):8 - 12.
16. Álvarez A, Vargas R. Dengue: presentación e importancia de factor activación de plaquetas en la evolución de la fase crítica. *Rev Med Sinerg*. 2019 Nov;4(11):e294.
17. Hottz E, Tolley ND, Zimmerman GA, Weyrich AS, Bozza FA. Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Dis Mech*. 2011; 8(1-2), e33–e38.
18. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(5):373–81.
19. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. *Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México, CENETEC; 2019.
20. Martínez-Salazar G. Trombocitopenia Durante el embarazo. *Rev Mex Anest*. 2014; 37:1.
21. Payne YC, Castillo-González D. Trombocitopenia en el embarazo: gestacional, inmune y congénita. *Rev cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2014; 30:3.
22. Romero-Lorenti, J, Vargas López, RS, López-Olives, KE, Reyes-Yagua, E. Fisiopatología y riesgo materno-fetal asociados a la preeclampsia. *Rev Cient Inv Con*. 2019; 3:3.
23. ACOG Practice Bulletin no. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1.
24. Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*;76(14):1690–702.
25. García LA, Estevez GD. Síndrome de HELLP. *Rev Hosp Jua Mex*. 2017; 67(4), 171-177.
26. Torres-Rodríguez, KJ. ¿Qué hay en común entre el hígado graso agudo del embarazo y la preeclampsia? Subdiagnóstico clínico de alta mortalidad. *Rev Fac Med*. 2019; 27(1): 61-72.
27. González P, Bustos JC, Cox M, Bugueño C. Hígado graso agudo del embarazo. *ARS Med*. 2017;18(1):28.

28. Eslick R, Cutts B, Merriman E, McLintock C, McDonnell N, Shand A, et al. HOW Collaborative position paper on the management of thrombocytopenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021; 61: 195–204
29. Aguilar-Hidalgo A, Duarte-Mote J, Eugenia M, Monroy E, Serdán-Gutiérrez R, Gutiérrez-Alvarado D, et al. Comprehensive and practical approach to thrombocytopenia in pregnancy. *Med Int Méx.* 2021; 37 (4): 559-571.
30. Agarwal N, Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. *Ther Adv Hematol.* 2021;12: 1–17
31. Khanuja K, Levy AT, McLaren RA, Berghella V. Pre- and postpregnancy platelet counts: evaluating accuracy of gestational thrombocytopenia and immune thrombocytopenia purpura diagnoses. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022 May;4(3):100606.
32. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood Rev.* 2017;130 (21): 2271-2277.
33. De Jesus-Henriques L, Rosales-Pereira K, De Oliveira-Gomes D, Iglesias-Fortes R, Dávila-Alcalá E. Púrpura trombocitopénica trombótica versus síndrome HELLP: reto diagnóstico en el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2021; 81 (3):292-296
34. Carrasqueira S, Fialho de Amaral A, Bastos J, Silva J. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(12):834–840.
35. Shah JM, Anand R. Thrombocytopenia in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021Mar;10(3):1050-1052
36. Arigita-Lastra M, Martínez-Fernández GS. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(4):147-151
37. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood Rev.* 2017;130 (21): 2271-2277
38. Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(3):e202-e214.
39. Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e303-e314.