



Trombocitopenia inmune primaria refractaria en el embarazo. A propósito de un caso*

Paola Andrea Sacristán Rodríguez^a ■ Sandra Milena Sánchez Gutiérrez^b ■ Leonardo Bonilla Cortés^c

Resumen: la trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune común que afecta de forma variable a pacientes de todas las edades, géneros y razas. Su diagnóstico excluye todas aquellas trombocitopenias secundarias a otras enfermedades autoinmunes, infecciones o por medicamentos, de manera que no se evidencia alteración alguna en las restantes líneas celulares. Más del 80 % de las trombocitopenias autoinmunes responden de forma favorable a tratamientos de primera línea y, del 20 % restante, hasta un 60 % resolverá con medidas de segunda línea. Solo de un 3 % a un 8 % no responderá al manejo convencional, configurando así una trombocitopenia inmune refractaria, de modo que se convierte, en sí misma, en un reto terapéutico. La incidencia de la trombocitopenia inmune refractaria se desconoce durante el embarazo y se limita a reportes de pocos casos en la literatura. Se presenta el caso de una gestante con antecedente de TIP que se torna refractaria durante la gestación con recuentos plaquetarios persistentemente bajos, síntomas de sangrado y limitaciones terapéuticas por su condición gestante.

Palabras clave: trombocitopenia; embarazo; complicaciones hematológicas del embarazo; embarazo de alto riesgo

* Reporte de caso

a Médico residente, programa Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: pao_jmc@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2045-8898>

b Subespecialista en Medicina Maternofetal, especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Docente cátedra del programa de Fellow en Medicina Maternofetal, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: sandramilena25@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1550-2367>

c Subespecialista en Medicina Maternofetal, especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Colombia. Docente cátedra del programa de Fellow en Medicina Maternofetal, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: docleobonilla@yahoo.com

Recibido: 24/10/2021 **Aceptado:** 25/07/2021

Disponível em linha: día, mes y año

Cómo citar: Vancouver

Refractory Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. A Case of Study

Summary: primary immune thrombocytopenia (PIT) is a common autoimmune disorder that varies with patients of all ages, genders, and races. The diagnosis excludes all those thrombocytopenias due to other autoimmune diseases, infections, or drugs so that no alteration is evident in the remaining cell lines. More than 80 % of autoimmune thrombocytopenias respond favorably to first-line treatments and, the remaining 20 %, up to 60 % will resolve with second-line treatments. Only 3 % to 8 % will not respond to conventional management, thus setting up refractory immune thrombocytopenia, therefore becoming a therapeutic challenge. The incidence of refractory immune thrombocytopenia is unknown during pregnancy and is limited to the reports of a few cases in the literature. We present the case of a pregnant woman with a history of PIT that became refractory during pregnancy with persistently low platelet counts, bleeding symptoms and therapeutic limitations due to her pregnant condition.

Keywords: thrombocytopenia; pregnancy; hematological complications of pregnancy; high-risk pregnancy

Trombocitopenia imune primária refratária na gestação. A propósito de um caso

Resumo: a trombocitopenia imune primária (TIP) é um transtorno autoimune comum que afeta de forma variável a pacientes de todas as idades, gêneros e raças. Seu diagnóstico exclui todas aquelas trombocitopenias secundárias a outras doenças autoimunes, infecções ou por medicamentos, de maneira que não é evidenciada alteração alguma nas restantes linhas celulares. Mais de 80 % das trombocitopenias autoimunes respondem de forma favorável a tratamentos de primeira linha e, de 20 % restante, até 60 % resolverão com medidas de segunda linha. Somente de 3 % a 8 % não responderão ao tratamento convencional, configurando assim uma trombocitopenia imune refratária, de modo que é convertido, em si mesmo, um desafio terapêutico. A incidência da trombocitopenia imune refratária é desconhecida durante a gravidez e é limitada a relatório de poucos casos na literatura. É apresentado o caso de uma gestante com antecedente da TIP que se torna refratária durante a gestação com recontagens plaquetárias persistentemente baixas, sintomas de sangrado e limitações terapêuticas por sua condição gestante.

Palavras-chave: trombocitopenia; gravidez; complicações hematológicas da gravidez; gravidez de alto risco

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune común que afecta de forma variable a pacientes de todas las edades, géneros y razas. Su diagnóstico excluye todas aquellas trombocitopenias secundarias a otros desórdenes autoinmunes, infecciones o aquellas que son inducidas por medicamentos y en las que, adicionalmente, no se evidencian otras alteraciones en las restantes líneas celulares (1, 2).

Más del 80 % de las trombocitopenias autoinmunes responden de manera favorable a tratamientos de primera línea; del porcentaje restante, hasta en un 60-70 % se logra respuesta terapéutica con medidas de segunda línea. Por tanto, solo un 3-8 % de los casos no responde a las intervenciones clínicas, configurando así una trombocitopenia refractaria y convirtiéndose, en sí misma, en un reto terapéutico (3). Se presenta el caso de una gestante con antecedente de TIP refractaria, recuentos plaquetarios persistentemente bajos, síntomas de sangrado y limitaciones terapéuticas por su condición de gestante de alto riesgo.

