

ORIGINALES

Trombocitopenia aislada y gestación

**L.C. Tejerizo-López, A. Tejerizo-García, M.P. Conde del Teso*,
M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, E. Morán,
F. Corredera, J.A. Pérez-Escanilla y V. Santamaría****

Servicios de Obstetricia y Ginecología, * Hematología y ** Pediatría. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

We analyze the etiopathogenesis and clinical and immunohematological characteristics of 52 pregnant women with isolated thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/l$), and the frequency of thrombocytopenia and hemorrhagic complications in their newborn. We suggest the therapeutic approach for each maternal thrombocytopenia type.

We performed: clinical history, platelet count (EDTA K₃, sodium citrate, microscopic exam) and investigation of antiplatelet antibodies (immunofluorescence) in all pregnant women. A familial history and ultrastructure of platelets were studied when hereditary macrothrombocytopenia was suspected. A Levine's test of homogeneity of variances was applied to compare the mean platelet count in each diagnostic group. A linear regression between maternal and newborn platelet counts was performed.

In 31 thrombocytopenia women (59.61%) no antiplatelet antibodies were found, and the clinical history was negative for previous thrombocytopenia or abnormal bleeding. Four patients (7.69%) were diagnosed as pseudothrombocytopenia EDTA-mediated, and 7 (13.46%) of macrothrombocytopenia. Finally, an autoimmune etiology was suspected in 10 women (19.23%) and antiplatelet antibodies were detected in all. Mean platelet counts of mother with immune thrombocytopenia did not show statistically significant differences with other diagnostic groups. Abnormal bleeding was not observed in any patient or newborn. There was no correlation between platelet counts of mothers and new born. Platelet count obtained by skull bone puncture led to unnecessary caesareans in 2 cases.

The frequency of immune thrombocytopenia in pregnant women is low. There is a high prevalence of benign thrombocytopenia. The pseudothrombocytopenia and macrothrombocytopenia are frequent findings, and special care is advisable in the cases to avoid unnecessary therapeutic procedures.

penia and macrothrombocytopenia are frequent findings, and special care is advisable in the cases to avoid unnecessary therapeutic procedures.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia (cifra de plaquetas $< 150 \times 10^9/l$ para unos¹⁻⁵ o $100 \times 10^9/l$, para otros^{6,7}) puede deberse a alteraciones de la médula ósea (trombocitopenias centrales) o a una afección de las plaquetas circulantes (trombocitopenias periféricas). Handin³ señala que el recuento plaquetario normal oscila entre $150 \times 10^9/l$ y $450 \times 10^9/l$; sin embargo, normalmente los sujetos con un recuento entre $100 \times 10^9/l$ y $150 \times 10^9/l$ no suelen presentar síntomas y su tiempo de hemorragia permanece normal. Para Sullivan y Martin¹, la trombocitopenia leve, moderada o grave denota el recuento plaquetario que va de 100 a $150 \times 10^9/l$, 50 a $100 \times 10^9/l$ y $\leq 50 \times 10^9/l$, respectivamente. Shehata et al⁵ señalan que casi todos los laboratorios definen el límite inferior como menor de dos desviaciones estándares con respecto a la media de la variación normal, que por lo general es de $150 \times 10^9/l$ plaquetas o muy cercano y, por ello, se define la trombocitopenia como una cifra plaquetaria inferior a esa.

Con la introducción de los modernos contadores celulares automáticos en los laboratorios de hematología, el recuento plaquetario se ha convertido en una determinación sistemática en todos los pacientes. Este avance técnico ha puesto de manifiesto, en muchos de ellos, la existencia de una trombocitopenia moderada y, generalmente, asintomática² o, como apuntan Sullivan y Martin¹, la trombocitopenia ha aumentado en frecuencia desde que se cuenta con los aparatos automatizados para hematimetría. Aunque sus posibles mecanismos etiopatogénicos –trombocitopenia moderada– no han sido totalmente esclarecidos, su carácter estable y su evolución, eminentemente benigna, han ido relativizando la importancia de esta observación clínica e imponiendo una actitud conservadora frente a la misma².

Aceptado para su publicación el 2 de junio de 2001.

TABLA I. Criterios para la clasificación de los distintos tipos de trombocitopenia aislada²

TIPO DE TROMBOCITOPENIA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Seudotrombocitopenia (deben cumplirse todos)	Discrepancia del recuento de plaquetas en EDTA K ₃ (trombocitopenia), respecto al citrato Na (normal) Agregados de plaquetas y/o satelitismo en el frotis
Macrotrombocitopenia constitucional (deben cumplirse todos)	Plaquetas de tamaño superior al habitual (volumen plaquetario medio aumentado) Historia familiar compatible Microscopía electrónica compatible (con o sin inclusiones leucocitarias)
Trombocitopenia autoinmune (1 y 2 criterios suficientes, el tercero apoya el diagnóstico)	1. Antecedente objetivo de PTAI (trombocitopenia grave con diátesis, presencia de anticuerpos antiplaquetarios, respuesta a los esteroides) 2. Enfermedad "autoinmune" concomitante 3. Anticuerpos antiplaquetarios positivos detectados en la gestación
Trombocitopenia gestacional benigna (diagnóstico de exclusión) Fisiológica (deben cumplirse todos)	Cifra de plaquetas > 100 × 10 ⁹ /l Sin antecedentes de interés ni enfermedades asociadas
Idiopática (deben cumplirse todos)	Cifra de plaquetas < 100 × 10 ⁹ /l Sin otras alteraciones ni antecedentes

En el embarazo se ha observado un fenómeno parecido. Si bien la incidencia y la etiología de la trombocitopenia «gestacional» benigna-moderada durante el embarazo no se conoce con certeza⁸⁻¹⁵, aproximadamente, un 6-9% de todos los embarazos pueden acompañarse de una trombocitopenia leve no asociada con complicaciones maternas ni fetales. En esta situación, sin embargo, las consecuencias que podría tener una trombocitopenia de mecanismo inmune sobre la madre y el feto imponen la necesidad de discriminar, perfectamente, lo que podríamos calificar como trombocitopenia «benigna» o «gestacional» y lo que sería una auténtica púrpura trombocitopénica autoinmune (PTAI). Goldsmith¹⁴ señala, a este respecto, que dado que la incidencia de PTAI es mayor en las mujeres jóvenes, este trastorno es responsable de un porcentaje importante de las trombocitopenias clínicamente significativas durante el embarazo. En ocasiones, puede ser difícil diferenciar este trastorno de la mucho más frecuente «trombocitopenia gestacional común», pero el antecedente de trombocitopenia, o de un recuento de plaquetas inferior a 75 × 10⁹/l en ausencia de otro factor etiológico identificable, sugiere el diagnóstico de PTAI^{8,12,14}.

Por ello, el temor que suscitan las complicaciones propias de la PTAI en la gestante induce a muchos clínicos a asumir como tal toda trombocitopenia de causa inexplicada detectada en el curso de la gestación². Este hecho implica que, en no pocos casos, se instaura un programa o actitud profiláctica y/o terapéutica innecesaria. Además, como es fácil de deducir, tanto en el obstetra como en la propia paciente se genera un estado de inquietud o preocupación poco beneficioso para el normal desarrollo del embarazo.

La trascendencia clínico-práctica de este diagnóstico es, por tanto, múltiple, e incide sobre el control de la gestación, la acción terapéutica en la madre y en el feto, y en la estrategia ante el momento crucial del parto². La «trombocitopenia incidental o común gestacional» no implica ningún riesgo para la madre ni para el niño¹⁵.

En este trabajo se revisan aquellos criterios pertinentes para establecer un diagnóstico correcto de la trombocitopenia aislada, detectada en el curso de la gestación, y se valoran el riesgo hemorrágico en la madre y el feto, en función del mecanismo patogénico de la trombocitopenia. Además, a partir de los resultados obtenidos en el diagnóstico, los tratamientos y el control del embarazo en un grupo de 52 gestantes con trombocitopenia aislada, se sugiere una posible guía para el tratamiento de este tipo de problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se controlan, en colaboración con el Servicio de Hematología y Hemoterapia, un total de 52 gestantes con motivo del hallazgo de una trombocitopenia aislada (recuento plaquetario < 150 × 10⁹/l).

En todas las embarazadas se realizó una cuidadosa historia clínica, en especial sobre los antecedentes personales o familiares de trombocitopenia y/o diátesis hemorrágica. Se excluyen, pues, las mujeres con más de una citopenia y aquellas que presentaron una trombocitopenia secundaria a preeclampsia-eclampsia^{7,16}, hepatopatía crónica o infección por el virus la inmunodeficiencia humana (VIH).

Después de realizar la historia clínica y las exploraciones analíticas, que seguidamente se detallarán, se

TABLA II. Distribución de las pacientes embarazadas según la etiología de su trombocitopenia. Recuentos plaquetarios medios de las madres y de los neonatos

DIAGNÓSTICO	N.º DE PACIENTES (PORCENTAJE)	RECUENTO DE PLAQUETAS (MADRES)*	RECUENTO DE PLAQUETAS (NEONATOS)*
Seudotrombocitopenia	4 (7,69)	EDTA: $47 \times 10^9/l$ (40-65) Citrato: $188 \times 10^9/l$ (170-205)	$249 \times 10^9/l$ (204-290)
Macrotrombocitopenia constitucional	7 (13,46)	$82 \times 10^9/l$ (70-90)	$203 \times 10^9/l$ (160-370)
Trombocitopenia de mecanismo autoinmune	10 (19,23)	$86 \times 10^9/l$ (70-100)	$265 \times 10^9/l$ (175-365)
Trombocitopenia gestacional benigna	31 (59,61)		
Trombocitopenia probablemente fisiológica	23 (44,23)	$134 \times 10^9/l$ (125-145)	$234 \times 10^9/l$ (205-270)
Trombocitopenia idiopática	8 (15,38)	$87 \times 10^9/l$ (80-100)	$235 \times 10^9/l$ (190-286)
Total	52		

*Media e intervalo de confianza del 95% entre paréntesis.

clasificó la trombocitopenia en un determinado subgrupo etiopatogénico, según los criterios diagnósticos detallados en la tabla I².

