



Investigación y manejo de desórdenes de sangrado en la gestación

DRA. PATRICIA CANNATA
HEMATÓLOGA

Investigación y manejo de desórdenes de sangrado en la gestación

Objetivos

- ▶ Revisar aspectos concernientes a la fisiología de la hemostasia.
- ▶ Conocer los cambios en la hemostasia asociados a la gestación.
- ▶ Conocer los trastornos de la coagulación asociados a la gestación, su diagnóstico y manejo.

FISIOLOGIA DE LA HEMOSTASIA

1.LESION VASCULAR
VASOCONSTRICCIÓN LOCAL

2.ADHESION

3.AGREGACION

4. FORMACION DE FIBRINA

5.FIBRINOLISIS

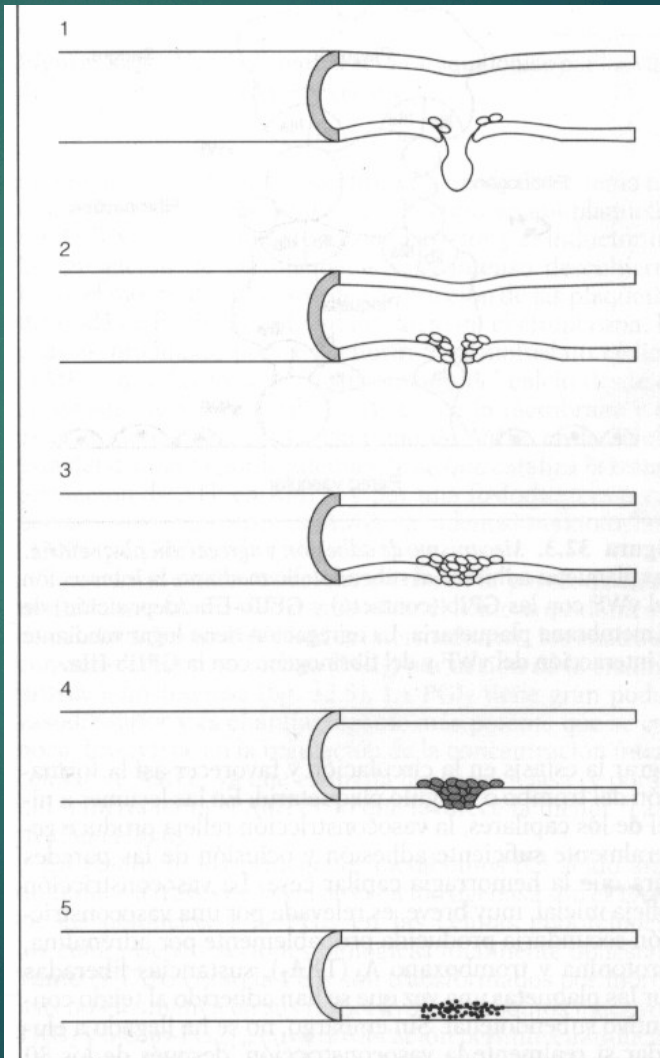
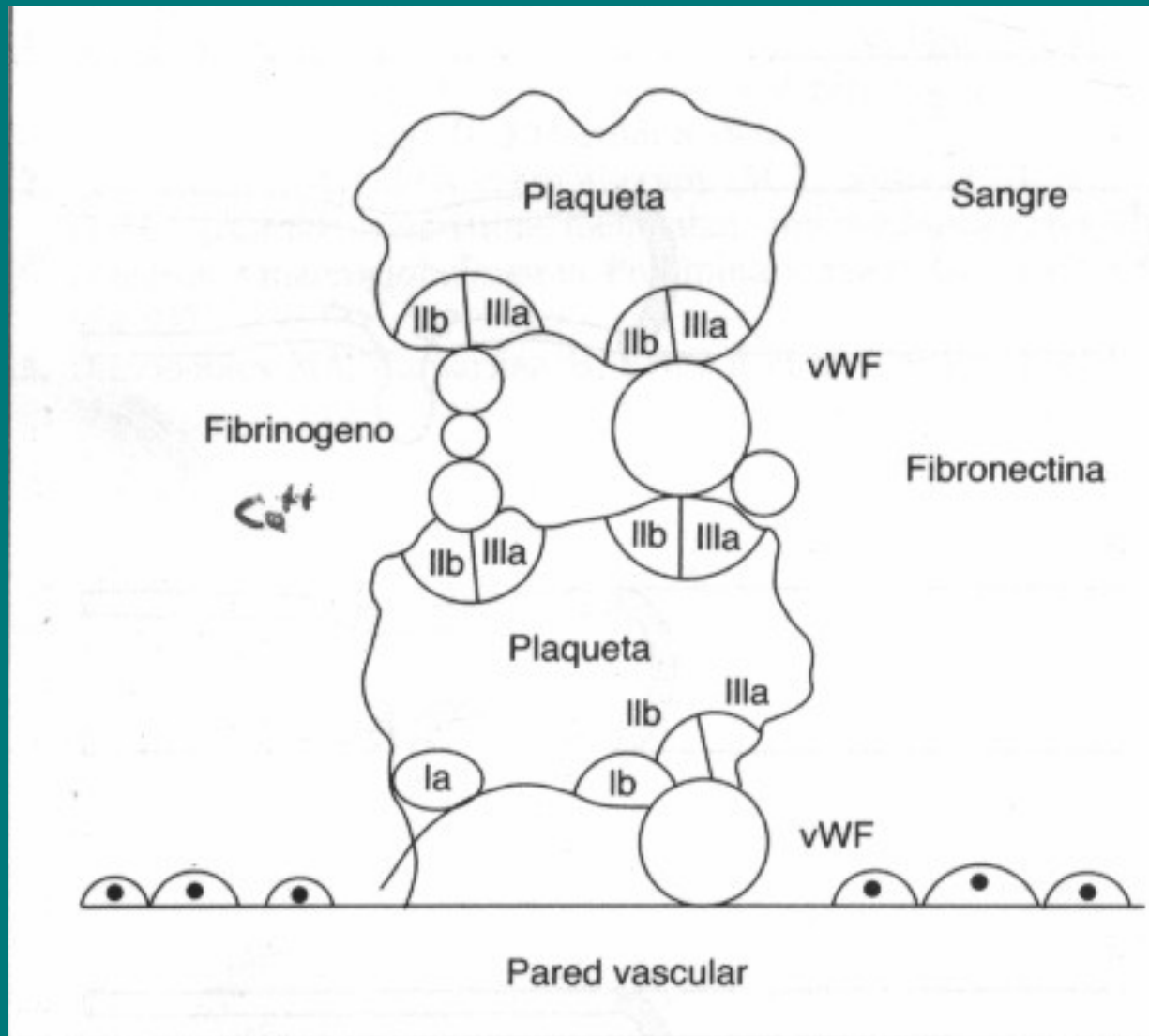
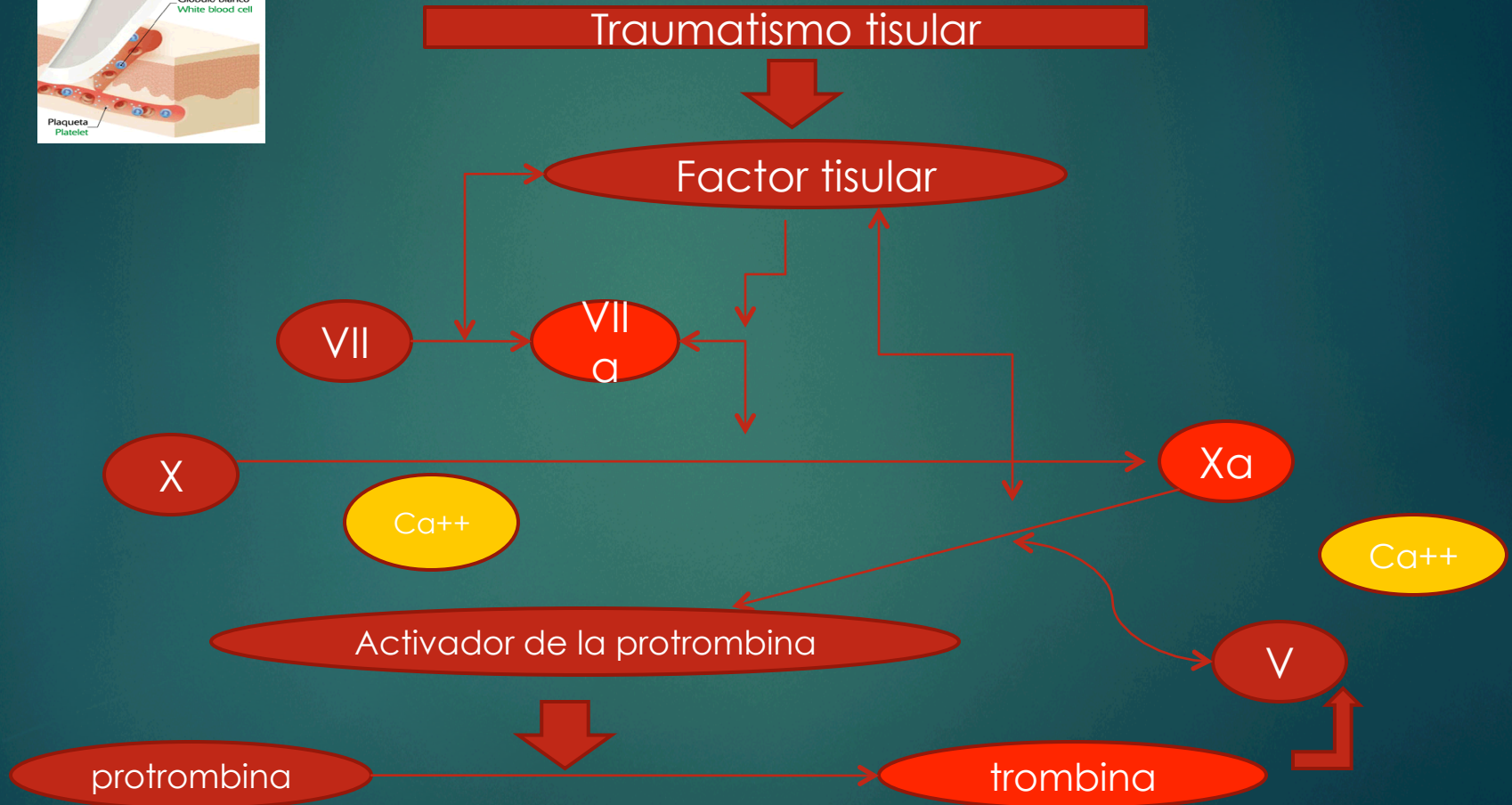
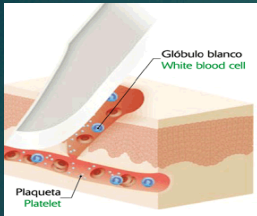