Caso clínico

Paciente de 39 años de edad, G2P1V1, con gestación de veinte semanas y cero días. Consulta por

epistaxis y gingivorragia. Tiene antecedente de trombocitopenia inmune primaria diagnosticada en julio del 2004; recibió manejo con corticoesteroides sin lograr una adecuada respuesta, por lo que se realiza esplenectomía en noviembre del 2005 como medida terapéutica de segunda línea con mejoría parcial de su trombocitopenia. Su último recuento plaquetario documentado era de 39 000 u/L, previo a su admisión en el servicio de urgencias, y no se encontraba con ningún manejo farmacológico adicional. La paciente no realizó consulta preconcepcional.

A su ingreso se documenta recuento plaquetario en 10 060/uL, con control a las seis horas en 5720 u/L y persistencia de síntomas de sangrado. Es valorada por hematología considerando pérdida de la respuesta previa con recaída (PTI refractaria) que amerita reinicio de esteroide. Solicitan estudios adicionales (incluyendo estudios en médula ósea, los cuales fueron normales).

Al tercer día de manejo con corticoide se evidencia un leve ascenso del recuento plaquetario hasta 33 630 u/L y se resuelven las manifestaciones de sangrado; sin embargo, a partir del cuarto día nuevamente descienden (9060 u/L), por lo que se inicia manejo con inmunoglobulina y se transfunden seis unidades de plaquetas (véase la Figura 1).

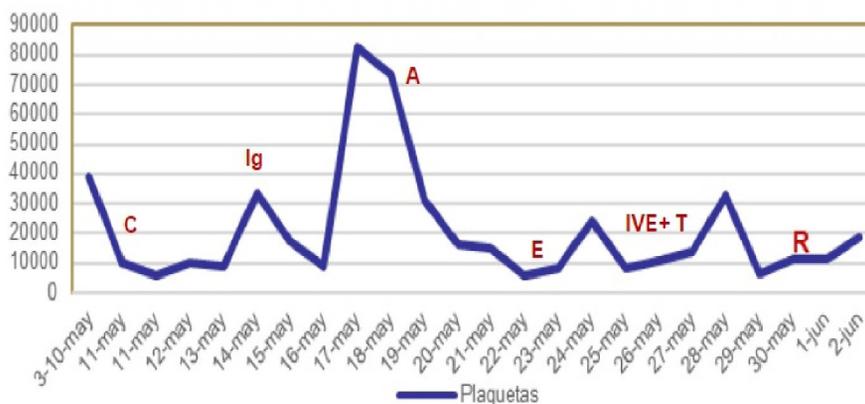


Figura 1. Comportamiento del nivel plaquetario y terapia recibida durante la hospitalización. C: corticoesteroides; Ig: inmunoglobulina; T: transfusión; A: azatioprina; E: eltrombopag; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; R: romiplostim.

Fuente: elaboración propia.

En el quinto día de terapia con inmunoglobulina de nuevo se presenta una disminución en el conteo plaquetario a niveles críticos (5730 u/L), con reaparición de manifestaciones de sangrado, por lo que se traslada para vigilancia en la unidad de cuidados intensivos. Se inicia manejo con azatioprina y el caso se lleva a comité de ética médica institucional con el fin de ofrecer terapia con un análogo de la trombopoyetina (eltrombopag, categoría D en embarazo y con escasos reportes a nivel mundial sobre su uso durante la gestación). Se explica la Sentencia C-355 de 2006, considerando la enfermedad de base ha empeorado su curso en la gestación.

La paciente decide continuar con el embarazo y acepta los riesgos del eltrombopag, el cual se inicia sin complicaciones. Sin embargo, con veintiún semanas y seis días presenta sangrado genital moderado, epistaxis y gingivorragia. El recuento plaquetario cae nuevamente a 6440 u/L.

La paciente solicita entonces la interrupción voluntaria de su embarazo, por lo que se inicia protocolo institucional para la edad gestacional en ese momento. Se administra dosis única vía oral de mifepristona, seguido de misoprostol y transfusión previa de un cup plaquetario. A las seis horas de la última dosis, la paciente presenta expulsión del producto de la gestación, por lo que se traslada a la unidad de ginecología para revisión clínica y ecografía de control sin evidencia de restos ovulares en cavidad uterina. Se brinda apoyo por el grupo de buen trato institucional (psicología, psiquiatría, pastoral de la salud). Con aval de hematología se inicia Romiplostim y continua vigilancia diaria del recuento plaquetario, el cual asciende paulatinamente, alcanzando 22 870 u/L al día 31 de hospitalización sin nuevos síntomas de sangrado ni requerimiento de soporte transfusional, por lo que se da egreso hospitalario para continuar terapia y seguimiento ambulatorio.