Hemograma completo

Las muestras de sangre, extraídas sobre EDTA K₃ y citrato Na, se procesaron en un contador celular electrónico Coulter, modelo 5 plus II (Coulter Communications, Hialeah, Florida). En el frotis se valoró el tamaño, las características morfológicas y la distribución de las plaquetas (agregados, satelitismo). Se realizó, también, un recuento adicional por el método de Fonio¹⁷. En aquellos casos de divergencia entre el recuento de plaquetas efectuado por el contador celular automático y el obtenido en el frotis, se efectuó un recuento adicional en cámara de Neubauer². Por último, en caso de observar plaquetas de gran tamaño y/o inclusiones leucocitarias se practicó una historia familiar dirigida y un estudio ultraestructural de leucocitos y plaquetas, de acuerdo con la técnica descrita por Pujol-Moix et al¹⁸, a fin de confirmar el diagnóstico de macrotrombocitopenia constitucional y definir su tipo, con arreglo a criterios establecidos^{2,19}.

Anticuerpos antiplaquetarios

Se estudiaron con la técnica de inmunofluorescencia descrita por Von dem Borne et al²⁰, que incluye una prueba directa sobre las plaquetas del paciente y una prueba indirecta en la que se examina la presencia de autoanticuerpos en el suero y en un eluido de las plaquetas del paciente. El eluido plaquetario se llevó a cabo, indistintamente, por el método del éter²¹ y/o cloroformocloroetileno²². Se emplearon inmunoglobulinas de oveja antihumanas marcadas con fluoresceína, de clase polivalente (IgG) y mono-

específicas (anti-IgG, IgM e IgA). Los resultados se valoraron con fluorescencia de acuerdo con el siguiente índice² +, ++, +++, +++++ = positivo; (+) = positivo débil, y 0 = negativo.

Anticuerpos dirigidos contra criptoantígenos en las plaquetas

Se investigó la presencia de estos anticuerpos por técnica de inmunofluorescencia indirecta en el suero y en el eluido de las pacientes con seudotrombocitopenia^{2,15,23}. Se emplearon plaquetas extraídas sobre EDTA K₃ y citrato Na, tratadas y sin tratar con paraformaldehído (PFA), y se valoró si la reactividad del suero y/o eluido era o no dependiente de la presencia de EDTA y/o PFA².

Métodos estadísticos

Se aplicó la prueba de Levine de homogeneidad de variancias para comparar los recuentos plaquetarios de los distintos subgrupos de pacientes, así como una prueba de regresión lineal entre los recuentos plaquetarios de las madres y de sus hijos.

RESULTADOS

La correspondiente distribución de las gestantes del estudio, de acuerdo con los criterios de diagnóstico y clasificación de la trombocitopenia previamente definidos y expresados en la tabla I², así como los recuentos plaquetarios medios observados durante el parto en las madres y en los neonatos, se reseñan en la tabla II. Exponemos, ahora, los aspectos más significativos y relevantes en torno al diagnóstico de la trombocitopenia, la evolución de la gestación y los incidentes relacionados con el parto, en cada uno de los subgrupos de pacientes.

Seudotrombocitopenias

En 4 embarazadas (7,69%) se estableció el diagnóstico de seudotrombocitopenia al observar una normalización de la cifra de plaquetas en la muestra extraída sobre citrato Na₂. Del mismo modo, en el frotis sanguíneo efectuado a partir de sangre anticoagulada EDTA K₃ se observa un número de plaquetas normal distribuidas formando agregados de diferentes tamaños^{24,25}.

Dos de las 4 pacientes, cuya trombocitopenia había sido determinada con anterioridad al embarazo, eran conocidas del Servicio de Hematología adonde habían sido remitidas con el diagnóstico clínico de PTAI, después no confirmado. Se detectaron anticuerpos EDTA dependientes en el suero de todas las pacientes (3 de clase IgG y uno de clase IgM).

En tres de las cuatro mujeres de este grupo, el parto se realizó por vía vaginal, en tanto que en la cuarta se realizó cesárea por causa obstétrica (desproporción cefalopélvica). No hubo, como era de esperar, complicaciones hemorrágicas maternofetales.

Macrotrombocitopenias constitucionales o estructurales

Siete gestantes (13,46%) fueron diagnosticadas de macrotrombocitopenia constitucional. En 4 de los 7 casos se comprobó la presencia de esta misma anomalía en otros miembros de su familia y, en los otros 3, consanguinidad en familiares de primer grado²⁶. En los 4 casos aludidos existían antecedentes de trombocitopenia en algunos de sus familiares.

En todas las pacientes de este grupo se pudo llevar a cabo un diagnóstico completo, y en 2 de ellas se observaron inclusiones leucocitarias. El estudio ultraestructural de las inclusiones permitió su catalogación como afectadas por un síndrome de Fechtner^{26,27}. En las 5 restantes se estableció el diagnóstico de macrotrombocitopenia genética autosómica dominante, sin inclusiones leucocitarias, de acuerdo con la descripción de Nagean y Lecompte²⁸.

Tres mujeres de este grupo ya habían estado previamente embarazadas, clasificadas en aquella ocasión de PTAI, motivo por el cual fueron tratadas con esteroides sin que se observara respuesta alguna a la terapia.

En el momento del diagnóstico de su trombocitopenia, el recuento plaquetario estaba comprendido entre 60 y 100 × 10⁹/l en 6 de los casos y, en el restante, el recuento fue inferior a 50 × 10⁹/l plaquetas. En esta paciente el análisis de anticuerpos antiplaquetarios resultó positivo, detectándose un anticuerpo de clase IgG + IgM. En esta paciente se instauró tratamiento

con prednisona oral, sin obtenerse ningún tipo de respuesta.

A lo largo de la gestación, dos de las pacientes de este grupo sufrieron un pequeño hematoma decidual que se resolvió espontáneamente. No se realizó, en ningún caso, transfusión profiláctica de componentes sanguíneos, y el parto, en los 7 casos, tuvo lugar por vía vaginal. No hubo complicaciones hemorrágicas maternofetales, salvo en dos de las mujeres que desarrollaron un pequeño hematoma en la zona de la episiotomía.

Dos de los niños heredaron la anomalía plaquetaria de sus madres, pero no han experimentado hasta el momento ninguna complicación hemorrágica.

Trombocitopenias de mecanismo inmune

Fueron catalogadas como tales un total de 10 mujeres (19,23%), al presentar los mismos criterios para su inclusión dentro del grupo de trombocitopenias de mecanismo autoinmune^{2,29-31}. Cinco de las 10 pacientes conocían con anterioridad a este embarazo la existencia de su trombocitopenia, y en una de ellas existían antecedentes de diátesis hemorrágicas (epistaxis frecuentes). Nueve eran primigestas y la otra secundigesta, con el antecedente de su embarazo anterior finalizado en aborto espontáneo.

En los 10 casos fue posible la detección de anticuerpos antiplaquetarios (5 de clase IgG, 3 de clase IgM, uno de clase IgG + IgM y uno de clase IgG + IgM + IgA).

En el momento del diagnóstico de su trombocitopenia inmune, 9 de estas gestantes presentaban un recuento plaquetario inferior a 100 × 10⁹/l y la otra un recuento inferior a 50 × 10⁹/l. En las 10 pacientes se instauró un tratamiento ajustado con prednisona, para conseguir mantener el recuento plaquetario en cifras de seguridad (superiores a 50 × 10⁹/l)².

En 8 de las 10 mujeres se practicó cesárea en el momento del parto: 6 de ellas por causa obstétrica (dos casos de sufrimiento fetal agudo, dos casos de distocia de dilatación, un caso de fiebre intraparto y un caso de situación transversa del feto), un caso porque la madre presentaba un recuento plaquetario de 40 × 10⁹/l y un caso por error en la valoración del recuento plaquetario fetal, tras una muestra obtenida mediante la punción de la calota craneana del feto. No hubo complicaciones hemorrágicas graves maternofetales, y sólo en una cesárea se desarrolló, en el postoperatorio, un hematoma de la herida laparotómica (subaponeurótico), que se resolvió satisfactoriamente.

Ninguno de los neonatos presentó episodios de diátesis hemorrágica y en un caso se detectó una mode-

rada trombocitopenia en el tercer día del posparto ($134 \times 10^9/l$ plaquetas).

Trombocitopenias estacionales benignas (fisiológicas e idiopáticas)

Se incluyeron en este subgrupo un total de 31 mujeres (59,61%), exentas de clínica hematológica, en las que se excluyó la seudotrombocitopenia, la macrotrombocitopenia constitucional y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.

En este subgrupo, de acuerdo con los criterios de Sullivan y Martin¹, Altés et al², Shehata et al⁵ y Burrows y Kelton³², diferenciamos dos clases de pacientes en función del grado de trombocitopenia:

Trombocitopenia gestacional benigna probablemente fisiológica

Se encuadraron a este subgrupo un total de 23 mujeres (44,23% sobre el conjunto de 52 gestantes, y un 74,19% sobre el conjunto de las trombocitopenias gestacionales). En todas ellas el recuento plaquetario era superior a 100 en el momento de detectarse la trombocitopenia. Ninguna tenía antecedentes personales de trombocitopenia o episodios evocadores de diátesis hemorrágica. De las 23, 14 eran primigestas, 8 eran secundigestas y una era tercigesta.

En el momento del parto, en todas las mujeres se mantuvo el recuento plaquetario por encima de $70 \times 10^9/l$. Veinte partos se efectuaron por vía vaginal y 3 mediante cesárea, en todos los casos de causa obstétrica (un sufrimiento fetal agudo, un caso de presentación de nalgas y uno de distocia de dilatación).

No hubo complicaciones hemorrágicas materno-fetales. Todos los neonatos evolucionaron normalmente, sin episodios de diátesis hemorrágica.

Trombocitopenia gestacional benigna idiopática

Se catalogaron como tales 8 pacientes (un 15,38% en el total de mujeres, y un 25,80% en el conjunto de las trombocitopenias gestacionales benignas).

Por definición², todas ellas presentaron, en el momento de detectarse la trombocitopenia, un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$, y siempre superior a $50 \times 10^9/l$. Seis eran primigestas y 2 secundigestas, conociéndose el proceso con anterioridad al embarazo en 3 de las 8 mujeres. En todas ellas se estudió la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolípidos con resultados negativos.

Las 8 pacientes fueron tratadas con prednisona (1 mg/kg/día), pero sólo una de ellas evolucionó de manera favorable. En todas las pacientes, en el mo-

mento del parto, la cifra de plaquetas fue superior a $50 \times 10^9/l$.

