

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Facultad de Medicina

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**



TÍTULO

**COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS EN EL EMBARAZO Y
PUERPERIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL SIN
SERVICIO DE GINECOLOGIA “**

**TESIS QUE PRESENTA
DRA. ELIZABETH URBINA ESCALANTE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGIA**

DIRECTOR DE TESIS: DR EDUARDO TERREROS MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA.DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR.LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DRA.SUSANA GUERRERO RIVERA
ASESOR METODOLÓGICO



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 05/06/2017

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL SIN SERVICIO DE GINECOLOGIA "

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-110

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCION	23
JUSTIFICACIÓN	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
OBJETIVOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	30
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	48

1. Datos del Alumno (Autor)	1. Datos del Alumno
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o Escuela: Carrera: No. De cuenta:	Urbina Escalante Elizabeth 961 1944015 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Hematología RG1720200
2. Datos del Asesor	2. Datos del Asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Terreros Muñoz Eduardo
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título: Subtítulo: No. De páginas:	“Complicaciones Hematológicas en el Embarazo Y Puerperio en un Hospital de Tercer Nivel Sin Servicio De Ginecología” Páginas 48
Año: Número de registro:	2018 R-2017-3601-110

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A Dios

por darme la oportunidad de vivir por haberme permitido llegar a este punto por darme salud para lograr mis objetivos, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres

Por el apoyo perfectamente mantenido en todo momento, por sus consejos, valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, por los ejemplos de perseverancia y constancia que me han permitido salir adelante.

A mis maestros

Por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis, y por impulsar el desarrollo de nuestra formación en todo momento.

RESUMEN

COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL SIN SERVICIO DE GINECOLOGIA “

Objetivo: Evaluar la evolución de las pacientes embarazadas o en puerperio con problemas hematológicos que han sido atendidos en un centro de tercer nivel UMAE hospital de Especialidades del CMN siglo XXI

Material y métodos: Se revisó la base de datos de la división de calidad de pacientes embarazadas y puérperas atendidos en la UMAE hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico hematológicos o complicaciones hematológicas.

Resultados:

De 44 pacientes embarazadas y puérperas estudiadas, el diagnóstico hematológico más frecuente observado fue la trombocitopenia inmunológica primaria (TIP) en 15 de ellas, la complicación grave más observada fue la hemorragia posparto y sepsis severa. La transfusión sanguínea fue la intervención crítica más frecuente realizada en 34 % de las pacientes. Cinco pacientes fallecieron, cuatro con leucemia y una con anemia aplásica, dos se encontraban embarazadas y tres en el puerperio.

Conclusiones: La complicación hematológica más frecuente fue la TIP, la leucemia aguda y la anemia aplásica. Las causas de muerte fueron hemorragia relacionada con leucemia aguda M3 y anemia aplásica. Se requiere del manejo estrecho de estas pacientes con intensificación del apoyo transfusional.

INTRODUCCION

El embarazo normal implica numerosos cambios en la fisiología materna, que incluyen alteraciones hematológicas reflejadas en los parámetros hematológicos de la biometría hemática y la coagulación (1). El volumen de sangre materna aumenta en un promedio de 40 a 50 por ciento por encima del nivel de una persona sin embarazo. El volumen de plasma comienza a incrementar en etapas tempranas del embarazo, para alcanzar su máximo valor en el segundo trimestre, antes de la semana 32 de gestación. De manera similar, la masa de glóbulos rojos aumenta significativamente a partir del segundo trimestre y continúa expandiéndose durante el resto del embarazo, pero en menor medida que el volumen plasmático. Los niveles de eritropoyetina aumentan durante el embarazo, el incremento llega al 50 % de sus niveles al término del mismo. El efecto general de estos cambios en la mayoría de las mujeres es una ligera disminución en la concentración de hemoglobina, que es más pronunciada al final del segundo trimestre y mejora lentamente al término del embarazo. El incremento en los niveles de algunas proteínas plasmáticas altera el fino equilibrio de la coagulación y la fibrinólisis (1).

Es importante mencionar que los cambios fisiológicos en el embarazo alteran drásticamente el sistema inmunitario para permitir la tolerancia del feto. Estas adaptaciones inmunológicas afectan el curso de las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide y en la arteritis de Takayasu, la actividad de la enfermedad mejora durante el embarazo y empeora en el período posparto. Por el contrario, el embarazo puede asociarse con brotes de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación renal y hematológica mientras que la afectación mucocutánea y musculoesquelética se estabiliza.

Debido a que las citopenias de origen inmunológico afectan principalmente a las mujeres en edad fértil, no es raro que la trombocitopenia inmune primaria (TIP), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), la anemia hemolítica autoinmune

(AHAI) y la neutropenia autoinmune (NAI) se observen y compliquen el embarazo (2).

Las citopenias inmunológicas son complicaciones del embarazo bien descritas, el diagnóstico y tratamiento oportuno son vitales para limitar la morbilidad y mortalidad materno fetal. Las opciones de tratamiento de primera línea están bien establecidas para estas patologías, no así, para las enfermedades refractarias, cuyo manejo puede ser difícil por el riesgo de daño conocido o no para el feto (2).

ANEMIA EN EL EMBARAZO

Como ya se mencionó, una serie de procesos fisiológicos que se producen durante el embarazo se relacionan con el desarrollo de anemia, denominada "anemia fisiológica del embarazo". Sin embargo, si la hemoglobina cae por debajo de 11g/dL debe iniciarse la evaluación de la misma. De acuerdo con registros internacionales y nacionales, la deficiencia de hierro es responsable de la mayoría de las anemias diagnosticadas durante el embarazo (3). El aumento de la demanda de hierro en la médula ósea para la hematopoyesis requiere que las mujeres embarazadas incrementen la ingesta diaria de hierro de 18 a 27 mg por día. Probablemente, como un mecanismo de supervivencia, los requerimientos de hierro necesarios para el desarrollo adecuado del feto y el embrión se cumplen a pesar de la deficiencia de hierro materna, sin embargo, la deficiencia de hierro materna puede tener consecuencias adversas, incluyendo una mayor frecuencia de parto prematuro y de bajo peso al nacimiento (3). El riesgo se incrementa si la anemia materna se detecta tempranamente durante el embarazo (primer trimestre). La anemia y otras complicaciones observadas por la deficiencia de hierro desencadenaron la recomendación universal de suplementación con hierro oral a la dosis que cubra los requerimientos establecidos.

Las anemias megaloblásticas debidas a la deficiencia de ácido fólico y, en menor medida, a la deficiencia de vitamina B12, también pueden ser causa de anemia durante el embarazo. Sin embargo, las deficiencias de folato son raras en las poblaciones occidentales donde la dieta es rica en folatos.

Debido al mayor riesgo de defectos del tubo neural en las mujeres que tienen deficiencia de folato, las vitaminas prenatales contienen rutinariamente ácido fólico suplementario (0,4 mg), la mayoría de las deficiencias de folato aparecen en el tercer trimestre y el tratamiento con ácido fólico oral a dosis de 0,5 mg a 1 mg administradas dos o tres veces al día suele ser adecuado (3).

Las pacientes embarazadas portadoras de anemias hereditarias como la anemia de células falciformes sufren más infecciones, eventos tromبóticos y complicaciones específicas del embarazo como eclampsia, muerte fetal o abortos espontáneos. Por otra parte, el 77% de los lactantes nacidos de madres con anemia de células falciformes tienen bajo peso al nacer, por debajo del percentil 50 (4). Desafortunadamente las intervenciones rutinarias con transfusiones o medicamentos en esta patología no han demostrado mejoras y aunque los efectos teratogénicos de la hidroxiurea siguen siendo polémicos, el tratamiento debe ser dirigido a prevenir eventos graves relacionados con anemia de células falciformes como el síndrome torácico agudo, crisis vasooclusiva o falla orgánica o complicaciones obstétricas. La eritrocitoféresis ha mostrado resultados contradictorios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las crisis vaso-oclusiva que requiere hospitalización durante el embarazo es común y mientras el manejo permanece inalterado (fluidos intravenosos, oxígeno suplementario, opiáceos de acción corta), es importante vigilar atentamente las complicaciones infecciosas y el síndrome torácico agudo para asegurar el tratamiento temprano con antibióticos y apoyo transfusional (5).

