



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**Leucemia y Embarazo  
Experiencia en el Instituto Nacional de  
Perinatología “Isidro Espinosa de los  
Reyes”  
desde 1993 hasta el 2008**

**Tesis**

**Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN  
Ginecología y Obstetricia**

**PRESENTA**

**Dra. Nelly Regina Collazo Araico**

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. SAMUEL VARGAS TRUJILLO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
DIRECTOR DE TESIS**

**DRA BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI  
ASESOR METODOLÓGICO**



MEXICO, D. F.

AÑO 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# **AUTORIZACION DE TESIS**

## **Leucemia y Embarazo Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” desde el 1993 hasta el 2008**

**DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

---

**DR. SAMUEL VARGAS TRUJILLO  
DIRECTOR DE TESIS**

---

**DRA BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI  
ASESOR METODOLÓGICO**

---

## DEDICATORIA

A mi papá y mi mamá por ayudarme a ser lo que soy ahora y por creer en mi  
Por ser por mucho mi razón y mi fuerza  
Mi compañía, mi ejemplo, mi apoyo para seguir adelante.

A mi hermano por la compañía, la paciencia, la complicidad.

A mi tía Chao por ser parte de este sueño, por ser una pieza fundamental en mi vida

A mis abuelitos Rosa y Roberto porque a pesar del tiempo han estado cerca siempre.

A mi abuelo Miguel por que se que donde quiera que esté me cuida y apoya.

A ti abuelita Susana porque sé que hoy estás aquí con una sonrisa, porque este día lo esperábamos juntas con ansia, porque me diste fuerza en los momentos difíciles y confiaste en mi, porque el llegar hasta aquí es también gracias a ti, porque te extraño mucho y me haces falta...

## **AGRADECIMEINTOS**

A Dios por darme la oportunidad de existir.

A toda mi familia por su apoyo incondicional.

A cada una de las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología por su confianza, por dejarme aprender, por ser la razón que le da sentido a cada día.

A mis maestros que a lo largo de tantos años han forjado lo que soy ahora, por su paciencia, su enseñanza, sus consejos y experiencia.

A mis amigos simplemente por coincidir....

# INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>8</b>
<b>CAPITULO 1</b>	<b>9</b>
INTRODUCCION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
MARCO TEORICO	12
<b>CAPITULO 2</b>	<b>40</b>
OBJETIVOS	40
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	41
HIPOTESIS	41
DISEÑO DEL ESTUDIO.	42
TIPO DE INVESTIGACION.	42
TIPO DE DISEÑO.	42
CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.	42
METODOLOGIA	43
LUGAR Y DURACION	43
UNIVERSO, POBLACION, MUESTRA	43
CRITERIOS DE SELECCION	44
VARIABLES DE ESTUDIO	45
RECOLECCION DE DATOS	47
ANALISIS ESTADISTICO	47
ASPECTOS ETICOS	47
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	48
CAPACITACION DE PERSONAL.	48
FINANCIAMIENTO	48
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	48
<b>CAPITULO 3</b>	<b>49</b>
RESULTADOS	49
<b>CAPITULO 4</b>	<b>59</b>

<b>DISCUSIÓN</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>69</b>
<b><u>CAPITULO 5</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b>ANEXOS</b>	<b>66</b>
<b><u>CAPITULO 6</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b>CURRICULUM VITAE DEL TESISTA</b>	<b>69</b>
<b><u>CAPITULO 7</u></b>	<b><u>70</u></b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>70</b>



## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

La incidencia de leucemia durante el embarazo se estima en un rango de 1 en 75,000-100,000 embarazos. Las drogas utilizadas en los esquemas de quimioterapia están asociadas con abortos espontáneos, malformaciones, teratogénesis, mutaciones, carcinogénesis, toxicidad de órganos y retardo en el desarrollo, sobre todo si son administradas durante el primer trimestre de la gestación, ocasionando así un dilema en el manejo de ésta patología durante el embarazo.

### **Objetivo**

Conocer la experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de pacientes embarazadas con leucemia del 1° de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2008.

### **Tipo de estudio**

Serie de casos, retrospectivo.

### **Material y métodos**

Revisión de 26 casos de pacientes con diagnóstico de leucemia y embarazo del 1ro de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2008.

### **Resultados**

De las 26 pacientes estudiadas la media de edad fue de 22.8 años, el 46.1% eran primigestas y la edad gestacional al ingreso fue de 20.6 semanas de gestación. Únicamente el 22.9% de las pacientes presentó alteraciones en el ultrasonido de primer nivel realizándose en ellas ultrasonido de segundo nivel en estas pacientes confirmando en un 50% de los casos oligohidramnios, 50% aplanamiento de la curva de crecimiento y 16.6% aumento de diámetros craneales. El 11.5% presentaron infecciones durante el embarazo.

El diagnóstico de leucemia se hizo durante el embarazo en el 54% de los casos, siendo la variante más frecuente la leucemia linfoblástica aguda en un 30.7%. El 19% de las pacientes recibieron quimioterapia en el primer trimestre, siendo el esquema más utilizado en de vincristina-adriamicina-prednisona-Laspar en un 38.4%.

La vía de resolución más frecuente fue la cesárea en un 65.3%, el 40% de los recién nacidos vivos que estuvieron expuestos a quimioterapia in útero fueron eutróficos y el 34% pretérminos hipotróficos. Únicamente en 2 recién nacidos se observaron alteraciones estructurales al nacimiento y en el seguimiento pediátrico el 13.3% presentó retraso psicomotor y 6.6% crisis convulsivas.

### **Conclusiones**

La leucemia durante el embarazo representa un reto para el médico y debe tener el objetivo de establecer un manejo adecuado en beneficio del binomio, disminuyendo así la morbilidad materno-fetal.

## **ABSTRACT**

### **Background**

The leukemia incidence during pregnancy is estimated between 1 of 75,000-100,000 pregnancy cases. The drugs used in the chemotherapy schedules are associated with spontaneous abortions, malformations, teratogenesis, mutations, carcinogenesis, toxicity of the organs and delay in development; specially if they are administrated during the first trimester of gestation, causing a dilemma in the management of this pathology during pregnancy.

### **Objective**

To know the experience in the Perinatology National Institute "Isidro Espinosa de los Reyes", of pregnant patients with leukemia between January 1<sup>st</sup> 1993 and December 31<sup>st</sup> 2008.

### **Study's Type**

Retrospective case series.

### **Method and material**

Revision of 26 cases of patients with leukemia and pregnancy diagnosis from January 1<sup>st</sup> 1993 to December 31<sup>st</sup> 2008.

### **Results**

Of de 26 patients studied, the average age was 22.8 years-old; for 46.1% of the patients, this was their first pregnancy and the average gestational age at the entrance's moment was 20.6 gestation weeks. Only 22.9% of the patients had alterations in their first level ultrasound study, what forced to perform a second level ultrasound study on them confirming in 50% of the cases oligohydramnios, in 50% flattening of the growth curve and in 16.6% cranial diameters increased. The leukemia diagnosis was made during the pregnancy in 54% of the cases, being the variant with the highest frequency the Acute Lymphoblastic Leukemia with a 30.7%. 19% of the patients got chemotherapy on the first trimester, being the most used scheme the one with vincristine-doxorubicin-prednisone-ZIKS in a 38.4%.

The resolution way used the most was the cesarean in a 65.3%, 40% of the living newborns that were exposed to chemotherapy in the uterus were eutrophic ones and 34% preterm hypotrophic ones. Only in 2 newborns structural alterations at the birth were observed, and in the pediatric follow-up 13.3% presented psychomotor retardation and 6.6% convulsive crisis.

### **Conclusions**

The leukemia during pregnancy represents a challenge for the doctor and has to have the goal of establishing a correct management for the benefit of both of them (mother-child), decreasing in this way the maternal-fetal morbidity.

# **CAPITULO 1**

## **INTRODUCCION**

El diagnóstico de leucemia durante el embarazo es poco común y representa un reto en la práctica obstétrica debido a que el manejo de ésta patología es complejo sobre todo por el riesgo de la quimioterapia sobre el producto. El manejo necesario para llevar a las pacientes a la remisión de la enfermedad ejerce efectos teratógenos sobre el feto, sobre todo si los fármacos se administran en el primer trimestre, siendo esto el principal motivo de controversia en pacientes con diagnóstico de leucemia y embarazo.

El presente proyecto de investigación presenta una serie de casos de leucemia durante el embarazo, en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", en el periodo comprendido del 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2008.

Se describió la frecuencia de la leucemia en pacientes obstétricas, semanas de gestación en el momento del diagnóstico y si éste fue durante el embarazo, la variedad de leucemia más frecuente, el esquema de quimioterapia utilizado, trimestre de la gestación en el que se inicio el manejo y reportamos los resultados perinatales de fetos que estuvieron expuestos a quimioterapia durante la gestación así como su evolución.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico de neoplasias hematológicas durante el embarazo, representa un riesgo importante tanto para la madre como para el feto, así mismo, conlleva denotaciones éticas que influyen en la decisión de cuándo iniciar el tratamiento, la duración y el pronóstico materno – fetal, así mismo los efectos adversos que el tratamiento con quimioterapia pudiera ocasionar en el binomio.

El cáncer es la segunda causa de muerte en las mujeres en edad reproductiva, el embarazo puede retrasar el diagnóstico resultado entonces que la enfermedad se detecte en etapas avanzadas y que requiera de tratamientos agresivos para lograr un pronóstico favorable.

El pronóstico fetal es de vital importancia ya que los medicamentos utilizados para combatir este cáncer producen severos efectos teratogénicos, según el fármaco y la edad de gestación en que éste se utilice, por lo que para la mujer embarazada con leucemia siempre le resulta difícil tomar la decisión de cuando iniciar con el tratamiento quimioterapéutico.

Por la severidad de ésta patología, por el pronóstico materno – fetal, y por el riesgo que corre el binomio, es indispensable que la atención médica y prenatal se haga de manera multidisciplinaria, misma que se ofrece en hospitales de tercer nivel para mejorar las condiciones de morbi-mortalidad.

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en el departamento de hematología se cuenta con experiencia en el manejo de pacientes con diagnóstico de leucemia que cursan con embarazo, por tratarse de ser un hospital de referencia, sin embargo no tenemos un registro que describa la evolución y el resultado perinatal de estas pacientes.

Es por esto que se plantea realizar una serie de casos que permita conocer los resultados obtenidos con el manejo en los últimos años y en un futuro plantear proyectos de investigación prioritarios de la problemática observada, para proponer con fundamento guías de manejo práctico no solo de utilidad para nuestra institución, sino también para la práctica obstétrica en México.

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

El cáncer es un grupo de enfermedad caracterizada por un crecimiento no controlado y reproducción de células anormales. Puede ser causado por factores externos (tabaco, químicos, radiación y organismos infecciosos) y factores internos (mutaciones, hormonas, condiciones inmunes), los causales pueden actuar juntos o en secuencia para iniciar o promover la carcinogénesis. Frecuentemente pasan diez o más años desde la exposición a factores externos y el diagnóstico de cáncer.<sup>1</sup>

Es la segunda causa más común de muerte en este país, sobrepasado únicamente por la patología cardíaca. En Estados Unidos el cáncer es el responsable de 1 de cada 4 muertes.<sup>1</sup>

Casos nuevos estimados en Estados Unidos en 2008	
Sistema Genital	282,690
- Cáncer del cuerpo del útero	42,160
- Ovario	21,550
Sistema Digestivo	275,720
- Colon	106,100
- Páncreas	42,470
Sistema Respiratorio	236,990
- Pulmón y bronquios	219,440
- Laringe	12,290
Mama	194,280
Sistema Urinario	131,010
- Vejiga	70,980
- Riñón	57,760
Linfoma	74,790
- Linfoma no Hodgkin	65,980
- Linfoma de Hodgkin	8,510
Leucemia	44,790
- Leucemia linfocítica crónica	15,490
- Leucemia mieloide crónica	12,810

Endocrino	39,330
- Tiroides	37,100
Cavidad oral y faringe	35,720
Sistema Nervioso Central	22,070
Mieloma	20,580
Tejidos Blandos	10,660
Hueso	2,570
Ojo y órbita	2,350

En México en el año 2001 se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes. El grupo de 0-4 años presento mayor número de casos que los de 5-14 años posteriormente se aprecia un aumento progresivo hasta alcanzar el máximo en el grupo de 70 y mas años. De acuerdo al sexo 34.8% fueron hombres y 65.2% mujeres, destacando un aumento de casos registrados a partir de los 20 años en las mujeres mientras que en los hombres se apreció hasta los 40 años.<sup>1</sup>

De acuerdo a la entidad de residencia los estados con mayor número de casos registrados por 100,000 habitantes fueron: Distrito Federal (273.9), Nuevo León (237.6) y Nayarit (140.8), los de menor tasa el Estado de México (31.7) y Quintana Roo (25).<sup>1</sup>

La frecuencia de tumores malignos en México en 2001: <sup>1</sup>

Cuello del útero	24.4%
Piel	13.6%
Mama	11%
Próstata	6%
Estómago	3%

Frecuencia de tumores malignos en mujeres en México en 2001: <sup>1</sup>

TUMOR	CASOS	INCIDENCIA
Mama	10,872	44.2
CaCu	9,456	38.4
Tiroides	1,579	3.1
Estómago	1,525	3.0
Colon	1,066	2.2

Linfoma no Hodgkin	1,091	2.1
Vesicula biliar	826	1.6
Bronquios y pulmón	780	1.5
Leucemias linfoides	598	1.2
Mieloma múltiple	338	0.9
Linfoma de Hodgkin	312	0.7
Leucemias mieloides	202	0.6

Se estima que en 2009 se presentaron 44,790 casos nuevos de leucemia, con más casos de enfermedad crónica (20,540) que aguda (18,570). La leucemia se diagnostica en adultos 10 veces más frecuente que en niños. La leucemia linfocítica aguda representa aproximadamente un 70% de los casos de leucemia en los niños (0-19 años de edad). En adultos, los tipos más comunes son la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfocítica crónica. La incidencia de leucemia mieloide aguda aumentó en un porcentaje de 2.2% por año de 1988-2000, pero disminuyó en un 3.2% por año de 2000-2005. En contraste, la incidencia de leucemia linfocítica crónica ha permanecido relativamente estable desde 1975.<sup>1</sup>

Se estiman 21,870 muertes en 2009. Las muertes en hombres y mujeres tienen una disminución de cerca del 1.5% por año desde 2000.<sup>1</sup>

	Casos nuevos estimados			Número de muertes estimadas		
	Ambos sexos	Masculino	Femenino	Ambos sexos	Masculino	Femenino
Leucemia	44,790	25,630	19,160	21,870	12,590	9,280
Leucemia linfocítica aguda	5,760	3,350	2,410	1,400	740	660
Leucemia linfocítica crónica	15,490	9,200	6,290	4,390	2,630	1,760
Leucemia mieloide aguda	12,810	6,920	5,890	9,000	5,170	3,830
Leucemia mieloide	5,050	2,930	2,120	470	220	250

crónica						
Otras leucemias	5,680	3,230	2,450	6,610	3,830	2,780

De acuerdo al grupo de edad, en la edad escolar de 5-9 años en mujeres se reporto leucemia linfoide (2), linfoma no hodgkin (0.4). En mujeres en edad escolar alta de 10-14 años la mayor frecuencia fue la leucemia linfoide (1.7) y tumor de ovario (1). En mujeres en edad reproductiva 15-44 años el más frecuente fue cáncer in situ de cuello de útero (32.6), del cuello del útero (12.8) y cáncer de mama (11.6).<sup>2</sup>