Fig. 20.1. Secuencia del mecanismo de la hemostasia.

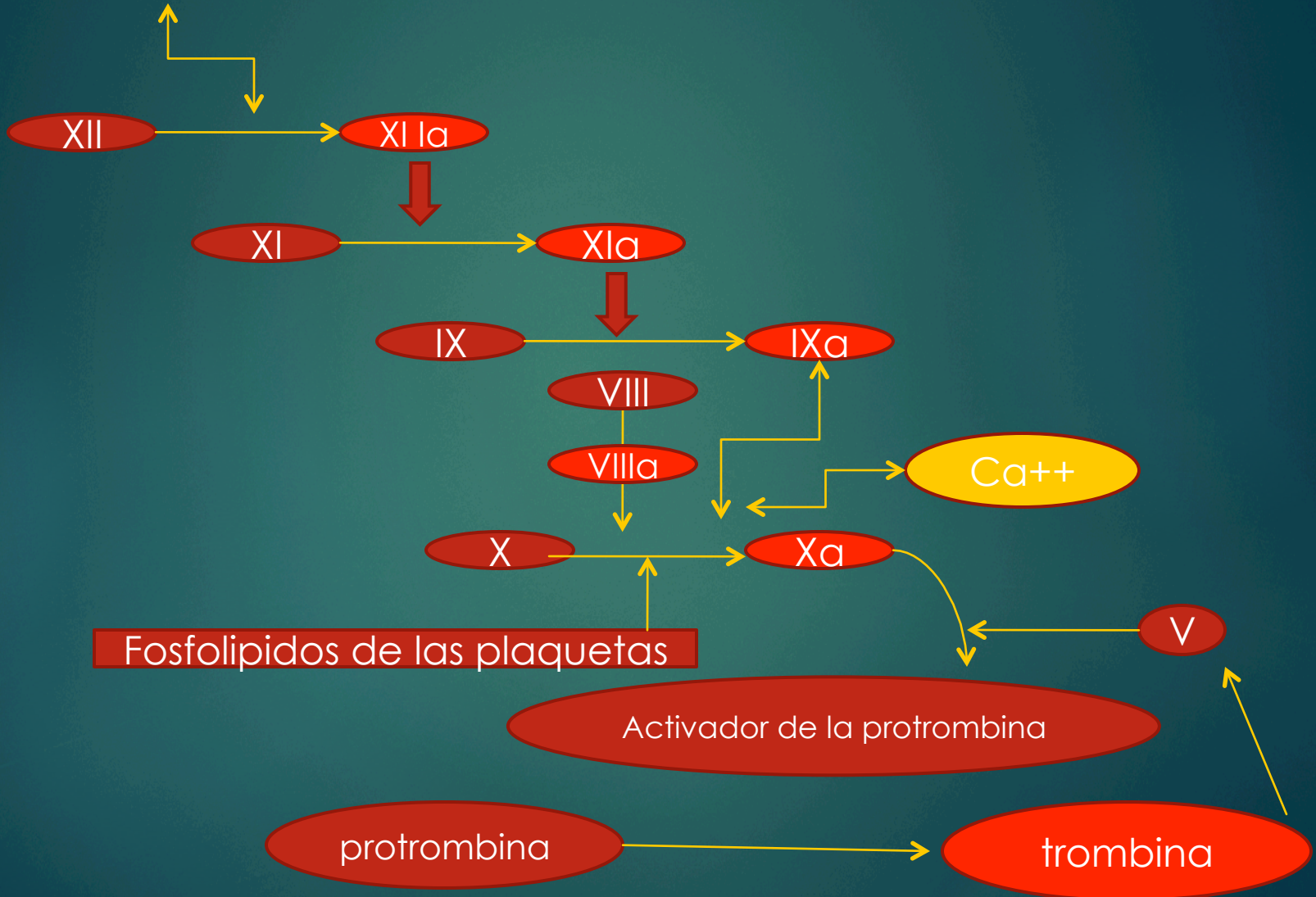
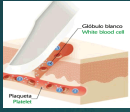
EL FACTOR VON WILLEBRAND INTERACTUA ENTRE PLAQUETAS Y EL ENDOTELIO



Vía extrínseca



Vía intrínseca



Lesión de la pared del vaso sanguíneo

Contracción

Colágeno

Tromboplastina de los tejidos

Reacciones de las plaquetas

Activación de la coagulación

Agregado laxo de plaquetas

Trombina

Tapón hemostática temporal

Tapón hemostático definitivo

Reacciones limitantes

HEMOSTASIA: MECANISMOS REGULADORES

- ❑ **INHIBIDOR DE LA VIA DEL FACTOR TISULAR**

INHIBE COMPLEJO FVIIA/FT Y F XA

- ❑ **PROTEINA C Y PROTEINA S :**

PC UNIÓN TROMBINA-TROMBOMODULINA ,
EN PRESENCIA DE PROT S INHIBE FVA Y FVIII

- ❑ **ANTITROMBINA :**

ATII INHIBE : TROMBINA , IXA , XA, XIA Y
ACELERA DISOCIACIÓN FVIIA/FT.

HEPARANSULFATO Y HEPARINA POTENCIAN

HEMOSTASIA : SISTEMA FIBRINOLITICO

- ▶ **FIBRINOLISIS** : PLASMINA
- ▶ PRO ENZIMA INACTIVA : PLAMINOGENO
- ▶ ACTIVADORES : t-PA , u-PA
- ▶ LA FIBRINA REPRESENTA UNA SUPERFICIE IDEAL PARA LA UNION DEL t-PA AL PLASMINOGENO =>ESPECIFICIDAD FISIOLÓGICA (LISINA)
- ▶ ACTIVACION MAS INTENSA CON TROMBOLITICOS => NO ESPECIFICOS
- ▶ INHIBIDORES : PAI (PLASMINOGENO) Y ALFA 2 ANTIPLASMINA