Las causas menos comunes de la anemia adquirida durante el embarazo son la anemia aplásica (AA) y la anemia hemolítica autoinmune (AHAI). El diagnóstico de AA durante el embarazo se realiza cuando hay pancitopenia y una médula ósea hipocelular por lo general la recomendación de interrumpir el embarazo se hace a las mujeres en las primeras semanas del embarazo y, en las etapas posteriores, el apoyo transfusional se da en lugar de la inmunosupresión o trasplante de médula ósea. En muchos casos las citopenias mejoran después del parto y se evita el

tratamiento posterior. En algunos casos se ha observado resolución de anemia hemolítica autoinmune durante el embarazo después del parto (6,7).

Las AHAI son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la destrucción de glóbulos rojos mediada por autoanticuerpos. Las presentaciones clínicas varían desde una enfermedad gradual y compensada hasta una anemia de inicio rápido y potencialmente mortal. El tipo más común de AHAI es por anticuerpos calientes del isotipo IgG (60% de los casos), la enfermedad por aglutinina en frío es el segundo subtipo más común (27% de los casos), los autoanticuerpos fríos son típicamente del isotipo IgM. La AHAI mixta y atípica (principalmente Coombs directo negativo) constituye el resto de los casos (8).

La incidencia de AHAI en el embarazo no está clara, son relativamente pocos casos reportados en la literatura, se ha estimado que ocurre en 1 de cada $50 \times 10^9/l$, embarazos. La AHAI en combinación con TIP, denominado síndrome de Evans, rara vez se ha descrito en el embarazo, parece tener un curso favorable en pacientes embarazadas en comparación con pacientes no embarazadas; por lo general, responde al tratamiento convencional y a menudo se resuelve después del parto. También se han descrito casos de AHAI secundaria a α -metildopa administrada durante el embarazo y cefotetan administrado como profilaxis antimicrobiana posterior a la cesárea (2,8).

Los corticosteroides son el tratamiento recomendado para la AHAI, las transfusiones de glóbulos rojos están indicadas dependiendo del grado de hemólisis y de anemia, cuando se requiere, puede ser difícil encontrar paquetes globulares compatibles. Dado que los isotipos IgG atraviesan la placenta por contar con receptores para este tipo de inmunoglobulina, los recién nacidos de madres con AHAI por anticuerpos calientes pueden tener una prueba positiva directa de Coombs y hemólisis. La IgM no atraviesa la placenta por no contar con receptores por lo que no se observa hemólisis en recién nacidos por este tipo de anticuerpo (2).

Con el uso de la terapia convencional, la mayoría de los casos da como resultado el nacimiento de lactantes sanos sin hemólisis significativa (8).

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9 / l$) ocurre en el 10% de los embarazos (9). La principal causa de trombocitopenia es la denominada trombocitopenia gestacional que se representa entre el 70 y el 80% de los casos, la posible explicación fisiológica a esta entidad tiene relación con la hemodilución, el aumento de la activación plaquetaria y el aclaramiento que conduce a una disminución leve del recuento de plaquetas durante el embarazo. Estudios recientes que evaluaron el recuento de plaquetas en más de 4,000 pacientes embarazadas, sugieren que la media en el recuento de plaquetas del 2.5º percentil disminuye en aproximadamente un 10%. En la mayoría de los casos, esta disminución fisiológica de plaquetas ocurre en el tercer trimestre, no produce manifestaciones clínicas hemorrágicas. En esta entidad es importante vigilar las cifras de plaquetas durante todo el embarazo, por lo regular no requieren tratamiento a menos que la cifra disminuya $< 50 \times 10^9/l$, la vía de resolución del embarazo con cuenta de plaquetas $> a 50 \times 10^9/l$ puede ser vaginal o cesárea de acuerdo con la indicación ginecológica. La trombocitopenia se debe resolver posterior a la resolución del embarazo.

La causa más frecuente de trombocitopenia grave en el embarazo es la TIP, se estima que se presenta en el 3% de los casos de trombocitopenia del embarazo y afecta de 1 a 2 en 1000 embarazos (9), en esta situación, el descenso en la cuenta de plaquetas se presenta de manera abrupta e intensa, por lo regular $< de 20 \times 10^9/l$, el 11% de ellas pueden empeorar durante el puerperio. La TIP *de novo* puede presentarse en cualquier etapa del embarazo, es más común en el primer trimestre, por tanto, la trombocitopenia que se presenta en etapas tempranas y continúa disminuyendo durante el embarazo es más consistente con TIP (11). En las pacientes que ya se conocían con TIP antes del embarazo, la trombocitopenia suele agravarse (10).

El tratamiento de primera línea para la TIP es a base de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa (IVIg), ambos se consideran seguros en el embarazo aunque los corticosteroides pueden aumentar el riesgo de diabetes mellitus gestacional e hipertensión (11). El uso de agentes citotóxicos como ciclofosfamida y alcaloides de la vinca puede ser seguro en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se prefiere no utilizarlos (12). No se cuenta con datos de seguridad sobre terapias nuevas como Romiplostim y Rituximab (13).

El tratamiento de la TIP en mujeres embarazadas se basa principalmente en estudios observacionales, durante el primer y segundo trimestres es el mismo manejo a las no embarazadas. Las mujeres embarazadas con un recuento de plaquetas de menos de $30 \times 10^9 / l$, sangrado o un procedimiento planificado deben recibir corticosteroides y/o Ig IV como tratamiento de primera línea, el uso exitoso de agonistas del receptor de trombopoyetina como el Romiplostim ha sido descrito en varios informes de casos de pacientes embarazadas con TIP secundaria, pero su seguridad en el embarazo no está bien establecida. La indicación de Rituximab durante el embarazo es controversial debido al uso concomitante de agentes teratogénicos (14). La esplenectomía durante el primer trimestre puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, en el tercer trimestre es técnicamente difícil debido al útero grávido (12).

La trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9 / l$) se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal. En estos casos se recomienda manejar las complicaciones comunes del embarazo, como la emesis y el estreñimiento, que pueden aumentar la presión intracraneal (15). Es esencial el seguimiento estrecho de los recién nacidos de madres con TIP, existe riesgo de que presenten trombocitopenia.

Una variedad de trastornos caracterizados por microangiopatía trombótica puede también causar trombocitopenia durante el embarazo y puede representar un desafío diagnóstico debido a sus características superpuestas.

El síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas) y la trombocitopenia trombótica (PTT) / síndrome urémico hemolítico (SHU) también se observan en el embarazo y el puerperio (16,17).

Patologías propias del embarazo como la preeclampsia-eclampsia también se pueden asociar con trombocitopenia que debe mejorar después de la interrupción del embarazo, el tema será ampliado en trastornos de la coagulación.

NEUTROPENIA

Otra de las complicaciones vistas en el embarazo es la neutropenia autoinmune es el resultado de la destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos. Cuando el recuento de neutrófilos es menor a $0.5 \times 10^9 / l$, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección. Se clasifica como primaria o secundaria. La forma primaria se describe en ausencia de una enfermedad subyacente, se diagnostica desde la infancia y generalmente tiene un curso benigno. En los adultos la neutropenia autoinmune es más comúnmente secundaria a una enfermedad autoinmune sistémica, pero también puede observarse en el contexto de malignidades, infecciones o por toxicidad a medicamentos (18,24). La neutropenia autoinmune en el embarazo se describe con poca frecuencia en la literatura y puede conducir a neutropenia neonatal autolimitada. El tratamiento de la enfermedad subyacente es el pilar principal en el tratamiento de la NAI secundaria (19,25).