La importancia de las enfermedades hemato-oncológicas radica en que algunas de ellas presentan elevada incidencia y mortalidad en la población infantil o adulta joven. Tal es el caso de las leucemias, en México en el año 2002 ocuparon el segundo lugar en mortalidad por neoplasias malignas en niños de 5-14 años de edad, con una tasa de 2.71 por 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

Del total de casos nuevos por cáncer registrados según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2002, 10,400 (9.6%) corresponden a enfermedades hemato-oncológicas. el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfoide se ubicaron dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas y representaron el 8.2% del total de casos nuevos registrados. Del total de defunciones registradas (58,612) el 5.8% (3,428) correspondieron a leucemias, una tasa de 3.2 por 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

La asociación de cáncer y embarazo es un evento raro y ocurre en uno de cada 1000 embarazos. Es la segunda causa más común de muerte en mujeres en edad reproductiva, y complica entre 0.02-0.1% de todos los embarazos. Se espera que esta incidencia aumente con el aumento concomitante de la edad reproductiva.<sup>3</sup>

La incidencia de leucemia durante el embarazo se estima en un rango de 1 en 75,000-100,000 embarazos. Las leucemias agudas son observadas con mayor

frecuencia, encontrando que la leucemia mieloide aguda es dos veces más frecuente que la leucemia linfocítica. La leucemia mieloide crónica representa menos del 10% de todos los casos, y la leucemia linfocítica crónica es extremadamente rara, es una neoplasia comúnmente detectada en la vejez.<sup>4</sup>

Se sugiere que la exposición in útero a procedimientos radiodiagnósticos pueden causar leucemias y tumores sólidos. Se ha reportado que si la exposición es durante el primer trimestre existe un riesgo de leucemia de 1.3-3.0.<sup>4</sup>

En las mujeres embarazadas con cáncer, los exámenes de imagen para estadificar deben ser limitados a aquellos asociados con la exposición más baja a radiación ionizante. Las placas de abdomen, los estudios con isotopos y la tomografía computarizada deben evitarse. En contraste los rayos X de tórax y ultrasonido y en algunos casos la resonancia magnética, pueden indicarse como procedimientos de estadificación.<sup>4</sup>

El uso de fármacos citostáticos durante la gestación pueden estar asociados con efectos dañinos en el feto, el recién nacido y la madre. Para el feto y el recién nacido estos efectos incluyen: malformaciones, teratogénesis, mutaciones, carcinogénesis, toxicidad orgánica y retardo en el desarrollo, mientras que para la madre puede estar asociado a aborto espontáneo y esterilidad. Estos efectos se justifican por el paso de los medicamentos por la barrera placentaria, sin embargo se ha visto también que depende del trimestre en que se administren.<sup>5</sup>

Los efectos teratogénicos de los medicamentos son variables. La susceptibilidad del feto a la agresión depende de la etapa en la que se encuentra su desarrollo intra uterino. El corazón es el órgano más susceptible de la 3ª a la 4ª semana de gestación, mientras que los genitales externos son más susceptibles durante la 8ª y 9ª semana. El cerebro y el sistema esquelético son susceptibles de la 3ª semana de gestación hasta el final del embarazo y en el periodo neonatal.<sup>5</sup>

Los teratógenos, como la ciclofosfamida, resulta en muerte fetal debido a la excesiva apoptosis. El factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento transformador beta, y otras citocinas pueden mediar la apoptosis excesiva. El factor estimulante de colonias granulocito-macrófago se ha reportado que previene la teratogénesis en animales de laboratorio.<sup>5</sup>

Tanto la inmunomodulación y el soporte hormonal (suplementos de progesterona, gonadotropina coriónica humana) se han utilizado para mejorar el índice de nacimientos en mujeres que tienen abortos recurrentes. Cada uno de ellos modulan el balance entre las diferentes citocinas.<sup>5</sup>

Los efectos tóxicos se reportan cuando el tratamiento se administra durante el primer trimestre y en menor proporción cuando se administra durante el segundo y tercer trimestres. El índice de quimioterapia asociada a malformaciones fetales es de 12.7-17% y para bajo peso al nacer del 40%. En contraste el índice de malformaciones fetales en la población general es de 1-3%.<sup>5</sup>

Entre los agentes quimioterapéuticos, antimetabolitos (metrotexate, 5-fluoracilo, arabinosido de citosina), y agentes alquilantes (busulfan, clorambucil, ciclofosfamida), son los fármacos más comunes reportados que inducen malformaciones y efectos teratogénicos.<sup>5</sup>

Si el diagnóstico se realiza durante el primer trimestre antes de iniciar el tratamiento se debe considerar la etapa de la enfermedad, la necesidad de iniciar el manejo con quimioterapia y el potencial de curación con el manejo necesario.<sup>6</sup>

<b>ETAPA GESTACIONAL Y EFECTOS DE LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA</b>		
<i>Edad gestacional</i>	<i>Desarrollo embriológico y fetal</i>	<i>Impacto</i>
Semana 0-2	Organismo multicelular indiferenciado	"Todo o nada" Aborto espontáneo o desarrollo normal
Semanas 3-12	Organogénesis	Aborto espontáneo o malformaciones mayores
Segundo y tercer trimestres	Crecimiento intrauterino y maduración, desarrollo continuo del sistema nervioso central, gónadas, dientes, paladar, ojos y oídos	Defectos funcionales o anomalías menores de tejidos de formación tardía, óbito, retardo en el crecimiento intrauterino, parto prematuro, mielosupresión

## LEUCEMIAS

La leucemia se define como la proliferación neoplásica de una clona de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución de tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. La falta de mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente.<sup>7</sup>

Etimológicamente significa "sangre blanca"; la palabra está formada por dos elementos griegos: *leuc*, una variante de *leuco* = "blanco"; y *emia* = "sangre".<sup>7</sup>

La etiología se desconoce, es posible que la exposición a derivados del benceno desempeñe algún papel en la leucemogénesis, así como la exposición a radiaciones ionizantes. También algunos virus pueden condicionar leucemia, entre ellos es posible mencionar algunos retrovirus como HTLV-1 y HTLV-2.<sup>7</sup>

Existen distintos tipos, de acuerdo con la población leucocitaria que afecten:<sup>7</sup>

- Leucemia mieloide crónica (LMC)
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda o Leucemia Linfoblástica (LLA)
- Leucemia mieloide aguda o Leucemia Mieloblástica (LMA)

La principal característica de las leucemias agudas es la presencia de un "cese madurativo" de las células de línea mieloide o linfocítica con blastosis en médula ósea (superior de 20% de celularidad no eritroide según la OMS). Dado que todavía queda hematopoyesis normal residual, puede verse en sangre periférica la presencia de formas inmaduras en sangre periférica y formas maduras pero con

ausencia de elementos intermedios.<sup>7</sup>

En las leucemias crónicas, la principal característica morfológica es la existencia en sangre periférica de células maduras, y su curso clínico suele ser indolente.<sup>1</sup>

La clasificación de las leucemias Franco-Americana-Británica (FAB) reportada en 1976 se basa en la morfología y citoquímica, define la leucemia aguda con un porcentaje de blastos de más del 30% en médula ósea, y los subtipos según el grado de diferenciación de los blastos.<sup>8</sup>

La Organización mundial de la Salud en 2001, establece una clasificación de las leucemias basada en morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, estableciendo una leucemia aguda cuando hay un número de blastos mayor al 20% en médula ósea.<sup>9</sup>

Los diferentes subtipos de leucemia linfocítica aguda (LLA) de acuerdo a la clasificación Franco-americana-Británica (FAB) son:<sup>9</sup>

LLA-L1	Células pequeñas uniformes
LLA-L2	Células grandes variadas
LLA-L3	Células grandes variadas con vacuolas

Cada subtipo es a la vez clasificado por marcadores de superficie determinados de los linfocitos anormales, llamándolos inmunofenotipo. Existen dos tipos inmunológicos: células pre-B y células pre-T. La LLA de células B maduras es ahora clasificada como linfoma/leucemia de Burkitt. Los subtipos ayudan a determinar el pronóstico y el tratamiento más adecuado.<sup>8</sup>

<b>CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS LINFOIDES AGUDAS PROPUESTA POR LA OMS</b>
Leucemias linfocíticas agudas
Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B
Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T
Leucemia de Burkitt

En cuanto a las leucemias mieloides agudas la clasificación Franco-Estadounidense-Británica la divide en 8 subtipos, desde el M0 al M7, basándose en el tipo de células leucémicas que aparecen y en su grado de madurez.<sup>8</sup>

<b>M0</b>	Leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada
<b>M1</b>	Leucemia mieloblástica aguda sin maduración
<b>M2</b>	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
<b>M3</b>	Leucemia promielocítica aguda (con traslocación t(15;17))
<b>M4</b>	Leucemia mielomonocítica aguda
<b>M4eo</b>	Leucemia mielomonocítica
<b>M5</b>	Leucemia monocítica aguda
<b>M5a</b>	Leucemia monocítica aguda sin diferenciación (monoblástica)
<b>M5b</b>	Leucemia monocítica aguda con diferenciación (monocítica)
<b>M6</b>	Eritroleucemia aguda
<b>M7</b>	Leucemia megacariocítica aguda

Los 5 subtipos de leucemia mieloide aguda según la OMS son: <sup>9</sup>

<b>LMA con anomalías genéticas características</b>	Incluyen aquellas LMA con translocaciones entre los cromosomas 8 y 21 [t(8;21)], inversiones en el cromosoma 16 [inv(16)] o translocaciones entre los cromosomas 15 y 17 [t(15;17)]. Los pacientes con este tipo de LMA generalmente presentan una elevada tasa de remisión y un mejor pronóstico comparado con otros tipos de LMA.
<b>LMA con displasia multilineaje</b>	Esta categoría incluye a los pacientes que han sufrido previamente un síndrome mielodisplásico (SMD) o mieloproliferativo (SMP) y este ha derivado en una LMA. Este tipo de LMA tiene una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada y suele presentar un peor pronóstico.
<b>LMA y SMD asociados al tratamiento</b>	Esta categoría incluye a los pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o radiaciones, y posteriormente desarrollaron LMA o SMD. Estas leucemias pueden ser caracterizadas por anomalías cromosómicas específicas y suelen presentar un mal pronóstico.
<b>LMA no categorizada</b>	Incluye subtipos de LMA que no pueden ser incluidos en ninguna de las categorías anteriores.
<b>Leucemias agudas de linaje ambiguo</b>	En este tipo de leucemia (también conocido como fenotipo mixto o leucemia aguda bifenotípica) las células leucémicas no pueden ser clasificadas como mieloides o linfoides, o bien ambos tipos de células están presentes.

## LEUCEMIAS AGUDAS

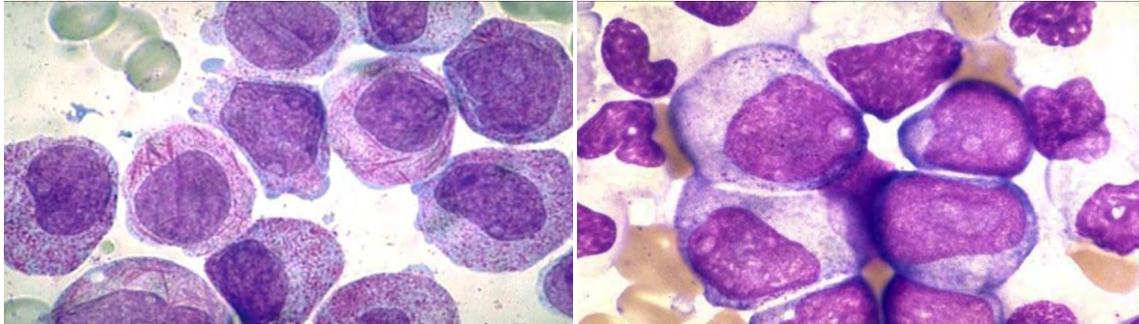
### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Es una enfermedad maligna, clonal del tejido hematopoyético que se caracteriza por una proliferación anormal de células inmaduras, blastos, principalmente en la médula ósea. La infiltración de células leucémicas en la médula se acompaña, invariablemente por anemia y trombocitopenia.<sup>10</sup>

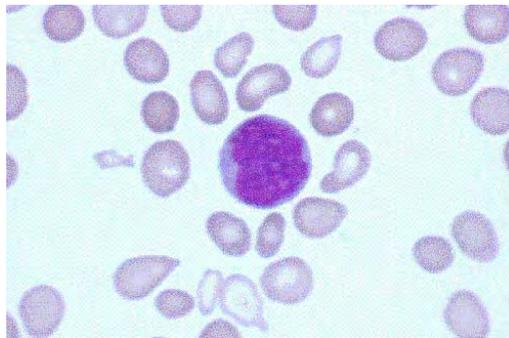
### LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Leucemia mieloblástica aguda (M0, M1, M2), los mieloblastos generalmente son largos, el índice citoplásmico es 1:1. El citoplasma usualmente contiene gránulos y ocasionalmente bastones de Auer. Los núcleos muestran un patrón fino reticular y nucléolos distintos.<sup>11,12</sup>

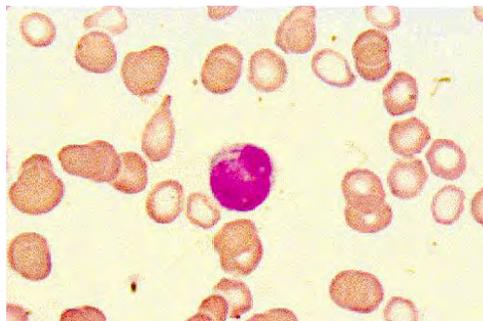
TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M0</i>	No diferenciada	2-5%	<3% blastos. Mieloperoxidasa (+) mieloides por inmunofenotipo (mieloperoxidasa +, CD13+, CD33 +). <sup>11,12</sup>



TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M1</i>	Sin maduración	15-20%	>3% blastos. Mieloperoxidasa (+) en general sin granulación. <sup>11,12</sup>

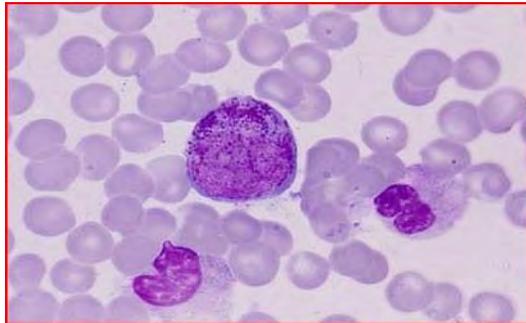
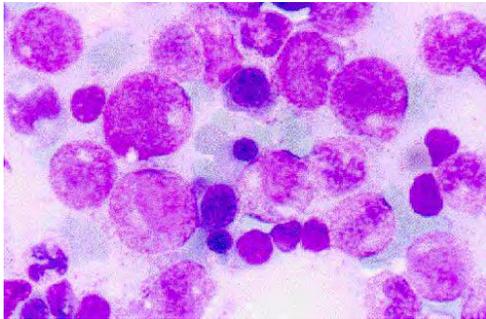


TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M2</i>	Con maduración	25-30%	>3% blastos. Mieloperoxidasa (+), >10% con granulación, variedad con basofilia M2Ba. <sup>11,12</sup>



