

710 **Púrpura trombopénica idiopática**

La púrpura trombopénica idiopática (PTI), autoinmunitaria o inmunitaria, es una entidad que aparece en 1-2/10.000 partos. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años por el diagnóstico sobre todo de formas clínicas con trombopenias leves y moderadas asintomáticas, que se identifican de modo casual por la generalización de los recuentos sistemáticos de plaquetas. La trombopenia se define como un recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/l$ en 2 determinaciones. Se considera leve cuando el recuento se sitúa entre 150 y $100 \times 10^9/l$, moderada entre 100 y $50 \times 10^9/l$ y severa por debajo de $50 \times 10^9/l$.

La PTI es globalmente es la causa del 3-5% de las trombopenias que coinciden con el embarazo¹, y es la causa más frecuente de trombopenia materna en el primer trimestre de la gestación y causa, aproximadamente, del 50% de las trombopenias fetales/neonatales.

La enfermedad suele debutar en la segunda o tercera décadas de la vida. Esta circunstancia, junto con el hecho de que afecta a mujeres en proporción 3:1 con respecto a los varones, hace de la PTI la enfermedad hematológica autoinmunitaria más común durante el embarazo.

PATOGENIA

La patogenia de la PTI es autoinmunitaria y se basa en la producción por el organismo materno de anticuerpos antiplaquetarios contra los antígenos de naturaleza glucoproteica presentes en la membrana plaquetaria, principalmente GP IIb/IIIa y GP Ib/IX. Esos anticuerpos se adhieren a la membrana de las plaquetas y ocasionan la destrucción de éstas en el sistema reticuloendotelial (bazo fundamentalmente).

En el embarazo, los anticuerpos de naturaleza IgG son capaces de alcanzar el compartimiento circulatorio fetal merced a un proceso de transporte activo (tras su unión a los receptores Fc del sincitiotrofoblasto). En la circulación fetal, como en la materna, los anticuerpos pueden unirse a los citados

antígenos, determinando de este modo la captación y destrucción de las plaquetas por el sistema reticuloendotelial fetal.

Tanto en la madre como en el feto, la aparición de plaquetopenia y su grado estará en relación con la severidad de la destrucción y la capacidad compensadora del organismo aumentando la producción.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PTI se realiza por exclusión, ya que no existe un test diagnóstico específico^{2,3}.

No existe uniformidad en la literatura científica acerca de qué pruebas deben realizarse antes de aceptar el diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico se basa fundamentalmente en²:

- La historia clínica con anamnesis cuidadosa acerca del tipo, severidad y duración del sangrado, si existe, así como la existencia o no de síntomas sistémicos. Particular énfasis debe hacerse en el consumo de fármacos.

- La exploración física. El hallazgo de esplenomegalia (muy raro en la PTI) debe hacer reconsiderar el diagnóstico.

- La realización de un hemograma completo.

- Extensión de sangre periférica. El frotis de sangre periférica es un elemento fundamental en el diagnóstico de la PTI. En el frotis se observan plaquetas de mayor tamaño que las normales, aunque sin plaquetas gigantes (plaquetas de tamaño similar al de los glóbulos rojos), así como una serie blanca y roja de morfología normal.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no se considera necesaria para el diagnóstico de la PTI. Estudios realizados en la gestación muestran que la sensibilidad y especificidad de su determinación son insuficientes⁴⁻⁶. Además, el grado de estandarización entre laboratorios es bajo.

Debe realizarse también investigación de anticuerpos AFL (anti- β_2 glucoproteína I, anticoagulante lúpico y anticardiolipina G y M), anticuerpos antinucleares, serología frente a los virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y de la hepatitis C (VHC), pruebas de función hepática y recuento diferencial de plaquetas con ácido edético (EDTA) y citrato².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PTI es el diagnóstico más probable ante una paciente que aparece con plaquetopenia severa al inicio de la gestación.

En la tabla 1 se recogen las afecciones con las que se recomienda realizar el diagnóstico diferencial durante el embarazo².

Debe diferenciarse de las trombopenias espurias provocadas por dificultades en el proceso de extracción sanguínea (obesidad, venas difíciles) que provocan adherencia de las plaquetas y falsos recuentos bajos o la asociada a la utilización de EDTA como anticoagulante (con recuentos normales al usar citrato).