En este subgrupo se realizaron 4 cesáreas y 4 partos por vía vaginal; 3 de las cesáreas lo fueron por causa obstétrica (dos casos de distocia de dilatación y un caso de sufrimiento fetal agudo), y la restante como consecuencia de un falso recuento plaquetario fetal de una muestra obtenida mediante la punción de la calota craneana. Una de las cesáreas, como consecuencia de atonía uterina –uno de los casos de distocia dinámica–, precisó soporte transfusional, pero la diátesis hemorrágica no se relacionó directamente con la trombocitopenia.

No hubo complicaciones hemorrágicas en ninguno de los neonatos.

Valoración de la cifra de plaquetas del feto y vía del parto

Para valorar el recuento plaquetario fetal en el momento crítico del parto, se utilizaron indistintamente dos procedimientos^{2,32}: la punción de la calota craneana fetal durante la fase de dilatación y la funiculocentesis en el momento del parto.

Entre las mujeres con trombocitopenia de mecanismo o causa autoinmune y aquéllas con trombocitopenia gestacional idiopática (18) se realizaron 4 punciones de calota craneana y funiculocentesis posparto en todas ellas (10 mujeres), en el subgrupo de trombocitopenia autoinmune, y 4 punciones de calota craneana fetal y posterior funiculocentesis en todos los casos de trombocitopenia gestacional idiopática (8 casos).

De las 8 punciones de calota craneana efectuadas, en 4 de ellos (50%) se obtuvo un recuento de plaquetas fetal normal, acorde y correlacionado con el obtenido después del parto. En los otros 4 casos (50%) se detectó una falsa trombocitopenia fetal (recuento plaquetario fetal $< 15 \times 10^9/l$ en el preparto y $> 150 \times 10^9/l$ en el posparto), debido posiblemente a la coagulación de las muestras, lo que indujo a dos cesáreas innecesarias en las madres, como ya hemos referido. En los otros 2 casos de falsa trombocitopenia fetal el parto se efectuó por vía vaginal, al detectarse la trombocitopenia (posteriormente falsa), con dilatación completa y el expulsivo fue rápido y sin complicaciones.

Comparación de los recuentos plaquetarios medios entre los diversos grupos de pacientes y correlación de la cifra de plaquetas materna con la cifra de los neonatos

Aunque se ha comprobado una tendencia a presentar un recuento plaquetario medio superior entre las

mujeres con una trombocitopenia gestacional benigna (como era, por otra parte, de esperar, puesto que un criterio de inclusión en este grupo era presentar un recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/l$), la diferencia no ha llegado a alcanzar significación estadística ($p = 0,15$). El análisis de regresión entre los recuentos de plaquetas de las madres y los neonatos tampoco ha demostrado una relación significativa ($r = 0,12$); significación del cociente de regresión $\beta = 0,6$).

DISCUSIÓN

Existe una cierta controversia respecto al recuento plaquetario normal en una gestación saludable, no complicada. El número normal de plaquetas en la mujer no embarazada es constante y oscila entre 150 y $450 \times 10^9/l$ ^{1,5,33}. Pero, como decimos, ha sido tema de gran debate saber si dichos parámetros son válidos durante la gestación. Algunos autores sostienen que este recuento no cambia^{34,35}, en tanto otros sugieren que se produce una reducción del mismo³⁶⁻³⁸.

Por una parte, parece haber algo de aumento del recambio plaquetario general, según pone de manifiesto el incremento pequeño pero constante del volumen plaquetario medio³⁹ y algunas pruebas de activación plaquetaria⁴⁰⁻⁴³. Hobisch-Hagen et al⁴² reconocen un estado de activación plaquetaria, relacionada con un aumento de la β -tromboglobulina y del factor 4 plaquetario, que aparecería al final del embarazo. Un grupo de autores⁴⁴ ha informado que en estas pacientes está reducido al lapso de vida de las plaquetas. Asimismo, el recuento plaquetario aumenta tras el parto⁴¹, lo que sugiere que el embarazo se acompaña de un incremento de recambio plaquetario.

Por otra parte, es predecible que un porcentaje de pacientes no será capaz de compensar la destrucción plaquetaria aumentada con incremento de la producción de plaquetas. Estas pacientes tendrán un grado variable de trombocitopenia, aunque pueden no tener una explicación fisiopatológica para la misma³². Algunos autores comentan que la trombocitopenia aumenta conforme avanza la gestación, de manera que casi todas las embarazadas que tienen este problema, por lo regular, están en el tercer trimestre del embarazo. El número cada vez menor de plaquetas en el tercer trimestre se atribuye a la hemodilución, el atrapamiento y la utilización placentarios, o a ambos fenómenos^{1,36,38}. El número de plaquetas en la mayoría de las gestantes a término permanece por arriba de $150 \times 10^9/l$, pero algunas pacientes cuyas plaquetas disminuyen a menos de dicha cifra no necesariamente presentan procesos patológicos¹.

La asistencia a las pacientes con trombocitopenia es una de las situaciones que más preocupan al médi-

co. Por otra parte, el hecho de que la trombopenia aparezca en una paciente embarazada eleva esta preocupación a las más altas cotas de nivel de atención clínica. Como señalamos, este cuadro se observa cada vez con más frecuencia gracias a los recuentos corpúsculares realizados con los modernos contadores^{1,2,43,45}. Como comentan Abella et al⁴³, la inclusión del recuento de la cifra de plaquetas en los analizadores automáticos ha supuesto un avance en el diagnóstico precoz de las enfermedades relacionadas con la hiper o hipoproducción plaquetaria.

El temor a complicaciones graves durante la gestación y el parto en pacientes con PTAI ha inducido, a no pocos grupos, a considerar que toda gestante con trombocitopenia, y sin una enfermedad subyacente conocida, se halla afectada de PTAI. Sin embargo, en el momento presente se sabe que en muchas mujeres gestantes con trombocitopenia y sin complicaciones maternofetales, el diagnóstico etiológico de la trombocitopenia puede ser muy variable^{1,2,5,32,43,45}.

La causa más frecuente de trombocitopenia en la mujer gestante es, para algunos autores, la preeclampsia, que llega a representar el 35% de aquéllas⁴⁵. Para otros autores, son los trastornos hipertensivos del embarazo, más a menudo relacionados con la preeclampsia/eclampsia, la segunda causa más frecuente de trombocitopenia, por detrás de la trombocitopenia incidental del embarazo^{8,13,46-49}. Unos⁴⁶⁻⁴⁸ señalan que se producirá trombocitopenia como consecuencia de la enfermedad en un 15-18% de las preeclámpicas y en el 30% de las eclámpicas. Otros autores¹³ probaron que los trastornos hipertensivos del embarazo son causa del 21% de las trombocitopenias maternas.

De todos modos, subraya Flores López⁴⁵, el abanico diferencial (diagnóstico) obliga, en el caso de las trombocitopenias asociadas a la gestación, a descartar otros procesos como infecciones bacterianas o virales, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome HELLP, la coagulopatía de consumo (embolia de líquido amniótico, muerte fetal), la trombocitopenia constitucional o hereditaria, el hipertiroidismo, el lupus eritematoso^{2,50}, el síndrome antifosfolípido, púrpura postransfusional, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico-urémico, algunas variantes de la enfermedad de Von Willebrand, el satelitismo plaquetario, la seudotrombocitopenia, la ingestión de medicamentos o la mielodisplasia.

La trombocitopenia espuria o seudotrombocitopenia^{2,32,43} es rara (menos del 1% de las muestras de pacientes), pero en vista de que es un artefacto de laboratorio, no es nada desdeñable³². Para Sullivan y Martin¹ la frecuencia de la trombocitopenia espuria

está entre el 0,85 y el 1,9% de todas las muestras de sangre procesadas. En la seudotrombocitopenia, el recuento plaquetario es falsamente bajo porque las plaquetas se agrupan después de la recolección de sangre. En casi todos los laboratorios de hematología se utilizan contadores de partículas automatizados y esas máquinas cuentan los componentes celulares de la sangre basándose en el tamaño. Las plaquetas agrupadas se cuentan como otra célula, a menudo leucocitos, lo que a veces puede originar un recuento erróneamente alto de leucocitos³².

La causa habitual de la seudotrombocitopenia es el anticoagulante EDTA^{32,51}. Es decir, en las gestantes en las que se detecta una falsa trombocitopenia o, seudotrombocitopenia (7,69% de nuestras pacientes), la misma es causada por anticuerpos de tipo EDTA-dependiente. Es decir, si las plaquetas se exponen a temperaturas menores de 37 °C o agentes de quelación, como ácido edético o citrato sódico, pueden activarse anticuerpos tromboespecíficos de muy poca importancia clínica y desencadenar la aglutinación de plaquetas. El contador automatizado no detecta dicho «artefacto», y señala de manera errónea un menor número de plaquetas¹. La demostración del carácter espurio de la trombocitopenia en este grupo de pacientes es de gran interés práctico, puesto que las exime de exploraciones y controles innecesarios². En dos de estas pacientes, la trombocitopenia había sido con anterioridad atribuida a una PTAI y, de haber sido aceptado este diagnóstico, habrían sido sometidas a un control más riguroso de su gestación. Procedimientos tan simples como un examen del frotis sanguíneo (inspección visual del frotis de sangre teñido) y un recuento de plaquetas sistemático en una muestra extraída con un anticoagulante distinto del EDTA, pueden evitar un diagnóstico incorrecto^{1,2,32,51-53}.

Un segundo grupo que hay que considerar entre las trombocitopenias aisladas en el curso de la gestación es el de las macrotrombocitopenias constitucionales o estructurales^{2,18,19,26,45}. En nuestra serie un 13,46% (7 casos) fue diagnosticado de este proceso, porcentaje muy similar al de Altés et al¹³. En opinión de estos autores², es un proceso poco citado en los trabajos clásicos y es poco probable, según ellos, que este contraste obedezca a una mayor prevalencia de esta patología en determinadas poblaciones respecto a otras. Von Bahrens⁵⁴ describió que el volumen plaquetario medio de las poblaciones mediterráneas es algo mayor que el de las poblaciones nórdicas, pero no debe confundirse este dato con la existencia de una auténtica macrotrombocitopenia mediterránea². Altés et al² se inclinan, pues, por pensar que la trombocitopenia de algunas pacientes afectadas de macro-

trombocitopenia constitucional se atribuya a otras causas, de ahí su baja incidencia en los estudios. Tal es el caso de dos mujeres, en la serie de Altés et al², y tres en la nuestra, cuya trombocitopenia había sido atribuida, con anterioridad, a una PTAI.

