Enfermedades Hematológicas del Embarazo.

Milton Larrondo L, Jorge Alfaro L.

Resumen

En este artículo se detallan el enfoque diagnóstico y terapéutico de las enfermedades hematológicas más frecuentes en el embarazo.

Se describen las patologías que afectan a la línea eritrocitaria y plaquetaria, adicionándose también Síndromes clínicos prevalentes como la PTT y el Síndrome HELLP.

En la última parte, se analizan las manifestaciones clínicas de alteraciones de la hemostasia que causan hemorragias o trombosis, junto a su aproximación diagnóstica y manejo terapéutico.

Summary

In this article we describe the diagnosis and therapeutic approach of the more frequent hematological diseases in pregnancy.

Disorders that affect the red cells and platelets lineages are described, adding also some prevalent clinical Syndromes like the TTP and HELLP.

In the last part, clinical manifestations of disordered hemostasia which cause bleeding or thrombosis are discussed, along with the approach to diagnosis and treatment.

Banco de Sangre y Sección
de Hematología.
Depto.de Medicina,
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

Correspondencia:

Dr. Milton Larrondo L.

Banco de Sangre Hospital Clínico U. de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
mlarrondo@ns.hospital.uchile.cl

Introducción

Durante el embarazo ocurre una serie de cambios fisiológicos en los volúmenes sanguíneos celulares y plasmáticos que afectan la masa eritrocitaria circulante, los niveles de proteínas y factores de coagulación.

En la mujer en edad fértil además se pueden dar todas las entidades patológicas que afectan al sistema hematopoyético en sus diferentes líneas celulares, por lo que nos referiremos a las más frecuentes y que tienen directa relación con el embarazo.

1. Anemias

Anemia fisiológica del embarazo.

Durante el embarazo el volumen plasmático se incrementa en un rango de 30 a 50% desde la sexta semana de gestación y la masa globular aumenta entre un 10 a 20%, por lo que se produce una hemodilución fisiológica cayendo el hematocrito en 3 a 7 puntos.

Anemia por deficiencia de hierro.

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en el mundo en rango de 12 a 43%. En Chile, la incidencia de anemia en la embarazada es de 8 a 25%, constituyendo un problema de salud pública.

La mujer embarazada tiene mayor riesgo de presentar esta deficiencia por el aumento de los requerimientos.

El adulto tiene en promedio 3 a 5 g. de hierro distribuidos en un compartimiento funcional y otro de depósito. La ingesta diaria es de 10 a 20 mg, absorbiéndose 1 mg diario y eliminándose una cantidad similar.

Sin embargo, las necesidades de hierro en el embarazo aumentan significativamente por la eritropoyesis fetal y las pérdidas sanguíneas proyectadas en el parto. A esto debemos agregar que habitualmente se comienza el

embarazo con las reservas de hierro disminuidas.

Diagnóstico: Antes de llegar a la anemia se produce una disminución de los depósitos que evaluamos midiendo los niveles de ferritina plasmática⁽¹⁾.

Además de los síntomas clásicos de anemia el hemograma muestra un descenso de la Hb bajo 11 g/dl, el VCM menor de 80 y la CHCM menor de 30. Al frotis se observa microcitosis e hipocromía e índice reticulocitario menor a 2. Los niveles de ferritina sérica se encuentran bajo 12 ug/L y el hierro sérico es menor a 20 ug/dL.

Tratamiento: Se ha demostrado la necesidad de un aporte mínimo de 100 a 200 mg de hierro elemental por día, para obtener la corrección de la anemia y restablecer los depósitos⁽²⁾.

Existen diversos preparados de uso corriente y si no hay problemas de tolerancia gástrica la recomendación es usar Sulfato Ferroso 200 mg 3 veces al día, alejado de comidas y mantener esta terapia por 3 a 6 meses una vez que la hemoglobina haya recuperado niveles normales.