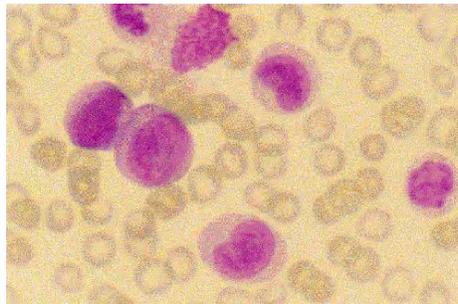
## LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA

TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M3</i>	Promielocítica	10-15%	Células con intensa granulación, núcleos en herradura astillas citoplasmáticas, HLA-DR. Variedad micro o hipogranular M3v. Hipofibrinogenemia y hemorragias. <sup>11,12</sup>



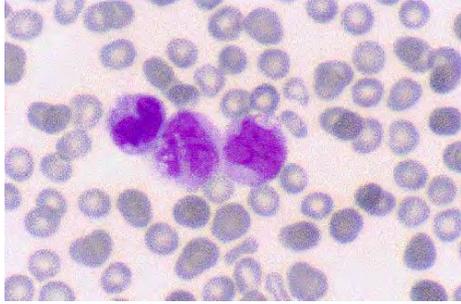
### LEUCEMIA MIELOMONOCITCA AGUDA

TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M4</i>	Mielomonocítica	25-30%	>20% de promonocitos esterasas inespecíficos (+) variedad con eosinofilia en medula ósea (M4Eo). <sup>11,12</sup>



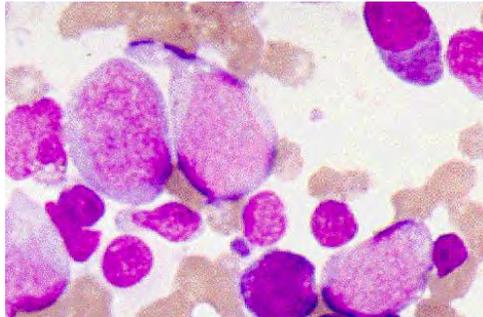
### LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA

TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M5</i>	Monocítica	10-15%	Monoblastos M5a o promonocitos M5b. mieloblastos <20% esterasas (+) CD14 +, CD11b +. Citoplasma con gránulos finos. <sup>11,12</sup>



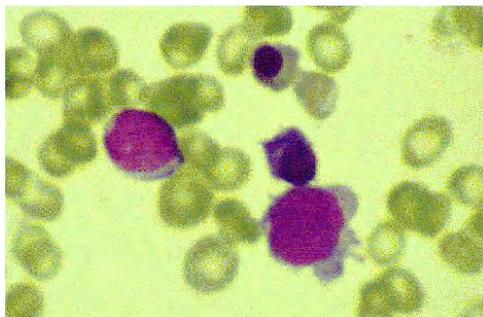
## ERITROLEUCEMIA AGUDA

TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M6</i>	Eritroblástica	3-4%	Eritoblastos en médula ósea >50%, >30% células no eritroides, eritoblastos glucoforina + o mieloblastos. Eritoblastos PAS (+). Pancitopenia. <sup>11,12</sup>



## LEUCEMIA MEGACARIOCITICA AGUDA

TIPO	DEFINICIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Leucemia mieloide aguda M7</i>	Megacarioblástica	1%	Blastos pequeños con citoplasma agranular, inmunofenotipo CD41+, CD61+ o ultraestructura indicativa de estirpe plaquetaria. Mielofibrosis asociada. Pancitopenia y elevación de DHL, Mielofibrosis. <sup>11,12</sup>



## TRATAMIENTO

Los adelantos en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda han dado lugar a tasas de remisión completa sustancialmente mejores. El tratamiento deberá ser lo suficientemente intensivo para lograr una remisión completa ya que la remisión parcial no ofrece beneficios substanciales de supervivencia. Aproximadamente 60% a 70% de los adultos con leucemia mieloide aguda logran un estado de remisión completa después de la apropiada terapia de inducción. Parece que la mayor morbilidad y mortalidad durante la inducción está directamente relacionada con la edad. Otros factores pronósticos adversos son la complicación del sistema nervioso central con leucemia, infección sistémica al momento del diagnóstico, recuento elevado de leucocitos ( $>100.000/\text{mm}^3$ ), leucemia mieloide aguda inducida por tratamiento y antecedentes de síndrome mielodisplásico o un trastorno hematológico previo. <sup>13</sup>

El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión y postremisión. El factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófago, se han estudiado en un esfuerzo para acortar el período de la granulocitopenia relacionada con el tratamiento de leucemia. Si se usan, estos fármacos se administran después de completar la terapia de inducción. <sup>13</sup>

La leucemia mieloide aguda en adultos en remisión se define como un recuento normal de glóbulos de la sangre periférica (recuento absoluto de neutrófilo  $>1.000/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$ ) y médula normocelular con menos de 5% de blastos y ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por otra parte, no hay signos o síntomas evidentes de leucemia en el sistema nervioso central u otra infiltración extramedular. <sup>14,15</sup>

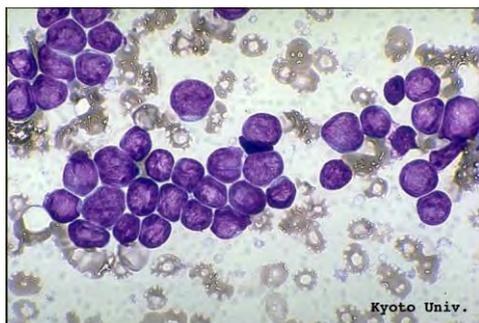
Un seguimiento a largo plazo de 30 pacientes portadoras de LMA en remisión por al menos 10 años con embarazo, se mostró un 13% de incidencia de tumores secundarios. Entre los hijos vivos de las supervivientes, se presentaron dos problemas congénitos. <sup>15</sup>

## LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

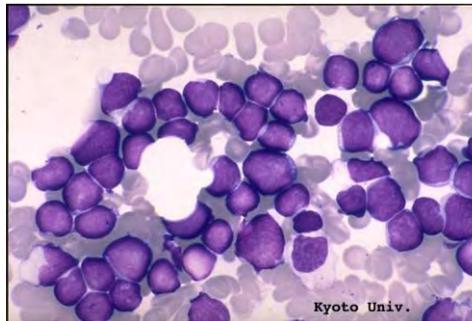
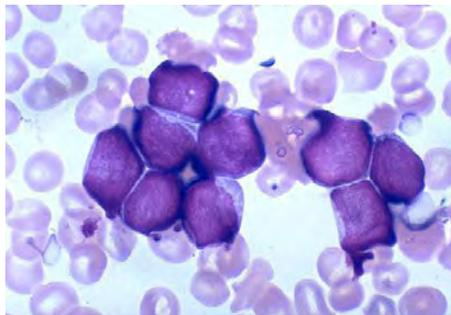
La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia que resulta de una mutación somática en una célula progenitora linfoide en una de las varias etapas del desarrollo. El inmunofenotipo de las células leucémicas al diagnóstico refleja el nivel de diferenciación provocado por la clona celular dominante. El origen clonal de la leucemia linfoblástica aguda ha sido establecido por análisis citogenético. Las células leucémicas se dividen lentamente y toman más tiempo para sintetizar DNA en comparación con su contraparte hematopoyética normal, pero estas se acumulan compitiendo exitosamente con las células hematopoyéticas normales resultando en anemia, trombocitopenia y neutropenia.<sup>7, 16</sup>

Las traslocaciones (son el tipo de anomalía de DNA más común que puede ocasionar leucemia, la más común es conocida como cromosoma Philadelphia, que es el intercambio de DNA entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22). Esto ocurre en cerca del 3-5% de las leucemias linfoblásticas agudas en la infancia y del 20-30% en la edad adulta.<sup>16, 17</sup>

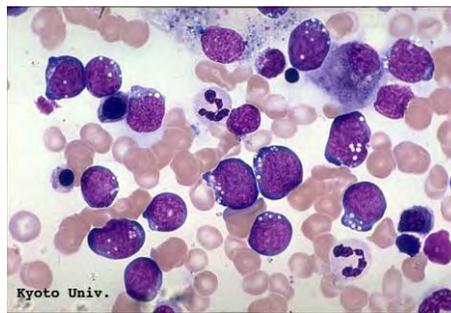
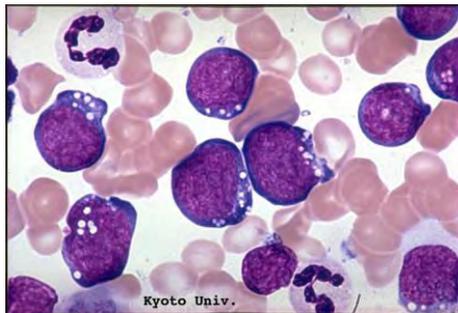
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L1 <sup>17</sup>
TAMAÑO CELULAR	Predominio de células pequeñas
CROMATINA	Fina o en grumos
FORMA NÚCLEO	Regular en ocasiones hendido
NUCLEOLOS	Indistinguibles
CANTIDAD DE CITOPLASMA	Escaso
BASOFILIA CITOPLASMICA	Ligera
VACUOLIZACION	Ausente



	<b>LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L2<sup>17</sup></b>
TAMAÑO CELULAR	Células grandes tamaño heterogéneo
CROMATINA	Fina
FORMA NÚCLEO	Irregular puede tener hendiduras
NUCLEOLOS	Uno o más grande prominente
CANTIDAD DE CITOPLASMA	Moderadamente abundante
BASOFILIA CITOPLASMÍCA	Leve
VACUOLIZACIÓN	Ausente



	<b>LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L3<sup>17</sup></b>
TAMAÑO CELULAR	Células grandes tamaño homogéneo
CROMATINA	Homogénea con punteado fino
FORMA NÚCLEO	Regular oval o redondo
NUCLEOLOS	Uno o más grande prominente
CANTIDAD DE CITOPLASMA	Moderadamente abundante
BASOFILIA CITOPLASMÍCA	Prominente
VACUOLIZACIÓN	Presentes



#### CLASIFICACIÓN BASADA EN INMUNOFENOTIPO<sup>17</sup>

	<b>CARACTERÍSTICAS</b>		<b>INMUNOFENOTIPO</b>
<b>LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULA B</b>	Mas frecuente en niños Pronóstico menos favorable en adultos Pronóstico bueno si es	<b>LLA pre-B temprana:</b> cerca del 50% de los casos <b>LLA común:</b> 50% de	<b>CD19, CD22, CD20, CD79, CD45, CD10 (+)</b> CD22 es específico

	CD10(+)	los casos LLA pre-B del 10-25% de los casos LLA células B maduras: 2-4% de los casos	de línea
<b>LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS T</b>	<b>Mal pronostico independientemente de hallazgos citogenéticos</b> Masa mediastínica Leucocitosis elevada en sangre	<b>LLA pre-T: del 5-10% de los casos</b> LLA células T maduras: 15-20% de los casos	<b>CD1a, CD2, CD3, CD5 y CD7 (+). CD3 marcador T mas temprano y especifico</b>
<b>LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L3(LEUCEMIA DE BURKITT)</b>	2-3% de las LLA	<b>LLA formada por linfoblastos B</b>	<b>CD19, CD20, CD22 y CD79 (+)</b>

## TRATAMIENTO

Puede esperarse que del 60% al 80% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda alcancen un estado de remisión completa después de la terapia apropiada de inducción. Puede esperarse que aproximadamente del 35% a 40% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda sobrevivan dos años con quimioterapia intensiva de combinación de inducción y atención eficaz de apoyo durante la terapia de inducción (tratamiento temprano adecuado de la infección, hiperuricemia y sangrado).<sup>17</sup>

El tratamiento inicial apropiado que consiste ordinariamente en un régimen que incluye la combinación de vincristina, prednisona y antraciclina, con o sin asparaginasa, da como resultado una tasa de remisión completa de hasta un 80%. La duración media de remisión para los que responden completamente es aproximadamente de 15 meses. Si hay donantes adecuados disponibles y si el paciente es menor de 55 años de edad, el trasplante de médula ósea puede ser una consideración en el manejo de esta enfermedad.<sup>18</sup>

El tratamiento se divide en tres fases: inducción de remisión, profilaxis al SNC y continuación de remisión o mantenimiento. La duración promedio del tratamiento para LLA varía entre 1 año y medio y 3 años en el esfuerzo de erradicar la población de células leucémicas.<sup>19</sup>

<b>INDUCCIÓN A LA REMISIÓN</b>	Vincristina, dexametasona o prednisona y doxorubicina o daunorrubicina. Ciclofosfamida, L-asparaginasa, citarabina Cromosoma Philadelphia (+): Imatinib Quimioterapia intratecal: metotrexate
<b>CONSOLIDACIÓN</b>	Mismos fármacos un ciclo por mes por tres meses Continua profilaxis de sistema nervioso central
<b>MANTENIMIENTO</b>	Metotrexate y 6-mercaptopurina, vincristina y prednisona

## LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad neoplásica caracterizada por una acumulación de linfocitos maduros pequeños en la sangre, médula ósea y tejidos linfoides. Generalmente los linfocitos neoplásicos son células de linaje B. El riesgo de desarrollar leucemia linfocítica crónica aumenta progresivamente con la edad.<sup>7, 20</sup>

### CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE RAI<sup>21</sup>

ETAPA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES
O	Linfocitosis absoluta (>15,000/mm <sup>3</sup> ) en sangre y médula ósea, sin adenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.	>150
I	Linfocitosis absoluta y linfadenopatía sin hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.	101
II	Linfocitosis absoluta ya sea con esplenomegalia o hepatomegalia con linfadenopatía o sin esta.	>71
III	Linfocitosis absoluta y anemia (hemoglobina menor de 11g/dl) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia o sin estas	19
IV	Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (plaquetas menor de 100,000/ul) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia o sin estas.	19

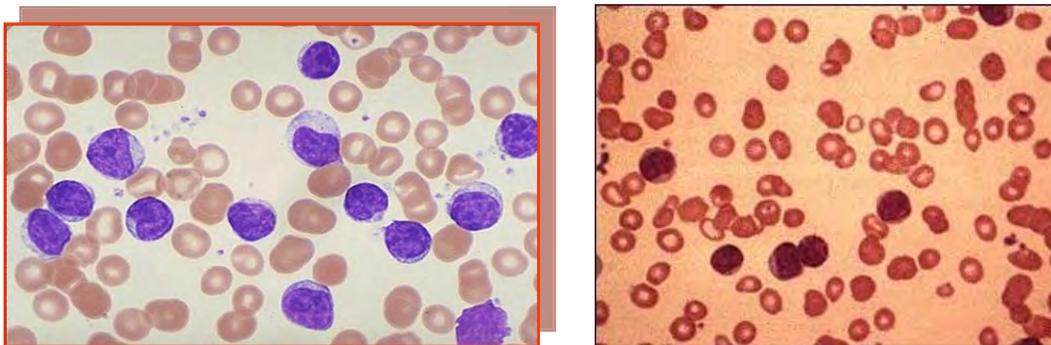
### CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE BINET<sup>21</sup>

ETAPA	HALLAZGOS CLÍNICOS	SUPERVIVENCIA MEDIA EN AÑOS
A	Linfocitosis en sangre y médula ósea y menos de 3 áreas de implicación linfoide. Ausencia de anemia p trmbocitopenia	>7
B	Linfocitosis en sangre y médula ósea y 3 o mas áreas de implicación de tejido linfoide. Ausencia de anemia o trombocitopenia	<5
C	Igual que la etapa B con anemia (hemoglobina menor a 11gr/dl en	<2

	hombres o 10g/dl en mujeres) o trombocitopenia (plaquetas menores a 100,000/ul). Independientemente del número de áreas con aumento de volumen linfoide	
--	---	--

La médula ósea invariablemente esta infiltrada por células leucémicas. En aproximadamente un tercio de los pacientes la médula ósea tiene un patrón intersticial que se asocia con un mejor pronóstico y/o etapas tempranas de la enfermedad. Cerca del 10% de los pacientes presentan un patrón medular nodular, y aproximadamente el 25% tiene un patrón mixto nodular-intersticial. Un cuarto de los pacientes presentan una sustitución medular, produciendo un patrón difuso que se asocia con una etapa clínica avanzada y/o enfermedad agresiva. <sup>16,</sup>

22



## TRATAMIENTO

En aquellos pacientes con leucemia linfocítica crónica en evolución, el tratamiento con dosis convencionales de quimioterapia no es curativo; determinados pacientes que han sido tratados mediante trasplante de células madre alogénicas, han logrado sobrevivir de manera prolongada sin episodios de enfermedad. La terapia antileucémica es generalmente innecesaria al principio de la enfermedad cuando no hay complicaciones. La mediana de supervivencia en todos los pacientes oscila entre 8 a 12 años. <sup>23</sup>

Dentro de los fármacos utilizados para la quimioterapia de la leucemia linfocítica crónica se encuentran: el rituximab un anticuerpo monoclonal anti-CD20, fármacos alquilantes combinados con esteroides, análogos de la purina, alemtuzumab

anticuerpo monoclonal anti CD52.<sup>24</sup>

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La LMC es un trastorno clonal que generalmente se diagnostica con facilidad porque las células leucémicas de más del 95% de los pacientes presentan una anomalía citogénica distintiva, el cromosoma Filadelfia (Ph1). El Ph1 resulta de un desplazamiento recíproco entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22 y se puede mostrar en todos los precursores hematopoyéticos.<sup>25,26</sup>

### **Estadios (LMC):**

Edad  $\geq 60$  años.