Castillo et al²⁶ comentan que existen trombocitopenias centrales con presencia de megacariocitos, entre las que hay que distinguir la trombopenia que aparece en el síndrome de Wiskott-Aldrich, la trombopenia asociada al síndrome del histiocito azul marino, el raro déficit de trombopoyetina, la trombopenia producida por alcohol y el amplio grupo de macrotrombocitopenias. En este grupo hay que incluir también la trombopenia que aparece en la anemia perniciosa y la macrotrombocitopenia constitucional o estructural, asintomática, que se presenta sin manifestaciones hemorrágicas, generalmente con volumen medio plaquetario elevado y con descensos moderados y oscilantes de la cifra de plaquetas, que alcanza en ocasiones la normalidad^{26,55}. En este grupo de trombopenias megacariocíticas habría que incluir formas congénitas transmitidas de forma autosómica dominante. Más raras y excepcionales son las macrotrombocitopenias que aparecen en el síndrome de Bernard y Soulier, en el síndrome de Gray, el síndrome plaquetario Montreal, el síndrome Rafael y en las trombopenias asociadas a alteraciones de los granulocitos, como sucede en la anomalía de May-Heglin (plaquetas grandes e inclusiones basófilas de los granulocitos)⁵⁶ y en la de tipo San Sebastián (plaquetas gigantes con inclusiones de menor intensidad situadas en la periferia celular). En esta última entidad se asocia sordera y nefritis. En este grupo hay que considerar el síndrome de Alport: macrotrombocitopenia, nefritis e hipoacusia hereditarias con sus variantes. Una variante descrita es el síndrome de Flechtnet^{2,26,27}, caracterizado por plaquetas gigantes esferoides con una elevada densidad de organelas y sistema microtubular desorganizado. Se han observado casos que se pueden considerar variantes del síndrome de Alport, no asociados a trastornos oculares ni hipoacusia: macrotrombocitopenia y riñón poliquístico u otra nefropatía. En los recién nacidos puede observarse una curiosa asociación de trombopenia y aplasia de radio^{26,55}.

Diversos autores han recogido y reflejado en la bibliografía distintos casos de macrotrombocitopenia en embarazadas⁵⁴⁻⁶¹. En muchos de ellos se aplicaron unas medidas profilácticas del parto muy agresivas (transfusiones de plaquetas, plasma, crioprecipitados o cesárea), sin que se observaran complicaciones hemorrágicas en ningún caso. En nuestros casos, al igual que en los referidos por Altés et al², y en sus hi-

jos tampoco se produjeron accidentes hemorrágicos, a pesar de que no se tomaron especiales medidas profilácticas, de que abordaron todos los partos por vía vaginal y de que los dos niños heredaron la anomalía presente en la madre. Greinacher y Mueller-Eckhardt⁶², en una extensa revisión, indican que la experiencia sobre el tema es aún limitada, de tal manera que no se aventuran a proponer una pauta rígida para el control de la gestación y el parto en estas mujeres. De acuerdo con la experiencia hasta ahora acumulada por diversos autores^{2,19,26,45}, parece razonable sugerir que, en ausencia de antecedentes de diátesis hemorrágica en la madre, es aconsejable adoptar la actitud más conservadora posible. La investigación de anticuerpos antiplaquetarios está siempre indicada, por cuanto la existencia de una macrotrombocitopenia constitucional en la paciente no excluye la posibilidad de que se añada una trombocitopenia autoinmune. Tal es el caso de una de nuestras pacientes, contingencia también hallada por Altés et al² en otra de sus pacientes, en quien, no obstante, el anticuerpo antiplaquetario (clase IgG + IgM) no incidió de forma objetiva en la evolución de la trombocitopenia.

Estas macrotrombocitopenias constitucionales representan, en opinión de Flores López⁴⁵, el grupo clínico peor conocido dentro de los procesos trombopénicos. Las causas de tal ignorancia son múltiples, e incluyen su escasa entidad clinicopatológica, las dificultades para realizar estudios plaquetarios *in vivo* e *in vitro*, el relativamente corto período desde que se están utilizando contadores automáticos de plaquetas, el hecho de que se esté infroutilizando la observación morfológica de la sangre periférica, la frecuente confusión con procesos autoinmunes y el escaso acceso al examen ultraestructural de las plaquetas. Con relativa frecuencia se asocian a otras alteraciones orgánicas, como hemos visto, hematológicas o no^{26,45}. Generalmente, tienen una herencia autosómica dominante^{19,45}, casi siempre son asintomáticos, y sólo ocasionalmente cursan con diátesis hemorrágica leve o moderada. En el estudio funcional de las plaquetas no suelen hallarse alteraciones o éstas son mínimas.

En la bibliografía médica no faltan descripciones de estas pacientes con macrotrombocitopenia hereditaria constitucional^{2,26,28,45,55}, que han sido tratadas de forma innecesaria con corticoides, esplenectomía u otros tratamientos agresivos, caros y, además, ineficaces. Por otra parte, la macrotrombocitopenia constitucional sigue siendo un proceso infradiagnosticado tardíamente. En estas pacientes las hemorragias obstétricas son raras e irregulares y varían, incluso en la misma paciente, en diferentes gestaciones. Esta heterogeneidad clínica ha hecho proliferar las publicacio-

nes de casos aislados en los que se describen diferentes actitudes y respuestas en ellas. Ante una mujer embarazada y afectada de este proceso, en general, se efectúa un estudio fetal con recuento de plaquetas, habitualmente por funiculocentesis, intentando, a partir de los datos obtenidos, tomar una decisión terapéutica antes del parto⁴⁵. Por tanto, es necesario e imprescindible diferenciar en las gestantes con trombocitopenia la macrotrombocitopenia constitucional de la trombocitopenia gestacional y de la PTAI.

La trombocitopenia incidental o gestacional es la causa más frecuente de disminución de plaquetas^{1,2,5,26,32}, aunque para algunos ese primer lugar lo ocupa la preeclampsia/eclampsia⁴⁵.

Burrows y Kelton⁸ observaron, por primera vez, que varias mujeres, por lo demás saludables, presentaron un recuento plaquetario más bajo de lo normal, con lo que los autores se planteaban un dilema, teniendo en cuenta que la PTAI es un diagnóstico de exclusión. Estos autores eliminaron otras causas de trombocitopenia y se vieron obligados a concluir que esas enfermas presentaban PTAI. Al reconocer que algunas de las pacientes con PTAI tienen neonatos con trombocitopenia, en el pasado la opción más lógica y sensata era efectuar una cesárea en estas mujeres. No obstante, estos autores no estaban conformes con el método, ya que percibieron que tanto la madre como el lactante, en general, evolucionaban bien, sin problemas hemostáticos. En consecuencia, iniciaron un estudio prospectivo en el cual se controló con especial cuidado el recuento plaquetario en mujeres y sus lactantes en el momento del parto^{8,9,13}. Estos autores encontraron que el 6-7% de las embarazadas, por otra parte saludables, presentaron trombocitopenia leve o moderada (recuento plaquetario $70-150 \times 10^9/l$). Estos estudios probaban que la trombocitopenia no planteó riesgo alguno para esas mujeres y sus neonatos^{8,9,13}. Esta afección, que se comenzó a llamar trombocitopenia incidental o gestacional, es frecuente y un estudio prospectivo iniciado por Burrows y Kelton³² después de 10 años, que comprende más de 20.000 partos, sigue confirmando estos datos.

Nagey et al⁶³ aportaron datos similares. Identificaron un recuento plaquetario menor de $150 \times 10^9/l$ en el 3,56% de las pacientes estudiadas (límites, $30-143 \times 10^9/l$). Ningún neonato presentó un recuento plaquetario menor de $100 \times 10^9/l$ y ninguno de ellos sufrió accidente hemorrágico alguno.

Samuels et al⁶⁴ estudiaron a 28 mujeres sin enfermedades subyacentes, que tenían un número de plaquetas $< 150 \times 10^9/l$, con negatividad en la determinación de anticuerpos antiplaquetarios, advirtiendo que un solo lactante tuvo trombocitopenia moderada (50 a

100 × 10⁹/l plaquetas) que no produjo complicaciones hematológicas.

Según todos estos datos, se identificaron varios aspectos que caracterizan esta trombocitopenia incidental o gestacional, que hoy permiten definirla con más precisión^{5,26,45}. En primer lugar, las madres con trombocitopenia incidental son sanas desde otros puntos de vista.

La presión arterial y la valoración de su estado inmunitario (anticuerpos antinucleares, etc.) son normales. Esto no quiere decir que la trombocitopenia incidental del embarazo no pueda complicar otro proceso médico. Por ejemplo, se han observado madres con PTAI leve o trombocitopenia incidental –dos procesos que a veces son indistinguibles– en las que el lactante tenía trombocitopenia intensa^{65,66}, lo que demuestra que la trombocitopenia del lactante era de tipo aloinmunitario neonatal, un trastorno totalmente diferente no relacionado con la trombocitopenia gestacional. La segunda característica definitoria de la trombocitopenia incidental gestacional es que el proceso mismo es leve. Por lo general, las gestantes tienen recuentos plaquetarios que oscilan entre 100 y 150 × 10⁹/l, con 70 × 10⁹/l como límite inferior. Por tanto, cabe definir la trombocitopenia incidental del embarazo como una disminución moderada de las plaquetas (70-150 × 10⁹/l) en una embarazada con buen estado desde otros puntos de vista, e incluso se reconoce que puede haber algunas pacientes con este trastorno con cifras menores de 70 × 10⁹/l sin que tengan problemas hemorrágicos. De manera similar, puede de haber enfermas con PTAI, visitadas y diagnosticadas por primera vez durante la gestación, con una cifra de 70-100 × 10⁹/l; por tanto, se puede anticipar que la superposición entre estos dos procesos puede hacerlos esencialmente indistinguibles.

Aún no se conoce el mecanismo de la trombocitopenia en madres con la forma incidental del embarazo. La PAIgG (IgG relacionada con plaquetas), medida en varias enfermas, ha resultado normal, aunque en ocasiones las cifras de PAIgG están elevadas. Pero el mecanismo no es inmunitario, porque la trombocitopenia misma incrementaría las cifras de PAIgG^{5,32}. En todas estas mujeres, evaluadas de modo longitudinal, se comprueba que el recuento plaquetario aumentó hasta cifras normales, regularmente, en el transcurso de una semana después del parto. Dicho recuento siempre es normal 6 semanas después del parto, y se ha comprobado que varias de estas mujeres, al quedar de nuevo embarazadas, disminuyen su recuento plaquetario en subsiguientes gestaciones³².