PLASMINOGÊNIO

PAI-1

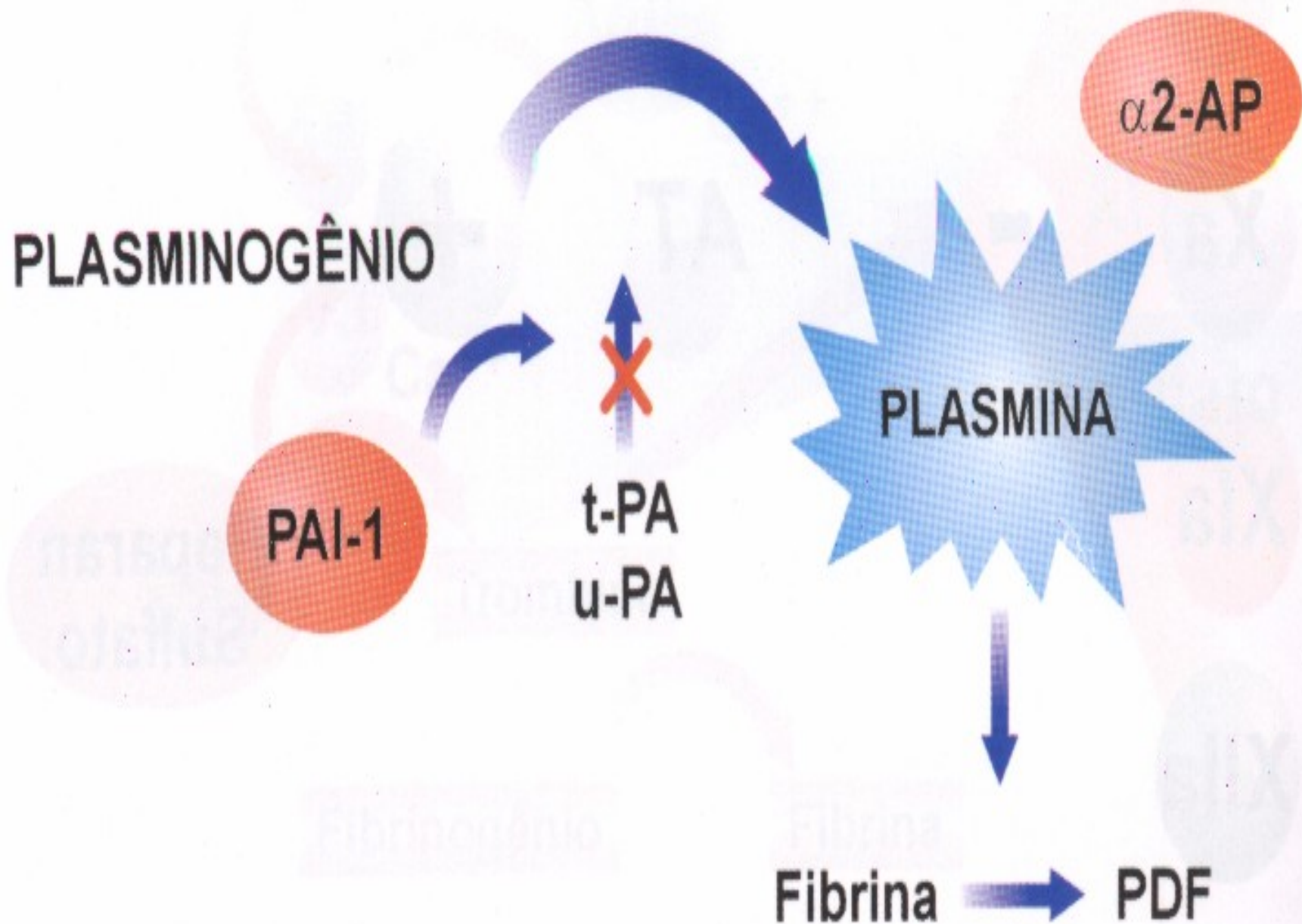
t-PA
u-PA

PLASMINA

α 2-AP

Fibrina

PDF



EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA

PLAQUETAS Y FUNCIÓN:

- ✓ recuento de plaquetas
- ✓ tiempo de sangría

FACTORES DE COAGULACION :

- ✓ **VIA EXTRINSECA:** TIEMPO DE PROTROMBINA : factores de síntesis hepática(FVII), también para monitorear la anticoagulación con warfarina.
- ✓ **VIA INTRÍNSECA :** TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA : Alteraciones asociada a hemofilias, inhibidores o anticoagulantes. Tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada.
- ✓ **TIEMPO DE TROMBINA:** mide la formación de fibrina , depende de una calidad y cantidad adecuada de fibrinógeno .
- ✓ **DOSAJE DE FIBRINÓGENO :**
- ✓ **PRODUCTOS DE DEGRADACION DEL FIBRINOGENO, DIMERO D:** demuestran la generación de fibrina son de utilidad ante sospecha de trombosis.
- ✓ **DOSAJE DE FACTORES DE COAGULACION**
- ✓ **DOSAJE DE PROTEINAS ANTICOAGULANTES S, C , ATIII**

LA HEMOSTASIA EN LA GESTACIÓN

Las complicaciones relacionadas con el embarazo presentan con frecuencia trastornos hemostáticos, que se expresan por episodios hemorrágicos, trombóticos o ambos, los que tienen una marcada influencia en la mortalidad materna.

Durante el embarazo se producen cambios en los componentes de la hemostasia que resultan en un desbalance del sistema con inclinación a la TROMBOSIS

LA HEMOSTASIA EN LA GESTACIÓN

Cambios en la coagulación:

- ❖ Aumento de fibrinógeno.
- ❖ Aumento de los factores VII, VIII, IX y von Willebrand.
- ❖ Aumento de los complejos trombina-antitrombina.
- ❖ Aumento de los fragmentos 1+2 de la protrombina.
- ❖ Disminución de la proteína C.
- ❖ Disminución de la proteína S.

LA HEMOSTASIA EN LA GESTACIÓN

Cambios en las plaquetas:

- ❖ Aumento de la agregación plaquetaria.
- ❖ Aumento de la prostaciclina en vasos maternos y fetales.
- ❖ Reducción de la respuesta de la adenilatociclasa a la estimulación por la prostaciclina.
- ❖ Disminución de la formación de AMPc.
- ❖ Mayor frecuencia de trombocitopenia

LA HEMOSTASIA EN LA GESTACIÓN

Cambios en el sistema fibrinolítico:

- ❖ Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y 2.
- ❖ Disminución del activador tisular del plasminógeno.

Hasta el tercer trimestre:

- ❖ Aumento de productos de degradación del fibrinógeno.
- ❖ Aumento de dímero D.

Normal reference ranges in pregnant women

	Nonpregnant adult*	First trimester	Second trimester	Third trimester
Hematology				
Erythropoietin* (U/L)	4-27	12-25	8-67	14-222
Ferritin* (ng/mL)	10-150 ^Δ	6-130	2-230	0-116
Folate, red blood cell (ng/mL)	150-450	137-589	94-828	109-663
Folate, serum (ng/mL)	5.4-18.0	2.6-15.0	0.8-24.0	1.4-20.7
Hemoglobin* (g/dL)	12-15.8 ^Δ	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0
Hematocrit* (percent)	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0
Iron, total binding capacity* (μg/dL)	251-406	278-403	Not reported	359-609
Iron, serum* (μg/dL)	41-141	72-143	44-178	30-193
Mean corpuscular hemoglobin (pg/cell)	27-32	30-32	30-33	29-32
Mean corpuscular volume (xm ³)	79-93	81-96	82-97	81-99

Normal reference ranges in pregnant women

	Nonpregnant adult*	First trimester	Second trimester	Third trimester
Platelet ($\times 10^9/L$)	165-415	174-391	155-409	146-429
Mean platelet volume (μm^3)	6.4-11.0	7.7-10.3	7.8-10.2	8.2-10.4
Red blood cell count ($\times 10^6/mm^3$)	4.00-5.20 ^A	3.42-4.55	2.81-4.49	2.71-4.43
Red cell distribution width (percent)	<14.5	12.5-14.1	13.4-13.6	12.7-15.3
White blood cell count ($\times 10^3/mm^3$)	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9
Neutrophils ($\times 10^3/mm^3$)	1.4-4.6	3.6-10.1	3.8-12.3	3.9-13.1
Lymphocytes ($\times 10^3/mm^3$)	0.7-4.6	1.1-3.6	0.9-3.9	1.0-3.6
Monocytes ($\times 10^3/mm^3$)	0.1-0.7	0.1-1.1	0.1-1.1	0.1-1.4
Eosinophils ($\times 10^3/mm^3$)	0-0.6	0-0.6	0-0.6	0-0.6
Basophils ($\times 10^3/mm^3$)	0-0.2	0-0.1	0-0.1	0-0.1
Transferrin (mg/dL)	200-400	254-344	220-441	288-530