Bazo  $\geq 10$  cm por debajo del reborde costal.

Blastos  $\geq 3\%$  en sangre periférica. ó  $\geq 5\%$  en médula ósea

Basófilos  $\geq 7\%$  en sangre periférica ó  $\geq 3\%$  en médula ósea

Plaquetas  $\geq 700 \times 10^9/l$ .

**Estadio 1:** 0 ó 1 características de las anteriores mencionadas.

**Estadio 2:** 2 características.

**Estadio 3:**  $\geq 3$  características.

**Estadio 4:** Que cumpla más de una de las siguientes características:

evolución clonal citogenética.

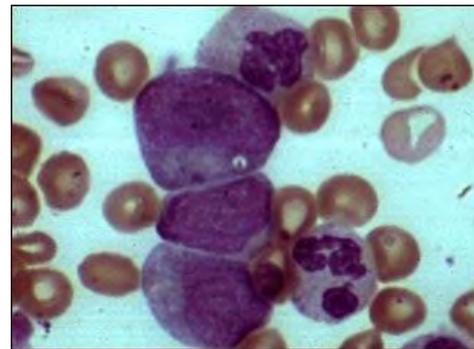
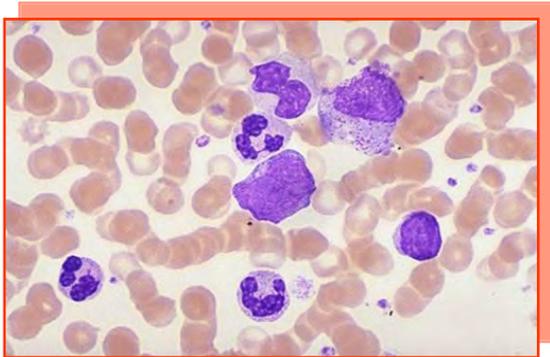
Blastos  $\geq 15$  en s.p.

Blastos+promielocitos  $\geq 30\%$  en sangre periférica

Basófilos  $\geq 20\%$  en sangre eprfiérica

Plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ .

	CARACTERISTICAS
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA	Menos de 10% de blastocitos y promielocitos en sangre periférica y médula ósea
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE ACELERADA	10-19% de blastocitos ya sea en sangre periférica o médula ósea
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE BLÁSTICA	20% o más blastocitos en sangre periférica o médula ósea. Aunado a fiebre, malestar general y esplenomegalia=CRISIS BLÁSTICA



## TRATAMIENTO

### FASE CRONICA

Ya que se requiere de la actividad de la tirosina cinasa para la función de transformación de la proteína de fusión del *BCR/ABL*, el utilizar un inhibidor específico de la cinasa podría ser un tratamiento eficaz para los pacientes con leucemia mielógena crónica. El mesilato de imatinib es un compuesto que inhibe la oncoproteína *BCR/ABL* la cual es patogénica en la leucemia mieloide crónica.<sup>27,28</sup>

El tratamiento inicial con interferón- $\alpha$ , se evaluó en un metaanálisis de siete ensayos en los que se agrupó a pacientes de forma aleatoria para recibir interferón o quimioterapia convencional (hidroxiurea o busulfán) y se demostró una reducción del 30% en la tasa de mortalidad anual en pacientes que recibieron interferón.<sup>29</sup>

La hidroxiurea se administra diariamente en forma oral (de 1 a 3 g por día como

dosis única con el estómago vacío). La hidroxiurea es superior al busulfán en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica, con una supervivencia promedio considerablemente más larga y significativamente menos efectos adversos severos. Al momento la hidroxiurea se utiliza principalmente para estabilizar al paciente con hiperleucocitosis o como terapia paliativa para aquellos pacientes que no han respondido a otra terapia.<sup>7,27</sup>

<b>FASE ACELERADA</b>	Mesilato de imatinib, interferon alfa, citarabina, hidroxiurea, busulfán y trasplante de médula ósea.
<b>FASE BLÁSTICA</b>	Mesilato de imatinib, vincristina y prednisona Hidroxiurea, terapia paliativa

## RIESGOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Casi todos los fármacos cruzan la barrera placentaria en alguna medida. Como los fármacos quimioterapéuticos actúan inhibiendo la división celular, presentan un riesgo para el feto en desarrollo. Las drogas de quimioterapia están asociadas con abortos espontáneos, malformaciones, teratogénesis, mutaciones, carcinogénesis, toxicidad de órganos y retardo en el desarrollo.<sup>29</sup>

Es más frecuente que el daño ocurra en el primer trimestre. El promedio de malformaciones fetales asociadas a la quimioterapia en esta fase de desarrollo se ha estimado en 12.7%-17% con esquemas con una droga y hasta el 25% con esquemas combinados, comparado con el promedio de población de 1-3%. En el 40% de los casos ocurren nacimientos de bajo peso. Muchas drogas conllevan un riesgo relativamente bajo para el feto en el 2° y 3er trimestre. Muchos médicos prefieren esperar hasta que se complete el desarrollo del sistema nervioso central, aproximadamente en la semana 16. Si el parto se produce dentro de las dos semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia, existe un riesgo de que el recién nacido presente neutropenia.<sup>29</sup>

El tratamiento de estas patologías incluyen regímenes quimioterápicos intensivos. El daño potencial al feto es lo que mas preocupa a los médicos tratantes debido a los efectos teratogénicos de los antimetabolitos, los agentes alquilantes y la

radioterapia, siendo mas susceptible a la teratogenicidad de estos agentes en el primer trimestre, sin embargo la quimioterapia puede ser inofensiva en mujeres durante el segundo y tercer trimestre.<sup>29</sup>

Los efectos embriotóxicos y teratogénicos de la quimioterapia puede expresarse como dismorfismo o muerte. No hay un incremento significativo en la frecuencia de malformaciones fetales cuando las mujeres embarazadas reciben agentes quimioterapéuticos después del primer trimestre, pero puede haber bajo peso al nacer. La exposición a quimioterapia in útero en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo así como anomalías congénitas.<sup>30</sup>

Los efectos de la quimioterapia en el producto pueden estudiarse desde dos perspectivas: efectos inmediatos (teratogenicidad) y efectos tardios (afectación gonadal y endocrina, problemas de desarrollo y crecimiento, alteraciones genéticas).<sup>30</sup>

Dentro de los factores descritos que modifican la farmacocinética y farmacodinamia de la quimioterapia en el embarazo y que podrían influir en el efecto de la misma sobre el producto e incluso sobre la enfermedad se encuentran el estado nutricional, los cambios metabólicos maternos y la propia placenta que es un órgano de metabolismo protector del producto.<sup>30</sup>

La paciente embarazada tiene disminuida la motilidad gastrointestinal, retención de líquido en el espacio intracelular e intravascular, concentración de albúmina sérica disminuida y aumento de oxidación hepática y la depuración renal. Esto hace que la farmacocinética y farmacodinamia modifique el efecto del medicamento y que este sea impredecible. El impacto en el producto depende entonces del tipo, duración y dosis administrada así como el periodo gestacional en el que se inicie el tratamiento.<sup>31</sup>

Los mecanismos de transferencia de los fármacos a través de la placenta

descritas son la difusión, utilizada por la mayoría de los medicamentos liposolubles y poco ionizados, la difusión facilitada, usada por pocos agentes como los esteroides, el transporte activo sobre todo dispuesto para la excreción fetal de los xenobióticos y finalmente la fagocitosis y pinocitosis. Conforme el embarazo progresa el flujo placentario aumenta favoreciendo así un aumento de la transferencia de nutrientes y xenobióticos.<sup>31</sup>

## GLUCOPROTEINA P

La resistencia oncológica a agentes antineoplásicos se considera una de las mayores causas de fallo clínica en el tratamiento quimioterápico de los pacientes con cáncer. Los tumores desarrollan o adquieren resistencia durante el curso de tratamiento a pesar de haber presentado respuesta inicial al mismo. Se estima que la resistencia a las drogas utilizadas contribuye a más del 90% de las muertes por cáncer.<sup>32</sup>

La tasa de mutación normal en una población celular se calcula en 1 por cada 10<sup>5</sup>-10<sup>8</sup> células. Un tumor de 1cm de diámetro posee cientos de millones de células y en caso de existir o aparecer una célula resistente, el tratamiento la seleccionaría, ocasionando posteriormente una recidiva resistente. La resistencia del agente de selección está acompañada por resistencia cruzada a drogas citotóxicas de estructura y función no relacionada. Este fenómeno se denomina resistencia múltiples drogas.<sup>32</sup>

Las dos principales manifestaciones de la resistencia a drogas son:<sup>32</sup>

Resistencia intrínseca, la cual está relacionada con el fallo de la quimioterapia inicial.

Resistencia adquirida, en la que inicialmente el tumor responde a la quimioterapia pero más tarde se vuelve resistente al tratamiento inicial y además a la terapia con

otros fármacos diferentes.

Los mecanismos de resistencia observados en células con resistencia a múltiples drogas son:<sup>33</sup>

- Disminución en la acumulación intracelular de droga.
- Sobreexpresión de la glucoproteína-P
- Inactivación metabólica de drogas, mediada por glutatión
- Resistencia mediada por topoisomerasas
- Reparación y/o tolerancia al daño celular inducido por drogas

Los mecanismos de resistencia a la quimioterapia corresponden a factores del hospedador, del tumor o celulares. Una vez que la droga ha alcanzado el citoplasma, se expone a diferentes mecanismos de detoxificación. Algunos de ellos siempre están presentes, mientras que otros son inducidos por la presencia de la droga. Incluso cuando el citostático ha alcanzado su último objetivo y ha provocado daño en el ADN, algunas células son resistentes a causa de la gran capacidad de reparación de ese daño.<sup>33</sup>

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA
Factores del hospedador: <i>Alteraciones cinéticas</i> Disminución en absorción-activación de droga Aumento en excreción-degradación de droga Alteración en proteínas de transporte
Factores del tumor <i>Metástasis</i>
Factores celulares: <i>Alteraciones en la permeabilidad de la membrana plasmática</i> <i>Disminución en acumulación de droga</i> Disminución del influjo Aumento del eflujo (glucoproteína P) <i>Alteraciones en metabolismo celular</i> Disminución de la activación Aumento en la degradación <i>Aumento niveles de moléculas detoxificantes</i> Glutatión GST Catalasa Metalotioneinas <i>Aumento de enzimas neutralizadoras de radicales libres</i> Catalasa

Superoxidodismutasa <i>Reparación de DNA</i> <i>Tolerancia del DNA dañado</i> <i>Alteración en los objetivos celulares</i>
---

La glucoproteína P asociada a multirresistencia es el mejor aspecto farmacológico, bioquímico y genético caracterizado y representa una de las mayores barreras para el éxito de la quimioterapia en el cáncer. La resistencia a múltiples drogas está asociada con una reducción en la acumulación intracelular de drogas, al comparar las líneas celulares resistentes a múltiples drogas con sus respectivas líneas parentales sensibles. La causa puede ser una menor permeabilidad celular a la droga o que ésta sea expulsada al exterior. Además, se ha visto que la acumulación de droga está inversamente relacionada con el incremento de resistencia que se produce en una selección secuencial.<sup>33</sup>

Para explicar este fenómeno se propusieron dos mecanismos diferentes:<sup>33</sup>

Las drogas entran en la célula de forma normal, pero son eliminadas por la acción de una bomba extrusora, dependiente de energía, que opera con gran capacidad en células multirresistentes.

Una barrera de permeabilidad dependiente de energía controla la droga que entra en las células, la cual actúa con gran eficacia en células resistentes.