Una adecuada recuperación de los depósitos la tendremos cuando los niveles de ferritina alcancen 50 ug/L. En caso de intolerancia al fierro oral se hace necesario su administración parenteral.

Anemia megaloblástica.

El aumento fisiológico de 5 a 10 veces en las necesidades de folatos durante el embarazo no acompañado de una ingesta adecuada puede generar esta anemia.

La capacidad materna para satisfacer las necesidades de folatos depende del contenido de este en la dieta y de las reservas acumuladas.

Las principales fuentes de folatos son el hígado, riñón, vegetales verdes frescos,

especialmente las espinacas. La leche contiene una baja proporción de folatos. El requerimiento mínimo diario es de 50-100 ug, pero en la embarazada puede aumentar hasta los 800 ug diarios, producto de la transferencia de folato al feto y su mayor utilización por rápida proliferación tisular que conlleva el desarrollo del producto.

Esta deficiencia se asocia a recién nacidos prematuros y de bajo peso, si bien en Chile es poco prevalente en las embarazadas.

Diagnóstico: Desarrollo de anemia bien tolerada y aparición de macrocitosis en el hemograma debido a alteración en la síntesis del ADN con retraso en la maduración nuclear. Se presenta con leucopenia, observándose neutrófilos polisegmentados y con frecuencia trombocitopenia.

El **VCM** es generalmente mayor de 100 fl.

El diagnóstico de anemia megaloblástica se confirma con el mielograma que demuestra la transformación megaloblástica de la médula ósea.

También es posible determinar los niveles de folato sérico cuyo rango normal por **RIA** es de 6-20 ng/ml. Los niveles menores a 3 ng/ml apoyan fuertemente la existencia de esta deficiencia.

Sobre el 95% de los casos se debe a trastornos nutricionales.

Tratamiento: Administrar 1 mg de ácido fólico tres veces al día por varias semanas. En un plazo de 2 semanas los niveles de leucocitos y plaquetas se normalizan. Se mantiene la terapia por 4-5 meses para lograr recuperación de la anemia y restablecimiento de los depósitos. Si hay niveles de hierro o vitamina B12 bajos deben ser también aportados.

Anemia hemolítica microangiopática.

Este grupo de enfermedades comparte oclusión microvascular, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (AHMA) (1 o más esquistocitos por campo de inmersión),

son de inicio súbito y progresión fulminante, deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial por sus implicancias terapéuticas.

La púrpura trombótica trombocitopénica o PTT puede ser reconocido por la péntada: AHMA, trombocitopenia, insuficiencia renal, fiebre y alteraciones neurológicas⁽³⁾.

Este cuadro puede ser gatillado en diversas circunstancias que se detallan en Tabla 1.

Tabla 1

Etiologías asociadas a PTT / SHU.

- Idiopática
- Familiar
- Infecciones (E.coli O157: H7, VIH).
- Enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico)
- Embarazo y puerperio
- Neoplasias
- Quimioterapia (Mitomicina C, Cisplatino, Gemcitabina)
- Medicamentos (ticlopidina, ciclosporina, quinidina, clopidogrel)
- Trasplante de médula ósea

Diagnóstico: Las manifestaciones clínicas de presentación habitual de esta péntada son la AHMA y trombocitopenia no explicada por otras causas. No es posible esperar la presentación del resto de los elementos diagnósticos ya que el daño por isquemia tisular producto de microagregados plaquetarios en microvasculatura arterial puede ser de tal magnitud que la terapia indicada ya no sería eficaz.

Las alteraciones de laboratorio que ayudan al diagnóstico se detallan en tabla 2.

En el diagnóstico diferencial es importante considerar la sepsis, CID, cáncer diseminado, preeclampsia/ eclampsia, vasculitis sistémica e hipertensión maligna.