Es posible, por otra parte, que estas pacientes presenten un recuento más bajo de plaquetas porque se

produce un incremento del recambio fisiológico de aquéllas durante el embarazo. De manera alternativa, insistimos, podrían tener una trombocitopenia inmunitaria leve, que queda desenmascarada por la gestación³². Frente a esta posibilidad está la demostración de que, hasta la fecha, el recuento plaquetario de los lactantes de madres con trombocitopenia gestacional ha sido normal^{8,9,13,63,64}. El riesgo de trombocitopenia leve en estos neonatos no difiere del riesgo en los hijos de embarazadas sanas^{8,32}.

Este cuadro, pues, no presenta ningún riesgo para la madre ni para el feto recién nacido, por lo que puede seguirse un control obstétrico con medidas estándares de seguimiento durante la anestesia, si ha lugar, y el parto. Como decimos, se trata de una trombocitopenia moderada, hasta el punto de que, cuanto más baja es la cifra de plaquetas con que cursa, tanto menos probable es que se trate de una trombocitopenia incidental o gestacional⁴³. El neonato no presenta trombocitopenia, o su riesgo es mínimo. Desde un punto de vista práctico, y a pesar de todo, Abella et al⁴³ subrayan que cuando la cifra de plaquetas es inferior a 75 × 10⁹/l es aconsejable pensar que se trata de una PTAI. Se debe tener en cuenta que en el caso de que se tratara de una PTAI, la cifra de plaquetas de la madre no se correlaciona con la del feto; así, las mujeres que están en remisión pueden dar a luz niños trombopénicos con una incidencia de esta circunstancia que oscila entre el 15 y el 16% y con la agravante de que, entre el 6 y el 70% de estos niños, la trombocitopenia es grave y con riesgo de hemorragia intracranal^{29,67}.

No parece existir ningún parámetro clínico biológico diagnóstico de la enfermedad, de modo que el mismo se efectúa por exclusión^{9,45}. Las trombocitopenias gestacionales probablemente agrupan procesos diversos (a continuación insistiremos un poco en ello) y, en general, no se conoce cuándo se han iniciado. Suele diagnosticarse en el tercer trimestre de la gestación. Posiblemente, sólo traducen la hiperdestrucción plaquetaria fisiológica³⁹ del último período de la gestación⁶⁸ dentro de un estado de hiperfibrinólisis compensada⁶⁹.

Altés et al², después de comentar que en una serie de trombocitopenias aisladas en el curso de la gestación la trombocitopenia gestacional es la más frecuente (62%, similar a la de nuestra serie [59,61%]), distinguen, y así también lo hemos realizado en este estudio, dos subgrupos, en función del grado de trombocitopenia. Por un lado, cabe destacar un grupo de mujeres (25 en su serie [42%], 23 en nuestra serie [44,23%]) con un recuento plaquetario próximo a la normalidad (entre 100 y 150 × 10⁹/l) y sin ningún ras-

go patológico asociado. Probablemente, se trata de mujeres que fuera de la gestación ya poseen unos recuentos plaquetarios en el límite inferior de la normalidad, en las que la hemodilución propia de la gestación puede inducir una muy moderada trombocitopenia. Esta idea viene avalada por la observación de que el recuento plaquetario de estas mujeres suele normalizarse 4-5 días después del parto^{2,8}. Ninguna de estas mujeres precisó tratamiento y todas mantuvieron recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/l$ en el momento del parto. A estas mujeres, consideradas como portadoras de trombocitopenia gestacional fisiológica², parece recomendable no realizarles ningún tipo de exploración, o tratamiento, ya que mantienen habitualmente recuentos plaquetarios superiores ya que $100 \times 10^9/l$ y no tienen historia de diátesis hemorrágica o de enfermedad inmune. El seguimiento analítico parece ser la actitud más prudente, y sólo en caso de detectar una clara disminución del número de plaquetas estaría indicado realizar una determinación de anticuerpos antiplaquetarios.

Por otro lado, como segundo subgrupo en las trombocitopenias gestacionales, se encuentran las denominadas por Altés et al² «trombocitopenias gestacionales idiopáticas». En este grupo se encuentran aquellas mujeres con recuentos inferiores a $100 \times 10^9/l$ de plaquetas. Esta trombocitopenia, aunque moderada, merece considerarse de trascendencia clínica potencial y no como una simple desviación de la normalidad. Altés et al² reflejan un total de 12 mujeres (20%), que en nuestra serie fue de 8 gestantes (15,38%). Probablemente, se trata de un grupo de trombocitopenias de etiología más heterogénea que el anterior, aunque también de carácter mayoritariamente benigno. No obstante, mientras se acaba de definir objetivamente la patogenia de esta trombocitopenia gestacional idiopática, es oportuno considerar una actitud prudente, y establecer un programa profiláctico equiparable, o muy similar, al aplicado en los casos de PTAI, en aquellas pacientes con un recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/l$, o con clínica hemorrágica. En el resto de mujeres sería recomendable una actitud conservadora. El estudio de Anteby y Shalev⁷⁰, realizado en 22 mujeres que presentaban una trombocitopenia de estas características, apoya el carácter «benigno» de la misma, puesto que no se produjo trombocitopenia o hemorragia en ninguno de los neonatos y, además, en 18 de estas mujeres el recuento plaquetario se normalizó después del parto.

Parece claro que, en toda mujer con el diagnóstico de trombocitopenia incidental o gestacional (fisiológica o idiopática), no está justificada la cesárea para evitar posibles complicaciones hemorrágicas del neo-

nato; tampoco parece contraindicada la anestesia local-regional^{1,5,11-13}.

Los trastornos trombocitopénicos de origen inmunitario se pueden dividir en dos grupos generales. El primero es un trastorno primario conocido como púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática (PTAI), proceso raro del que se conoce su fisiopatología, pero se desconoce su causa. Los anticuerpos antiplaquetarios IgG producidos por linfocitos, en especial los que están dentro del bazo, se unen a diversas glucoproteínas plaquetarias, en particular GPIIb/IIIa. Algunos de estos anticuerpos depositan complemento sobre la superficie de las plaquetas, pero muchos no. Las células fagocíticas, que portan receptores Fc especiales, Fc γ RII, eliminan entonces las plaquetas sensibilizadas a IgG. Estas células que portan receptores Tc están presentes en cifras elevadas en el bazo. En consecuencia, la esplenectomía da lugar a una remisión o curación en la mayoría (75%) de las pacientes con PTAI³².

El segundo trastorno es una trombocitopenia inmunitaria secundaria que puede complicar los trastornos del tejido conectivo, el lupus eritematoso, los trastornos neoplásicos, los trastornos linfoproliferativos y las infecciones virales y bacterianas³².

Por su parte, Castillo et al²⁶ dividen las trombocitopenias inmunológicas, desde el punto de vista evolutivo, en agudas, vinculadas sobre todo a infecciones virales o medicamentosas, y crónicas, más propias de las idiopáticas o de procesos evolutivamente crónicos. De esta forma, la PTAI puede ser, evolutivamente, PTAI aguda y PTAI crónica. La primera se observa sobre todo en niños, dura entre uno y 2 meses, raramente más de 6, y en un 5-25% de los casos es la fase inicial de la PTAI crónica. Esta es la que ahora nos ocupa: la variedad crónica de PTAI.

La PTAI, o enfermedad de Werlhof, se define y diagnostica por exclusión como una trombocitopenia aislada, con número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea, sin otra enfermedad o alteración subyacente, no atribuible a afección viral o bacteriana ni a la acción de tóxicos químicos o medicamentosos^{26,29,70}.

La presencia de una PTAI en el curso del embarazo, como trombocitopenia aislada que es, plantea una problemática especial y, desde el punto de vista práctico, cabe subrayar dos situaciones^{26,29}. Cuando no hay constancia de antecedentes previos de PTAI, puede pensarse que ésta es de instauración reciente o que se trata de una trombocitopenia gestacional o incidental; en ambos casos el riesgo de trombocitopenia neonatal y de accidente hemorrágico es mínimo^{26,71}. Si hay constancia de la existencia previa de PTAI, el

riesgo aumenta de forma importante y puede alcanzar al 15-65% de recién nacidos y con posible riesgo, afortunadamente en este caso reducido, de hemorragia intracraneal, si no se efectúa tratamiento durante el embarazo y se practica el parto por vía vaginal²⁶. En esta última circunstancia de PTAI, ya conocida, la cifra materna de plaquetas no prejuzga la del hijo, pues la presencia de cifras normales en aquella puede seguirse de trombocitopenias graves en el hijo.

La serie de Altés et al², similar a la nuestra, aporta un 18,33% de trombocitopenias aisladas debidas a mecanismos autoinmunitarios. En nuestra serie representaron el 19,23% (10 de 52 casos). Ambas series, con porcentajes superiores a la serie de Burrows y Kelton, por ejemplo, que detectaron 13 casos de TPAI en un total de 513 gestantes (2,53%) con trombocitopenia aislada. En 9 de los 11 casos de Altés et al los anticuerpos antiplaquetarios fueron positivos. En nuestros 10 casos fue posible la detección de anticuerpos antiplaquetarios. Altés et al² comentan que, teniendo en cuenta que utilizando una técnica de sensibilidad y especialidad probadas, como es la técnica de inmunofluorescencia con plaquetas tratadas con PFA, el porcentaje de resultados negativos asciende a un 10-15% de casos, es necesario considerar otros factores indicativos de la naturaleza autoinmune de la trombocitopenia antes de excluir esta posibilidad. El diagnóstico de PTAI previo a la gestación (con un estudio de anticuerpos antiplaquetarios anteriormente positivo), la existencia de un proceso autoinmune asociado o de signos biológicos de autoinmunidad también justifican, en opinión de algunos autores^{2,26,29}, la inclusión de la trombocitopenia en el grupo de trombocitopenias inmunes. Es decir, el diagnóstico de PTAI debe sustentarse, por tanto, en criterios serológicos y también clínicos.

