



38 Diada de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia

Embarazo en NMP crónica

Rolando Vallansot
Servei d Hematologia
Hospital Universitari Joan XXIII
Tarragona

HJ23

Hospital Universitari Joan XXIII
ICS Camp de Tarragona

Barcelona, 06 de junio de 2014

Caso Clínico

Embarazo en NMP crónica

Gestante de 29 años sin antecedentes relevantes, remitida a consulta de Hematología por hallazgo de trombocitosis en analítica de control del primer trimestre de gestación.

Analítica

Leu $10.8 \times 10^9/L$ (NS 74%, NNS 0%, L 18%, E 2%, B 0%, M 5%, Mt 1%)

Hb 12.4 g/dL (VCM 81 fL), **Plq $1220 \times 10^9/L$** .

Bioquímica normal. Ferritina 23 ng/mL.

Caso Clínico

Estudios complementarios

PCR JAK-2 V617F: negativo

PCR bcr-abl: negativo

Mielograma: - Presencia de las tres series hematopoyéticas
- Hiperplasia de serie megacariocítica
- Hierro medular disminuído

Estudio citogenético: 46,XX [16]



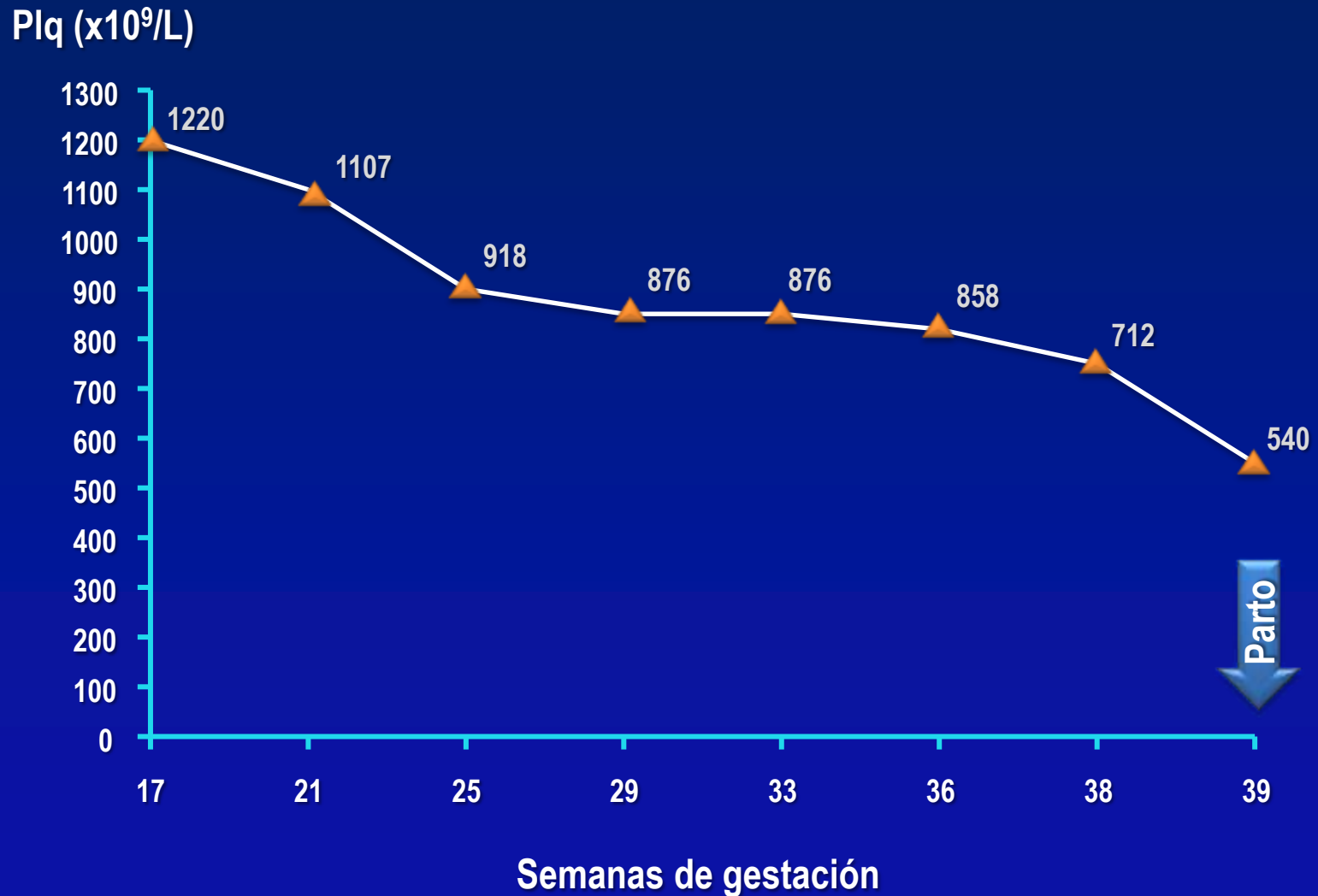
Trombocitosis probablemente relacionada a NMPC (TE) JAK-2 negativa, pudiendo existir componente reactivo por ferropenia