El diagnóstico se confirma determinando los niveles de metaloproteinasa que rompe los multímeros inusualmente grandes de factor Von Willebrand (FvW) y que en la PTT se encuentran

Tabla 2

Hallazgos de laboratorio en PTT / SHU.

Anemia hemolítica microangiopática
Presencia de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos)
Reticulocitosis
Aumento de bilirrubina indirecta
Disminución de haptoglobina
Test de Coombs directo negativo
Trombocitopenia
Recuento de plaquetas frecuentemente bajo 20.000/ ul
Estudios de coagulación normales.
TTPA y TP normales
Estudio de CID negativo
Aumento de LDH (por isquemia tisular y hemólisis)
Aumento de creatinina (en SHU más que en PTT)

en déficit. También se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-proteasa.

Tratamiento: El tratamiento de elección es el recambio plasmático automatizado mediante máquinas de aféresis. Esta terapia utilizada precozmente ante la sospecha de PTT ha permitido reducir la mortalidad inicial sobre el 70% de los casos a menos de 10%.

El plasma eliminado se sustituye con plasma fresco congelado o plasma sin factor VIII (sobrenadante de crioprecipitados). De esta manera estamos extrayendo los multímeros de FvW y por otro lado aportando la proteasa deficiente en estos pacientes al reemplazar con Plasma homólogo sin FvW.

El volumen a recambiar es una volemia plasmática (40 ml/ kg/ día).

La duración la dará la respuesta del paciente que debe ser monitorizada diariamente con niveles de LDH y recuento plaquetario.

El Síndrome hemolítico urémico (SHU) es causado por la *Escherichia coli* enteropatógena, la que produce daño endotelial directo a través de su verotoxina. Es un cuadro precedido por diarrea,

frecuentemente disintéricas, que evoluciona con insuficiencia renal, trombocitopenia moderada y AHMA. El tratamiento es conservador y apoyo dialítico de ser necesario. Cuando se asocia a manifestaciones extrarenales graves, está indicado también el recambio plasmático.

2. Trombocitopenias

Sabemos que los recuentos de plaquetas disminuyen durante el curso del embarazo y en general no debemos preocuparnos cuando se encuentran sobre 100.000/ul(4). Toda paciente que presente recuentos menores debe correlacionarse con el frotis sanguíneo para descartar una aglutinación por EDTA, y también detectar alteraciones de las otras líneas hematopoyéticas (glóbulos rojos y leucocitos) que pueda reflejar una enfermedad hematológica coincidente con el embarazo.

Los problemas más frecuentes en este ámbito son:

Trombocitopenia gestacional.

Este es un trastorno benigno y da cuenta del 75% de las trombocitopenias maternas del embarazo. Ocurre entre el 4 a 8% de embarazos normales y afecta tanto a la madre como al feto.

Diagnóstico: Para plantear este diagnóstico deben estar presentes tres criterios: grado leve de plaquetopenia (100.000-150.000), sin antecedentes personales de trombocitopenia y sin síntomas hemorrágicos. El mecanismo patogénico se desconoce⁽⁵⁾.

Este cuadro habitualmente regresa dentro de las 6 semanas post-parto.

Tratamiento: Solo control de la paciente y observación de la recuperación de la trombocitopenia. No es necesaria terapia.

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Es la enfermedad autoinmune más frecuente del embarazo y ocurre en 1 a 2 por cada 1000 embarazos.

En la PTI la plaquetopenia es producida por aumento de destrucción plaquetaria. Este es debido al desarrollo de anticuerpos anti-plaquetarios de clase IgG que se unen a un antígeno (glicoproteína IIb/IIIa) en la membrana plaquetaria y este complejo es depurado por el sistema monocito-macrofágico preferentemente en el bazo⁽⁶⁾.

El anticuerpo IgG materno también atraviesa la placenta y puede dar lugar a trombocitopenia fetal.