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF) tiene un papel importante disminuyendo el riesgo de complicaciones infecciosas en estos pacientes. El G-CSF es seguro y bien tolerado en mujeres embarazadas y debe ser ofrecido a todas las mujeres embarazadas con un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de $0.5 \times 10^9 / l$. La terapia con G-CSF también se ha asociado con menor tasa de abortos espontáneos y de infecciones que amenazan la vida de la madre. Los descendientes de madres tratadas con G-CSF parecen tener menos complicaciones neonatales (20,26).

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Los cambios hemostáticos ocurridos durante el embarazo y el puerperio están orientados a favor de la hipercoagulabilidad debido al aumento en los niveles de varios procoagulantes y una caída en algunos anticoagulantes naturales; la activación plaquetaria también contribuye a esta tendencia protrombótica.

La inadecuada implantación de la placenta al comienzo del embarazo y la disfunción endotelial sistémica son responsables de la patogénesis de la preeclampsia, pero el mecanismo exacto que causa la trombocitopenia es desconocido. Varios estudios han observado incremento de la activación plaquetaria en la preeclampsia, que sigue siendo una complicación obstétrica importante que afecta entre el 2% y el 4% de los embarazos.

Se estima que 6 a 8% de los embarazos se complican con hipertensión arterial, aunque se producen amplias variaciones regionales, la mortalidad perinatal debida a trastornos hipertensivos del embarazo puede alcanzar del 20 al 25%. La preeclampsia es con mayor frecuencia responsable de la trombocitopenia que ocurre en el 2^o y 3^o trimestre y se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial y proteinuria después de 20 semanas de gestación. Aproximadamente el 20-50% de las mujeres con preeclampsia desarrollará trombocitopenia y aunque la trombocitopenia es ocasionalmente la única manifestación de la preeclampsia, la gravedad de la trombocitopenia suele ser paralela a la preeclampsia subyacente. Menos del 5% de las mujeres preeclámpticas desarrollarán trombocitopenia grave (plaquetas $<50 \times 10^9 / l$ / uL), lo que hace raramente necesario el uso de transfusiones de plaquetas. Varios ensayos han investigado el uso de aspirina en la prevención de la preeclampsia, especialmente en individuos de alto riesgo, mostrando efectos modestos (9). La detección de aberraciones de la función y activación de las plaquetas parece tener un valor predictivo para su diagnóstico, estos hallazgos también respaldan el uso de agentes antiagregantes como profilaxis en las mujeres con alto riesgo de desarrollar la afección (18,21). El pilar de la terapia de la preeclampsia es la interrupción del embarazo si la edad gestacional es ≥ 34 semanas.

El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia), que puede afectar múltiples sistemas orgánicos y causar mortalidad materna y fetal, es una complicación grave del embarazo caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia. La resolución del embarazo generalmente es suficiente para el tratamiento de este síndrome. Sin embargo, en algunos casos con síndrome HELLP el cuadro clínico puede progresar rápidamente a pesar del parto, como una posible causa de mortalidad materna y fetal, la condición del síndrome HELLP debe ser tratada agresivamente, el recambio de plasma terapéutico es una de las opciones de tratamiento disponibles (19,22).

La PTT es causada por una deficiencia grave en la proteasa de escisión del factor von Willebrand (vWF), ADAMTS13, puede ser congénito (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirido (autoinmune). Sin la actividad de ADAMTS13, hay una acumulación de multímeros de vWF muy grandes en la circulación que da como resultado la deposición de trombos plaquetarios a lo largo del endotelio de vasos pequeños de múltiples órganos. Los pacientes con PTT presentan anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y manifestaciones de lesión de órgano isquémico (20,23).

El embarazo es el evento iniciador en aproximadamente 7% de los casos de PTT congénita y adquirida. Con el tratamiento, las tasas de supervivencia materna son superiores al 90% pero la morbilidad y la mortalidad fetales significativas permanecen. Las complicaciones fetales de la PTT incluyen un alto riesgo de infarto de la placenta por trombos, que conduce a la restricción del crecimiento fetal, la muerte fetal intrauterina o la preeclampsia. La PTT adquirida representa más del 95% de los casos de PTT de aparición en la edad adulta, por el contrario, el 24-66% de los casos de PTT de inicio del embarazo se deben a PTT congénita (21,24).

La actividad de ADAMTS13 es crítica para distinguir la PTT de otras microangiopatías trombóticas asociadas al embarazo, incluida la preeclampsia, el síndrome HELLP y el síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa). La actividad de ADAMTS13 es normal en SHUa. Aunque la actividad de ADAMTS13 puede verse

reducida en la preeclampsia y el síndrome de HELLP (mediana del 31%, rango del 12 al 43%), la actividad de ADAMTS13 suele ser inferior al 10% en la PTT congénita y adquirida (22,25).

El recambio regular de plasma puede permitir la continuación de un embarazo exitoso en pacientes con PTT. La infusión de plasma solo puede ser suficiente en pacientes con PTT congénita, la frecuencia del intercambio o infusión de plasma está determinada por los recuentos sanguíneos y las concentraciones de lactato deshidrogenasa (DHL). Los corticosteroides a menudo se usan como un complemento al intercambio de plasma en pacientes con PTT adquirida. Se ha informado el uso de Rituximab en pacientes embarazadas con PTT adquirida pero su seguridad no está bien establecida (23,26). *

Los cambios procoagulantes del embarazo y la pérdida de trombosmodulina en las células endoteliales contribuye al aumento de la tasa de PTT aguda en el embarazo u otros trastornos de la coagulación (2).

En la actualidad, las hemorragias obstétricas siguen siendo la principal causa de mortalidad materna en el mundo, la identificación temprana de los factores que conducen a la hemorragia y el manejo rápido del proceso patológico subyacente es la piedra angular del tratamiento. El condicionamiento más importante relacionado con el embarazo que conduce al sangrado con altas tasas de mortalidad y movilidad es la coagulación intravascular diseminada (CID). Las causas identificadas de CID obstétrica son: desprendimiento de placenta (37 %), sangrado postparto (29%), preeclampsia grave/HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia) (14%), hígado graso agudo del embarazo (8%), sepsis (6%) y embolismo de líquido amniótico (6%) (7,16,17,19).

La fisiopatología subyacente en la CID es la activación sistémica de la cascada de coagulación que conduce a la deposición extensa de fibrina y la posterior trombosis microvascular. La incidencia real de CID obstétrica es desconocida debido a que

representa un amplio espectro que va desde leve a grave, algunos estudios reportan una incidencia de 0,02-0,07% (19,27).

La mortalidad materna asociado con CID varía de 6 a 24%, la histerectomía posparto, transfusiones sanguíneas masivas y necrosis tubular aguda se enumeran como los principales indicadores de morbilidad materna.

La coagulopatía de la hemorragia obstétrica mayor que conduce a la transfusión masiva (TM) que se define como transfusión de ≥ 8 unidades de glóbulos rojos (GR) dentro de las 24 h del parto, es una causa importante de morbilidad materna y mortalidad en todo el mundo. En los últimos años se han observado cambios significativos en el manejo de la hemorragia mayor en el trauma, y los enfoques actuales de la "resucitación hemostática" para el trauma hacen hincapié en la transfusión empírica temprana de plasma fresco congelado (PFC). Sin embargo, no está claro si los protocolos basados en la reanimación, la reversión de la causa subyacente y la reversión de la coagulopatía utilizando componentes sanguíneos apropiados son las intervenciones terapéuticas recomendadas durante la hemorragia obstétrica mayor (28, 29).

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, pero debido a aumentos en el factor VIII y el factor de von Willebrand durante el embarazo, el sangrado excesivo al momento del parto rara vez es un problema en estos pacientes. Los niveles de los factores caen rápidamente después del parto, y puede ocurrir una hemorragia grave durante este período.

Los portadores de hemofilia A y B deben ser monitoreados durante el embarazo para determinar si los niveles de factor serán adecuados para el parto a término. Debe tenerse precaución durante el parto y durante los primeros días de vida con descendientes de portadores de hemofilia hasta que se complete la prueba de hemofilia y se conozca el estado del lactante. La hemofilia adquirida como resultado de autoanticuerpos del factor VIII es rara, pero puede ocurrir durante el embarazo o el puerperio (17).