Actualmente se piensa que la disminución intracelular de drogas es el resultado del aumento de actividad de una bomba extrusora dependiente de energía, ya que utilizando inhibidores de la fosforilación oxidativa en medio deficiente en glucosa, se produce un incremento en los niveles de drogas intracelulares, similar a los observados en células sensibles. Por otro lado parece ser que el influjo de drogas, atribuido a mecanismos de difusión pasiva y transporte mediado, no se ve alterado en células resistentes a múltiples drogas.<sup>33</sup>

## SOBREEXPRESIÓN DE LA GLUCOPROTEÍNA-P

El estudio de las alteraciones en la respuesta a diversos compuestos y la comparación de las membranas celulares de células sensibles y multirresistentes, han puesto de manifiesto cambios en la estructura y función de la membrana plasmática.<sup>34</sup>

El hallazgo mas importante ha sido la sobreexpresión de una glucoproteína de alto peso molecular (170kDa), denominada glucoproteína P que se codifica en el gen MDR1 localizado en el brazo largo del cromosoma 7. La familia *mdr* pertenece a la superfamilia de proteínas ABC (adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette) especializadas en el transporte celular dependiente de energía, que participan en un amplio rango de eventos como la expulsión de sustancias nocivas, secreción de toxinas y movilización de iones y péptidos.<sup>34</sup>

La sobreexpresión de esta proteína, es la responsable de la disminución en el acúmulo intracelular de drogas antineoplásicas observado en células multirresistentes. El grado de resistencia, usualmente se encuentra correlacionado con los niveles de expresión de la glucoproteína P cuando una línea celular se hace progresivamente más resistente invitro.<sup>34</sup>

Se ha encontrado expresión de glucoproteína P a altos niveles en tejidos normales de hígado, páncreas, riñón (tubulos renales), colon, yeyuno y corteza adrenal, es una proteína tejido-específica y se detecta en epitelios de órganos maduros con capacidad excretora-secretora, endotelios y tejido trofoblástico. Esto sugiere que podría tener un papel fisiológico en procesos de secreción confirmando papel detoxicante y protector celular, facilitando la eliminación de metabolitos y de diferentes sustancias a la bilis, orina o luz intestinal.<sup>34</sup>

En tejidos tumorales se ha visto que la correlación entre el incremento de expresión de glucoproteína P y la resistencia a múltiples drogas debe ser la causa del fenotipo de resistencia multiples drogas.<sup>34</sup>

## ESTRUCTURA DE GLUCOPROTEINA P

La glucoproteína P ha sido caracterizada bioquímicamente como una glicoproteína de membrana plasmática que se extiende en la bicapa lipídica, la cual actúa como una bomba de membrana que activamente exporta drogas al exterior celular. La secuencia de aminoácidos en el humano contiene 1280 con 2 mitades homólogas cada una con un segmento N-terminal hidrofílico y un segmento C-terminal hidrofóbico, y 12 dominios transmembrana a las que se pueden unir sustancias naturales del tipo de las vincas, podofilotoxinas, actinomicina D y antraciclinas. La glucoproteína P tiene una masa molecular de 141kDa. Presenta 2 zonas de unión al ATP ubicadas en la parte citoplasmática, un sitio de glicosilación entre el primero y el segundo dominio transmembrana y varios sitios de fosforilación, por lo que se piensa que el mecanismo de acción es dependiente de energía.<sup>33, 35</sup>

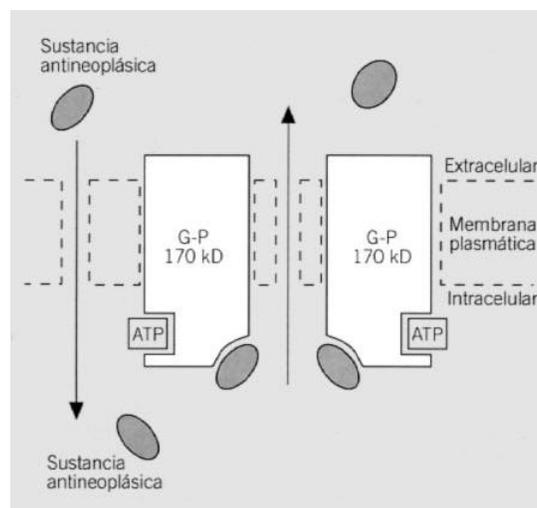
## MODELO DE FUNCIONAMIENTO DE LA GLUCOPROTEINA P

La glucoproteína-P forma un canal en la membrana plasmática y transporta drogas fuera de la célula usando la energía derivada de la hidrólisis del ATP. Cada mitad de la molécula no actúa independientemente en el transporte de drogas, ya que la inactivación de uno o dos puntos de unión e hidrólisis del ATP conlleva a la pérdida de la actividad de esta proteína. Las drogas se unen a la glucoproteína P directamente y después son eliminadas de la célula, en donde se debe tener en cuenta la unión de la droga a la glucoproteína P que debe ser reversible ya que las moléculas de droga tienen que ser eliminadas de la superficie celular; y la transfección de ADNc de la glucoproteína P a células sensibles que da como resultado resistencia cruzada a drogas no relacionadas estructuralmente, por lo que la molécula de glucoproteína P debe tener sitios de unión para un diverso grupo de drogas, probablemente en su dominio hidrofóbico.<sup>36</sup>

Se han observado en líneas celulares a drogas multirresistentes vesículas de

membrana que sobreexpresan una proteína de 150-180 kDa, al cual presenta puntos específicos de unión para un fármaco. Esta unión es inhibida por drogas que presentan resistencia cruzada.<sup>36</sup>

La reversión de la resistencia múltiples drogas puede ocurrir por la inhibición de la unión de las drogas con la glucoproteína P. Así mismo se propone también que una proteína de unión a la droga es transportada fuera de las células por la glucoproteína P que actúa como una bomba, las drogas se unen irreversiblemente a esta proteína y el complejo droga-proteína es eliminado de la célula. Esta proteína de unión puede ser un componente celular expresado normalmente, pero debe ser producido en cantidades suficientes ya que se exportó continuamente.<sup>36</sup>



### GLUCOPROTEINA-P PLACENTARIA

Aunque se ha visto que la placenta es una barrera protectora, la transmisión al feto, de drogas administradas a la madre esta bien demostrada.<sup>37</sup>

Las proteínas transportadoras tienen un rol importante en regular los cambios a través de la interfase materno-fetal. Entre estos transportadores, la glucoproteína-P codificada se caracteriza por ser uno de los transportadores ATP-dependientes

de fármacos en la placenta. La glucoproteína-P se expresa en la cara materna de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto, participando en el flujo de drogas hidrofóbicas y catiónicas a la sangre materna, reduciendo la exposición química del feto.<sup>37</sup>

La actividad global de la proteína permitirá diferencias considerables in vivo en la exposición del fármaco, lo cual puede afectar el desarrollo del feto. Actualmente esta bien establecido que los niveles significantes de glicoproteína P demostrados por inmunohistoquímica, están expresados en la placenta durante el embarazo. El estudio de la glucoproteína P en la placenta durante el embarazo contribuye a entender el potencial farmacológico y toxicológico de los agentes terapéuticos usados durante el embarazo.<sup>37</sup>

Estudios con membranas microvellosas de trofoblasto humano, confirman la expresión de glicoproteína-P activa. La expresión de glucoproteína-P durante el embarazo en humanos estudiada en muestras de vellosidades coriónicas comparadas con tejido de vellosidades de placentas de término, mostraron una disminución considerable de su nivel de las semanas 13-14 de gestación a la semana 38-41 de gestación, sugiriendo que la habilidad de la placenta para proteger al feto de los xenobióticos es mayor en las etapas tempranas del embarazo que al término del mismo.<sup>37</sup>

## QUIMIOTERAPIA Y EMBARAZO

La quimioterapia está indicada en el manejo del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos son administrados usualmente en combinación, debido a que de esta forma se obtiene un mejor resultado en el tratamiento. La quimioterapia combinada es óptima debido a que múltiples fármacos parcialmente efectivos usados al mismo tiempo interrumpen en un rango más amplio las vías proliferativas que pueden ser pivote para el crecimiento de células individuales o células clonales. Por lo tanto la quimioterapia combinada provee el índice máximo posible

de muerte celular con el rango de toxicidad tolerado por el paciente. Sin embargo el uso de mas de un fármaco parece tener un impacto negativo en el embarazo y en el desarrollo del feto, por lo que a menudo es necesario hacer ajustes.<sup>38</sup>

A los fármacos administrados durante el embarazo se les han asignado un riesgo (A, B, C ,D o X) de acuerdo a las definiciones establecidas por la FDA (Food and Drug Administration). Los agentes quimioterapéuticos generalmente caen en la categoría C o D. Las drogas dentro de la categoría C son aquellas en las que estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y estudios controlados en mujeres no están disponibles. Las drogas del grupo C deben administrarse en el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial del feto, que podría ser el caso en las neoplasias. Las drogas del grupo D son aquellas en las que es positiva la evidencia de riesgo fetal en humanos, pero el beneficio justifica el riesgo potencial del feto. Los fármacos del grupo X son aquellos en los que los estudios en animales y humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencias de riesgo fetal basado en experiencia humana o ambos, y el riesgo del uso de la droga en mujeres embarazadas claramente sobrepasa cualquier beneficio posible. Los fármacos del grupo X están contraindicados en el embarazo y los agentes quimioterapéuticos no están clasificados como X debido a que su uso puede preservar la vida de la madre.<sup>38</sup>

Los agentes antineoplásicos actúan sobre las células que se encuentran en rápida división, por lo que su efecto tóxico sobre el embrión y el feto es esperable y ha sido comprobado en modelos experimentales animales. La administración de fármacos quimioterapéuticos a la madre en las dos primeras semanas de embarazo probablemente resulte en muerte fetal. Desde la segunda semana de embarazo se inicia la organogénesis, la que se completa al final del primer trimestre, y la teratogénesis ocurre cuando los fármacos son administrados en este periodo. Existen órganos de crecimiento autolimitado y otros como el sistema nervioso, el ojo o el tejido hematopoyético que continúan desarrollándose intraútero a lo largo de la gestación, por lo cual la quimioterapia es potencialmente

tóxica en estos órganos durante todo el embarazo.<sup>38</sup>

La literatura indica que la leucemia aguda y/o su tratamiento tienen un efecto adverso sobre la evolución del embarazo: más del 50% de partos prematuros espontáneos o inducidos, 7%-17% de óbitos, aproximadamente 8% de retardo en el crecimiento intrauterino y muertes neonatales asociadas a neutropenia y cardiomiopatía. Demorar el inicio del tratamiento en cualquier momento del embarazo excepto en la última parte del tercer trimestre está asociado a una mortalidad fetal aproximada del 29%. La mayoría de los autores aconsejan interrumpir el embarazo en las pacientes con leucemias agudas diagnosticadas en el primer trimestre pues el riesgo de daño fetal inducido por la quimioterapia durante este periodo es de un 10-20% de los casos. Cuando la organogénesis está completada las pacientes deben recibir las combinaciones de quimioterapia adecuadas para cada tipo de leucemia aguda. La quimioterapia después del 2° trimestre no está asociada a un aumento en el riesgo de malformaciones fetales, pero se ha informado mayor riesgo de parto prematuro o muerte fetal intra utero.<sup>39</sup>

Cuando la quimioterapia es administrada cerca del parto, hay que tener presente el riesgo de neutropenia y/o trombocitopenia y complicaciones funcionales cardíacas en el recién nacido. Es importante el tratamiento de soporte con transfusión de productos sanguíneos, tratando de mantener niveles plaquetarios de >30,000/lit o >50,000/lit en caso de sangrado y en el momento del parto o la cesárea. Es conveniente mantener niveles de hemoglobina >9.8mg/dl para evitar el riesgo de complicaciones perinatales.<sup>39</sup>

En cuanto a la leucemia mieloide crónica el embarazo no representa un efecto adverso sobre la enfermedad, pero ésta lo tiene sobre el embarazo al comprometer potencialmente la circulación placentaria, por lo que es aconsejable iniciar el tratamiento tan pronto se realice el diagnóstico o continuarlo si el embarazo ocurre durante el tratamiento. La leucoféresis seriada puede permitir el control de la masa granulocítica circulante evitando su efecto deletéreo, pero no

modifica la evolución de la enfermedad.<sup>40</sup>

Los análogos sintéticos de vitamina A, como el ácido transretinoico, indicado en leucemia promielocítica aguda M3 presentan un riesgo de malformaciones congénitas del 25.6%, anomalías de pabellones auriculares, micrognatia, paladar hendido, defectos cardiacos y del arco aórtico, anormalidades de retina o nervio óptico, malformaciones del timo y sistema nervioso central.<sup>40</sup>

Los agentes alquilantes tienen un riesgo de malformaciones de 6-13%.<sup>40</sup>

Ciclofosfamida indicada en leucemia linfocítica crónica. Ocasiona mielosupresión materna. Fármaco categoría D. La exposición en el primer trimestre puede ocasionar malformaciones oculofaciales, anormalidades en uñas, defectos en la arteria coronaria, hernia umbilical, hemangioma, ano imperforado, fístula rectovaginal, paladar hendido, microcefalia, retardo en el crecimiento intrauterino y retardo en el desarrollo. Polidactilia, sindactilia y arteria coronaria única.

Exposición en el segundo y tercer trimestre: microcefalia, retardo en el crecimiento intrauterino, pancitopenia neonatal.

Clorambucil indicado en leucemia linfocítica crónica, ocasiona mielosupresión materna. Fármaco categoría D. Efectos fetales, agensia renal unilateral y agensia de uréter en fetos masculinos, en la exposición después del primer trimestre y defectos cardiacos.

Busulfan, leucemia mieloide crónica, ocasiona mielosupresión, fibrosis pulmonar materna. Fármaco categoría D. Efectos fetales si la exposición es en el primer trimestre: anormalidades hepáticas y esplénicas, estenosis pilórica, paladar hendido, microftalmia, hipoplasia ovárica, hipoplasia tiroidea, retardo en el crecimiento intrauterino, hidronefrosis y ausencia de riñón y uretero.<sup>40</sup>

## **ANTIMETABOLITOS**

El Metotrexate indicado en leucemia linfocítica aguda, terapia intratecal en leucemia con afectación meníngea. Ocasiona toxicidad materna que se expresa como mielosupresión, falla renal aguda debido a la precipitación intratubular del metotrexate o sus metabolitos. Fármaco Categoría D. <sup>38</sup>

Se ha reportado un índice de malformaciones fetales del 17-25%. El metotrexate esta claramente asociado a teratogenicidad. Con la administración durante el primer trimestre se han reportado anormalidades cefálicas y craneales severas con ausencia de suturas, ausencia de hueso frontal, hipertelorismo y puente nasal deprimido, paladar hendido, hipoplasia mandibular, anormalidades de los pabellones auriculares, defectos cardiacos como dextrocardia y otras condiciones como ausencia de falanges. <sup>40</sup>

## **ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS**

La Citarabina indicada en leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica. Ocasiona mielosupresión materna. Fármaco categoría D. La exposición en el primer trimestre se asocia a microtia y atresia del canal auditivo, anormalidades en falanges, y otras anomalías en extremidades. Se ha reportado también en la literatura retardo en el crecimiento intrauterino en fetos expuestos al fármaco en los dos últimos trimestres y muerte fetal in útero. <sup>39</sup>

## **INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA I**

Topotecan indicado en leucemia mieloide aguda. Fármaco categoría D. No existen reportes en humanos, sin embargo, en animales es teratogénico en las dosis que se recomiendan para los regímenes de tratamiento en humanos. <sup>38,39</sup>

## **INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA II**

Doxorrubicina indicada en leucemia linfoblástica aguda. Puede ocasionar mielosupresión materna y cardiotoxicidad aguda y crónica. Fármaco categoría D. Se han descrito casos de ano imperforado, fístula rectovaginal y microcefalia en la exposición en el primer trimestre. <sup>41</sup>

La Daunorrubicina indicada leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda. Fármaco categoría D. Aun no se ha reportado el efecto de este fármaco en el embarazo, sin embargo pueden presentarse los mismos efectos que se presentan al administrar doxorubicina. <sup>39</sup>

## **ALCALOIDES DE LA VINCA**

Vincristina se indica en leucemia linfoblástica aguda y en leucemias crónicas. Puede ocasionar neurotoxicidad, que se manifiesta como neuropatía periférica, disfunción del sistema nervioso autónomo, parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas y coma en la madre. Fármaco categoría D. Dentro de los efectos fetales destacan defecto del septo auricular, hipoplasia renal y pancitopenia. <sup>41</sup>

## **FENILAMINOPIRIMIDINA**

Imatinib indicado en leucemia mieloide crónica. Los efectos fetales se presentan en un 9.6% destacando craneostosis, paladar hendido, hemivértebra, polidactilia, riñón único, hipospadias, hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, meningocele e hipoplasia cerebelosa. <sup>38,40</sup>

El esquema típicos de manejo son: antraciclinas más citarabina para leucemia mieloide aguda; vincristina, daunorrubicina, prednisona y L-asparginasa para leucemia linfoblástica aguda. En un estudio reciente se demostró que la

ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona se ha usado con éxito en el embarazo sin alto riesgo de complicaciones para la madre o el feto. <sup>40</sup>

En una revisión de 64 casos de leucemia aguda diagnosticada durante el embarazo, 44 casos fueron de origen mieloide y 20 casos fueron leucemia linfoblástica. Cincuenta y ocho pacientes recibieron quimioterapia y 16 de estos fueron tratados durante el primer trimestre. Se reportaron cinco óbitos, dos abortos electivos y un aborto espontáneo y una malformación ocular congénita en un recién nacido cuya madre no fue tratada durante el tercer trimestre.