Diagnóstico: Descartar otras causas de trombocitopenia materna secundaria (Preeclampsia, Infección por VIH, Lupus, medicamentos, etc.). El mielograma muestra población de megacariocitos normal o aumentados.

Podemos demostrar en laboratorio por técnica de análisis inmunoenzimático la existencia de anticuerpos anti-plaquetarios, aunque este hallazgo no se considere como criterio diagnóstico.

Sin embargo, la ausencia de estos anticuerpos de clase IgG sensibilizando plaquetas in vivo (PAIgG) hacen poco probable el diagnóstico de PTI.

Tratamiento: El objetivo de la terapia es eliminar los riesgos de sangrado materno recuperando los niveles de plaquetas y con ello también evitar riesgo de hemorragia fetal.

Lo ideal es evitar las transfusiones plaquetarias ya que en estas pacientes se produce un mayor estímulo de síntesis de autoanticuerpos complicando aún más el cuadro clínico. En la PTI las transfusiones de plaquetas están contraindicadas, excepto en situaciones muy especiales que deben ser evaluadas por médico especialista.

En consecuencia, lo fundamental es la terapia esteroideal usando prednisona en dosis de 0.5 a 1 mg/Kg/día hasta lograr niveles seguros, es decir recuento plaquetario sobre 50.000/ul.

También puede usarse inmunoglobulina G endovenosa (IGev) cuando no ha habido una buena respuesta a esteroides y se desee mejorar la recuperación plaquetaria rápidamente, por ejemplo previo al parto. La dosis sugerida es 0.4 g/Kg/día por 3 a 5 días⁽⁷⁾.

La esplenectomía durante el embarazo solo estaría indicada cuando no hubo respuesta a terapia médica y la paciente presenta un cuadro hemorrágico que pone en peligro su vida.

El uso de inmunosupresores y el danazol están contraindicados en el embarazo.

Síndrome HELLP.

Este término describe un síndrome consistente en hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia (en inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count*)⁽⁸⁾.

Se ha considerado una variante de preeclampsia, pero también puede ocurrir no asociado a cuadro hipertensivo del embarazo. La patogenia se desconoce, y parece finalmente producirse por un daño del endotelio asociado a activación plaquetaria. Esto lleva a generación de tromboxano y serotonina y mayor daño endotelial. Ocurre en un 0.2 a 0.6% de los embarazos, en comparación la preeclampsia tiene una prevalencia de 4 a 12%.

Este síndrome se presenta habitualmente en el tercer trimestre en el 70% de los pacientes y en un 30% de los casos se produce post-parto. Diagnóstico: El examen físico inicialmente puede ser normal, sin embargo un 90% de las embarazadas afectadas refiere dolor en cuadrante superior derecho abdominal.

El laboratorio es fundamental y debemos encontrar los tres elementos diagnósticos: 1)

hemólisis (aumento de LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de haptoglobina, esquistocitos). 2) aumento de enzimas hepáticas. 3) Trombocitopenia⁽⁹⁾.

A menos que exista **CID**, este síndrome no se acompaña de alteraciones de coagulación (TTPA, fibrinogeno, protrombina normales).

La presencia de proteinuria y aumento de ácido úrico son útiles en el diagnóstico de preeclampsia pero no en síndrome HELLP.

De acuerdo al número de anormalidades se puede clasificar como HELLP parcial o completo. Este último tiene mayor riesgo de complicaciones, incluyendo CID por lo que se recomienda programar el parto dentro de 48 horas.

Alternativamente, el HELLP lo podemos clasificar de acuerdo al nivel de plaquetas en diferentes clases:

Clase I	menos de 50.000/ ul
Clase II	50.000- 100.000/ ul
Clase III	100.000-150.000/ ul

Tratamiento: Una vez hecho el diagnóstico los mejores marcadores pronósticos son la LDH (grado de hemólisis) y recuento plaquetario.

De acuerdo a gravedad se puede plantear un manejo conservador retrasando el parto, esperando llegar a la semana 34 para reducir morbilidad neonatal.