Inicia hierro oral y AAS 100 mg/d

Caso Clínico

Evolución de la trombocitosis



Caso Clínico

Evolución gestación y parto

- **Controles Servicios de Hematología y Obstetricia durante la gestación**
- **No se desarrollaron complicaciones**
- **Adecuado crecimiento fetal**
- **AAS hasta semana 36°, luego enoxaparina 40 mg/d hasta el parto**



- **Anestesia peridural**
- **Parto a término, eutócico y sin complicaciones**



Enoxaparina 40 mg/d hasta 6 semanas post parto

Caso Clínico

Pruebas complementarias post parto

Cultivo de progenitores:

Crecimiento endógeno de colonias eritroides y megacariocíticas

Biopsia de médula ósea:

Compatible con NMPC tipo Trombocitemia Esencial



Trombocitemia Esencial de bajo riesgo

Analítica en el último control:

Leu $7.59 \times 10^9/L$ (NS 65%, NNS 3%, L 24%, B 2%, M 3%, Mt 1%, Mie 2%)

Hto 12.4 g/dL, **Plq $935 \times 10^9/L$**

NMP crónicas Ph negativas

Epidemiología

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

- Mayor incidencia 6º década
- Mas frecuente en mujeres
- 15% de los pacientes menores de 40 años¹

TE Y EMBARAZO

- Ausencia de estudios prospectivos
- Publicados algo mas de 400 casos
- 3.4 veces mas riesgo de aborto²
- Mayor riesgo de complicaciones maternas durante el puerperio³

1. Harrison CN, et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17:1175

2. Passamonti F, et al. Blood 2007;110:485

3. Harrison C. Br J Hematol 2005;129:293

NMP crónicas Ph negativas

Epidemiología

P VERA Y EMBARAZO

- Mas frecuente en hombres
- Mayor incidencia 6º década
- Cerca de 40 casos publicados
- Tasa de complicaciones obstétricas similares a TE pero con mayor morbilidad materna en el puerperio