Las alteraciones más frecuentes en recién nacidos cuyas madres reciben quimioterapia en el 2° y 3er trimestre del embarazo, son bajo peso al nacer y citopenias sanguíneas. <sup>40</sup>

## **CAPITULO 2**

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de pacientes embarazadas con leucemia del 1° de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2008

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de pacientes obstétricas con diagnóstico de leucemia.
- Conocer el manejo institucional de pacientes con diagnóstico de leucemia en el embarazo.
- Detectar las complicaciones que origina la quimioterapia en la mujer embarazada y el feto.
- Conocer los resultados perinatales en las pacientes con leucemia que se trataron con agentes quimioterapéuticos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

No es necesaria ya que trata de una serie de casos.

## **HIPOTESIS**

No es necesaria ya que trata de una serie de casos

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

### TIPO DE INVESTIGACION.

Observacional

### TIPO DE DISEÑO.

Serie de Casos

### CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Descriptivo

Retrospectivo

## **METODOLOGIA**

### **LUGAR Y DURACION**

El proyecto de investigación se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) del periodo comprendido del 1° enero de 1993 al 31 de diciembre del 2008.

### **UNIVERSO, POBLACION, MUESTRA**

UNIVERSO: Pacientes obstétricas del Instituto Nacional de Perinatología

POBLACION: Pacientes obstétricas con diagnóstico de leucemia antes o durante el embarazo que recibieron quimioterapia en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro espinosa de los Reyes", desde el año 1993 al 2008.

MUESTRA: Pacientes obstétricas con diagnóstico de leucemia antes o después del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Resyes", desde el año 1993 al 2008, y que cumplan con criterios de selección.

## **CRITERIOS DE SELECCION**

- Pacientes ingresadas para su atención perinatal en el Instituto con diagnóstico de leucemia y que estén tratadas con quimioterapia.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia previo su ingreso al Instituto Nacional de Perinatología o que el diagnóstico se haya realizado durante su control prenatal.
- Pacientes que recibieron quimioterapia durante el embarazo sin importar el tipo de agente.
- Paciente con expediente en archivo clínico activo o en archivo muerto que se estén disponibles.
- Pacientes de cualquier edad cronológica y gestacional.
- Pacientes atendidas durante el periodo de 1º enero del 1997 al 31 de diciembre del 2008.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que llevan control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología sin diagnóstico de leucemia.
- Pacientes atendidas en el instituto con diagnóstico de leucemia y que no hayan recibido tratamiento quimioterapéutico.
- Pacientes con error en el diagnóstico o en su codificación.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES	TIPO	ESCALA	MEDICION
<b>Edad</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Estado civil</b>	Cualitativa	Categórica	Soltera, Casada, Unión Libre y Divorciada
<b>Escolaridad</b>	Cualitativa	Categórica	Primaria, Secundaria, Técnico, Preparatoria, Licenciatura.
<b>Ocupación</b>	Cualitativa	Categórica	Hogar, Comerciante, Estudiante, Empleada, Profesión
<b>Tabaquismo</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Ingesta alcohol</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Toxicomanías</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Lugar de origen</b>	Cualitativa	Categórica	DF, Chiapas, Edo Mexico, Guerrero, etc.
<b>Paridad</b>	Cuantitativa	Discreta	1,2,3,4,5 y 6
<b>Edad de gestación al ingreso</b>	Cuantitativa	Discreta	Menos 20 sdg 21 a 25 sdg 26 a 30 sdg 31 a 35 sdg 36 a 40 sdg
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Tratamiento de APP</b>	Cualitativa	Categórica	Atosiban Orciprenalina Sulfato de Mg
<b>US 1er nivel</b>	Cualitativa	Categórica	Normal, Aborto COmpleto, talamos separados, oligohidramnios y RCIU
<b>US 2do Nivel</b>	Cualitativa	Categórica	Aplanamiento en la curva de crecimiento, oligohidramnios y aumento de diámetros craneales.
<b>Infecciones durante el embarazo</b>	Cualitativa	Categórica	Neumonía, absceso amigdalino, candidosis oral, cervicovaginitis, etc
<b>Diagnostico de leucemia durante el embarazo</b>	Cualitativa	Categórica	Durante o antes del embarazo
<b>Semanas de gestacion al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Discreta	Menos 20 sdg 21 a 25 sdg 26 a 30 sdg 31 a 35 sdg 36 a 40 sdg
<b>Variedad de leucemia</b>	Cualitativa	Categórica	LLA L1, LLA L2, LLA L3 LMA, LGC, LA bifenotifica

<b>Esquema de quimioterapia</b>	Cualitativa	Categórica	VAP L -aspar, Citarabina-doxorubicina-araC, hidroxiurea, imatinib.
<b>Quimioterapia durante el embarazo</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/ausente
<b>Edad gestacional con QmTx</b>	Cuantitativa	Ordinal	Menos 20 sdg 21 a 25 sdg 26 a 30 sdg 31 a 35 sdg 36 a 40 sdg
<b>Edad gestacional en la resolución</b>	Cuantitativa	Ordinal	Menos 20 sdg 21 a 25 sdg 26 a 30 sdg 31 a 35 sdg 36 a 40 sdg
<b>Vía de resolución</b>	Cualitativa	Categórica	Cesárea, parto, LUI, Muerte materna
<b>Talla</b>	Cualitativa	Ordinal	40, 41, 42, 43,44, etc
<b>Peso al nacer</b>	Cualitativa	Ordinal	500-1500 1501-2500 2501-3500 >3500
<b>Género</b>	Cualitativa	Categórica	Masculino/Femenino
<b>Capurro/Ballard</b>	Cualitativa	Ordinal	<27.6 28-31.6 32-33.6 34-36.6
<b>Resultados perinatales</b>	Cualitativa	Categórica	Eutrofico, Pretermino hipotrofico, pretermino hipotrofico con o sin RCIU
<b>Alteraciones estructurales</b>	Cualitativa	Categórica	Presente/Ausente
<b>Diagnóstico del recién nacido</b>	Cualitativa	Categórica	Apnea, SAP, Neutropenia, atrofia cortico subcortical, etc
<b>Seguimiento pediátrico</b>	Cualitativa	Categórica	Normal, retraso psicomotor y crisis convulsivas

## **RECOLECCION DE DATOS**

La recolección de los datos se realizó por el investigador, en el periodo de del 1º junio del 2008 al 2 de junio del 2009 usando una hoja de recolección de datos (**Anexo I**) y vaciados en una base de datos en Excel, donde se registran cada una de las variables señaladas, para posteriormente sacar frecuencia en SPSS 10.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se analizaron los resultados con medidas de tendencia central o de dispersión, según las características de la población dependiendo del tipo de variable.

## **ASPECTOS ETICOS**

- I. Investigación sin riesgo. **XX**
- II. Investigación con riesgo mínimo.
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

### **RECURSOS HUMANOS**

- Medico residente encargado de protocolo
- Asesor metodológico
- Asesor clínico

### **RECURSOS MATERIALES**

- Hoja de captura de datos (Excel 2007),
- Computadora (2),
- Impresora,
- Hojas blancas,
- Lápices
- USB

### **CAPACITACION DE PERSONAL.**

- No requiere.

### **FINANCIAMIENTO**

- INTERNO XX del medico residente

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Anexo II



## CAPITULO 3

### RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de estudio comprendido del 1° de Enero de 1993 al 31 de diciembre del 2008 se detectaron 26 casos de pacientes con leucemia diagnosticada antes o durante el embarazo y se realizó un análisis de las características sociodemográficas de cada paciente para describir nuestra población (Tabla 1), en donde encontramos que la media de edad es de 22.8 años (DE 6.6), sin embargo el grupo que comprende los 14 a los 20 años reportó el 50% de nuestra población. La escolaridad en nuestras pacientes en un 50% es de nivel secundaria y el 84.6% amas de casa. Trece de nuestras pacientes se encontraban en unión libre (50%).

<b>Tabla 1 .Características generales de las pacientes con diagnóstico de leucemia durante el embarazo (n=26)</b>						
	<b>14 a 20 años</b> n / (%)	<b>21 a 25 años</b> n / (%)	<b>26 a 30 años</b> n / (%)	<b>31 a 35 años</b> n / (%)	<b>&gt; 36 años</b> n / (%)	
<b>Edad materna</b>	13 (50)	5 (19.2)	4 (15.3)	2 (7.69)	2 (7.69)	
		<b>Primaria</b> n / (%)	<b>Secundaria</b> n / (%)	<b>Bachillerato</b> n / (%)	<b>Licenciatura</b> n / (%)	<b>C. técnica</b> n / (%)
<b>Escolaridad</b>		8 (30.7)	13 (50)	2 (7.69)	1 (3.84)	2 (7.69)
	<b>Hogar</b> n / (%)	<b>Empleada</b> n / (%)	<b>Comercio</b> n / (%)	<b>Profesión</b> n / (%)		
<b>Ocupación</b>	22 (84.6)	2 (7.69)	1 (3.84)	1 (3.84)		

El lugar de origen de las pacientes reportó 30.8% Distrito Federal, mientras que el 26.9% del Estado de México y 19.2% de Guerrero. (Tabla 2)

<b>Tabla. Lugar de Origen</b>		
<b>n=26</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Distrito Federal	8	30.8
Estado de México	7	26.9
Guerrero	5	19.2
Puebla	2	7.7
Chiapas	1	3.8
Hidalgo	1	3.8
San Luis Potosí	1	3.8
Veracruz	1	3.8
Total	26	100%

Dentro de los antecedentes personales patológicos de relevancia para el padecimiento en estudio (Tabla 3) encontramos que el 96% negaron la ingesta de alcohol y solo un apaciente (3.8%) refirió adicción a la cocaína. Se reportó además 3 pacientes con tabaquismo positivo (11.5%) previo al diagnóstico de leucemia y por ende al embarazo.

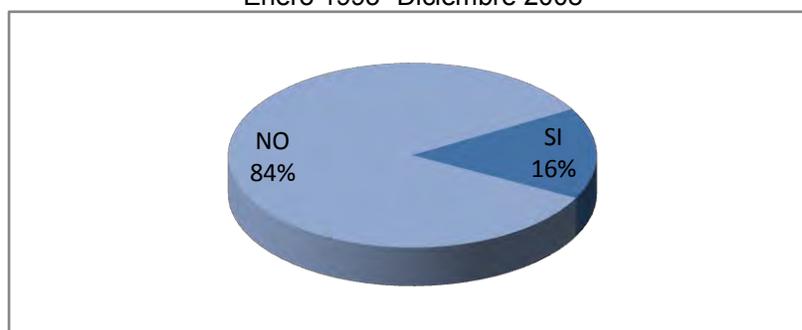
<b>Tabla 3. Antecedentes de toxicomanías en pacientes con leucemia durante el embarazo</b>			
	<b>ALCOHOLISMO</b>	<b>COCAINA</b>	<b>TABAQUISMO</b>
<b>SI</b>	4%	3.8%	11.5%
<b>NO</b>	96%	96.2	88.5%

En cuanto a los antecedentes obstétricos de las pacientes incluidas en el estudio el 46.1% fueron primigestas (Tabla 4). Las semanas de gestación a su ingreso al Instituto para control prenatal reportó una media de 20.6 semanas de gestación (DE 7.5) y el 57.6% de las pacientes ingresaron con un embarazo menor de 20 semanas de gestación (Tabla 5); durante el control prenatal únicamente 4 pacientes (15.4%) presentaron amenaza de parto pretérmino (Gráfica 1) de las cuales el 7.7% se trataron con orciprenalina.(Gráfica 2)

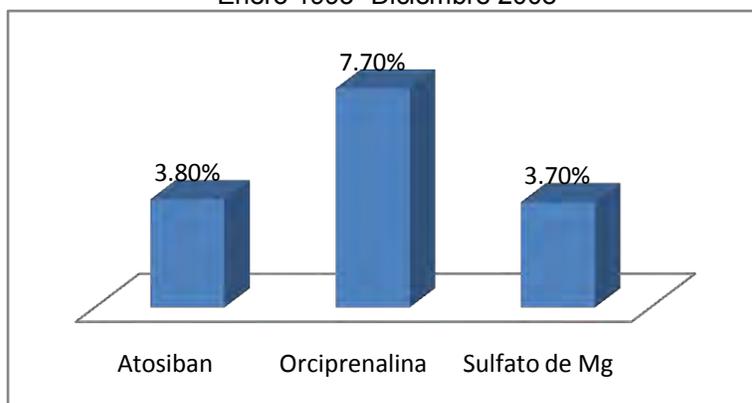
Tabla 4. Características Obstétricas (n=26)				
	0	1-2	3-4	>5
<b>Gestas</b>	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)
	12 (46.1)	5 (19.2)	8 (30.7)	1(3.8)

Tabla 5. Edad gestacional al ingreso al Instituto					
	<20 semanas de gestación	21-25 semanas de gestación	26-30 semanas de gestación	31-35 semanas de gestación	36-40 semanas de gestación
<b>Edad gestacional</b>	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)
	15(57.6)	6(23)	2(7.6)	2(7.6)	1(3.8)

**Grafica 1. Pacientes que cursaron con amenaza de parto pretérmino**  
 Instituto Nacional de Perinatología  
 Isidro Espinosa de los Reyes  
 Enero 1993- Diciembre 2008



**Grafica 2. Uteroinhibición en pacientes con Amenaza de parto pretérmino**  
 Instituto Nacional de Perinatología  
 Isidro Espinosa de los Reyes  
 Enero 1993- Diciembre 2008



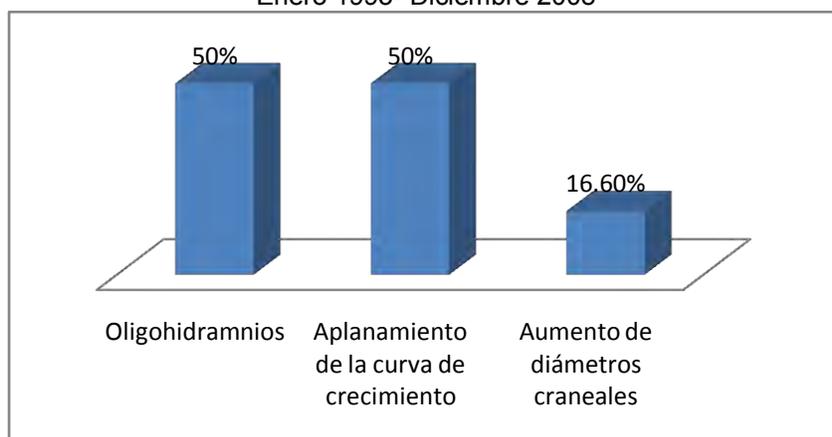
En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos se reportó que el 73% no mostraron ninguna alteración y el 22.9% presentaron dilatación de ventrículo derecho, tálamos separados, oligohidramnios y restricción en el crecimiento intrauterino, y solo una paciente (3.8%) presentó aborto incompleto. (Tabla 6)

Tabla 6. Hallazgos Ultrasonográficos		
n=26	No.	%
Normal	19	73
Aborto incompleto	1	3.8
Dilatación de ventrículo derecho, Tálamos separados	1	3.8
Oligohidramnios	3	11.5
RCIU	2	7.69
Total	26	100