Normal reference ranges in pregnant women

	Nonpregnant adult*	First trimester	Second trimester	Third trimester
Coagulation				
Antithrombin III, functional (percent)	70-130	89-114	78-126	82-116
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7
Factor V (percent)	50-150	75-95	72-96	60-88
Factor VII (percent)	50-150	100-146	95-153	149-211
Factor VIII (percent)	50-150	90-210	97-312	143-353
Factor IX (percent)	50-150	103-172	154-217	164-235
Factor XI (percent)	50-150	80-127	82-144	65-123
Factor XII (percent)	50-150	78-124	90-151	129-194
Fibrinogen (mg/dL)	233-496	244-510	291-538	301-696
Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	4.4-10.8	3.34-11	2.0-26.9	3.2-21.4
International Normalized Ratio	0.9-1.04 ^o	0.86-1.08	0.83-1.02	0.80-1.09

Normal reference ranges in pregnant women

	Nonpregnant adult*	First trimester	Second trimester	Third trimester
Partial thromboplastin time, activated (sec)	26.3-39.4	23.0-38.9	22.9-38.1	22.6-35.0
Prothrombin time (sec)	12.7-15.4	9.7-13.5	9.5-13.4	9.6-12.9
Protein C, functional (percent)	70-130	78-121	83-133	67-135
Protein S, total (percent)	70-140	39-105	27-101	33-101
Protein S, free (percent)	70-140	34-133	19-113	20-65
Protein S, functional activity (percent)	65-140	57-95	42-68	16-42
Tissue plasminogen activator (ng/mL)	1.6-13 [§]	1.8-6.0	2.36-6.6	3.34-9.20
Tissue plasminogen activator inhibitor-1 (ng/mL)	4-43	16-33	36-55	67-92
von Willebrand measurements				
von Willebrand factor antigen (percent)	75-125	62-318	90-247	84-422
ADAMTS-13, von	40-170 [‡]	40-160	22-135	38-105

Desórdenes hemorrágicos

- ▶ Desórdenes hemorrágicos durante el embarazo deben considerarse el sangrado materno y las complicaciones hemorrágicas en el recién nacido.
- ▶ A menudo no existen datos del feto y el médico basará sus decisiones en experiencias pasadas y la historia reproductiva de la madre.

TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia



- Hasta 5% de todos los embarazos y es asintomática.
- Muchas de las causas de trombocitopenia en gestantes son idénticas a los vistos en las no gestantes con predisposición al sangrado y otras a la coagulación.
- Hay varias condiciones que producen trombocitopenia que son únicos en el embarazo que incluyen la Trombocitopenia gestacional, preeclampsia/HELLP/eclampsia y el hígado graso agudo del embarazo.

CAUSAS E INCIDENCIA RELATIVA DE TROMBOCITOPENIA EN GESTANTES

ESPECIFICAMENTE RELACIONADOS CON GESTACION

Trombocitopenia aislada	
Trombocitopenia Gestación	(70 a 80%)
Trombocitopenia asociada a desórdenes sistémicos	
Preeclampsia	(15 a 20%)
Síndrome de Hellp	(1%)
Hígado graso agudo del embarazo	(1%)

NO RELACIONADOS ESPECIFICAMENTE CON GESTACION

Trombocitopenia aislada	
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	(1 a 4%)
PTI secundaria	(< 1%)
Trombocitopenia inducida por drogas	
Enfermedad de VW tipo IIb	
Congénita	
Trombocitopenia asociada con desordenes sistémicos	
PTT/SUH	(<1%)
LES	
SAF	
Infecciones virales	
Alteraciones de médula ósea	
Deficiencias nutricionales	
Hiperesplenismo	

Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ Trombocitopenia gestacional y el PTI es mejor discutirlos juntos por la dificultad de diferenciarlos y por el hecho de que puede ser los dos extremos del espectro de la enfermedad.
- ▶ Usualmente la TG es asintomático y ocurre en período tardío de la gestación y es menos severa que el PTI.
- ▶ Se sugiere que la TG ocurre en el segundo y tercer trimestre con recuentos que rara vez son $<70,000/\mu\text{L}$.

Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ TG es diagnosticada después del parto, no hay historia de trombocitopenia previa excepto tal vez en embarazos anteriores, el recuento vuelve a lo normal después del parto y no hay asociación con trombocitopenia neonatal.
- ▶ No está claro si la TG es una variante de la trombocitopenia por destrucción mediado inmunológicamente.
- ▶ A diferencia de la TG el PTI ocurre en cualquier momento del embarazo y el recuento plaquetario puede ser muy bajo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL Y PTI

Característica	Trombocitopenia gestacional	PTI
Establecimiento durante embarazo	Mitad de 2do y 3er Trimestre	Cualquier momento
Evidencia de enfermedad sistémica	No	No
Plaquetas (10 ⁹ /L)	> 50 Progresiva con gestación	<100
Trombocitopenia fuera de la gestación	No	Posible
Trombocitopenia neonatal	No	Posible
Resolución postparto	Si	Posible