Conviene tener en cuenta, y hay que insistir en ello, que la detección de un anticuerpo antiplaquetario, fijado a las plaquetas o libre en suero, no diferencia una PTAI de una trombocitopenia gestacional⁴⁵. Es una determinación poco sensible y específica^{12,45,71} que puede resultar positiva en otras situaciones, con o sin trombocitopenia y, por otra parte, también puede suceder que los anticuerpos no sean detectados mediante las técnicas utilizadas. El problema que puede plantearse es la posibilidad de la coexistencia, en una misma paciente, de una PTAI y de una trombocitopenia neonatal aloinmune, cuadro que sí es de gran riesgo para el neonato y que, con toda probabilidad, tiene una prevalencia subestimada. El estudio de la antiglobulina indirecta permite detectar la presencia de un anticuerpo antiplaquetario pero, también, puede estar detectando un aloanticuerpo frente a antígenos de his-

tocompatibilidad tipo HLA1 o detectar oligoproteínas ligadas a plaquetas. Aún no se han evaluado en la mujer gestante técnicas con marcadores antigenicos más específicos que permitan diferenciar claramente cada uno de estos cuadros^{5,45,64,72}.

Las alteraciones del tamaño y la morfología plaquetaria en la PTAI son frecuentes, pero ello no debe obviar la realización de estudios adicionales para completar el diagnóstico diferencial de una trombocitopenia, so pena de incurrir en el error diagnóstico^{1,2,5,32,45,73,74}.

La trombocitopenia en gestantes con PTAI suele progresar durante el embarazo y retornar a cifras previas después del parto²⁹, lo que sugiere que el embarazo exacerba la enfermedad⁴⁵, aunque hay autores¹ que señalan que el embarazo no exacerba la evolución y la intensidad de la PTAI. Pero, a diferencia de ello, la enfermedad puede afectar de manera adversa al pronóstico materno y fetal en grado sumo¹. En principio, las gestantes con PTAI cuyas cifras de plaquetas sean de $70 \times 10^9/l$ o superiores no corren riesgos clínicos y tampoco corren peligro sus fetos, por lo que en estos casos basta con seguir un control clínico periódico y la abstinenza terapéutica, excepto en las mujeres con PTAI esplenectomizadas y/o con fetos anteriores que presentaron trombocitopenia^{45,75,76}.

En resumen, cuando una embarazada tiene una cifra baja y aislada de plaquetas, lo primero que casi todos consideran es la existencia de una PTAI que complica la gestación. De hecho, parece probado que hay PTAI en una o dos pacientes por cada 1.000 nacidos vivos, para una frecuencia global de 3% como causa atribuible de plaquetopenia^{5,8,13}, aunque en la serie de Altés et al² y la nuestra el porcentaje sea más alto (18-19%). Por ello, aunque la PTAI no es rara, es menos frecuente, según los autores, que la trombocitopenia incidental del embarazo y la que complica los trastornos hipertensivos de la gestación.

La respuesta terapéutica, en concreto a la prednisona, en la PTAI parece resultar altamente eficaz³, puesto que se consiguen, en general, fomentar los recuentos plaquetarios hasta cifras superiores a $50 \times 10^9/l$ en el momento del parto. Para Sullivan y Martin¹ cerca del 80% de las gestantes con PTAI mejorarán con los esteroides, en un término de 4 a 6 semanas, aunque autores como Christiaens et al⁷⁷ insinúan que los esteroides administrados a la mujer gestante pueden provocar un incremento de anticuerpos antiplaquetarios libres y, por tanto, aumentar el riesgo de trombocitopenia fetal.

Un problema de la mujer gestante con trombocitopenia es el tipo de anestesia que se debe aplicar en relación con el grado, la clase y la intensidad de la trom-

bocitopenia. Como norma adquirida por el uso, se ha utilizado la misma que para las cesáreas y, por tanto, no suele realizarse anestesia epidural en pacientes con trombocitopenia por debajo de $50 \times 10^9/l$ ^{45,77-79}, aunque estos parámetros deberían ser revisados en próximos protocolos, probablemente a la baja.

Respecto a la PTAI, la cesárea sólo debe practicarse una vez valorado el riesgo materno y fetal (número de plaquetas maternas, fetales-funculocentesis). En algún caso se ha efectuado simultáneamente la cesárea y la esplenectomía. El neonatólogo debe estar presente, dada la frecuente enfermedad en el neonato⁷⁸.

En las pocas pacientes que se consideran con riesgo alto de dar a luz un lactante con deficiencia grave, es conveniente la valoración prenatal de las plaquetas fetales^{9,64,79,80}, que se lleva a cabo mediante muestra percutánea del cordón umbilical o del cuero cabelludo fetal^{79,81}. Entre los fetos con alto riesgo, candidatos a la obtención de muestra, figuran los hijos de mujeres con esplenectomía previa como tratamiento de la PTAI (sin importar la cuenta plaquetaria), de mujeres con lactantes anteriores afectados y aquellas con trombocitopenia significativa durante el embarazo (recuento inferior a $50 \times 10^9/l$)⁸². Si el recuento plaquetario fetal es menor de $50 \times 10^9/l$, es preciso considerar el parto quirúrgico. Los neonatos de mujeres con PTAI deben ser sometidos a pruebas diarias durante 72 h, hasta que se estabilice la cuenta plaquetaria. En otro tiempo, muchas pacientes con PTAI eran sometidas a cesárea, pero los procedimientos actuales ya no la recomiendan como rutina^{70,79}. Para Douglas Ballem⁸⁰ el tratamiento anestésico de las pacientes con PTAI casi siempre carece de contratiempos. En la mayoría de los casos, la función plaquetaria es excelente y un recuento plaquetario superior a $75 \times 10^9/l$ es más que suficiente para la anestesia regional. Con frecuencia, la ausencia de problemas hemorrágicos en los antecedentes ayuda a tranquilizar al anestesiólogo⁸⁰. No obstante, debe realizarse una cuidadosa exploración de la paciente para valorar la hemostasia. En situaciones especiales, como el sufrimiento fetal y la presencia de una vía respiratoria difícil, los recuentos plaquetarios tan bajos, $40-50 \times 10^9/l$, son seguros para la anestesia raquídea (el riesgo de hemorragia es el espacio raquídeo es menor que el riesgo de la anestesia general)^{79,80}.

Las parturientas con trombocitopenia gestacional o incidental no complicada pueden someterse, con seguridad, a anestesia regional^{79,83,84}.

Con respecto al tema que nos ocupa, Alijotas et al⁷⁹ subrayan que la valoración preanestésica de estas pacientes, más las portadoras de PTAI que las afectadas

de trombocitopenia gestacional, es de gran interés para que el anestesiólogo pueda definir su actitud terapéutica en el momento del parto. Se debe realizar:

1. Historia clínica completa y detallada, descartando cualquier otra posible enfermedad hematológica asociada. Anamnesis acerca de la existencia de antecedentes familiares semejantes o sobre la ingestión de fármacos que sean sospechosos de producir trombocitopenia. Exploración física exhaustiva.

2. Analítica completa, sobre todo con la realización de un estudio básico de hemostasia, que debe mantenerse dentro de los límites de la normalidad, y con el recuento de plaquetas, que debe hacerse periódicamente cada 2 semanas, a partir de la semana 16 de embarazo.

3. Si el recuento plaquetario es menor de $50 \times 10^9/l$, iniciaremos terapia esteroidea con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día (por vía oral), hasta el momento del parto, según el recuento periódico de plaquetas.

4. Por este motivo, valoraremos también los efectos cushingoides del tratamiento esteroideo de interés anestésico, ya sea la obesidad, la hipertensión arterial del embarazo o el edema de la vía aérea

5. En ciertos casos, será también necesaria la transfusión de concentrados plaquetarios.

Con respecto a la conducta anestésica, estos autores precisan:

1. Hay que revalorar el estudio preparatorio, analizando los datos al ingreso de la paciente. Si es necesario, se realizará una transfusión intraoperatoria de concentrados plaquetarios, para optimizar el recuento.

2. Se debe administrar corticoides por vía intravenosa.

3. La elección del tipo de analgoanestesia estará determinada por el estado hematológico previo de la paciente⁸³⁻⁸⁶. Según Alijotas et al⁷⁹, se ha llegado al consenso de no practicar anestesia locorregional en caso de menos de $80-100 \times 10^9/l$ plaquetas maternas, y de contemplar con prudencia la vía vaginal en presencia de plaquetas fetales $< 50 \times 10^9/l$ (por punción por *scalp*), debido al peligro de hemorragia intracraniana que comportarían las maniobras de instrumentalización.

Por este motivo, será de elección en estos casos la analgesia intravenosa o la anestesia general, evitando aquellos fármacos que puedan alterar la cascada de la coagulación, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroides (AINE). Por otro lado, debemos evitar los fármacos supuestamente hipotensores o vasodilatadores en el tratamiento intraoperatorio de estas pa-

TABLA III. Trombocitopenia y gestación: principios del tratamiento anestésico⁷⁹

1. Obtener un interrogatorio minucioso: énfasis en los antecedentes familiares de hemorragia, equimosis (sobre todo durante la operación o los trabajos dentales)
2. Practicar una exploración física exhaustiva: equimosis, hemorragias, petequias (manguito para la presión sanguínea, sitios de la vía intravenosa)
3. Estudio de laboratorio: biometría hemática completa, recuento plaquetario, pruebas específicas, según el interrogatorio y la evolución clínica
4. Incluir al hematólogo, si es conveniente
5. Valorar la vía respiratoria. Probabilidad de otras técnicas
6. Analizar los riesgos y beneficios del procedimiento propuesto y cuán probables son los riesgos
7. Analizar los riesgos y beneficios de los productos sanguíneos
8. Documentar el análisis de los puntos 6 y 7
9. Proceder con anestesia regional, si es adecuada
10. No olvidar que si la técnica regional está contraindicada, también lo están el bloqueo pudendo, las inyecciones intramusculares, los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico

cientes, por el posible riesgo de hipovolemia secundaria a una hemorragia importante, tras presentar graves trastornos de la coagulación como consecuencia de la plaquetopenia.

4. Por último, y dada la importancia de una valoración muy precisa en estas pacientes, en las que también coexiste una trombocitopenia fetal, en la actualidad se plantea la disyuntiva de realizar la cordocentesis fetal a término, que se realizará en aquellos casos de púrpura trombocitopénica autoinmune neonatal, enfermedad que se acompaña de un mayor riesgo de hemorragia intracranial fetal posparto vaginal. En tales casos, si son diagnosticados preoperatoriamente, se administrará a la madre una dosis semanal de inmunoglobulina intravenosa, a razón de 1 g/kg de peso materno, lo cual parece disminuir el riesgo de hemorragia intracranial fetal⁸⁷.