Solo las pacientes que tuvieron anomalía en el ultrasonido de primer nivel (6) se les solicitó ultrasonido estructural los cuales confirmaron en 3 casos la presencia de oligohidramnios, aplanamiento de la curva de crecimiento (3) y uno reportó crecimiento de diámetros craneales. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Alteraciones en Ultrasonido de 2° nivel

Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes  
Enero 1993- Diciembre 2008



El 61.5% de las pacientes no presentaron ninguna infección que complicaran el embarazo, el 11.5% presentó neumonía y el resto absceso amigdalino, candidiasis oral, cervicovaginitis, gastroenteritis entre otros.(Tabla 7)

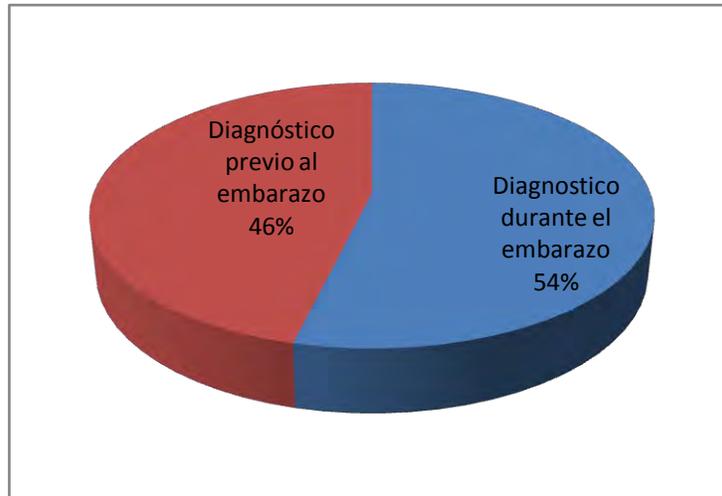
Tabla 7. Complicaciones infecciosas durante el embarazo		
n=26	No.	%
<b>Ninguna</b>	16	61.50
<b>Neumonía</b>	3	11.50
<b>Absceso amigdalino</b>	1	3.80
<b>Candidiosis oral</b>	1	3.80
<b>Cervicovaginitis</b>	1	3.80
<b>Gastroenteritis</b>	1	3.80
<b>Otitis media supurativa</b>	1	3.80
<b>Tuberculosis peritoneal</b>		3.80
<b>Sepsis</b>	1	3.80
<b>Total</b>	26	100%

El diagnóstico de leucemia durante el embarazo se realizó en el 54% de las pacientes(Gráfica 4). El diagnóstico se realizó en un 35.7% antes de las 20 semanas de gestación. (Tabla8). La variante de leucemia más frecuente en nuestra población de estudio fue la Leucemia Linfoblástica Aguda L1 (30.7%), seguida de la Leucemia Mieloide Aguda (23.07%) y la Leucemia Granulocítica Crónica (23.07%). (Gráfica 5)

#### Gráfica 4 . Diagnóstico de leucemia durante el embarazo

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Enero 1993- Diciembre 2008



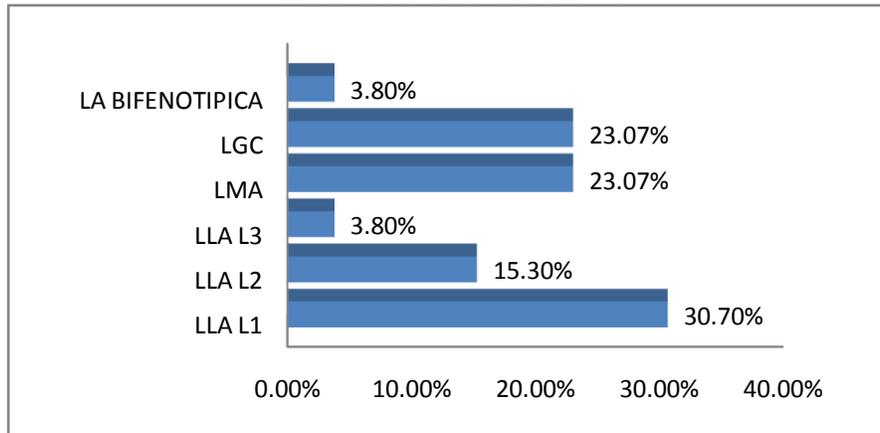
**Tabla 8. Edad gestacional al diagnóstico de leucemia en pacientes embarazadas**

	<20 semanas de gestación	21-25 semanas de gestación	26-30 semanas de gestación	31-35 semanas de gestación	Puerperio
<b>Edad gestacional</b>	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)
	5(35.7)	4(28.5)	2(14.2)	2(14.2)	1(7.1)

**Gráfica 5. Variedad de leucemia en pacientes embarazadas**

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Enero 1993- Diciembre 2008



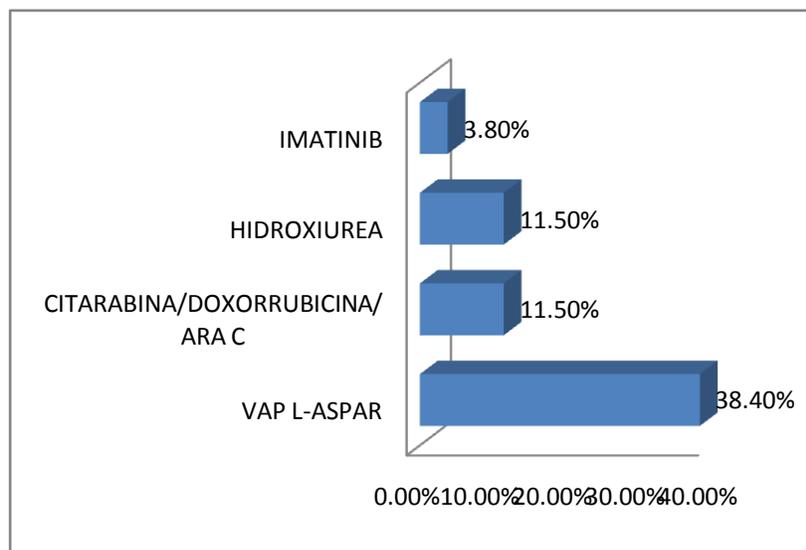
Diecisiete pacientes (65%) recibieron quimioterapia durante el embarazo, (Tabla 9) de las cuales el 35% (9) se inició en el segundo trimestre y únicamente el 19% (5) recibió quimioterapia en el primer trimestre(Tabla 10). Siendo el esquema

usado con mayor frecuencia el de vincristina-adriamicina-prednisona-L-asparaginasa (38.4%) seguido del esquema citarabina-doxorrubicina-ara C e hidroxiurea (11.5%) e imatinib (3.8%). (Gráfica 6)

Tabla 9. Quimioterapia durante el embarazo		
n= 26	No.	%
SI	17	65.3
No	9	34.6
Total	26	100

Tabla 10. Trimestre del embarazo en que se administra quimioterapia		
n=17	No.	%
Primer Trimestre	5	19
Segundo Trimestre	9	35
Tercer Trimestre	2	7
Puerperio	1	5.8
Total	17	100

Gráfica 6. Esquema de Quimioterapia administrado durante el embarazo  
 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
 Enero 1993- Diciembre 2008

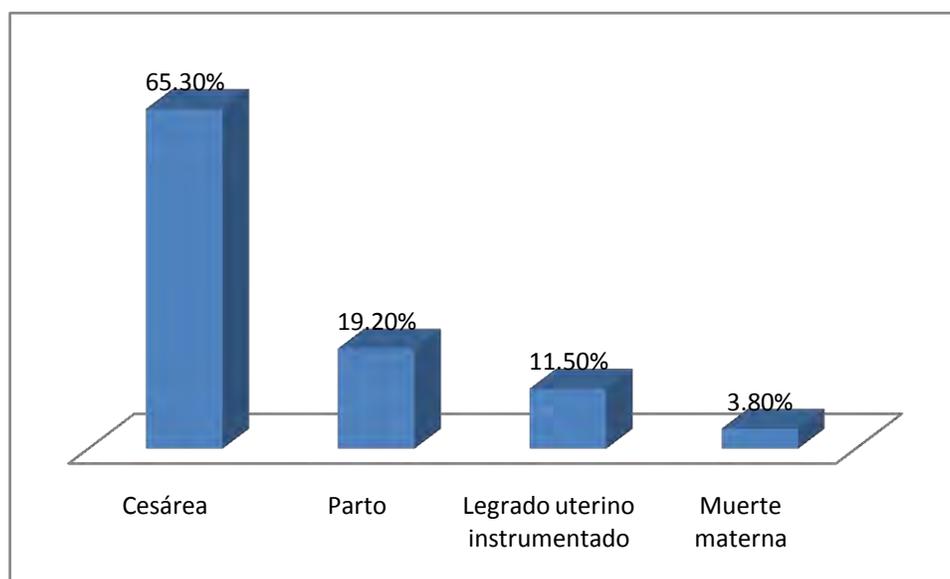


En cuanto a la resolución del embarazo el grupo más importante fue el que comprendía de las 36 a las 40 semanas de gestación (46.1%) (Tabla 11) y la interrupción por vía abdominal se presentó en un 65.3% de los casos(Gráfica 7), la media de sangrado durante el procedimiento fue de 575 mililitros (DE 331 mililitros). Cabe mencionar que una paciente de la serie falleció cursando con 17.2 semanas de gestación sin haberse realizado evacuación uterina.

	<20 semanas de gestación	21-25 semanas de gestación	26-30 semanas de gestación	31-35 semanas de gestación	36-40 semanas de gestación
Edad gestacional	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)	n/(%)
	3(11.5)	2(7.6)	4(15.3)	5(19.2)	12(46.1)

Gráfica 7. Resolución del embarazo

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
Enero 1993- Diciembre 2008



Con respecto al género de los recién nacidos el 46% son masculinos, femeninos el 42.3% y el resto fueron 2 legrados uterinos instrumentados y el producto de la concepción que fallece con la madre. (Tabla 12)

Tabla 12. Genero de recién nacidos vivos		
n=23	No.	%
<b>MASCULINOS</b>	12	52.10
<b>FEMENINOS</b>	11	47.80
<b>Total</b>	23	100

El promedio del peso al nacimiento de los recién nacidos vivos fue de 2280gr (DE 954gr). El promedio de talla fue de 44.6cm (DE 7.2cm). El APGAR al minuto fue de 6 (DE 2), el APGAR a los 5 minutos fue de 8 (DE 1). Las semanas de gestación promedio por capurro fue de 36 semanas de gestación (DE 3.5 semanas de gestación).

Dentro de los resultados perinatales el 40% de los recién nacidos vivos que recibieron quimioterapia fueron eutróficos, seguido de los pretérmino hipotróficos en un 34%(Gráfica 8). De las 15 pacientes que recibieron quimioterapia durante el embarazo se observaron alteraciones al nacer en 6 recién nacidos (40%) (Tabla 13). Dentro de las alteraciones la más significativa fue un paciente con defectos estructurales como enfermedad multiquística, atrofia cortico subcortical disgenesia y agenesia del cuerpo calloso y uno más con macrocráneo. (Tabla 14)

### Gráfica 8. Resultados Perinatales

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
Enero 1993- Diciembre 2008

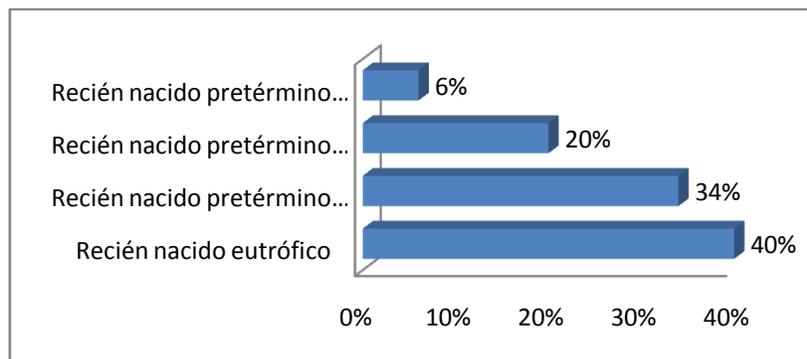


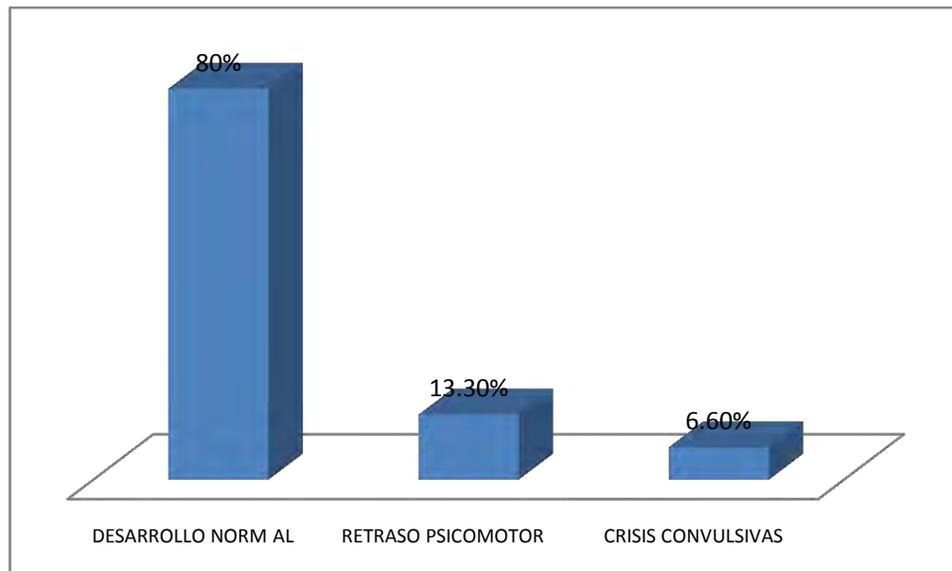
Tabla 13. Alteraciones estructurales		
n=15	No.	%
SI	2	13.3
NO	14	93.3
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Tabla 14. Diagnóstico del recién nacido		
n=6	No.	%
Apnea	1	16.66
Síndrome de adaptación pulmonar	1	16.66
Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido	1	16.66
Neutropenia	1	16.66
Enfermedad multiquística, atrofia cortico-subcortical, disgenesia y agenesia de cuerpo caloso	1	16.66
Macrocráneo	1	16.66
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Los 15 recién nacidos en los que se estudiaron los resultados perinatales recibieron seguimiento pediátrico, presentando únicamente 2 (13.3%) retraso psicomotor y 1 (6.6%) crisis convulsivas. (Gráfica 9)

Gráfica 9 . Seguimiento Pediátrico

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
Enero 1993- Diciembre 2008





## CAPITULO 4

### DISCUSIÓN

La leucemia durante el embarazo es una asociación de suma importancia tanto para la madre como para el producto, es por ello que del tratamiento adecuado y del momento de su administración dependerán las complicaciones y resultados adversos perinatales.

En el Instituto Nacional de Perinatología, es un hospital de tercer nivel, que cuenta con los insumos necesarios para el manejo de pacientes con leucemia y embarazo para el diagnóstico oportuno y certero de ésta patología así como para llevar un seguimiento adecuado; por otra parte cuenta con excelente infraestructura para el diagnóstico oportuno y vigilancia del feto, por lo que actualmente es un importante punto de referencia para el manejo de estos pacientes.