Evaluación básica de laboratorio para gestante con trombocitopenia aislada

Hemograma completo y recuento de reticulocitos

Estudio de lámina periférica

Perfil hepático

Pruebas de función tiroidea

Tests antiglobulina directa

Dosaje de inmunoglobulinas

Anticuerpos antinucleares

Anticuerpos antifosfolipidicos

HIV

HCV

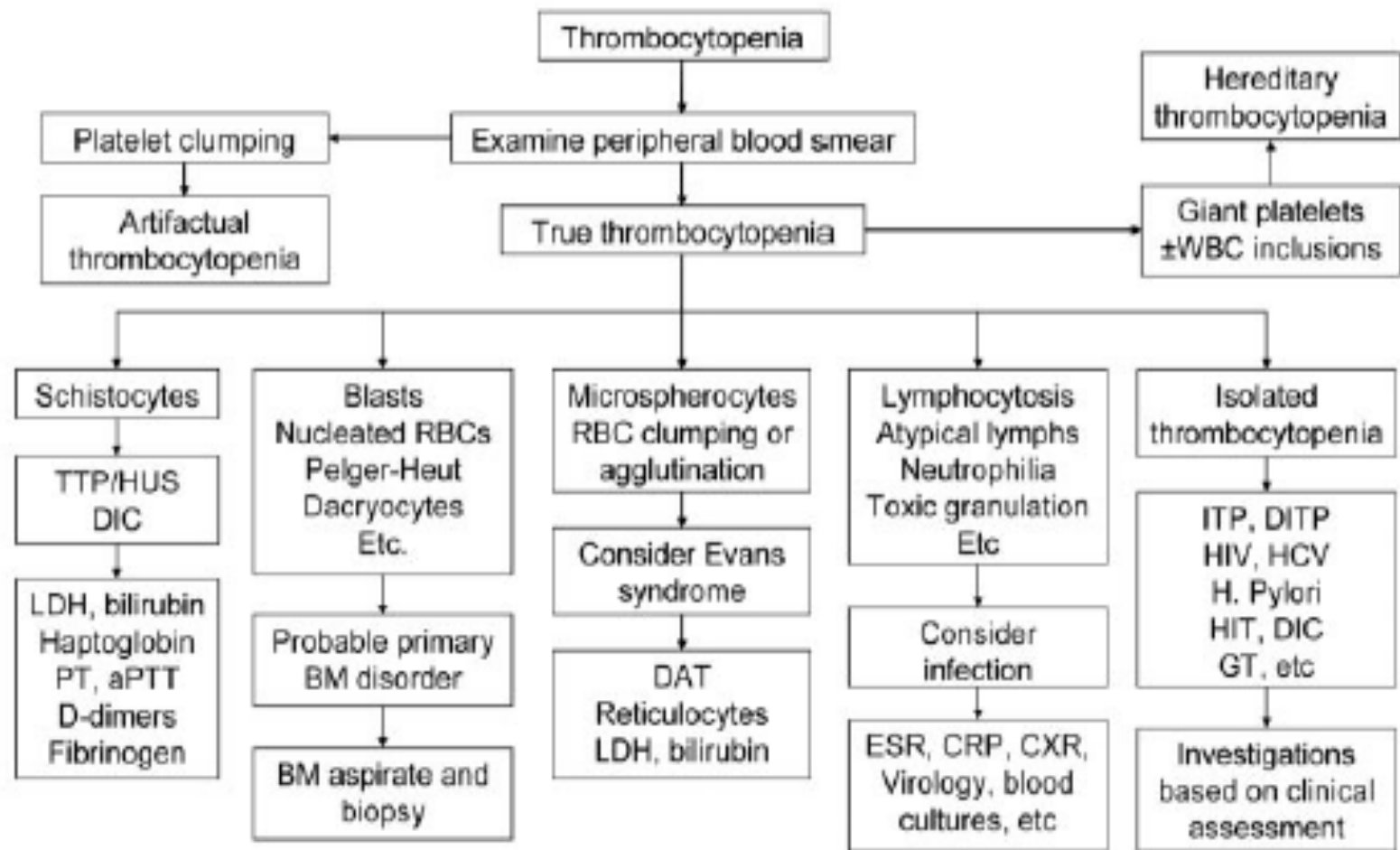
HBV

H Pylori

VWD tipo IIb*

* Indicado en historia familiar de sangrado o trombocitopenia o si la terapia para PTI no es efectiva (VWF:Rco o funcional. Antigénico, agregación plaquetaria con ristocetina y análisis multimerico de de FVW)

ALGORITMO PARA EL ESTUDIO DE TROMBOCITOPENIA



Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ Debe descartarse otras causas de trombocitopenia.
- ▶ El tratamiento del PTI depende de la severidad de la trombocitopenia y la presencia o ausencia de síntomas.
- ▶ En general: recuentos plaquetarios <de 10,000/uL requieren tratamiento en cualquier trimestre del embarazo; recuento plaquetario de 30,000 a 50,000/uL sin sangrado no requieren tratamiento .

Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ Recuentos plaquetarios de 10,000 a 30,000/uL en el último trimestre o en presencia de sangrado requieren tratamiento.
- ▶ Aunque los corticoides y la inmunoglobulina intravenosa son seguros en el embarazo debe tenerse en cuenta que no pueden tener efecto sobre el recuento plaquetario del feto y deben ser utilizados para tratar a la madre.

Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ La esplenectomía está indicada en el segundo trimestre si los recuentos plaquetarios son muy bajos y no hay respuesta al tratamiento convencional.
- ▶ Hay estudios pequeños de uso del anti-D en el embarazo y se produjo un aumento en el recuento $>$ de 30,000/uL pero se necesita estudios más grandes para ser recomendado.
- ▶ Rituximab: hay un reporte demostró inhibición de desarrollo del linfocito B neonatal.

Trombocitopenia gestacional e inmune

- ▶ Recuentos plaquetarios de $>$ de 50,000/uL en la madre son seguros para el parto vaginal o cesárea.
- ▶ Menos del 5% de bebés de madres con PTI tendrán recuentos menores de 20,000/uL. Aunque no existe relación entre recuentos maternos bajos y el grado de trombocitopenia en el recién nacido.
- ▶ Si se conoce el recuento plaquetario fetal de $<$ 20,000/uL es razonable realizar una cesárea. Debe hacerse un recuento plaquetario por 5 a 7 días después del parto para asegurarse de que no van a descender.

Table 4. Therapeutic options for ITP in pregnancy

	Intravenous gammaglobulin (IVIg) oral corticosteroids
First-line therapy	
Second line*	Combination therapy with corticosteroids and IVIg Splenectomy (second trimester)
Other therapeutic options†	
Relatively contraindicated	Anti-D immunoglobulin [C] Azathioprine [D]
Not recommended but use in pregnancy described	Cyclosporine A [C] Dapsone [C] Thrombopoietin receptor agonists [C]‡ Campath-1H [C] Rituximab [C]
Contraindicated	Mycophenolate mofetil [C] Cyclophosphamide [D] Vinca alkaloids [D] Danazol [X]

*For refractory thrombocytopenia or poorly tolerated side effects.

†FDA designated pregnancy category in brackets.

‡As reported on the official package inserts (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>), although no studies have been published.