MIELOFIBROSIS

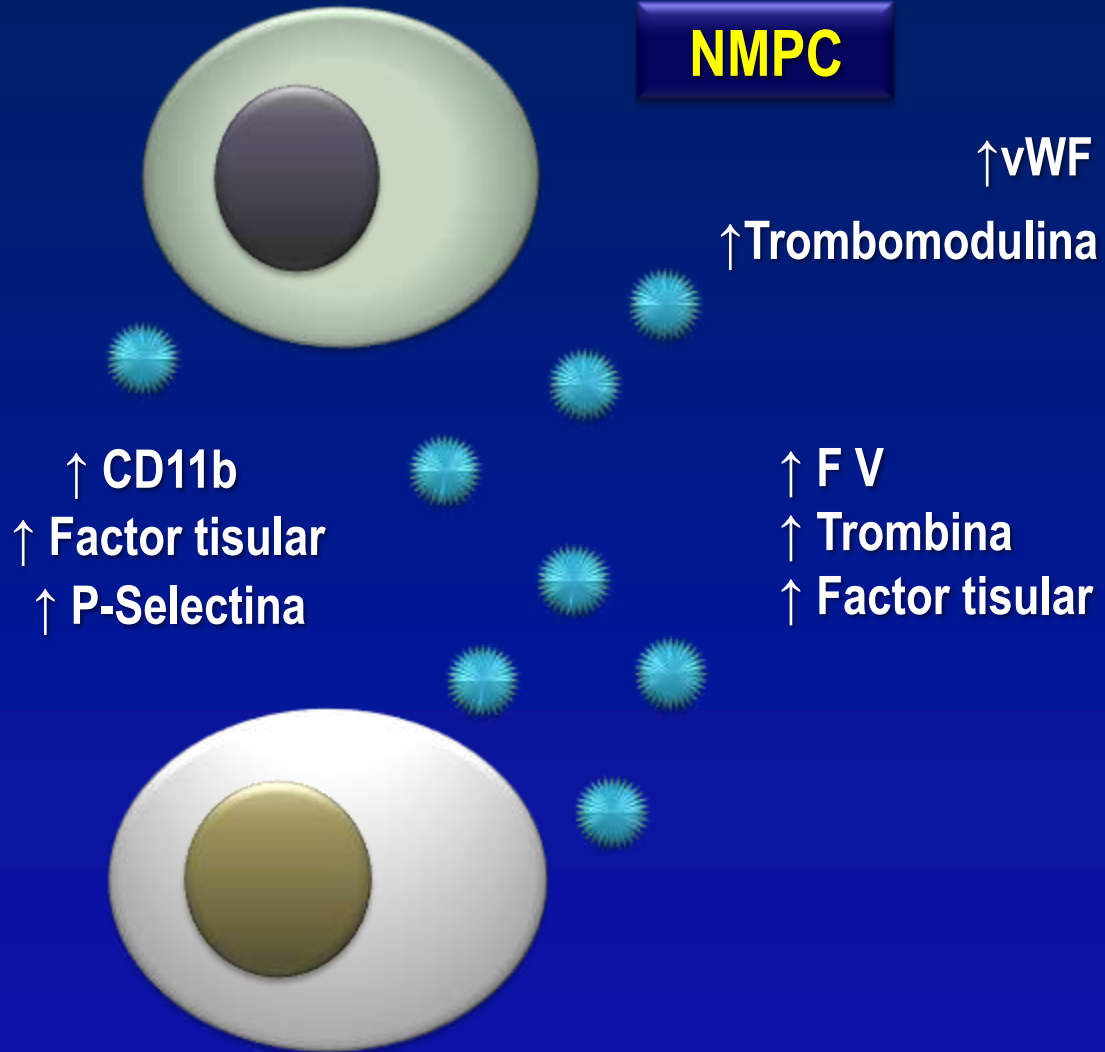
- Cuatro casos publicados
- Difícil extraer conclusiones
- Comportamiento similar a TE y P Vera.

Embarazo y trombosis

Aumento riesgo de trombosis en NMPC

Embarazo

↑ vWF
↑ Fibrinógeno
↑ Protrombina
↑ F VII
↑ F VIII
↑ F X
↑ F XII
↓ Fibrinolisis
↓ Prot S



Complicaciones obstétricas

Trombocitemia Esencial

Complicaciones fetales	%	n	Población general (%)
Nacidos vivos	61	178/291*	88-90
Nacidos a término	53	146/275	80
Abortos global	38	100/275	10-12
Abortos 1º trimestre	32	87/275	5
Abortos 2º-3º trimestre [†]	5	13/275	1
Embarazo pre término >24º<37º sem peso < 2,5 kg	7	18/275	6

* Cálculo global sobre 291 gestaciones.