Antes de semana 32 en lugar de parto vía vaginal se debe programar cesárea, así también en aquellos con HELLP grave o complicados con CID.

Embarazadas con un síndrome HELLP moderado y estable sobre la semana 34 se puede intentar el parto vía vaginal.

De rutina deben ser tratadas con esteroides aquellas pacientes con niveles plaquetarios menores a 100.000/ ul. Se indica dexametasona 10 mg endovenoso c/ 12 horas. Pacientes con recuentos plaquetarios sobre

50.000/ul es improbable que sangren y no requieren transfusión de concentrados de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es menor a 20.000/ ul, aunque no tenga manifestaciones hemorrágicas se debe transfundir.

Para proceder a cesárea el recuento de plaquetas debe ser mayor a 50.000/ ul. Si es menor se debe corregir administrando plaquetas y luego operar.

La mortalidad es aproximadamente de un 1,1%. La recurrencia de este cuadro en siguientes embarazos va de un 19 a 27% y habitualmente son menos severos.

3. Coagulopatias

La hemorragia anormal es una de las manifestaciones mas frecuentes de consulta ginecológica. En la mayoría de los casos se debe a causales de tipo ginecológico, pero en ocasiones la causal es una coagulopatía hereditaria, siendo la mas común la enfermedad de von Willebrand.

Enfermedad de von Willebrand.

El factor von Willebrand (FvW) participa en la hemostasia primaria mediando la adhesión plaquetaria a la superficie del endotelio vascular y en vía intrínseca de coagulación estabilizando el factor VIII en plasma.

Diagnóstico: En la enfermedad de von Willebrand (EvW) la alteración de estas funciones se expresa por tiempo de sangría prolongado y disminución de actividad del factor VIII coagulante (VIII:c).

Síntomas hemorrágicos mas habituales son hemorragias de mucosas (epistaxis, menorragia) y sangramiento prolongado después de intervenciones quirúrgicas menores o cirugía mayor.

La EvW se clasifica en tres tipos diferentes (Tabla 3).

Tabla 3

Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand.

Tipo	Descripción
1	Deficiencia cuantitativa parcial de FvW
2	Deficiencia cualitativa de FvW
2A	Disminución FvW dependiente de plaquetas, con déficit de multímeros de alto peso molecular (APM).
2B	Aumento función FvW dependiente de plaquetas, con déficit de multímeros de APM.
2M	Disminución función FvW dependiente de plaquetas, con estructura normal de multímeros.
2N	Reducción de afinidad de FvW por Factor VIII.
3	Deficiencia completa de FvW.

En el embarazo los niveles de factor VIII y FvW tienden a aumentar espontáneamente a partir de la décima semana de gestación en las EvW tipo 1 y 2.

Las pacientes que mantienen actividad de FvW mayor de 70% y tiempo de sangría normal no requerirán terapia sustitutiva especial, pero deben ser controladas quincenalmente durante el tercer trimestre. Además, deben ser evaluados los niveles los días previos al parto.

El riesgo hemorrágico postparto es mínimo cuando los niveles de Factor VIII:c son mayores de 40 UI/dL, así también, el riesgo es alto si niveles son menores de 20 UI/dL⁽¹⁰⁾.

En el período post-parto (48 a 72 horas) debe haber una supervisión activa ya que es el período de mayor riesgo de sangramiento.

Tratamiento: Si el riesgo es alto se recomienda previo al parto en el tipo 1 el uso de desmopresina en dosis de 0.3 ug/kg diluidos en 100 ml de solución fisiológica. Se espera que aumenten niveles de FvW 3 a 5 veces dentro de 30 minutos de su administración, manteniéndose por 8 a 10 horas. También está disponible desmopresina para administración subcutánea e intranasal.