Eclampsia y Síndrome de HELLP

Eclampsia y síndrome de HELLP

- ▶ El espectro de desórdenes hipertensivos del embarazo varía de la pre eclampsia a la pre eclampsia severa y del síndrome de HELLP a la eclampsia aunque la trombosis es un problema mayor que el sangrado.
- ▶ Existe debate en la literatura si la trombocitopenia puede ser diagnosticado en la pre eclampsia sin el síndrome de HELLP, sin embargo datos de un gran estudio demostró que un 15% de casos de pre eclampsia tienen trombocitopenia

TABLE IV. Definitions of Preeclampsia, Eclampsia, and HELLP Syndrome*

Preeclampsia

- Sustained hypertension (systolic >140, diastolic >90), onset after 20 weeks of gestation
- Proteinuria (>0.3 g/24 hr, or >30 mg/dL in two random specimens)

Severe preeclampsia

- Severe hypertension (systolic >160–180, diastolic >110)
- Renal abnormalities: proteinuria (>5 g/24 hr), elevated serum creatinine, oliguria (<500 ml/24 hr)
- Neurologic abnormalities: headache, visual disturbances
- Hematologic abnormalities: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia
- Cardiovascular abnormalities: pulmonary edema
- Hepatocellular abnormalities: elevated serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), right-upper quadrant or epigastric pain
- Fetal abnormalities: growth retardation or oligohydramnios

Eclampsia

- Generalized seizures in women who have preeclampsia or who subsequently develop preeclampsia

HELLP syndrome

- Hemolysis, documented by progressive anemia, fragmented red cells on the peripheral blood smear, and increased serum LDH
- Abnormal liver function, documented by increased serum AST and ALT
- Thrombocytopenia
- Most women also have nausea, vomiting, epigastric pain, and right upper quadrant abdominal tenderness
- Most women also have preeclampsia, defined by hypertension

Severe HELLP syndrome

- More severe thrombocytopenia (platelet count < 50,000/ μ L)
-

*Definitions of preeclampsia and severe preeclampsia are adapted from reference 15, and for eclampsia from references 16–18. The clinical features of severe preeclampsia include the diagnostic criteria for HELLP syndrome, as well as the diagnostic criteria for TTP-HUS. The designation of severe HELLP syndrome is adapted from reference 19. All of these syndromes may be considered as different clinical subsets of pregnancy-induced hypertension characterized by differences in end-organ involvement [15].

Table 5. Clinical and laboratory features of microangiopathies of pregnancy

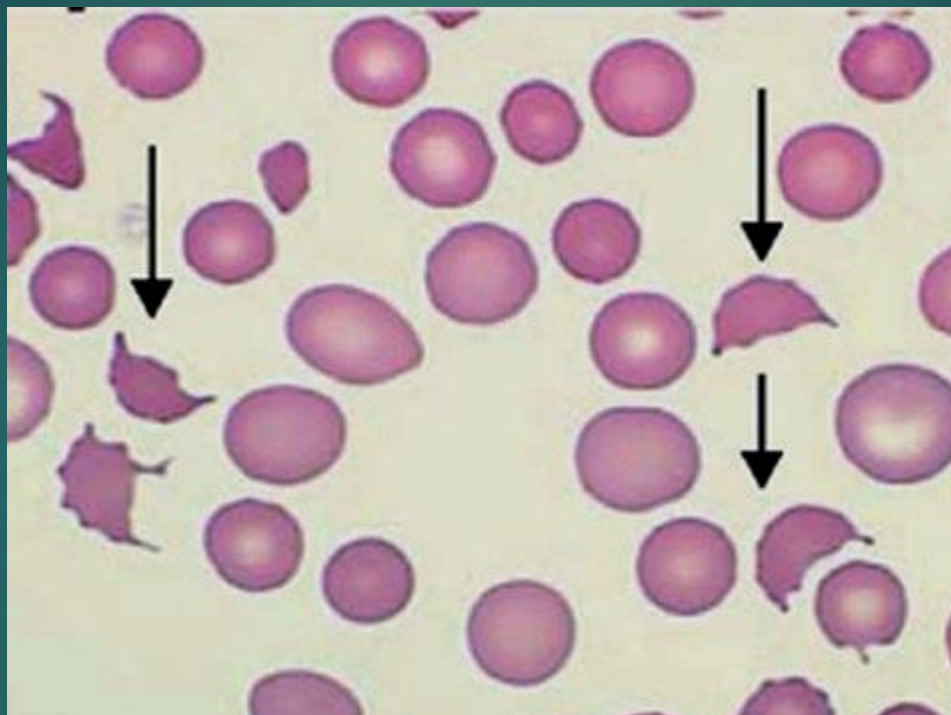
Feature	Preeclampsia	HELLP	AFLP	aHUS	TTP	CAPS	SLE
Hypertension	+++	+++	+	++	+	+/-	++
Proteinuria	+++	++	+/-	+++	+/-	+	+++
Nausea/vomiting	+	+	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Abdominal pain	+/-	++	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Jaundice	+/-	+/-	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Neurologic symptoms	+	+	+	+/-	++	++	+
Thrombocytopenia	+	+++	+	+++	+++	+	+
Hemolysis	+/-	+++	+	+++	+++	+/-	+
Raised bilirubin	+/-	+++	+++	+++	+++	+/-	+/-
Renal impairment	+/-	+	++	+++	+	++	++
DIC	+/-	++	+++	+/-	+/-	+/-	+/-
Hypoglycemia	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	+/-	+/-
Elevated ammonia	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Elevated transaminases	+	+++	+++	+/-	+/-	+/-	+
Peak time of onset	Third trimester	Third trimester	Third trimester	Postpartum	Second or third trimester	Anytime	Anytime

CAPS indicates catastrophic antiphospholipid syndrome; +/-, rare or absent (0%-20% of cases); +, fairly common (20%-50% of cases); ++, common (50%-80% of cases); and +++, very common or constant feature (80%-100% of cases).

Eclampsia y síndrome de HELLP

- ▶ En general los síntomas de pre eclampsia incluyendo las manifestaciones hematológicas se resuelven con el parto sin embargo un pequeño porcentaje de pacientes puede persistir, empeorar e inclusive desarrollarse después del parto.
- ▶ Al persistir los síntomas en el post parto debe diferenciarse de la Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)/síndrome urémico hemolítico (SUH) y a veces es difícil.