Las condiciones protrombóticas hereditarias y adquiridas pueden ser exacerbadas por el embarazo y pueden tener resultados reproductivos adversos, así como en el tromboembolismo venoso materno. La evidencia más fuerte para una asociación entre una trombofilia y una pérdida fetal recurrente existe para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; Sin embargo, la evidencia está aumentando para una conexión entre las trombofilias hereditarias y la gravedad de algunas complicaciones del embarazo. Estas trombofilias aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso materno en el embarazo y el puerperio.

Existe un conocimiento limitado de los resultados a largo plazo después de la trombosis venosa (TV) relacionada con el embarazo. Los estudios de cohortes que monitorean las complicaciones a largo plazo nunca se han llevado a cabo en esta población, y la evidencia actual se basa en datos de algunos estudios observacionales (30).

El riesgo de síndrome postrombótico (STP) como una complicación a largo plazo después de la trombosis venosa profunda (TVP) en el embarazo es considerable, es más frecuente en mujeres con una TVP proximal que ocurre después del parto. La calidad de vida se reduce, pero se limita a las mujeres que desarrollan STP. La mortalidad es más alta que en la población general durante el primer año después de la trombosis aguda, pero no después, y el riesgo a largo plazo de cáncer no parece aumentar (30). En mujeres con una TV previa (relacionada o no con el embarazo), la tasa de recurrencia aumenta durante un embarazo posterior a menos que se utilice profilaxis. Las mujeres con antecedentes de TV asociadas con el uso de anticonceptivos orales combinados o la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica parecen tener un menor riesgo de recurrencia que las mujeres con TV no provocada, pero no tan bajas como para la TV provocada. Por lo tanto, es probable que la tasa de recurrencia después de la TV relacionada con el embarazo sea menor que después de una TV no provocada y mayor que la TV provocada por la cirugía (31).

Las recientes guías de la American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 sugieren profilaxis antes y 6 semanas posparto con heparina de bajo peso molecular para mujeres con un solo episodio no provocado de TV o un embarazo previo o una

TV relacionada con estrógenos independientemente de la trombofilia. Sin embargo, un estudio reciente sugirió que una dosis baja de HBPM (nadroparina 2850 UI una vez al día o dosis equivalente de otra HBPM) puede no ser lo suficientemente efectiva para prevenir la TV recurrente en mujeres con alto riesgo de TV durante el embarazo o el posparto (32).

TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS Y LINFORPOLIFERATIVOS

En el caso de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas asociadas al embarazo en mujeres con trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) presentan un desafío único debido a la falta de ensayos controlados en estas situaciones.

La trombocitemia esencial puede ocurrir en mujeres en edad fértil, es un trastorno mieloproliferativo crónico con un mayor riesgo de complicaciones vasculares a pesar de estos eventos, la esperanza de vida de los pacientes con TE no se ve significativamente afectada por la enfermedad en ninguna categoría de edad. Artículos que revisan estudios publicados sobre embarazos en pacientes con TE reporta tasas de nacimiento vivo de 50% a 70% y tasas de aborto espontáneo de 25% a 50% (33). Parece que la mutación de JAK2 es un factor de riesgo independiente para las complicaciones del embarazo. Se ha visto que las mujeres con TE con la mutación tenían un riesgo 2 veces mayor de desarrollar complicaciones en el embarazo que las pacientes sin la mutación al igual que una caída mayor en el número de plaquetas (33).

El cáncer en el embarazo es una condición que requiere consideraciones médicas, éticas y psicológicas. Aunque la mayoría de las neoplasias malignas hematológicas en adultos se observan en edades más avanzadas, algunas de ellas pueden afectar a las mujeres en el período de gestación. La agresividad de la malignidad altera las decisiones sobre las opciones de tratamiento, que incluyen la interrupción del embarazo. El tratamiento óptimo debe decidirse individualmente, desde la de

quimioterapia después del primer trimestre o para el período posparto debe realizarse de acuerdo con el estado de la enfermedad en estas pacientes.

El embarazo y la leucemia son difíciles de controlar, proteger a la madre de la hemorragia, infecciones y al feto de la falla del desarrollo son los objetivos principales.

La incidencia de cáncer diagnosticado durante el embarazo es de 1 por cada 1000 embarazos, esta ha aumentado en la última década debido al aumento de la edad materna. Los cánceres asociados con el embarazo más frecuentes son el cáncer de mama (1 en 3000 a 10000), el linfoma de Hodgkin (1 en 1000-6000), cáncer cervicouterino (1,1 en 10 000), linfoma no Hodgkin 1 en 6000 embarazos seguido de otros trastornos hematológicos como la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La prevalencia de leucemias agudas es de aproximadamente 1 en 10,000 embarazos según varios informes, el embarazo como tal no tiene un impacto negativo en los resultados del tratamiento del paciente en comparación con las pacientes no embarazadas excepto por el uso de agentes teratogénicos y abortivos como el metotrexato (34)

La leucemia mieloide crónica en fase crónica en el embarazo generalmente es de fácil control con terapias aceptadas que no implican riesgo para el producto, el interferón alfa o leucoaféresis se han utilizado con éxito en estas situaciones. Las pacientes en fase acelerada o blástica tienen otros riesgos por las citopenias y las terapias. La leucemia linfocítica crónica (LLC), común en el adulto ha sido reportada en el embarazo en solo dos casos, en México es más frecuente en mayores de 60 años (35).

En algunos casos de linfoma de Hodgkin el tratamiento puede retrasarse con seguridad hasta después del parto, en contraste en los linfomas agresivos y las leucemias agudas, el inicio rápido de la quimioterapia es a menudo necesario para salvar la vida de la madre. En general, los efectos teratogénicos de la quimioterapia son mayores en el primer trimestre; sin embargo se debe tener cuidado en los

trimestres posteriores para evitar las citopenias tanto de la madre como del feto al momento del parto (8,15).

El linfoma no Hodgkin asociado al embarazo tiene características clínicas únicas con afectación frecuente de órganos reproductores que rara vez se informa en pacientes no embarazadas.

Las características clínicas asociados al embarazo parecen diferir de las informadas en mujeres no embarazadas la incidencia de enfermedad en estadio IV en el momento del diagnóstico depende en gran medida del subtipo histológico, variando entre 30% y 70%, esta alta incidencia puede indicar una selección de pacientes con enfermedad avanzada agresiva y por lo tanto representan desafíos terapéuticos (36). El aumento de la incidencia de enfermedad en estadio IV también podría asociarse con un retraso en el diagnóstico, causado por síntomas superpuestos observados tanto en el embarazo como en el linfoma (sudoración, disnea etc.), o podría ser un reflejo causado por la inmunodeficiencia asociada al embarazo o altas concentraciones de hormonas sexuales durante la gestación como el estradiol y la progesterona reducen las funciones del sistema inmune innato y adaptativo y, por lo tanto, podrían contribuir al desarrollo o la progresión del linfoma, o ambos (37).

Esta tendencia a la infiltración del órganos reproductor predominó en pacientes con linfoma de Burkitt, en los que se informó en el 100% de los casos endémicos y en el 70% de los casos no endémicos. Sin embargo, esta participación predominante de los órganos reproductivos también fue notablemente alta en todos los demás subtipos de linfoma (que oscilan entre el 23% y el 67%) el cual sugiere un vínculo único entre el linfoma asociado al embarazo y los órganos reproductivos (38).

El manejo del paciente para ayudar a la madre y al feto depende principalmente de la etapa gestacional y del subtipo histológico de linfoma. Las mujeres con linfomas indolentes a menudo pueden ser seguidas hasta el parto sin tratamiento, mientras que los pacientes que presentan un linfoma no Hodgkin agresivo o altamente agresivo necesitan tratamiento temprano. La mayoría de los medicamentos contra los linfomas se pueden administrar durante el segundo y tercer trimestre, el postergar el tratamiento en pacientes diagnosticados de linfoma agresivo en la

etapa gestacional temprana puede afectar negativamente el resultado materno, y se debe considerar la interrupción temprana del embarazo (38).

El tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas durante el embarazo puede representar un dilema ético que se debe presentar al comité hospitalario de bioética. Varios estudios y artículos de revisión recientes han analizado los dilemas de las enfermedades asociadas con el embarazo debido al hecho de que la terapia para tratar a la madre podría ejercer efectos adversos graves para el feto en desarrollo, de hecho parece que los agentes específicos activos pueden ser usados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, porque no se han documentado eventos adversos en el recién nacido. Sin embargo, el uso del tratamiento mencionado durante el primer trimestre no está definido, ya que estos se han asociado con un aumento de la incidencia de aborto espontáneo, muerte fetal y malformaciones congénitas mayores (15,17).

Por lo anterior, existe una gran gamma de patologías hematológicas que se pueden observar durante el embarazo o pueden ser desencadenados por el estado gestacional. Los cambios fisiológicos propios del embarazo pueden alterar los índices de algunos elementos sanguíneos y hacer difícil el reconocimiento de los estados patológicos. El embarazo puede exacerbar los trastornos hematológicos subyacentes, así como predisponer a emergencias hematológicas potencialmente mortales. Estas condiciones afectan de manera importante el binomio madre-hijo.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la mortalidad materna continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, la muerte de las mujeres durante el embarazo, parto y puerperio está considerado un problema no resuelto a pesar de los avances y metas que se plantearon a partir de los objetivos de desarrollo del milenio (ODM) En particular el quinto de estos objetivos es mejorar la salud materna y como metas a alcanzar entre los años 1990 y 2015 está reducir en tres cuartas partes la razón de mortalidad materna.

Los avances en la reducción de la mortalidad materna -un objetivo clave del desarrollo del milenio- han sido lentos en la mayoría de los países con altos índices de mortalidad materna y se necesitan con urgencia soluciones a este problema mundial. La UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS es centro de referencia de pacientes embarazadas que desarrollan complicaciones hematológicas de diversas índole para una óptima atención de dichas pacientes, se ha implementado un código de atención inmediata (código mater) que es un sistema de Atención de respuesta rápida, concebida como una estrategia hospitalaria para la atención multidisciplinaria de la urgencia obstétrica (hipertensión arterial, preeclampsia, eclampsia, hemorragia obstétrica o sepsis).

Las complicaciones hematológicas son unas de las más frecuentes observadas en diversas series. Los trastornos de coagulación y relacionados a transfusión masiva parecen ser los más frecuentes, seguidos de la trombocitopenia primaria y las neoplasias malignas; las complicaciones relacionadas con patologías propias del embarazo como el hígado graso y la preeclampsia. En cualquier situación, las mujeres que desarrollan complicaciones agudas severas durante el embarazo comparten muchos factores patológicos y circunstanciales. Mientras algunas de estas mujeres mueren, una proporción de ellas escapa estrechamente de la muerte.

Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación con el objetivo de evaluar las complicaciones hematológicas de las pacientes embarazadas que han

sido atendidos en la UMAE HE CMN Siglo XXI, se desarrollaron los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar la evolución de las complicaciones hematológicas observadas en las pacientes embarazadas referidas a la UMAE HE CMN Siglo XXI.
2. Evaluar las características demográficas y los antecedentes ginecológicos de las pacientes embarazadas que presentan complicaciones hematológicas.
3. Evaluar la mortalidad observada en las pacientes embarazadas que presentaron complicaciones hematológicas.

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Cohorte retrospectiva

2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnósticos hematológicos o complicaciones hematológicas registrados en la base de datos de la división de calidad de 2012 a noviembre de 2017.

Fueron evaluadas las siguientes variables:

Variable	Descripción conceptual	Descripción operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa a discretos	Años cumplidos
Número de embarazos	Cantidad de nacidos vivos	Cantidad de nacidos vivos	Cuantitativa a discreta	Número de hijos
Número de Consultas prenatales	Conjunto de actividades sanitarias que reciben las embarazadas durante la gestación	Conjunto de actividades sanitarias que reciben las embarazadas durante la gestación	Cuantitativa a discreta	Número de consultas
Comorbilidad antes del embarazo	Presencia de uno o más trastornos o	Presencia de uno o más trastornos o	Cualitativa nominal	1. Si 2. no

	enfermedades además del trastorno primario	enfermedades además del trastorno primario		
Complicación -es severas	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia posparto severa 2. Preeclampsia severa 3. Eclampsia 4. Sepsis o infección sistémica severa 5. Ruptura uterina
Intervención crítica			Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uso de productos sanguíneos 2. Intervención radiológica (embolización de arteria uterina). 3. Laparotomía 4. Admisión a UCI
Disfunción orgánica	Disminución potencialmente reversible en la función de	Disminución potencialmente reversible en la función de	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción cardiovascular

	uno o más órganos que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico.	uno o más órganos que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico		<ol style="list-style-type: none"> 2. Disfunción respiratoria 3. Disfunción renal 4. Disfunción hematológica o coagulopatía 5. Disfunción hepática 6. Disfunción neurológica 7. Disfunción uterina/histerectomía
Muerte materna	Muerte de una mujer durante su embarazo, parto o dentro de los 42 días después de su terminación por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo	Muerte de una mujer durante su embarazo, parto o dentro de los 42 días después de su terminación por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Muerte durante el embarazo o dentro de 42 días de terminación del embarazo. 2. Muerte después de los 42 días de terminado el embarazo.
Resolución del parto	Cesárea interrupción del	Cesárea interrupción del	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vaginal 2. Cesárea

	embarazo vía abdominal. Parto vaginal nacimiento del feto a través del canal del parto,	embarazo vía abdominal. Parto vaginal nacimiento del feto a través del canal del parto,		<ol style="list-style-type: none"> 3. Aborto completo 4. Curetaje o aspiración vaginal 5. Evacuación uterina por métodos médicos 6. Laparotomía por embarazo ectópico. 7. Laparotomía por ruptura uterina
Edad gestacional al parto	Edad de un embrión, feto o recién nacido desde el primer día de la última regla a su nacimiento.	Edad de un embrión, feto o recién nacido desde el primer día de la última regla a su nacimiento.	Cualitativa nominal	Semanas de gestación
Estado clínico del embrión, feto o recién nacido.	Condición de salud al momento de la atención médica.	Condición de salud al momento de la atención médica.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> a) Bueno b) Grave c) Muy grave d) Muerte

5. PROCEDIMIENTO GENERAL:

Se revisó la base de datos de la división de calidad de las pacientes embarazadas o puérperas atendidas en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico hematólogicos o complicaciones hematólogicas, se revisó el expediente clínico de las pacientes para obtener los datos de acuerdo a la hoja de recolección recomendada por la OMS para clasificar este tipo de pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó una estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable, por la distribución de los datos considerando el tamaño de muestra se utilizaran medianas y cuartiles para las variables cuantitativas. Se analizaron las causas de muerte y los datos demográficos y ginecológicos de las que fallecieron comparadas con las que sobrevivieron.

RESULTADOS

De enero de 2012 a noviembre de 2017, ingresaron 45 pacientes con padecimientos hematológicos, en una de las pacientes no se obtuvieron los datos completos. Fueron evaluadas 44, la mediana de edad de las pacientes fue de 31 años con un rango de 19 a 47 años, 20 se encontraban en el puerperio y 23 se encontraban embarazadas; dentro de los antecedentes gineo-obstétricos la mediana del número embarazos fue 2, de partos uno, cesáreas 1 y abortos 0. En relación a la consulta prenatal, en 28 pacientes se confirmó que acudían a consulta, en 11 casos se desconoce y 4 negaron acudir a consulta.

Las pacientes fueron enviadas de los hospitales de referencia anotados en la tabla 1, se observa que la UMAE Hospital de Gineco-obstetricia 4 del IMSS envió el mayor número de pacientes.