En la tabla III se esquematizan los principios del tratamiento anestésico en la trombocitopenia.

Flores-López⁴⁵ comenta que al fallar el elemento predictivo "materno" –puesto que no existe ningún parámetro materno capaz de predecir el riesgo fetal– sólo un examen de sangre fetal puede permitirnos conocer el estado de la misma. El método más utilizado ha sido el de la extracción de sangre de calota craneal en el inicio del trabajo del parto. Los inconvenientes que plantea desde el punto de vista técnico son varios^{9,45,72,88-93}: falsas trombocitopenias por agregación plaquetaria, por contaminación por líquido amniótico, defectos de extracción de la muestra capilar,

imposibilidad de control en caso de trabajo de parto muy rápido o de presentación anómala y, desde luego, persistencia del riesgo hemorrágico al inicio de trabajo de parto. Todo ello indujo el desarrollo de otra tecnología, utilizable durante el embarazo, como la extracción de sangre de cordón por métodos percutáneos que tiene, en general, una muy buena correlación de resultados ante y posnatales^{45,72,83,93-101}. El problema es que no está exenta de riesgos^{83,93,97-102} y se precisa de personal muy entrenado para realizarla. Sólo debe practicarse en el caso de que exista una presunta indicación obstétrica de cesárea y un tiempo de gestación superior a las 36 semanas⁴⁵. En el caso de las gestantes con PTAI, el riesgo de hemorragia en el neonato es tan bajo (inferior al 3%, y aún así probablemente sobreestimado)^{32,45,103}, que el control por funiculocentesis está injustificado, como medida genérica, por su presunta peligrosidad^{83,93,97-102,104}. Es un método caro y precisa una alta preparación técnica. Por otra parte, Flores-López⁴⁵ destaca que no existe evidencia de que la punción de la calota, la funiculocentesis o la cesárea sean superiores a la abstención y el parto vaginal en mujeres trombocitopénicas. El nacimiento por cesárea no previene la hemorragia cerebral^{45,72,81} y, desde luego, incrementa las pérdidas hemáticas maternas; no obstante, parece preferible realizar una cesárea en caso, por ejemplo, de presentación de nalgas o sospecha de parto instrumental (fórceps, ventosa), pues aunque no viene apoyado por un sustrato científico, existe una tendencia casi universal a realizar cesárea en caso de recuentos plaquetarios menores de $50 \times 10^9/L$.

Hay que subrayar, sin embargo, que existe una buena correlación entre el recuento plaquetario obtenido por funiculocentesis y el recuento plaquetario neonatal^{72,93,95,96}, si el margen de tiempo entre la funiculocentesis y el nacimiento es inferior a 5 días^{72,105}.

El futuro estudio de las trombocitopenias de la mujer gestante debe centrarse en la consecución de diagnósticos precisos, con metodología no agresiva y de terapias específicas para los casos que realmente las necesiten.

A la vista de lo expuesto, se puede sugerir una estrategia diagnóstico-terapéutica. Las trombocitopenias aisladas en la gestante requieren una confirmación mediante observación del frotis de sangre periférica y el recuento plaquetario en citrato de sodio. Una vez que se ha descartado una seudotrombocitopenia, la conducta dependerá del grado de trombocitopenia. En tanto que recuentos por encima de $100 \times 10^9/L$ inducen a considerar una trombocitopenia gestacional fisiológica, los recuentos inferiores obligan a la realización de pruebas complementarias con

el objeto de diagnosticar una macrotrombocitopenia constitucional (estudio familiar y microscopia electrónica) y trombocitopenias inmunes (clínica compatible y presencia de anticuerpos antiplaquetarios). Se clasificarán como trombocitopenias gestacionales idiopáticas aquellas que cursan sin antecedentes de interés, asintomáticas y con ausencia de anticuerpos antiplaquetarios. Tan sólo deben tratarse aquellas mujeres con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/l$ o con clínica hemorrágica. En casos concretos y puntuales, se decidirá la vía del parto mediante funiculocentesis (sospecha de trombocitopenia autoinmune con recuento materno $> 50 \times 10^9/l$). En todo caso, el porcentaje de trombocitopenias de origen inmune detectadas durante la gestación es relativamente bajo y, desde luego, muy inferior al de las trombocitopenias más habituales (trombocitopenias gestacionales benignas). El riesgo hemorrágico, en la mayoría de los casos, es muy limitado.^{1,2,5,13,45,72}

RESUMEN

Se analizan la etiopatogenia y las características clínicas e inmunológicas de 52 gestantes con trombocitopenia aislada (cifra de plaquetas $< 150 \times 10^9/l$), así como la presencia de trombocitopenia o de complicaciones hemorrágicas en los neonatos, y se sugiere el tratamiento adecuado en función del tipo de trombocitopenia.

En todas las gestantes se practicaron: anamnesis, recuento plaquetario (EDTA K₃, citrato Na₂ y examen microscópico) e investigación de anticuerpos antiplaquetarios (inmunofluorescencia). Para confirmar una macrotrombocitopenia constitucional se procedió al estudio familiar y ultraestructural de las plaquetas. Se aplicó el test de Levine de homogeneidad de variancias para comparar los recuentos plaquetarios medios de cada grupo diagnóstico, así como una regresión lineal entre los recuentos de madres e hijos.

En 31 pacientes (59,61%) con trombocitopenia no se detectaron anticuerpos plaquetarios, ni tampoco historia previa de trombocitopenia o de diátesis hemorrágica. Cuatro pacientes (7,69%) fueron diagnosticadas de seudotrombocitopenia dependiente de EDTA, y 7 más (13,46%) de macrotrombocitopenia constitucional. Finalmente, en 10 mujeres (19,23%) se sospechó una etiología autoinmune, y en todas los anticuerpos antiplaquetarios resultaron positivos. No se detectaron diferencias significativas entre los recuentos plaquetarios medios de las madres con trombocitopenia de etiología inmune respecto del resto de grupos. No se observó hemorragia de causa no quirúrgica en ninguna de las pacientes ni en sus hijos. No

se encontró una correlación significativa entre los recuentos plaquetarios de las madres y los neonatos. La práctica de recuentos plaquetarios obtenidos mediante punción de la calota craneal indujo la práctica de 2 cesáreas innecesarias.

El porcentaje de trombocitopenias de mecanismo inmune en gestantes es reducido. Este porcentaje contrasta con la elevada prevalencia de trombocitopenias de carácter benigno. Las seudotrombocitopenias y macrotrombocitopenias constitucionales se descubren a menudo con motivo de la gestación, y su correcto diagnóstico puede evitar la adopción de medidas terapéuticas innecesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan CA, Martin JN. Tratamiento de la paciente obstétrica con trombocitopenia. Clin Obst Gin (Méjico) 1995;38:499-511.
2. Altés A, Muñiz-Díaz E, Pujol-Moix N, Mateo J, Fontcuberta J, Parra J, et al. Trombocitopenia aislada en el curso de la gestación. Estudio etiopatogénico y actitud terapéutica en 60 pacientes. Med Clin (Barc) 1996;107:721-5.
3. Handin PI. Hemorragia y trombosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna (I). 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; p. 385-92.
4. Handin PI. Trastornos de la hemostasia. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna (I). 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; p. 834-42.
5. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Trombocitopenia gestacional. Clin Obst Gin (Méjico) 1999;42:299-305.
6. Castillo Cofiño R, Ordinas Bauszá A, Reverter Calatayud JC. Trombocitopenias y trombocitopatías. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina interna (II). 13.^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1997; p. 1779-86.
7. Mjahed K, Hammamouchi B, Hammoudi D, Harti A, Miguil M, Barrow L. Analyse critique des troubles de l'hémostase au cours de l'éclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:607-10.
8. Burrows RF, Kelton JB. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. N Engl J Med 1988;319:142-5.
9. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. Am J Obstet Gynecol 1990;162:731-4.
10. Mathews J, Benjamin S, Gill DS, Smith NA. Pregnancy associated thrombocytopenia: definition, incidence, and natural history. Acta Haematol 1990;84:24-8.
11. Aster RH. "Gestational" thrombocytopenia. A plea for conservative management. N Engl J Med 1990;323:264-7.
12. Cohen DL, Baglin TP. Assessment and management of immune thrombocytopenia in pregnancy and in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;72:F71-6.
13. Burrows RF, Kelton JB. Fetal thrombocytopenia and its relation maternal thrombocytopenia. N Engl J Med 1993;339:1463-6.