El diagnóstico diferencial debe realizarse también con la preeclampsia y el síndrome HELLP. La primera origina plaquetopenia en cerca del 25% de los casos y es causante, junto con el síndrome HELLP, de casi el 20% de las trombopenias gestacionales. Otras entidades que deben excluirse son el síndrome antifosfolipídico (en muchas ocasiones asociado a plaquetopenias moderadas) y el lupus eritematoso sistémico. En el diagnóstico deben considerarse también las infecciones como las ocasionadas por el VIH o el VHC. Finalmente, deben recordarse las trombopenias inducidas por fármacos, las congénitas y las debidas a síndromes microangiopáticos como la púrpura trombótica trombocitopénica o el síndrome hemolítico urémico.

No obstante, en la gestación, el proceso con el que con mayor frecuencia debe diferenciarse de la PTI es la trombopenia gestacional, también denominada trombopenia benigna del embarazo^{3,7-9}. Es de etiología desconocida, aparece en el 5% de las gestaciones y es la causa del 75% de las trombopenias que se registran a término. Aparece habitualmente a finales del segundo e inicio del tercer trimestre y se caracteriza por presentar una plaquetopenia moderada (en dos tercios de los casos, los recuentos se sitúan entre 130-150 × 10⁹/l); son excepcionales los recuentos inferiores a 70 × 10⁹/l. Es asintomática, no requiere tratamiento y no tiene riesgo de plaquetopenia fetal/neonatal (la incidencia es igual a la de la población general). La entidad recidiva en sucesivos embarazos.

El diagnóstico diferencial entre ambos procesos es difícil, habida cuenta de que tanto el diagnóstico de la trombopenia gestacional como el de la PTI se

Tabla 1. Púrpura trombopénica idiopática: diagnóstico diferencial durante la gestación

| |
|--|
| Trombopenias espurias (dificultades extracción, EDTA dependiente, etc.) |
| Trombopenia gestacional o incidental |
| Preeclampsia. Síndrome HELLP |
| Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico |
| Infección por el VIH |
| Trombopenias inducidas por fármacos |
| Heparina |
| Metildopa, diazóxido, hidralacina |
| Penicilina |
| Cefalosporinas |
| Isoniacida, rifampicina, PAS |
| Quinina, quinidina, cloroquina |
| Furosemida, tiacidas |
| Aspirina, metamizol, acetaminofeno, oxifenbutazona |
| Antagonistas H ₂ |
| Cocaína |
| Púrpura trombótica trombocitopénica |
| Coagulación intravascular diseminada |
| Síndrome hemolítico urémico |
| Trombopenias congénitas (mielodisplasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Von Willebrandt tipo 2B) |
| Leucemia linfática crónica |
| Linfomas no hodgkinianos |

EDTA: ácido edético; HELLP: hemólisis, elevación de encimas hepáticas y descenso de plaquetas; PAS: presión arterial sistólica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

basan en la observación de trombopenia sin otra causa aparente. En las pacientes que muestran recuentos de plaquetas más bajos (< 70 × 10⁹/l), el diagnóstico podrá confirmarse tras el parto. En la trombopenia gestacional, las plaquetas se recuperan en el puerperio, mientras en la PTI no. La tabla 2 resume los datos útiles para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

CONDUCTA ANTE LA PACIENTE CON PTI DURANTE LA GESTACIÓN (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)

El control de la gestante con PTI debe hacerse en íntima colaboración entre el obstetra y el hematólogo.

La periodicidad de los recuentos de plaquetas variará de acuerdo con la gravedad de la trombopenia y con el momento cronológico de la gestación. Se

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre trombopenia gestacional y púrpura trombopénica idiopática

| | <i>Trombopenia gestacional o incidental</i> | <i>Púrpura trombopénica idiopática</i> |
|--|--|--|
| Aparición | Finales primer o segundo III trimestre | Cualquier trimestre |
| Trombopenia previa gestación | No | Sí |
| Plaquetopenia severa | Excepcional < 70 × 10 ⁹ /l | Posible |
| Evolución cifra de plaquetas | Estable | Descenso progresivo |
| Clínica de sangrado | No | Posible |
| Plaquetopenia fetal/neonatal | No (misma incidencia que en población general) | Frecuente |
| Normalización cifras de plaquetas posparto | Normalización | No |
| Necesidad de tratamiento por plaquetopenia | Nunca | Posible |

rán más frecuentes en caso de trombopenias severas y durante el tercer trimestre, particularmente cerca del parto. Por lo general, serán mensuales en el primer trimestre, quincenales en el segundo y semanales a término.