Tabla 1. Hospitales de referencia de pacientes embarazadas o puérperas durante 2012 a 2017.

Hospitales	N	%
UMAE Hospital de ginecobstetricia no. 4	17	38.6
HGZ Venados	5	11.3
HGZ 47	2	4.5
Instituto Nacional de Perinatología (INPER)	1	2.2
HGZ Cuernavaca	1	2.2
HGZ Querétaro	1	2.2
Domicilio	4	9.0
Otros	13	29.5
Total	44	100

HGZ: hospital general de zona

Los principales diagnósticos hematológicos al ingreso fueron trombocitopenia en 15 pacientes, leucemia aguda en nueve (cinco con LLA y cuatro con LMA), en la tabla 2 se encuentran todos los diagnósticos.

Tabla 2. Diagnósticos hematológicos frecuentes en pacientes embarazadas y puérperas.

Diagnósticos	N	%
Trombocitopenia	15	34.0
• Trombocitopenia asociada al embarazo	3	
• Trombocitopenia inmune primaria	9	
• Trombocitopenia por otras causas	3	
Leucemias	10	13.6
• LLA	5	
• LMA-M3	4	
• LMC en fase blastica	1	
Anemias	6	
• AHAI	4	
• Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD	1	
• Talasemia	1	
Anemia Aplasica	4	9.0
Otros	9	20.4
• Síndrome Hemofagocitico	1	
• Enfermedad de Von Willebrand	1	
• Bicitopenia	1	
• Hemofilia	1	
• Deficiencia de factor V	1	
• SAAF	1	
• Pancitopenia	1	
• Mieloma Múltiple	1	

Total	44	100
-------	----	-----

LLA: leucemia linfoblástica aguda, AHA: Anemia Hemolítica Autoinmune, LMC: leucemia mieloide crónica, SAAF: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, G6PD: Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

De las pacientes con trombocitopenia, diez tenían TIP, tres trombocitopenia asociada al embarazo y dos con trombocitopenia por otras causas.

Del grupo de pacientes con anemia, tres pacientes tenían anemia hemolítica autoinmune, de ellas, una se sabía con lupus eritematoso generalizado; una paciente era portadora de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, otra de talasemia y otra de anemia de causa no determinada.

En la tabla 3 y 4. Se muestran las complicaciones graves al diagnóstico, las complicaciones más frecuentes fueron la sepsis o infección sistémica y la hemorragia, la sepsis grave se observó en 5 pacientes, tres con leucemia aguda, una con AA y otra con TIP. De las pacientes con hemorragia, una con TIP, otra con LMA y dos con anemia aplásica presentaron hemorragia severa posparto. La preeclampsia y eclampsia fueron más frecuentes en las pacientes con trastornos autoinmunes (TIP y AHA).

Tabla 3. Complicaciones graves en pacientes embarazadas y puérperas

Complicaciones	N	%
Hemorragia severa posparto	5	11.3
Preeclampsia severa	2	4.5
Eclampsia	2	4.5
Sepsis o infección sistémica severa	5	11.3
Ninguna	30	68.1
Total	44	100

Tabla 4. Complicaciones graves frecuentes en relación al diagnóstico hematológico de mujeres embarazadas y puérperas.

Diagnostico	Complicaciones graves					Total
	Hemorragia posparto	Preclampsia severa	Eclampsia	Sepsis o infección sistémica severa	Ninguna	
Anemia	0	1	0	0	5	6
Trombocitopenia	1	0	1	1	12	15
LLA	0	0	1	2	2	5
LMA	2	0	0	1	2	5
AA	2	0	0	1	1	4
Otros	0	1	0	0	8	9
Total	4	2	2	5	30	44

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA Leucemia mieloide aguda, AA anemia aplásica

En cuanto a las Intervenciones críticas y admisión a UCI, 14 pacientes recibieron transfusiones de productos sanguíneos tanto paquete globular, plaquetas, plasmas y crioprecipitados; dos fueron intervenidas quirúrgicamente, una paciente con LLA presentó colitis neutropénica con abdomen agudo y se le realizó una laparotomía, la otra con TIP fue intervenida por colecistitis aguda. Seis pacientes ingresaron a UCI, entre ellas las dos que fueron sometidas a laparotomía. Veinte no presentaron intervenciones críticas. Los diagnósticos de los que recibieron transfusiones fueron, AA, AA, Leucemias y una paciente con TIP.

Tabla 5. Intervenciones críticas realizadas en pacientes embarazadas y puérperas.

Intervenciones críticas o admisión a UCI	N	%
Uso de productos sanguíneos	15	34.0
Laparotomía	2	4.5
Admisión a UCI	4	9.0
Ninguno	20	45.4
Desconoce	3	6.8
Total	44	100

UCI: unidad de cuidados intensivos

Tabla 6. Intervenciones críticas en relación al diagnóstico hematológico en pacientes embarazadas y puérperas.

Diagnóstico	Complicaciones					Total
	Uso de productos sanguíneos	laparotomía	Admisión a UCI	Ninguno		
Anemia	0	4	0	0	2	6
Trombocitopenia	1	1	1	1	11	15
LLA	0	4	1	0	0	5
LMA	0	3	0	1	1	5
AA	0	2	0	1	1	4
Otros	2	1	0	1	5	9
Total	3	14	2	4	20	44

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloide aguda, AA: anemia aplásica

En cuanto a la disfunción orgánica, todas las pacientes tenían disfunción hematológica, nueve de ellas además con coagulopatía, dos con falla renal, dos con

falla neurológica, y una cardiovascular. En la tabla 6 se puede observar que la coagulopatía fue más frecuente en pacientes con leucemia aguda y AA.

Tabla 7. Disfunción de órganos en mujeres embarazadas y puérperas.

Disfunción de órganos	N	%
Cardiovascular	1	2.2
Renal	2	4.5
Coagulación	9	20.4
Neurológica	1	2.2
Histerectomía	1	2.2
Ninguna	30	68.1
Total	44	100

Tabla 8. Disfunción de órganos en mujeres en relación al diagnóstico en embarazadas y puérperas.

Diagnostico	Cardiovascular	Renal	Coagulación	Neurológica	Histerectomía	Ninguna	total
Anemia	0	1	0	0	0	5	6
trombocitopenia	0	0	1	0	0	14	15
LLA	1	0	3	0	1	0	5
LMA	0	0	2	1	1	1	5
AA	0	0	2	0	0	2	4
Otros	0	1	1	0	0	7	9
Total	1	2	9	1	1	29	44

LLA : leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloide aguda, AA: anemia aplásica.

En cuanto a la resolución del embarazo, en 19 pacientes se resolvió cesárea, 11 fue por parto, 2 abortos y 12 se encontraban embarazadas durante su valoración.

Tabla 9. Resolución del embarazo más frecuente en embarazadas y puérperas.

Resolución del embarazo	N	%
Cesárea	19	43.1
Embarazada	12	27.2
Parto	11	25
Aborto	2	4.5
Total	44	100

En cuanto al tipo de puerperio, la mayoría de las pacientes a su ingreso a esta UMAE se encontraban en puerperio inmediato y tardío.

Tabla 10. Tipo de puerperio en mujeres embarazadas y puérperas.

Tipo de puerperio	N	%
Inmediato	9	20.4
Tardío	9	20.4
Mediato	2	4.5
desconoce	24	54.5
Total	44	100

Mortalidad.

Cinco pacientes fallecieron, dos se encontraban en el segundo trimestre del embarazo y tres pacientes se encontraban en el puerperio. Los diagnósticos de las pacientes embarazadas fueron leucemia promielocítica (LPA) en ambas, las puérperas tenían diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide crónica en fase blástica y pancitopenia (tabla 11).

Pacientes embarazadas:

Paciente 1. con diagnóstico de LMA-M3 de 25 años de edad, 7 días del diagnóstico a la fecha de su defunción, complicándose con hemorragia uterina posterior a la resolución del embarazo como causa de su defunción.