Datos desglosados sobre 275 de los que se disponía de información detallada

† > 24 semanas se considera muerte intrauterina

Complicaciones maternas

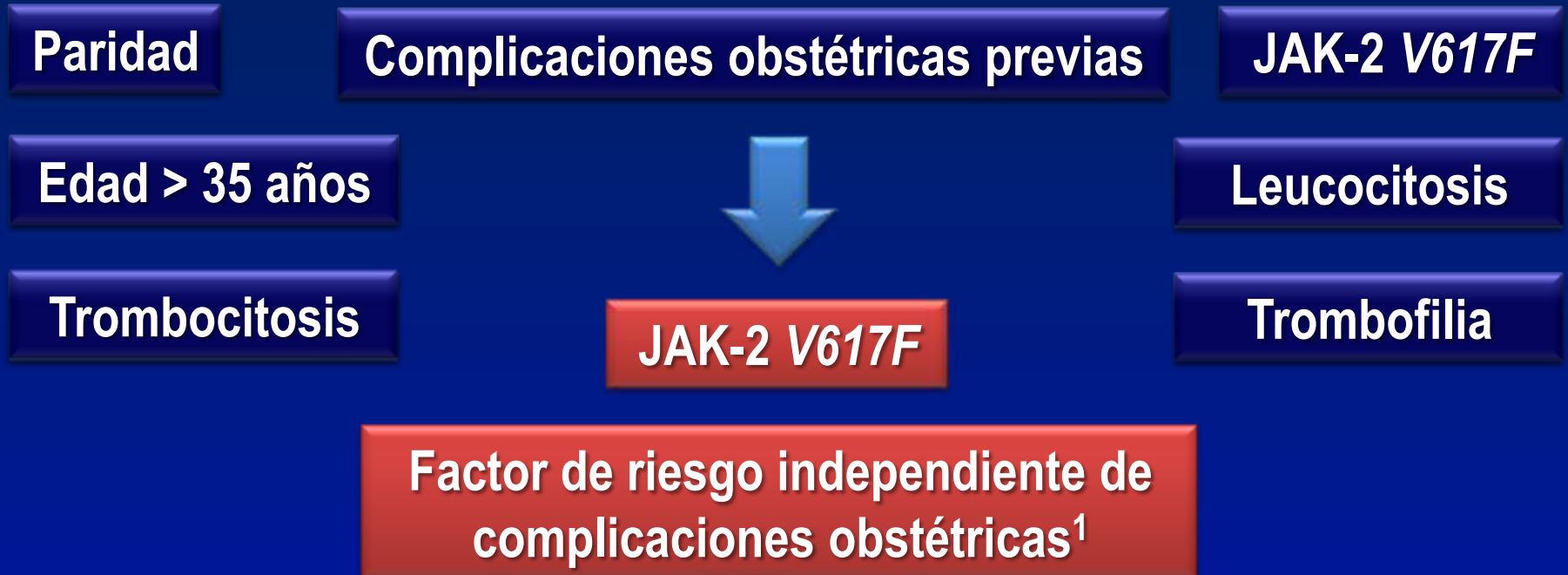
Trombocitemia Esencial

Complicaciones maternas	%	n
Eventos tromboembólicos mayores	3	8/291
Venosos	2	5/291
Arteriales	1	3/291
Eventos hemorrágicos mayores*	2	6/291
Preeclampsia / Eclampsia	3	7+1/291
Trastornos microcirculación	1	3/291

* 2 hemorragias post aborto
2 sangrados vaginales
2 sangrados post cesárea

Complicaciones obstétricas

Factores de riesgo. JAK-2



- Revisión registro italiano (n=122) confirma JAK2V617F como factor de riesgo independiente relacionado con muerte fetal²
- Registro de la Mayo Clinic (n=63) no mostró diferencias³

1. Passamonti F, et al. Blood 2007;110:485
2. Melillo L, et al. Am J Hematol 2009;84:636
3. Gagnat N, et al. Eur J Haematol 2009;82:350

Estrategia de tratamiento

AAS

Tratamiento AAS

- El fármaco más usado a bajas dosis en TE y embarazo
- La mayoría de los trabajos han mostrado beneficios^{1,2}
- Algunas series no mostraron superioridad frente a no tratamiento^{3,4}
- Seguro para el feto
- Preferentemente iniciar antes de la concepción



Fármaco de elección en ausencia de complicaciones

Evitar

- Trombocitosis $>1000-1500 \times 10^9/L$
- Antecedentes de hemorragia
- vWD adquirido

1. Niittyvuopio R, et al. Eur J Haematol 2004;73:431

2. Gagnat N, et al. Eur J Haematol 2009;82:350

3. Passamonti F, et al. Blood 2007;110:485

4. Melillo L, et al. Am J Hematol 2009;84:636

Estrategia de tratamiento

HBPM

Tratamiento HBPM

- Utilidad en pacientes de alto riesgo, con antecedentes de trombosis
- Seguro para el feto
- Utilidad previa al parto y sobre todo en puerperio
- A dosis profilácticas no necesita monitorización.