El objetivo del control de la gestante con PTI es mantenerla asintomática (sin clínica de sangrado anormal). El tratamiento no tiene como finalidad obtener un recuento de plaquetas normales, sino una cifra de plaquetas que garantice una hemostasia primaria suficiente durante el embarazo y en el momento de mayor riesgo de sangrado como es el parto. No hay estudios que definan la cifra mínima de seguridad. Se considera que recuentos de plaquetas de 50 × 10⁹/l deben ser suficientes para asumir con garantías tanto un parto vaginal como una cesárea². Indudablemente recuentos > 80 × 10⁹/l son más tranquilizadores para el obstetra y permitirían asumir además al anestesiólogo la práctica de una anestesia peridural durante el trabajo de parto.

En general, el esquema terapéutico (fármacos y dosis a administrar) en la gestante es muy similar al empleado en la paciente no embarazada², aunque las recomendaciones para iniciar el tratamiento sí difieren en algunos aspectos (fig. 1):

- Las pacientes asintomáticas con recuentos de plaquetas > 50 × 10⁹/l no requieren necesariamente tratamiento (grado de recomendación C).

- Las mujeres asintomáticas con recuentos entre 30-50 × 10⁹/l en el primer y segundo trimestres tampoco deben recibir tratamiento rutinario. Durante el tercer trimestre deberán sopesarse los posibles efectos secundarios de los corticoides y la cercanía del parto para valorar el momento adecuado de iniciar el tratamiento.

- El tratamiento es necesario en gestantes con:

- Recuentos de plaquetas < 10 × 10⁹/l.

- Recuentos entre 10-30 × 10⁹/l en el primer o segundo trimestre.

- Recuentos entre 30-50 × 10⁹/l en el tercer trimestre (dependiendo de la proximidad del parto).

- Clínica de sangrado anormal.

- Los corticoides son los fármacos de primera elección (nivel de evidencia IV). Una vez obtenida la respuesta clínica deseada, debe procederse a una reducción progresiva de la dosis administrada con el objetivo de minimizar la incidencia y severidad de los efectos secundarios que pueden aparecer en tratamientos prolongados o a dosis altas: diabetes gestacional, dehiscencia de pared tras cesárea, facies cushingoide, osteoporosis, hipertensión arterial³.

- La utilización de inmunoglobulina por vía intravenosa es el tratamiento inicial adecuado para mujeres con recuentos de plaquetas < 10 × 10⁹/l en el tercer trimestre o para aquellas con recuentos entre 10-30 × 10⁹/l con clínica de sangrado.

En la tabla 3 se recogen las indicaciones para la transfusión de plaquetas². Es importante recordar que la transfusión de plaquetas debe realizarse justo en el momento del acto quirúrgico (ni antes ni después). Deben estar disponibles durante el parto con recuentos < 50 × 10⁹/l, pero se emplearán tan sólo en caso de sangrado (nivel de evidencia IV).

La esplenectomía estaría indicada en la gestación tan sólo en aquella paciente con recuentos plaquetarios bajos (< 10 × 10⁹/l), con clínica de sangrado y sin respuesta clínica a los corticoides y/o inmunoglobulinas por vía intravenosa. De practicarla, debe-