14. Goldsmith G. Enfoque de los trastornos hematológicos. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3.^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000; p. 1349-52.
15. Bhattacharyya B. Alteraciones plaquetarias durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3.^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000; p. 1379-96.
16. García Robles RM, Sánchez Sánchez MM, Leiva A, Moro J, Teijelo A, Pérez Escanilla JA, et al. Alteraciones de la hemostasia en el curso de la eclampsia. *Clin Invest Gin Obst* 2000;27:301-9.
17. Ciscar F, Farreras P. Examen morfológico de la sangre. Método de Fonio. En: Ciscar F, Farreras P, editores. Diagnóstico hematológico, laboratorio y clínica. Barcelona: JIMS, 1972; p. 85-97.
18. Pujol-Moix N, Gómez G, López Camps J, Rueda F, Linde F, Linde MA. Ultrastructural and stereologic method to jointly measure the alpha granule and platelet volumes. *Biol Clin Hematol* 1989;11:109-19.
19. Pujol-Moix N. Macrotrrombocitopenias constitucionales sin anomalías funcionales valorables. En: Pujol-Moix N, editor. Trombocitopenias. Madrid: Mosby/Doyma, 1995; p. 313-21.
20. Von dem Borne AEGKr, Helmerhost FM, Leeuwen EF, Pegels JF, Von Riesz E, Engelfriet CP. Autoimmune thrombocytopenia. Detection of platelet autoantibodies with the suspension immunofluorescence test. *Br J Haematol* 1980;45:319-26.
21. Helmerhost FM, Smeenk RJT, Hack CE, Engelfriet CP, Von dem Borne AEGKr. Elution of granulocyte and platelet antibodies. *Vox Sang* 1982;43:196-204.
22. Massnet L, Martín C, Ribera A, Argelagues E, Durán Suárez JR, Triginer J. Antibody elution from red blood cells by chloroform and trichloroethylene. *Transfusion* 1982;22:359-61.
23. Von dem Borne AEGKr, Van der Lelie J, Vos JJ, Van Dalen C, Risseeuw-Bogert NJ, Ticheler MDA, et al. Antibodies against cryptantigens of platelets. Characterization and significance for the serologist. En: Décaire R, Rock GA, editors. Platelet serology, research progress and clinical implications. Basel: Karger, 1986, 52; p. 33-46.
24. Rodgers GM. Repaso de la fisiología de las plaquetas y estudios de laboratorio sobre función. *Clin Obst Gin (Méjico)* 1999;42:319-27.
25. Mateo J, Santamaría A, Borrell M, Souto JC, Fontcuberta J. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans-Sabrefan J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. Hematología clínica. 4.^a ed. Madrid: Harcourt, 2001; p. 597-618.
26. Castillo R, Casals F, Ordinas A. Púrpuras angiopatías, trombopénicas y trombopáticas. En: Sans-Sabrefan J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. Hematología clínica. 4.^a ed. Madrid: Harcourt, 2001; p. 619-39.
27. Pujol-Moix N, Muñoz-Díaz E, Hernández A, Romero MA, Puig F. Fechtner syndrome variant: a new family with mild Alport's manifestations. *Br J Haematol* 1994;84:686-7.
28. Najean Y, Lecompte T. Genetic thrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a review of 54 cases. *Br J Haematol* 1990;74:203-8.
29. McCrae KR, Samuels PH, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992;20:2697-714.
30. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1957;349:1531-6.
31. Gills S, Eldor A. Immune thrombocytopenia purpura in adults: clinical aspects. *Bailliere's Clin Haematol* 1998;11:361-72.
32. Burrows RF, Kelton JG. Trombocitopenia perinatal. *Clin Perinatol (Méjico)* 1995;22:733-54.
33. Welch RA, Eden RD. Platelet disorders. En: Gleicher N, editor. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 2nd ed. Norwalt: Appleton and Lange, 1991; p. 1015-21.
34. Fenton V, Saunders K, Cavill L. The platelet count in pregnancy. *J Clin Pathol* 1977;30:68-73.
35. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:883-7.
36. Wintrobe MM. Clinical hematology. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974.
37. Bell WR. Hematologic abnormalities in pregnancy. *Med Clin North Am* 1977;61:165-88.
38. How HY, Bergmann F, Koshy M, Chediak J, Presperin C, Gall SA. Quantitative and qualitative platelet abnormalities during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:52-7.
39. Fay RA, Hughes AO, Farrow NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61: 238-40.
40. Inglis TCM, Stuart J, George AJ. Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Haematol* 1982;50:461-5.
41. Pekonen F, Rasi V, Ammala A. Platelet function and coagulation in normal and preeclamptic pregnancy. *Thromb Res* 1986;43:553-60.
42. Hobisch-Hagen P, Mörtl M, Schobersberger W. Hemostatic disorders in pregnancy and the peripartum period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;111:216-7.
43. Abella E, Pedro C, Salinas R. Aspectos hematológicos en medicina interna. En: Sans-Sabrefan J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. Hematología clínica. Madrid: Harcourt, 2001; p. 760-82.
44. Wallemburg HCS, Van Kessel PH. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radioisotopic technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:33-6.
45. Flores López A. Trombocitopenia y gestación. *Med Clin (Barc)* 1996;107:735-7.
46. Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:855-60.
47. Gibson B, Hunter D, Neame PB, Kelton JG. Thrombocytopenia in preeclampsia and eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:234-8.
48. Colvin BT. Thrombocytopenia. *Clin Haematol* 1985;14: 661-7.
49. Helleva MR, Burrow RF, Smith J, Willians K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation, and classification of hypertensive disorders of pregnancy. *Can Med Assoc* 1997;157:715-25.
50. Miescher PA, Tucci A, Beris P, Favre H. Autoimmune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia associated with lupus parameters. *Semin Hematol* 1992;29:13-7.
51. Pegels JG, Bruyns ECE, Engelfriet CP. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetraacetate. *Blood* 1982;59:157-61.
52. Solanki DL, Blackburn BC. Spurious thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65:S14-8.

53. Mayan H, Salomon O, Pauzner R, Farfel Z. EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *South J Med* 1992;85:213-7.
54. Von Behrens WE. Mediterranean macrothrombocytopenia. *Blood* 1975;46:199-208.
55. Bellucci S. Megakaryocytes and inherited thrombocytopenias. *Baillière's Clin Haematol* 1997;10:149-62.
56. Tejerizo LC, Corredora F, Teijelo A, Conde del Teso MP, Cardeñoso L, Moro J, et al. Anomalía de May-Heglin y embarazo. *Clin Invest Gin Obst* 1998;25:228-35.
57. Gansis N, Fortune DW, Whiteside MG. May-Heglin anomaly, case report and chromosome studies. *Br J Haematol* 1969;16:619-20.
58. Duff P, Jackson MT. Pregnancy complicated by rhesus sensitization and the May-Heglin anomaly. *Obstet Gynecol* 1985;65(Suppl): 7-10.
59. Siddiqui T, Lamment N, Danier P, Luke M. Immune thrombocytopenia and May-Heglin anomaly during pregnancy. *J FI Med As* 1991;78:88-92.
60. Chatwani A, Bruder N, Shapiro T, Reece EA. May-Heglin anomaly: a rare case of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:143-4.
61. Tordjeman N, Metzger N, Valat AS, Dufour PH, Goudemand J, Puech F. Anomalie de May-Heglin et grossesse. À propos d'une observation, revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25:836-40.
62. Greinacher A, Mueller-Eckhardt C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusion bodies in the leukocytes. *Blut* 1990;60:53-60.
63. Nagey DA, Alger LS, Eadelman BB, Heyman MR, Pupkin MJ, Crenshaw C Jr. Reacting appropriately to thrombocytopenia in pregnancy. *South Med* 1986;79:1385-90.
64. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, Druzin ML, Mennuti MT, et al. Stimulation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1990;323:229-35.
65. Burrows RD, Caco CC, Kelton JG. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: spontaneous in utero intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 1988;28:98-102.
66. Burrows RD, Kelton JG. Alloimmune neonatal thrombocytopenia associated with incidental maternal thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1990;35:43-4.
67. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia [editorial]. *Br J Haematol* 1996;95:21-6.
68. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen F. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:385-9.
69. McKay DG. Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Contrib Nephrol* 1981;25: 108-11.
70. Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of < 100000/microl. *Am J Hematol* 1994;47:118-22.
71. George JN, Woolf SH, Raskob E, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenia purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
72. Razafintsalama T, Coiffic J, Godin O, Lassel L, Chevrant-Breton O, Poulain P. Ponction de sang foetal au cours des thrombopénies de la femme enceinte. À propos de 35 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:176-84.
73. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996;10:8-16.
74. Nelson RB III, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer* 1981;48: 954-6.
75. Vukelja SJ, Krishnan J, Diehl LF. Mean platelet volume improves upon the megathrombocytes index but cannot replace the blood film examination in the evaluation of thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1993;44:89-94.
76. Bussel JB, Kaplan C, McFarland, and WPNITNHSSC-ISTH. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991;65:631-4.
77. Christiaens GCML, Nieuwenhuis HK, Von dem Borne AE, Ouwehand WH, Helmerhorst FM, Van Dalen CM, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomised trial on the effect of antenatal low dose corticosteroid on neonatal platelets count. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;97:893-8.
78. Murphy MF, Brozovic B, Murphy W, Ouwehand W, Waters A. BCSH. Guidelines for platelets transfusions. *Transfusion Med* 1992;2:311-8.
79. Alijotas J, Panisello JM, Riera M, Catalá E, Ferrández M. Analgoanestesia en la gestante con enfermedad inmunológica. En: Miranda A, editor. *Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia. Principios fundamentales y bases de aplicación clínica*. Barcelona: Masson, 1997; p. 735-80.
80. Douglas MJ, Ballen PJ. Trastornos hematológicos. En: Gambling DR, Douglas MJ, editores. *Anestesia obstétrica y trastornos poco frecuentes*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; p. 327-53.
81. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenia purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol* 1991;78:578-82.
82. Moise KJ. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:51-62.
83. Yamada H, Fujimoto S. Perinatal management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: risk factors for passive immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1994;68:39-42.
84. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet count. *Obstet Gynecol* 1988;71:918-20.
85. Rasmus KT, Rottman RL, Kotekko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosemblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989;73:943-6.
86. Rosenberg DB, Gross JB. Awake, blind nasotracheal intubation for cesarean section in a patient with autoimmune thrombocytopenic purpura and iatrogenic Cushing's syndrome. *Anesth Analg* 1993;77:853-5.
87. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, Lynch L, Chitkara U. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988;319:1374-8.
88. Scott JR, Cruikshank DP, Kochenour NK, Nitkin R, Warrenski JC. Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:495-9.
89. Moise KJ, Cotton DB. Discordant fetal platelet counts in a twin gestation complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1141-2.
90. Christiaens G, Helmerhorst FM. Validity of intrapartum diagnosis of fetal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:864-5.
91. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherine N, Pons JC, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990;336:979-82.

92. Moise KJ, Patton DB, Cano LE. Misdiagnosis of a normal fetal platelet count after coagulation of intrapartum scalp samples in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Perinatol* 1991;8:295-6.
93. Garmel SH, Craig SD, Morin LM, Crowley JM, Dalton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn* 1995;15:439-45.
94. Daffos F, Cappella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound. A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-60.
95. Scioscia AL, Grannum P, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1066-8.
96. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherine N, Pons JC, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990;336:979-82.
97. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1020-5.
98. De Carolis S, Noia G, De Santis M, Trivellini C, Mastromarino C, De Carolis MP, et al. Immune thrombocytopenic purpura and percutaneous umbilical blood sampling: an open question. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:154-60.
99. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
100. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Mac Aleese J, Descombes D, Jacquemard E, et al. Facteurs de risque du prélèvement de sang foetal. *Rev Prat* 1994;44:923-6.
101. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994;84:1851-6.
102. Pielet BW, Socol ML, McGregor SN, Ney JA, Dooley SL. Cordocentesis: an appraisal of risks. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1497-500.
103. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:781-8.
104. Pillai M. Platelets in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:201-4.
105. Moise KJ, Carpenter RJ, Cotton DB, Wasserstrum N, Kirshon B, Cano L. Percutaneous umbilical fetal blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1988;72:746-50.