Los efectos adversos son leves y debidos al efecto vasodilatador de la desmopresina; puede haber taquicardia, cefalea que pueden ser atenuados reduciendo velocidad de infusión.

En EvW tipo 2 y 3 la indicación es el uso de Concentrados de FvW que se encuentra en algunos concentrados liofilizados de Factor VIII y en Crioprecipitados⁽¹¹⁾.

La recomendación es utilizar concentrados comerciales de Factor VIII que posean adecuada actividad de FvW, y que han sido sometidos a procedimientos de inactivación viral, por lo cual poseen una mejor seguridad que el uso de crioprecipitados que será la alternativa si los primeros no están disponibles. La dosis diaria es de 40-60 UI/kg de VIII:c o FvW, manteniéndola durante 4-5 días. Esto permite evitar la hemorragia postparto.

4. Síndromes de Hipercoagulabilidad

El embarazo constituye *per se* un estado de hipercoagulabilidad, lo que asociado a un trastorno primario de la paciente aumenta su riesgo de trombosis. Esto puede dar origen a complicaciones graves del embarazo como la presencia y detección de anticuerpos con actividad anti-fosfolípidos.

Síndrome Antifosfolípidos (SAP).

Este síndrome fue descrito en 1983, y hoy es reconocido como una condición protrombótica asociada a un grupo específico de anticuerpos.

En alrededor de un 3 a 7% de las pacientes embarazadas se detectan anticuerpos anti-fosfolípidos y su presencia se asocia con abortos a repetición habitualmente en el segundo trimestre⁽¹²⁾.

El mecanismo involucrado sería la trombosis de los vasos sanguíneos placentarios y se ha involucrado en su patogenia una reducción en los niveles de anexina V en el tejido endotelial

Tabla 4

Síndrome Antifosfolípidos.

Hallazgos clínicos	Laboratorio
Tromboembolismo recurrente Arterial y/o venoso o más)	Anticuerpos anti-cardiolipinas IgG
Livedo reticularis	Aborto recurrente (tres alto título
Trombocitopenia	Anticuerpos anti-cardiolipinas IgM
alto título (corea, Accidente cerebrovascular)	Eventos neurológicos
Valvulopatía	Anticoagulante lúpico

placentario. La anexina V posee propiedades anticoagulantes por su alta afinidad a fosfolípidos desplaza a factores coagulantes. En el SAP los anticuerpos desplazarían a la anexina V de la superficie de fosfolípidos generando así su efecto procoagulante y el desarrollo de trombosis de vasos placentarios que lleva a insuficiencia placentaria.

Diagnóstico: Las manifestaciones clínicas y de laboratorio se resumen en Tabla 4.

Este síndrome con frecuencia se asocia a Lupus u otras conectivopatías, sin embargo puede presentarse sin causal conocida denominándose SAP primario.

Tratamiento: El manejo todavía es discutible. Un estudio randomizado ha mostrado una mejor sobrevida fetal en aquellos en que se ha utilizado aspirina asociado a heparina⁽¹³⁾.

Los corticoides se han relacionado con un aumento en morbilidad materna y fetal como ruptura prematura de membrana, preeclampsia, parto prematuro.

Por tanto, la recomendación es utilizar aspirina en dosis bajas mas heparina (10.000 unidades sc cada 12 horas).

Referencias

1. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis

and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76: 549-566

2. Breyman C. Iron deficiency and anemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29 (3): 506-516

3. Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1154-62

4. Burrows RF, Kelton JG. Platelets and pregnancy. *Current Obstetric Medicine* 1993; 2: 83-106

5. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697-2714

6. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG, Bussel JB. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 1014-18

7. Clark AL, Gall SA. Clinical use of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 : 1560-61

8. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.(HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-06

9. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AV, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-464

10. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 149-153

11. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97: 1915-19

12. Rand JH, Wu X, Andree HA, Lockwood C, Guller S, Scher J, Harpel P. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-160

13. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314: 253-57