Tabla 3. Tratamiento de la púrpura trombopénica idiopática en la gestación

| | |
|-------------------------------------|---|
| Corticoides (prednisona) | Fármaco de primera elección Dosis: 1-2 mg/kg/día Asociar protección gástrica Respuesta parcial en el 70% y remisión clínica en el 25% Elevación de las plaquetas en 7 días y valores máximos en 2-3 semanas |
| Inmunoglobulina por vía intravenosa | Indicaciones: Falta de respuesta a los corticoides Cuando interese una respuesta rápida En tratamientos prolongados con corticoides como alternativa o para disminuir la dosis de prednisona Dosis: 400 mg/kg/día 5 días o 1 g/kg/2 días Respuesta en 80% de los casos (recuentos > 50 × 10 ⁹ /l) Efectos secundarios posibles: cefalea, escalofríos, náuseas, disfunción hepática, alopecia, neutropenia transitoria, anemia hemolítica autoinmunitaria, reacciones anafilácticas |
| Transfusión de plaquetas | Medida temporal para tratar una hemorragia que amenaza la vida Durante la cirugía (parto vaginal o cesárea) en paciente con sangrado anormal Transfusión de 8-10 unidades |

ría aconsejarse su realización durante el segundo trimestre.

La gestación debe contraindicarse en aquellas pacientes afectadas de PTI que presenten recuentos plaquetarios persistentemente bajos y que mantengan cifras < 10 × 10⁹/l tras la esplenectomía y otros tratamientos².

La tabla 3 muestra los fármacos utilizados y el orden en la que normalmente se administran.

ANESTESIA LOCORREGIONAL

El riesgo de hematoma hace que la anestesia peridural esté contraindicada en pacientes con recuentos plaquetarios < 80 × 10⁹/l (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C). Si bien esta cifra es comúnmente aceptada para poder realizar anestesia peridural, la revisión de la literatura científica ofrece discrepancias con requerimientos mínimos de plaquetas entre 50-100 × 10⁹/l^{3,10}.

Se ha sugerido la posibilidad de administrar corticoides anteparto en pacientes con PTI y recuentos plaquetarios entre 50-80 × 10⁹/l a fin de permitir la práctica de anestesia peridural. Tal actuación debe hacerse tras hablar con la paciente y considerando el riesgo/beneficio de su administración en cada caso en particular.

CRITERIOS DE INGRESO

La hospitalización está indicada en pacientes con recuentos plaquetarios < 20 × 10⁹/l, que presentan sangrado mucoso significativo así como aquellas pacientes con sangrado que amenace la vida². Este último grupo debe recibir atención en unidades de cuidados intensivos.

CONDUCTA CON RESPECTO AL FETO

El feto presenta riesgo de plaquetopenia por el paso transplacentario de anticuerpos maternos, dirigidos contra los antígenos plaquetarios previamente citados y que ya se hallan presentes en la vida fetal. El nivel de plaquetopenia estará en relación con el volumen del paso transplacentario de anticuerpos, la afinidad de estos anticuerpos por el antígeno específico, la actividad del sistema reticuloendotelial fetal para destruir las plaquetas marcadas y la capacidad de la médula ósea fetal para compensar la plaquetopenia.

En la mayoría de las series publicadas, la incidencia de plaquetopenia fetal o neonatal (plaquetas < 150 × 10⁹/l) se sitúa cerca del 35%. La gran mayoría de los fetos/recién nacidos están asintomáticos. La plaquetopenia severa (< 50 × 10⁹/l) aparece en

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de la microtoma y de la cordocentesis para la obtención de sangre fetal

| | |
|--|--|
| Microtoma de calota fetal | |
| Ventajas | |
| Barato, difundido, poca morbilidad | |
| Buen método de detección en fetos normales o con plaquetopenia leve-moderada (85%) | |
| Inconvenientes: | |
| Falsa plaquetopenia (agregación por: líquido amniótico, heparina) | |
| Sólo puede realizarse en el curso del trabajo de parto con dilatación suficiente | |
| En algunos partos no puede realizarse (precipitados) | |
| Cordocentesis | |
| Ventajas | |
| Buen método de detección del feto severamente plaquetopénico | |
| Buena correlación entre plaquetas de cordón y plaquetas del recién nacido | |
| Inconvenientes | |
| Mortalidad: 1% | |
| Morbilidad: cesárea por bradicardia (5%), exanguinación | |
| Imposibilidad técnica de realización (4-5%) | |
| Falsos recuentos bajos | |
| Mayor utillaje (caro) | |
| Menor difusión | |

alrededor del 15%, aunque la gran mayoría están asintomáticos o con manifestaciones clínicas leves. Las complicaciones graves, hemorragias viscerales y particularmente intracraneales son poco frecuentes en los fetos y recién nacidos de madres afectas de PTI (0,87%).