Paciente 2. con diagnóstico de LMA-M3 de 31 años de edad con 2 años de diagnóstico a la fecha de defunción con recaída de la enfermedad, que le condiciono hemorragia a SNC secundaria a coagulopatía que le causó la muerte.

Pacientes puérperas

Paciente 1. con diagnóstico de LLA de 27 años de edad, con 4 meses de diagnóstico a la fecha de la defunción, se complicó con fiebre y neutropenia que la llevaron a la defunción.

Paciente 2. diagnóstico de LMC en fase blástica con 23 años de edad, un año de diagnóstico a la fecha de defunción en seguimiento y manejo en HGZ sin repuesta a ITK incluso bajo tratamiento durante la primera semana de embarazo y suspendiéndolo posteriormente fue hospitalizada por progresión de la enfermedad causa de su fallecimiento.

Paciente 3. con diagnóstico de pancitopenia en protocolo de estudio de 43 años de edad, 2 meses diagnóstico a fecha de defunción, complicada con sepsis grave como causa de muerte.

Tabla 11. Características clínicas de las pacientes que fallecieron.

Paciente	Diagnóstico	Edad (años)	Gesta	Etapa	Tiempo evolución del diagnóstico a la defunción	Causa de muerte
1	LLA	27	2	Puerperio	4 meses	Fiebre y neutropenia
2	LMA M3	31	3	Segundo trimestre	2 años	Hemorragia SNC
3	LMC en fase blástica	23	1	Puerperio	1 año	Actividad leucémica
4	Pancitopen ia	43	5	Puerperio	2 meses	Sepsis
5	LMA M3	25	3	Segundo trimestre	7 días	Hemorragia uterina

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA leucemia mieloide aguda, LMC: leucemia mieloide crónica

La mediana de la edad gestacional fue de 37 semanas con rango de 6 a 39 semanas. Del total de embarazos, en 30 se obtuvo un producto vivo; dos fallecieron, una paciente con TIP presentó un aborto incompleto a las 18 semanas, el otro de una paciente con diagnóstico de mieloma múltiple. Se desconoce el desenlace de los 11 restantes.

Tabla 12. Estado de los productos al nacer.

Estado del Producto	N	%
Muerto	3	6.81
Vivo	30	68.1
Se desconoce	11	25
Total	44	100

DISCUSIÓN

Las complicaciones hematológicas asociados con el embarazo son un problema frecuente y de difícil control. El objetivo del presente estudio de investigación fue evaluar dichas complicaciones en el Hospital de Especialidades (HE) que corresponde a un tercer nivel de atención médica y que no cuenta con servicio de gineco-obstetricia. El HE es centro de referencia de pacientes embarazadas con complicaciones relacionadas o que son de la expertis de algunas de las especialidades con las que se cuenta en el hospital. Es de llamar la atención que la mayoría de las pacientes fueron referidas de un hospital de tercer nivel de gineco-obstetricia del mismo IMSS.

Igual que ha sido reportado por otros estudios, la principal complicación hematológica observada fue la trombocitopenia 15/44 (34%), la mayoría de las pacientes con trombocitopenia se encontraban embarazadas y solo tres en el puerperio, dos inmediato y una en puerperio tardío. En otro estudio se encontró que la trombocitopenia ocurre en aproximadamente en el 7% de las mujeres embarazadas, y el 74% tienen trombocitopenia incidental del embarazo, a diferencia de este estudio nosotros encontramos solo tres casos con trombocitopenia asociada al embarazo y 10 pacientes con criterios de TIP, lo anterior puede ser explicado porque, como ya se comentó, el hospital es un centro de referencia y las pacientes con trombocitopenia esencial no requieren de intervenciones terapéuticas complejas a diferencia de lo que ocurre con las pacientes que tienen TIP. Todas las pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides con adecuada evolución del embarazo.

En lo reportado en la literatura en mujeres embarazadas que habían sido diagnosticadas de TIP antes y durante el embarazo, la mayoría de los partos fueron vaginales, y el recuento de plaquetas en los recién nacidos vario de 20- 336 000, ninguno tuvo complicaciones atribuibles al modo de parto, a diferencia de nuestro estudio la mayoría se resolvió por cesárea, solo un embarazo se resolvió por parto; de acuerdo al informe de los recién nacidos todos se encontraban sanos con adecuadas cifras de plaquetas y sin complicaciones aparente.

Las anemias hemolíticas ocuparon el segundo lugar en cuanto a diagnóstico, predominaron las AHAI, una de las pacientes se sabía con LES, todas las pacientes se encontraban embarazadas, las anemias hereditarias como la talasemia y la deficiencia de G6PD son poco frecuentes en nuestra población. Todas tuvieron evolución normal del embarazo, tres se resolvieron por cesárea.

El tercer lugar lo ocuparon las enfermedades neoplásicas, la más frecuente fue la LLA, seguido de la LMA M3, es de llamar la atención que este tipo de LMA haya sido la más frecuente, es probable que sea por las dificultades terapéuticas que enfrentan estas pacientes debido a la coagulopatía. Se cuenta con pocos estudios relacionados con pacientes embarazadas y LPA, de acuerdo a una revisión sistemática de Verma del 2015, la gran mayoría de las pacientes embarazadas con leucemia promielocítica aguda pueden alcanzar remisión completa con la terapia de inducción, sin embargo la leucemia promielocítica o el tratamiento se asocian con un alto riesgo de complicaciones obstétrica y fetales (39).

En el estudio de Sáenz que incluye la cohorte mas grande pacientes con leucemia promielocítica aguda, las pacientes embarazadas que fallecieron se encontraron durante el segundo trimestre, esta parece ser una etapa crítica en la que es difícil interrumpir el embarazo y en que se pueden presentar mayor número de complicaciones por la leucemia (40). En el presente estudio las dos pacientes que se encontraba en el segundo trimestre del embarazo falleció por hemorragia después de la cesárea, la otra murió a causa de hemorragia cerebral.

De acuerdo a las Guías Europeas son las que se encuentran disponibles en el mundo-, las recomendaciones para el manejo de LPA durante el embarazo son: 1) evitar el trióxido de arsénico durante el embarazo y ATRA durante el primer trimestre si no se planifica un aborto terapéutico, 2) en pacientes que desean preservar su embarazo, se recomienda antraciclina sola (por ejemplo, daunorrubicina) durante el primer trimestre, 3) las mujeres del segundo y tercer trimestre pueden recibir ATRA solo hasta el parto (debido al riesgo de aborto con quimioterapia) o ATRA con quimioterapia. Si la quimioterapia se difiere al período posparto, se deben evitar retrasos al iniciar la terapia después del parto. Las pautas también recomiendan la

atención multidisciplinaria, la monitorización fetal estrecha, incluida la monitorización cardíaca, el parto vaginal y la monitorización estrecha de los niveles del transcrito de PML-RAR-alfa para evaluar el estado de la enfermedad.

Cuatro pacientes tenían anemia aplásica, todas ellas se encontraban en el puerperio. Otros estudios publicados, han reportado que la incidencia de complicaciones adversas perinatal incrementa dramáticamente en mujeres embarazadas con pancitopenia por causas como anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En un análisis retrospectivo que se realizó en 60 pacientes embarazadas con anemia aplásica, las complicaciones más frecuentes fueron, parto prematuro, diabetes gestacional, preeclampsia, falla cardíaca aguda, hemorragia posparto e infección posparto severa, así como la relación en las cifras de hemoglobina y plaquetas con la presencia de estas complicaciones. En nuestro estudio se desconocen las complicaciones perinatales fueron enviadas en el periodo de puerperio o incluso aun en estado gestacional en los primeros trimestres del embarazo.

Pocas pacientes (32%) presentaron complicaciones graves en nuestra población, las más frecuentes fueron la preeclampsia y la sepsis severa, de estos los diagnósticos que más presentaron dichas complicaciones fueron la leucemia linfoblástica aguda y la anemia aplásica, en el estudio. La LLA se presenta por lo regular en adultos jóvenes, en nuestro estudio todas las pacientes presentaron la leucemia durante el embarazo, ninguna se sabía con leucemia antes del embarazo, es de notar que toleraron adecuadamente los ciclos de quimioterapia salvo una paciente que falleció a causa de fiebre y neutropenia durante el puerperio.