Fármaco de elección

- 1-2 semanas previas al parto en reemplazo de AAS
- Pacientes seleccionados de alto riesgo asociado a AAS
- Puerperio durante 6 semanas

Estrategia de tratamiento

Tratamiento citorreductor

Interferon-alfa

- Alto peso molecular: no atraviesa placenta
- No mutagénico in vitro ni teratogénico en animales
- Asociado a menor tasa de mortalidad (registro italiano)
- No se recomienda la lactancia con su uso



Fármaco de elección

Pacientes con trombocitosis $> 1,500 \times 10^9/L$

Antecedentes de complicaciones hemorrágicas

Considerar en pacientes de muy alto riesgo

Estrategia de tratamiento

Tratamiento citorreductor

Hidroxiurea

Evitar en primer trimestre

Asociado a retraso crecimiento intrauterino

46 embarazos reportados, uno de ellos con malformaciones graves¹

Podría ser útil en segunda línea al final del embarazo

Anagrelide

Contraindicado en embarazo

Atraviesa placenta y produce trombopenia en el feto

Factores relacionados con gestación de alto riesgo

Cualquiera de los siguientes

Relacionados con la enfermedad

- Complicación tromboembólica previa
- Complicación hemorrágica previa
- Recuento sostenido de plaquetas $> 1,500 \times 10^9/L$

Complicación obstétrica previa atribuida a NMP

- ≥ 3 abortos primer trimestres sin otra causa
- Retraso crecimiento intrauterino ($<$ percentilo 5°)
- Muerte fetal ($>24^{\circ}$ sem)
- Preeclampsia severa (parto pretérmino $< 34^{\circ}$ sem)
- Abruption placentae

Estrategia de tratamiento

Bajo riesgo

Embarazo de bajo riesgo

- Hto objetivo en P Vera < 45% o rango medio de gestación
- AAS a bajas dosis desde la concepción hasta 1-2 semanas fecha estimada parto
- HBPM desde final de AAS hasta 6 semanas post parto

Estrategia de tratamiento

Alto riesgo

Embarazo de alto riesgo

Similar a tratamiento de bajo riesgo más:

- Si evento tromboembólico mayor o complicación obstétrica severa: HBPM durante todo el embarazo (suspender AAS si sangrado)
- Si recuento de plaquetas $> 1,500 \times 10^9/L$ considerar IFN- α
- Si evento hemorrágico mayor previo: evitar AAS y considerar IFN- α para reducir trombocitosis

Estrategia de planificación y control de embarazo

Estrategia previa al embarazo

- Seguimiento conjunto hematología-obstetricia
- Suspensión fármacos teratogénicos 3-6 meses previos a la concepción
- Opciones terapéuticas en función del riesgo obstétrico

Estrategia durante el embarazo

- Hemograma mensual hasta sem 24 (luego cada 2 semanas)
- Control TA y análisis de orina en cada visita
- Doppler de arterias uterinas 20 sem (a las 24 sem si anormal)
- Ecografías sem 12, 20, 26, 30, 34, 38.

Estrategia de planificación y control de embarazo

Estrategia previa al parto

- Suspendir AAS 1-2 semanas previas e iniciar HBPM
- Anestesia peridural 12 hs post HBPM dosis profiláctica
 24 hs post HBPM dosis tratamiento

Estrategia en el puerperio

- Reiniciar HBPM tan pronto como sea posible
- Vigilar trombocitosis de rebote

Estrategia en la lactancia

- Contraindicada si tratamiento citorreductor, incluido IFN- α

Resumen

- NMPC producen una mayor tasa de complicaciones obstétricas
- El aborto en el primer trimestre es la complicación mas frecuente
- La mutación JAK2V617F parece estar asociada a una mayor tasa de complicaciones obstétricas
- Las complicaciones maternas son menos frecuentes y graves, incidiendo principalmente en el puerperio
- El AAS es el fármaco más utilizado
- La HBPM y el IFN- α tienen utilidad en determinadas situaciones específicas