Si bien la hemorragia intracraneal puede aparecer en cualquier momento, su incidencia durante la gestación en casos de PTI es prácticamente nula. El período de mayor riesgo fetal parece centrarse en el momento del parto. Durante muchos años el objetivo para el obstetra ha sido centrarse en la identificación del feto de riesgo, es decir, aquel feto con un recuento de plaquetas bajo (para algunos autores $< 50 \times 10^9/l$, para otros $< 20 \times 10^9/l$). Ésta es una suposición razonable pero no demostrada científicamente, como tampoco lo es el hecho de que la cesárea pueda disminuir dicho riesgo.

Se planteó entonces la identificación directa del recuento de plaquetas fetales para los cuales se dispuso de 2 métodos: el recuento de plaquetas obtenido en una muestra de sangre fetal durante la última fase de la gestación mediante cordocentesis o la obtenida durante el trabajo de parto mediante microtoma de calota. Las ventajas e inconvenientes de ambos métodos se recogen en la tabla 4.

Dada la relación riesgo/beneficio que muestra la tabla, la utilización de la cordocentesis no parece razonable como método primario de evaluación de la plaquetopenia fetal en gestantes con PTI. Su utilización, no obstante, podría estar indicada en casos muy seleccionados de gestaciones con PTI y antecedente de plaquetopenia fetal severa y en gestaciones potencialmente afectados por trombopenia fetal/neonatal aloinmunitaria¹¹⁻¹⁴.

Con la microtoma de calota intraparto hemos de asumir una serie de inconvenientes. Ha de realizarse ya en trabajo de parto y con una dilatación cervical suficiente (con lo que no conseguimos evitar totalmente el riesgo teórico). Además, tiene el riesgo de diagnosticar una falsa plaquetopenia por agregación de las plaquetas, facilitada por contaminación con líquido amniótico o por adherencia a la pipeta o agregación por heparina. En estos casos, la cesárea sería innecesaria.

Acerca del manejo fetal existen 2 alternativas razonables:

- Parto vaginal universal para el hijo de madre afecta de PTI, reservando la cesárea para indicación obstétrica (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