La mayoría de nuestras pacientes no recibieron intervenciones críticas 20/44 (45.4%) de acuerdo a los criterios de la OMS; la intervención más frecuente en fue

el uso de productos sanguíneos (34%) y de estos los pacientes con anemia y leucemia linfoblástica aguda requirieron de esta intervención.

Tampoco se observó disfunción orgánica en la mayoría de las pacientes (68.1%) y de las más observadas fueron la coagulopatía en un (20.4%) y en los diagnósticos hematológicos que más se presentaron fue en anemia aplásica, LLA y LMA.

Se observó que la resolución del parto más común fue por vía cesárea 19/44 (43.1%) y al ingreso a esta UMAE la mayoría de las pacientes se encontraba en el puerperio inmediato y tardío.

Se observaron cuatro defunciones (10%), una paciente con LLA de 27 años de edad en el periodo de puerperio por fiebre y neutropenia, dos leucemias promielocíticas agudas de 31 y 43 años de edad, ambas en el segundo trimestre del embarazo por coagulopatía con hemorragia a SNC y uterina respectivamente, una LMC en fase blástica en periodo de puerperio por actividad de la enfermedad, la última paciente en protocolo de estudio por pancitopenia de 43 años en el periodo de puerperio complicada con sepsis grave. Todas estas defunciones por diferentes causas relacionadas a los diagnósticos de base la mayoría en el periodo de puerperio.

CONCLUSIONES

La trombocitopenia asociada a TIP fue la complicación hematológica más frecuente en estas pacientes, el manejo con corticoesteroides fue exitoso, no se observaron complicaciones y ninguna falleció.

Las segunda complicación hematológica la ocuparon las enfermedades onco-hematológicas específicamente leucemias agudas y la AA, la LMA M3 fue la más frecuente dos fallecieron por complicaciones relacionadas a la coagulopatía. De las pacientes con AA una falleció por infección.

El tratamiento de las pacientes con leucemia en especial M3 debe centrarse en el manejo de la coagulopatía de acuerdo a las guías actuales, al igual de las pacientes con anemia aplásica.

El manejo de las complicaciones hematológicas fue exitoso en la mayoría de las pacientes, se encuentran áreas de oportunidad en el manejo de las pacientes con leucemia aguda y anemia aplásica en las que se debe poner especial atención en el manejo transfusional de las coagulopatías y las complicaciones infecciosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaushansky K. Prchal J. Press O. Lichtman M A. Marcel Levi M., Burns L J, et al. hematology during pregnancy; Williams Hematology Ninth Edition pag 119- 126.
2. Piatek C. Hemaidi I. Feinstein D. Liebman H. Akhtari M. et. al. Management of immune-mediated cytopenias in pregnancy, Autoimmunity Reviews 2015 elsevier.
3. Danielle M. Townsley, M. Hematologic Complications of Pregnancy Semin Hematol 2013;50(3): 222–231.
4. Aviles. Natividad N. Nambo M. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. Int J Cancer 2012; 131, 2678–2683 (2012).
5. Lefkou E. Nelson-PC. Hunt B. Evans' syndrome in pregnancy: A systematic literature review and two new cases. Eur. J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 149 (2010) 10–17.
6. Rizack T. Mega A. Legare R. Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J of Hematol 2009; 84:830–841.
7. McCrae K., Bussel J.B. Pier M. Remuzzi M.G. et al. Platelets: An Update on Diagnosis and Management of Thrombocytopenic Disorders.
8. Grigoriadis C. Tympa A, Liapis A, Hassiakos D, Bakas P. Alpha-methyldopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol 2013;150278.
9. Nisha S. Amita D. Uma S. Tripathi AK. Pushplata S. Prevalence and characterization of thrombocytopenia in pregnancy in Indian women. Indian J Hematol Blood Transfus 2012;28(2):77–81.
10. Loustau V. Debouverie O. Canoui F. Baili 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. Br J Haematol 2014;166(6):929–35.
11. Gernsheimer T. James AH. Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013;121(1):38–47.
12. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011;117(5):1499–506.

13. Neunert C. Lim W. Crowther M. Cohen A. Solberg L. Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207.
14. Decroocq J. Marcellin L. Le Ray C. Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*,2014;124(2 Pt 2 Suppl. 1):481–3.
15. Neunert C. Noroozi N. Norman G. Buchanan GR. Goy J. Nazi I. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(3):457–64.
16. Payne Y. González D. Trombocitopenia en el embarazo: gestacional, inmune y congénita, *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2014;30(3):196-207.
17. Farhadfar N. Cerquozzi S. Hessenauer M.R. Litzow M. Hogan W. Letendre L. Patnaik M. Tefferi A. Acute leukemia in pregnancy: a single institution experience with 23 patients *Leukemia & Lymphoma*, 2016 At: 21:54.
18. Newman KA. Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011;10(7):432–7.
19. Youinou P. Jamin C. Le Pottier L. Renaudineau Y. Hillion S. Pers JO. Diagnostic criteria for autoimmune neutropenia. *Autoimmun Rev* 2014;13(45):5746.
20. Zeidler C. Grote UA. Nickel A. Brand B. Carlsson G. Cortesão E. et al. Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Haematologica* 2014;99(8):1395–402.
21. Kazmi R. Path F. Cooper A. Lwaleed B. Platelet Function in Pre-Eclampsia seminars in thrombosis and hemostasis/volume 37, number 2 2011.
22. Sahin S. Eroglu M. Tetik S. Guzin K. Disseminated Intravascular Coagulation In Obstetrics: Etiopathogenesis And Up To Date Management Strategies. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol)*, 2014; Vol: 11, Issue: 1, Pages: 42-51.
23. Shenkman B. Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev* 2014;13(4–5):584–6.
24. Scully M. Thomas M. Underwood M. Watson H. Langley K. Camilleri RS. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124(2):211–9.

25. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–35.
26. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121(1):38–47.
27. Ahsan M, Cheema M. Pregnancy; Thromboembolic Complications. *Professional Med J* 2016;23(3): 284-287.
28. Brohi Z, Perveen U, Sadaf A. Thrombocytopenia in Pregnancy: An Observational Study. *Pakistan Journal of Medical Research*, 2013 (July - September).
29. Green L, Knight M, Seeney F, Hopkinson C, Collins P, Collis R, et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study *British Journal of Haematology*, 2016, 172, 616–624.
30. Wika H, Jacobsen A, Sandset P. Long-term outcome after pregnancy-related venous thrombosis. *Thrombosis Research* 135, Suppl. 1 (2015).
31. Ljungqvist M, Sonnevli K, Bergendal A, Holmstrom M, Kieler H, Larfars G. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in young and middle-aged women. *Thromb Res* 2014;133:762–7.
32. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, et al. Thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141.
33. Passamonti F, Randi M, Rumi E, Pungolino E, Elena C, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the *JAK2* (617V_F) mutation. *Blood*, 15 July 2007 _ volume 110, number 2.
34. Gurman G. Pregnancy and Successful Labor in the Course of Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Hematology* 71:208–210 (2002).
35. Farhadfar N, Cerquozzi S, Hessenauer M, Litzow M, et al. Acute leukemia in pregnancy: a single institution experience with 23 patients; leukemia y lymphoma 08 September 2016, At: 21:54.
36. Horowitz N, Benyamini N, Wohlfart K, Brenner B, Avivi I. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *The Lancet Oncology* Vol 14 June 2013.
37. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in

pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 580–87.

38. Molyneux EM. Rochford R. Griffin B. et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; 379: 1234–44.

39. Verma V. Giri S. Manandhar S. Pathak R. Bhatt V. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome; *Leukemia & Lymphoma*, March 2016; 57(3): 616-622.

40. Sanz M. Montesinos P. Casale MF. Mediavilla J. et.al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia; *Ann Hematol* (2015) 94:1357–1361.