Discusión

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune caracterizado por la unión de autoanticuerpos a antígenos plaquetarios, lo que causa la destrucción prematura de las plaquetas (4). En el embarazo su incidencia es muy baja

(1/10 000 casos) y las mujeres con diagnóstico previo suelen experimentar exacerbación o recaída de la enfermedad durante la gestación (5). El International Working Group (IWG) define como TIP refractaria a la entidad en la que no se logra respuesta o recae después de la esplenectomía (1). En esta entidad se presentan descensos plaquetarios tan bajos que representan un riesgo para la vida del paciente y requieren una intervención médica inmediata para reducir el riesgo de hemorragia clínicamente significativa (sistema nervioso central o gastrointestinal) y muerte (referida hasta en un 36,7 % de los pacientes esplenectomizados que mantuvieron un recuento plaquetario posterior por debajo de 30 000 u/L) (6, 7). La incidencia de la TIP refractaria en el embarazo es desconocida (1).

Se han definido varias opciones terapéuticas para combatir esta entidad refractaria, sin embargo, la mayoría de estas no cuenta con la suficiente evidencia sobre seguridad, uso y resultados durante el embarazo, limitando así las opciones terapéuticas durante la gestación (véase la Tabla 1) (3). El eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina que estimula la maduración de los megacariocitos y con esto la producción de plaquetas. La tasa de respuesta plaquetaria a las cuatro semanas es, aproximadamente, del 80 %, sin embargo, su uso no es inocuo. Se han descrito efectos adversos como hepatotoxicidad, trombocitopenia de rebote, trombosis y, en el caso de la población gestante, restricción del crecimiento intrauterino, aborto y parto antes del término (8, 9, 10).

Tabla 1. Tratamientos disponibles durante el embarazo en la TIP

Primera línea	Segunda línea	Tercera Línea
Corticosteroides Prednisolona** Metilprednisolona**	Agonistas del receptor de la Trombopoyetina Eltrombopag** Romiplostim**	Combinación de agentes de primera y segunda línea**
Inmunoglobulina**	Esplenectomía**	Trasplante de células de médula ósea
Anti- Rh (D)	Azatioprina**	

**Utilizados en la paciente.

Fuente: elaboración propia.

En razón a lo anterior, todas estas terapias deberán utilizarse como última alternativa cuando las opciones con mayor evidencia no han logrado resultados y el beneficio con su uso superará los riesgos descritos. Siempre se deberá informar a la gestante sobre los posibles desenlaces en el embarazo antes de su uso y primará su decisión para el inicio del medicamento.

Conclusiones

La TIP refractaria es un reto terapéutico en la población general y aún más en las gestantes, en quienes el manejo actual se remite a unos pocos casos reportados en la literatura. El abordaje de estas pacientes debe incluir un equipo multidisciplinario conformado por el obstetra, el perinatólogo, el hematólogo y el banco de sangre. El tratamiento de esta entidad disminuye la morbimortalidad materna y neonatal, incluyendo menor riesgo de hemorragia posparto, sangrados que amenacen la vida, trombocitopenia y hemorragia intracraneal neonatal. Por los riesgos mencionados y considerando que algunas de estas trombocitopenias se tornan refractarias durante la gestación, todas las pacientes deberán conocer las causales existentes en la legislación colombiana para acceder a la interrupción voluntaria de su embarazo, decisión que dependerá enteramente de la paciente luego de suministrarle toda la información sobre los riesgos y los beneficios de continuar con la gestación. Siempre se aconsejará la realización de una consulta preconcepcional, a fin de iniciar el embarazo en las mejores condiciones posibles y lograr un resultado fetal satisfactorio.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tienen ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Kistangari G, McCrae K. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2013;27,495-520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.03.001>
2. Sanz M, García V, Fernández A, López M, Grande C, Jarque I, *et al.* Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clín.* 2012;138:6,1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.011>
3. Cuker A, Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;12,1547-1554. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-603365>
4. Perera M, Garrido T. Advances in the Pathophysiology of Primary Immune Thrombocytopenia. *Hematology.* 2017; 22:1, 41-53. doi: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1219497>
5. Care A, Pavord S, Knight K, Alfirevic Z. Severe Primary Autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy: A National Cohort Study. *BJOG.* 2018;125:604-612. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14697>
6. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, Bailly L, Khellaf M, Touboul C, *et al.* Effect of Pregnancy on the Course of Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 118 Pregnancies in 82 Women. *Brit J Haemat.* 2014;166,929-935. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12976>
7. Gilmore K, McLintock C. Maternal and Fetal Outcomes of Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy: A Retrospective Study. *Obst Med.* 2018;11:1,12-16. doi: <https://doi.org/10.1177/1753495X17727408>
8. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue Therapy With Romiplostim for Refractory Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy. *Am Coll Obst Gynec.* 2014;124:2,481-483. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000371>
9. Neunert C. Management of Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: Can We Change Outcomes? *Bl Adv Hemat.* 2017;1,400-405. doi: <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2017009860>
10. Rodríguez R, Rubio L, Palomo A, Langenhorst L. Use of Romiplostim During Pregnancy as a Rescue Therapy in Primary Immune Thrombocytopenia: Literature Review And Case Description. *Plat.* 2019;1-4. doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1615613>