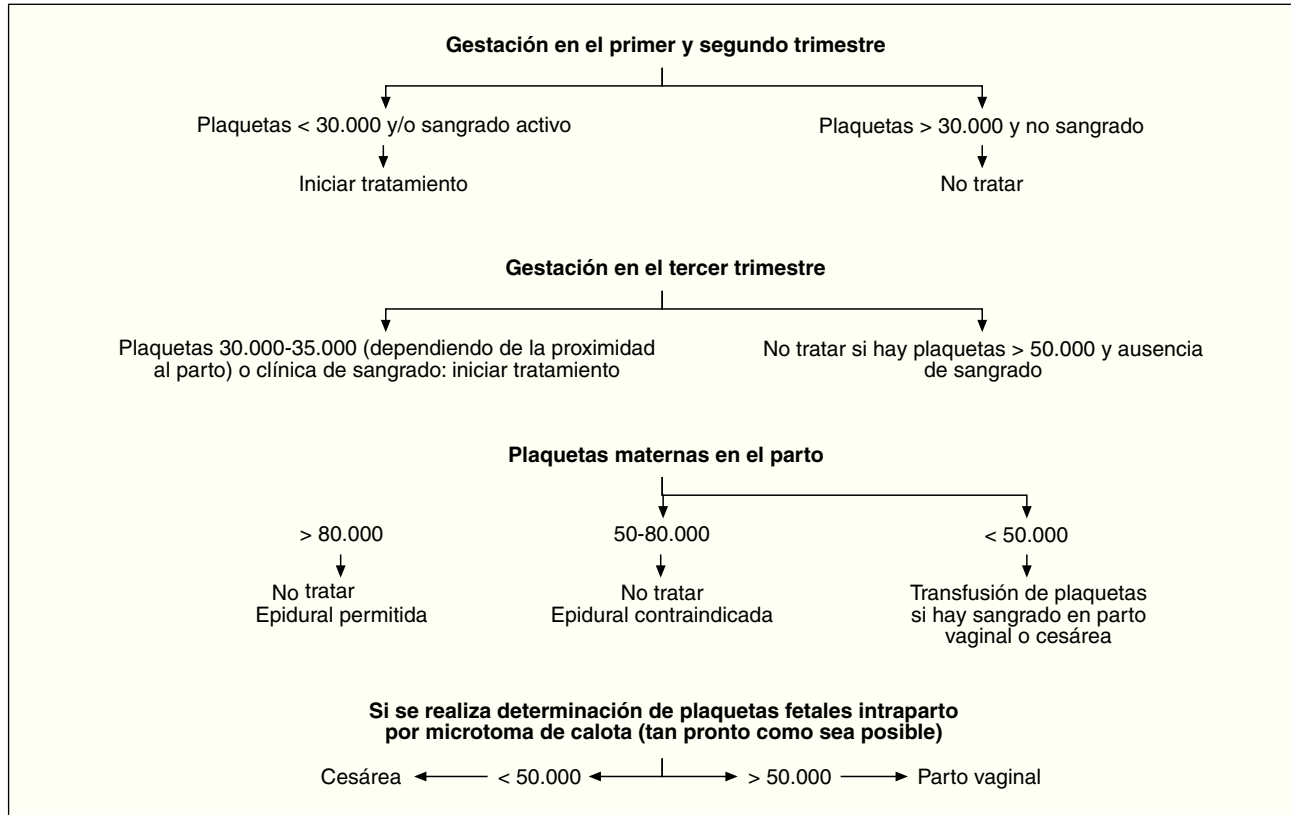


Figura 1. Conducta clínica frente a gestante con púrpura trombopénica idiopática.

– Realización de una microtoma de calota intraparto con recuento de plaquetas fetales. Ante recuentos por debajo de $50 \times 10^9/l$, se puede practicar el examen al microscopio de un frotis de esa muestra con el objeto de confirmar que se trata de una verdadera plaquetopenia y en tal caso optar por la cesárea.

Cuando se opta por la vía vaginal, debe conseguirse un parto lo menos traumático posible, evitando procedimientos como la ventosa obstétrica o la

realización de fórceps que impliquen una amplia rotación de la presentación fetal, así como la utilización de electrodos cefálicos (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Durante el período neonatal debe tenerse en cuenta y vigilarse la tendencia a la disminución que a partir de las 48-72 h existe en el recuento de plaquetas fetales. Una cifra de plaquetas neonatal normal no excluye la posibilidad de una plaquetopenia más tardíamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Sem Hematol.* 2000;37:275-89.
- George JNB, Wolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996, 88:3-40.
- Letsky A, Graeves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1996; 95:21-6.
- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens

- (MAIPA): a new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood*. 1987;70:1722-6.
5. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in PTI and other immune thrombocytopenias. *Blood*. 1996;88:194-201.
 6. Warner MN, Moore JC, Wakertin TE, Suntos AV, Kelton JG. A prospective study of protein –specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1999; 104:442-7.
 7. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993; 329:1463-6.
 8. Burrows RF, Kelton JG. Platelets and pregnancy. Chapter 4. *Current Obstetric Medicine*. 1993;2:83.
 9. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988; 319:142-5.
 10. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe peridural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69.000 and 98.000 mm³. *Anesth Analg*. 1997;85:385-8.
 11. Moise KJ, Carpenter RJ, Cotton DB, et al. PUBS in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol*. 1988; 72:346.
 12. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet*. 1990;336:979.
 13. Daffos F, Capella-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.
 14. Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Crowley JM, D'Alton ME. The role of PUBS in the management of ITP. *Prenatal Diagnosis*. 1995;15:349.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

| | |
|------------|--|
| Ia | La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados |
| Ib | La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico, controlado y aleatorizado |
| Iia | La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar |
| Iib | La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado |
| III | La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles |
| IV | La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio |

Grados de recomendación

| | |
|----------|---|
| A | Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib) |
| B | Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (recoge los niveles de evidencia científica Iia, Iib y III) |
| C | La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso (recoge el nivel de evidencia IV) |

Los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.