



Societat  
Catalana  
d'Hematologia  
i Hemoteràpia



# 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*

Plq ( $\times 10^9/L$ )



Semanas de gestación

# 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<sup>o</sup>, 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 6<sup>o</sup> década
- Mas frecuente en mujeres
- 15% de los pacientes menores de 40 años<sup>1</sup>

### TE Y EMBARAZO

- Ausencia de estudios prospectivos
- Publicados algo mas de 400 casos
- 3.4 veces mas riesgo de aborto<sup>2</sup>
- Mayor riesgo de complicaciones maternas durante el puerperio<sup>3</sup>

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

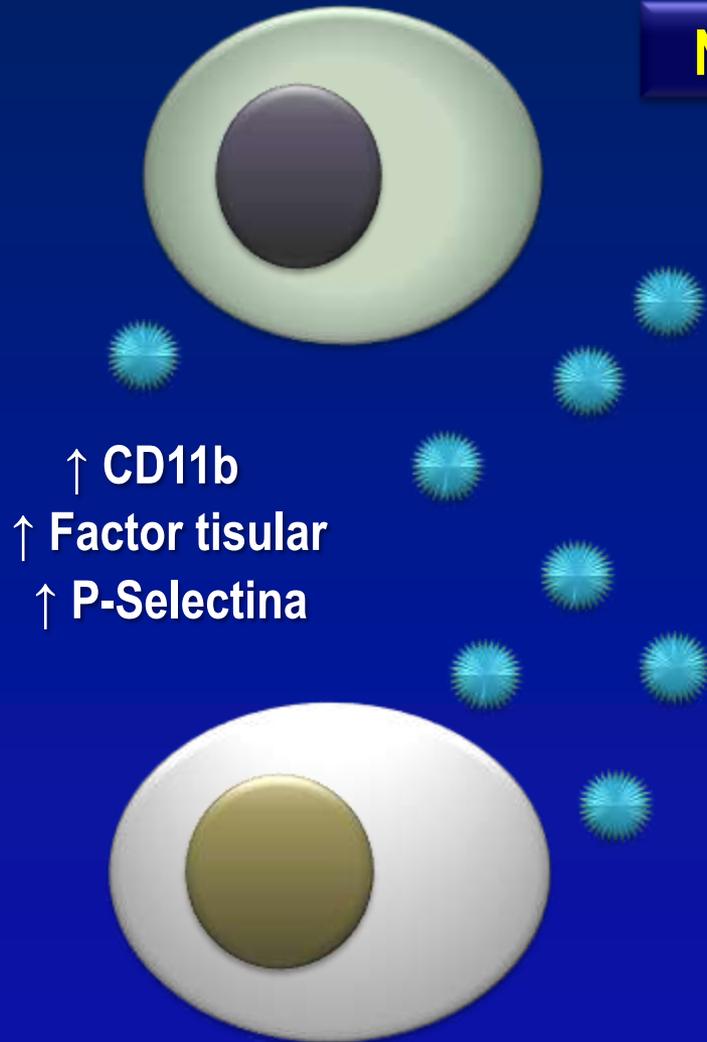
- Cuatro casos publicados
- Difícil extraer conclusiones
- Comportamiento similar a TE y P Vera.

# Embarazo y trombosis

*Aumento riesgo de trombosis en NMPC*

## Embarazo

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



## NMPC

- ↑ vWF
- ↑ Trombomodulina
- ↑ F V
- ↑ Trombina
- ↑ Factor tisular



# 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 <sup>†</sup>	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

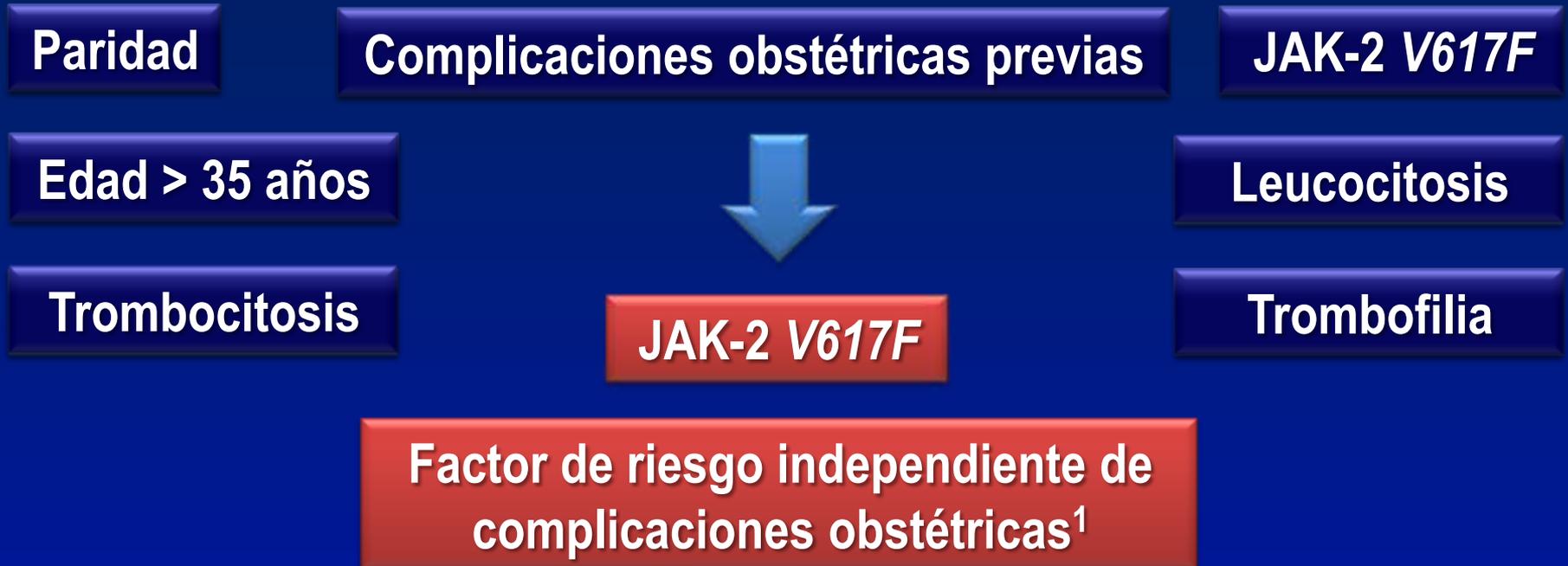
## *Trombocitemia Esencial*

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 fetal<sup>2</sup>
- Registro de la Mayo Clinic (n=63) no mostró diferencias<sup>3</sup>

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<sup>1,2</sup>
- Algunas series no mostraron superioridad frente a no tratamiento<sup>3,4</sup>
- 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 graves<sup>1</sup>

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

- $\geq 3$  abortos primer trimestres sin otra causa
- Retraso crecimiento intrauterino ( $<$  percentilo 5<sup>o</sup>)
- Muerte fetal ( $>24^o$  sem)
- Preeclampsia severa (parto pretérmino  $< 34^o$  sem)
- Abruptio 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- $\alpha$
- Si evento hemorrágico mayor previo: evitar AAS y considerar IFN- $\alpha$  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

- Suspender 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- $\alpha$

# 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- $\alpha$  tienen utilidad en determinadas situaciones específicas