Esquistocitos



Eclampsia y síndrome de HELLP

- ▶ Se asume que el HELLP debería pasar después de 3 ó 4 días después del parto.
- ▶ Si la paciente no mejora debe iniciarse inmediatamente la plasmaféresis como si fuera una PTT.
- ▶ Aunque NO está asociado a hipertensión, el hígado graso agudo una entidad rara puede presentarse en el tercer trimestre con disfunción severa del hígado pero la trombocitopenia si está presente usualmente es leve y no requiere tratamiento.

Manejo de pacientes con Síndrome de HELLP según estimación de edad gestacional

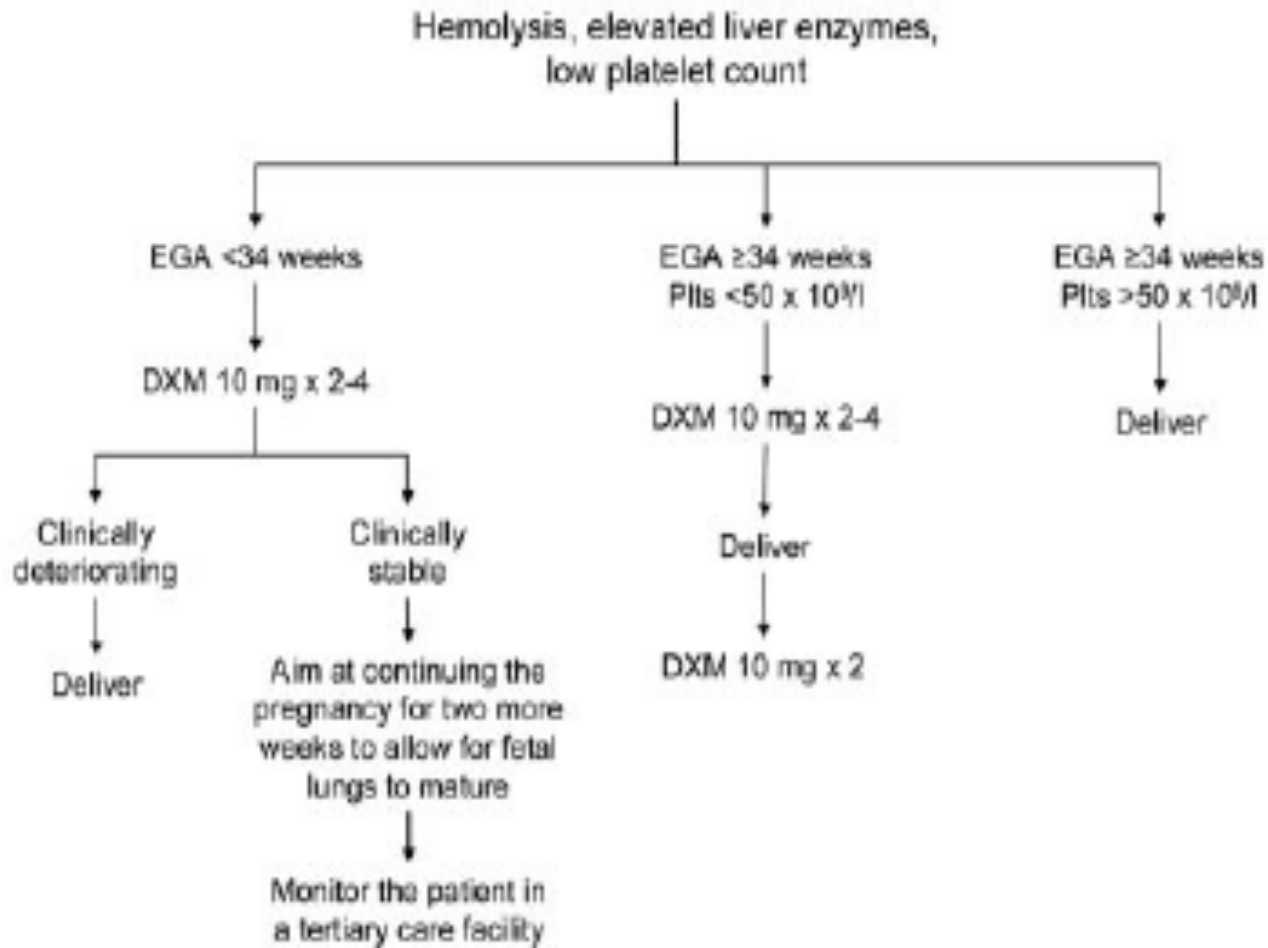


TABLE I. Frequency of Women and Frequency of Pregnancy Among Women in Published Series of Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome

Case series	Frequency of women (%)	Frequency of pregnancy at diagnosis (%)
Ridolfi and Bell 1981 [4]	192/270 (71)	25/192 (13) ^a
Bell et al. 1991 [5]	76/108 (70)	9/76 (12) ^a
Thompson et al. 1992 [6]	31/44 (70)	4/71 (13) ^a
Hayward et al. 1994 [7]	36/52 (69)	9/36 (25) ^a
Oklahoma TTP-HUS Registry, 2001	163/225 (72)	19/61 (31) ^b

^aPercent of women who initially presented with TTP-HUS during pregnancy or postpartum.

^bPercent of women 45 years old or less (child-bearing age) who initially presented with TTP-HUS during pregnancy or postpartum. Data were not available to calculate frequency in this specific age cohort in the other four studies.

TABLE V. Clinical Features of Pregnant/Postpartum Women Indicating Consideration for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome and Intervention With Plasma Exchange Treatment*

Hematologic abnormalities

- Severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia that progress for more than 3 days following delivery
- Normal coagulation parameters, or resolving disseminated intravascular coagulation

Neurologic abnormalities

- Mental status abnormalities (such as confusion, disorientation, stupor, coma)
- Focal abnormalities (such as aphasia, dysarthria, or focal motor deficits)
- Seizures (in association with progressive postpartum thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia)

Renal abnormalities

- Oliguric acute renal failure (in association with progressive postpartum thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia)
-

*All of these clinical features may be caused by severe preeclampsia and may resolve spontaneously following delivery, therefore delivery is the critical first step in management. Consideration for plasma exchange is based on the clinical course following delivery, with the decision to intervene with plasma exchange based on the judgment that spontaneous resolution of these signs and symptoms is unlikely. However, immediate plasma exchange may be appropriate when the severity of a combination of these signs and symptoms is extreme.

Coagulación intravascular diseminada