En el periodo comprendido de enero de 1993 a diciembre de 2008 se realizó una revisión encontrando 26 casos de pacientes en donde se asocia leucemia con el embarazo. La Sociedad Americana de Cáncer reporta que la leucemia se diagnostica en adultos 10 veces más frecuente que en niños, y la leucemia linfocítica aguda representa aproximadamente el 70% de los casos de leucemia en niños de 0-19 años de edad, en nuestro estudio encontramos una media de edad de presentación de 22.8 años, coincidiendo con la literatura ya que el 50% de nuestra población se encontró entre los 14 y 20 años de edad.<sup>1</sup>

El Registro Histopatológico de Neoplasias Hematológicas reporta que el estado en donde se presentan más casos de leucemia es el Distrito Federal, encontrándose a la par, con los resultados de nuestro estudio, con el 30.8% eran originarias del Distrito Federal.<sup>2</sup>

La escolaridad nuestra población en un 50% tenían nivel secundaria siendo de esperarse, ya que nuestra población resulto estar en la adolescencia y el 84.6% amas de casa, originado por abandono de los estudios al conocerse embarazada o al conocerse con leucemia, y por otro solo una paciente presentó adicción a la cocaína, mismo que fue suspendido durante el 1er trimestre del embarazo realizándosele seguimiento ultrasonido sin alteraciones estructurales, en ningún estudio previo se dan relevancia a éstos antecedentes.

Chelghoum, y cols, en 2005 estudiaron 37 pacientes con leucemias y embarazo, en donde la media de edad fue de 29.6 años en contraste con nuestro estudio en donde la media de edad fue de 22.8 años. El 51.3% de las pacientes cursaban su primer embarazo, siendo en nuestro estudio el 46.1%, resultados que son casi equiparables.<sup>41</sup>

No hay reportes en la literatura que analice la aparición de amenaza de parto prematuro, sin embargo su manejo aun es una controversia ya que la indicación de interrupción, está dada por el beneficio materno al seguir con el tratamiento una vez documentada la madurez pulmonar, en nuestro grupo de estudio el 15.4% de las pacientes presentaron amenaza de parto pretérmino aislado con buena respuesta a la uteroinhibición.

Los hallazgos ultrasonográficos se reportaron en el 22.9% en los casos de pacientes que recibieron quimioterapia y es de llamar la atención que a pesar de ser tratadas en algunos casos desde el primer trimestre la tasa de esta frecuencia resulto por debajo de lo esperado. En el estudio de Reynoso en 1987 se estudiaron 58 pacientes con leucemias agudas en donde del total de niños nacidos vivos (50) unicamente uno presentó una malformación congénita.<sup>42</sup>

Chelghoum en 2005 menciona que de las pacientes diagnosticadas durante el primer trimestre (9), tres presentaron infecciones y una de ellas pericarditis. Nosotros reportamos en únicamente el 11.5% de las pacientes infecciones tales

como neumonía, absceso amigdalino, candidiasis oral, cervicovaginitis, gastroenteritis entre otros, siendo importante puntualizar que el estado de inmunosupresión en el que se encuentran las pacientes ya sea por la patología misma o bien inducido por el tratamiento les proporciona un riesgo adicional a desarrollar infecciones oportunistas que pueden complicar el curso de la enfermedad y del embarazo.<sup>41</sup>

En el mismo estudio se incluyeron únicamente pacientes en las que el diagnóstico de leucemia se hizo durante el embarazo reportándose un 24.3% (9) diagnosticadas en el primer trimestre, 27.02% (10) en el segundo trimestre y 48.64% (18) en el tercer trimestre. Nosotros reportamos que el 54% se diagnosticaron durante el embarazo siendo el grupo de mayor prevalencia el de menos de 20 semanas de gestación al diagnóstico coincidiendo con lo reportado en el estudio de Chelghoum con un 44.4%. El 65% recibió quimioterapia durante el embarazo de las cuales el 19% recibió el esquema de quimioterapia durante el primer trimestre.<sup>41</sup>

La variante de leucemia diagnosticada durante el embarazo más frecuente según la literatura es la leucemia mieloide aguda dos veces más que la linfoblástica aguda.<sup>4</sup> Sin embargo en nuestro estudio encontramos que la variedad de leucemia más frecuente en nuestra población fue la Leucemia Linfoblástica Aguda (30.7%), seguida de la Leucemia Mieloide Aguda (23.07%). Podemos explicar esta inversión en la frecuencia debido a que el 50% de nuestra población estudiada se encontraba en el grupo de 14-20 años de edad, y como hemos referido anteriormente la leucemia linfoblástica aguda es más frecuente en niños y adolescentes.

Catanzarite y Ferguson en 1984 realizaron un reporte de casos de 1972 a 1982 analizando el tratamiento y los resultados del mismo en las madres con diagnóstico de leucemia durante el embarazo. Ellos concluyen que el manejo multidisciplinario y agresivo en conjunto hematología, obstetricia y neonatología

mejoran los índices de remisión de las madres y reducen los resultados adversos neonatales.<sup>43</sup>

Chelghoum en su estudio reporta que la vía de resolución más frecuente fue el aborto terapéutico y el parto vaginal en un mismo porcentaje (35.1), el 40.5% de los embarazos fueron de término al momento de la interrupción. Nosotros observamos que la vía de resolución más frecuente fue la cesárea en un 65.3% de los casos, reportándose únicamente un caso de aborto terapéutico y el 40% de los embarazos al momento de la resolución fueron de término.<sup>41</sup>

El índice de quimioterapia asociada a malformaciones fetales es de 12.7-17% y el de bajo peso al nacer es del 40%.<sup>5</sup>

Brell y Kalaycio en el año 2000 sugieren individualizar el esquema quimioterápico a cada paciente tomando en cuenta sobre todo el trimestre en el que se encuentre al momento del diagnóstico, estableciendo que en las leucemias agudas el inicio del tratamiento inmediatamente después del diagnóstico es vital para el pronóstico de la paciente y mejorar su expectativa de vida. En nuestros resultados el esquema más utilizado para el manejo de las pacientes fue el integrado por vincristina-adriamicina-prednisona-L-asparaginasa con un 38.4%, en un caso iniciando su administración a las 9.6 semanas de gestación con presencia de macrocráneo e hidrocefalia y otro más a las 25 semanas de gestación reportándose retardo en el crecimiento intrauterino y al nacimiento atrofia cortical subcortical y agenesia y disgenesia del cuerpo calloso; siendo los únicos dos casos en el que se reportaron alteraciones estructurales por ultrasonido y corroborados al nacimiento. Si bien hemos descrito que las alteraciones estructurales se relacionan más con la administración de fármacos quimioterapéuticos en el primer trimestre, el sistema nervioso central es susceptible desde la 3ª semana hasta finalizar el embarazo lo que nos puede explicar esta alteración habiéndose establecido el manejo durante el segundo trimestre de la gestación.

Si bien las alteraciones estructurales se presentaron únicamente en 2 de los 26 casos estudiados, se han descrito otros efectos como prematurez y oligohidramnios.

Se reportan también casos de leucemias crónicas manejadas con hidroxiurea durante la concepción y hasta el término de la gestación en donde se obtuvieron recién nacidos fenotípicamente normales en 5 de los 6 analizados, coincidiendo con nuestros resultados en pacientes manejados con hidroxiurea en nuestro estudio no observado ninguna alteración estructural ni por ultrasonido ni al momento del nacimiento.<sup>46</sup>

Cardonick e Iacobucci en 2004 analizaron los efectos de la quimioterapia en el desarrollo de los fetos in útero, revisaron 152 casos de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda durante el embarazo con manejo quimioterapéutico resultando seis anomalías congénitas en los recién nacidos, retardo en el crecimiento intrauterino en 12 pacientes y dos muertes neonatales.<sup>31</sup>

Por otra parte Aviles y Niz en 1988 realizaron un seguimiento de 17 pacientes mexicanas con leucemia y embarazo, de las cuales 11 recibieron quimioterapia durante el primer trimestre, no encontrando ningún déficit físico ni mental en los productos con exposición a quimioterapia in utero.<sup>44</sup>

Durante el seguimiento pediátrico de los recién nacidos únicamente se reportan 2 casos de retraso psicomotor y un caso de crisis convulsivas que corresponde al producto con agenesia y disgenesia del cuerpo calloso y atrofia cortico subcortical.

Caliguri y Mayer en 1989 reportan una serie de casos remarcando que las pérdidas fetales, malformaciones fetales, prematurez, restricción en el crecimiento intrauterino están bien asociadas a la exposición del feto a fármacos

antineoplásicos. Ellos establecen que los productos expuestos a quimioterapia en el segundo o tercer trimestre de la gestación presentan mínimos efectos. <sup>45</sup>

Nuestros resultados apoyan este estudio ya que de las 15 pacientes que recibieron quimioterapia durante el embarazo se observaron alteraciones al nacer en 6 recién nacidos observando retardo en el crecimiento intrauterino en 5 pacientes uno de ellos coexistiendo con agenesia y disgenesia de cuerpo calloso manifestándose en el periodo neonatal con crisis convulsivas y uno más con hidrocefalia.

## CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones de nuestro estudio podemos establecer que nos encontramos en un periodo de avances importantes en cuanto a terapéutica se refiere que nos permite ofrecer un manejo preciso para cada paciente con la finalidad de obtener un resultado óptimo logrando remisión de la enfermedad sin afectar al producto.

Categoricamente una paciente embarazada con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica el tratamiento paliativo no es posible, por lo que, se consideran los diferentes esquemas que deben ser empleados a la brevedad posible. Dada la agresividad del padecimiento.

En todos los estudios reportados se puede concluir que la administración de quimioterapia representa un riesgo importante en el primer trimestre del embarazo dado el periodo de organogénesis en esta etapa y las alteraciones estructurales que se presentan en consecuencia y que han sido con mayor frecuencia reportadas, así mismo, se reporta que este riesgo disminuye con la administración en el segundo y tercer trimestre con menores alteraciones estructurales, sin embargo no se han establecido los riesgos en cuanto a alteraciones funcionales con la administración de quimioterapéuticos durante los últimos trimestres.

Tanto en la literatura como en el presente estudio se han descrito un número de casos que reciben quimioterapia en el primer trimestre sin embargo no todos reportan alteraciones estructurales lo que sugiere que existen factores protectores destacando la glucoproteína P placentaria. Lo que nos motiva a continuar con el estudio de este tipo de estructuras en donde se ha evidenciado que la glucoproteína P cumple funciones de protección fetal.

Se podrían continuar este tipo de estudios para así en un futuro poder determinar algoritmos de manejo en estas pacientes y continuar con estudios farmacológicos

sobre el efecto del medicamento en el producto de forma que podamos establecer información basada en una evidencia clínica que nos permita elegir el mejor tratamiento en beneficio de la madre y el producto.

## CAPITULO 5

### ANEXOS

#### ANEXO. I Hoja de recolección de datos

---

**Nombre:**

**Edad:**

**Expediente:**

**Nivel Socioeconomico:**

**Escolaridad:**

**Ocupación:**

**Estado civil:**

**Lugar de origen:**

Tabaquismo: SI \_\_\_\_\_

No. Cigarrillos \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

G:    P:    A:    C:    E:    M:    O:

Edad gestacional al ingreso al INPer:

Amenaza de parto pretermino: SI \_\_\_\_\_

Tratamiento \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

USG 1er nivel:

USG 2° nivel:

Aspirado de medula ósea:

Semanas de gestación al diagnóstico

Infecciones durante el embarazo:

Esquema de quimioterapia utilizado:

Semanas de gestación al inicio de la quimioterapia:

Edad gestacional al momento de la resolución:

Vía de resolución:

Sangrado:

**Datos del recién nacido**

Sexo	Talla	APGAR	AS
------	-------	-------	----

Capurro

Diagnóstico del recién nacido:

Seguimiento pediátrico:



## ANEXO II Cronograma de actividades 2008 – 2009

MES	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
<b>ACTIVIDAD</b>												
Diseño y desarrollo técnico	X	X										
Validación de instrumento			X									
Recolección de datos	X	X	X	X X	X X	X	X	X	X	X	X	X
Codificación					X	X						
Análisis de la información						X						
Redacción del informe final							X					
Elaboración de artículo								X	X	X	X	X

## **CAPITULO 6**

### **CURRICULUM VITAE DEL TESISISTA**

**NOMBRE** Nelly Regina Collazo Araico

**EDAD** 31 años

**NACIONALIDAD** Mexicana

**E – MAIL** nellyregina@ hotmail.com

#### **FORMACION PREVIA**

Preparatoria Colegio Cristobal Colón, Campus Lomas Verdes

Medico Cirujano. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.

#### **TRABAJO INSTITUCIONAL**

Médico de Postgrado: Actualmente se encuentra realizando la especialización de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, avalado por la UNAM.

Médico Rural: Clínica Universitaria de Salud Integral, Cuautitlán Izcalli, Universidad Nacional Autónoma de México.

Internado Rotativo: Hospital General de Zona No. 29 IMSS

## CAPITULO 7

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- <sup>1</sup> American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society 2009.
- <sup>2</sup> Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. DGE/SSA 2002.
- <sup>3</sup> Lischner M. Cancer in Pregnancy. *Ann Oncol* 2003; 14: 31-36.
- <sup>4</sup> Jacobs I.A, Chang C.K, Salti G.I, Coexistence of Pregnancy and Cancer, *Am Surg* 2004; 70:1025-1029.
- <sup>5</sup> Pavlidis N.A, Cancer in Pregnancy, *Ann Oncol* 2000; 11: 247-253.
- <sup>6</sup> Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M, Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2008; 19: 108-109.
- <sup>7</sup> Beutler Ernest, Lichtman Marshall A; Coller Barry S; Kipps Thomas S y Seligsohn Uri (2001) *Williams Hematology* (6a edición). United States of America: Mc Graw Hill.
- <sup>8</sup> Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, Sultan. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
- <sup>9</sup> Vardiman J, Harris N, Brunning R (2002). «The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-302.
- <sup>10</sup> DeVita Vincent T, Lawrence Theodore S, Rosenberg Steven A, DePinho Ronald A, Weinberg Robert A, (2005) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (7a edición) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- <sup>11</sup> Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-625.
- <sup>12</sup> Head DR. Revised classification of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 1826-1831
- <sup>13</sup> Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study. *Blood* 1998; 91: 3607-3615.
- <sup>14</sup> Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4642-4649.
- <sup>15</sup> Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M, et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 113: 443-445
- <sup>16</sup> American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta. American Cancer Society 2008.
- <sup>17</sup> Brearley RL, Johnson SA, Lister TA. Acute lymphoblastic leukaemia in adults: clinicopathological correlations with the French-American-British (FAB) co-operative group classification. *Eur J Cancer* 1979; 15: 909-914
- <sup>18</sup> Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78: 2814-2822
- <sup>19</sup> Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396-4407
- <sup>20</sup> Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 859-861.
- <sup>21</sup> Dighiero G, Hamblin TJ: Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008; 37: 1017-1029.
- <sup>22</sup> Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-5456.
- <sup>23</sup> Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 4679-4685
- <sup>24</sup> Montserrat E. CLL therapy: progress at last. *Blood* 2005; 105: 2-3.

- <sup>25</sup> Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451-64.
- <sup>26</sup> Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006; 106: 1306-1315.
- <sup>27</sup> Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. *Leukemia* 2004;18: 309-15.
- <sup>28</sup> Wagstaff A. Cáncer en el embarazo: el dilema más cruel. *Cancer World* 2005: 12-21
- <sup>29</sup> Dilek I, Topcu, N, Demir, C, et.al., Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin. Lab. Haem* 2006; 28: 170-176
- <sup>30</sup> Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-290.
- <sup>31</sup> Ostrea E. Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 539-579.
- <sup>32</sup> Vicente P, Bellmunt J, de Torres I. Glucoproteína P y resistencia a la quimioterapia antitumoral. *Med Clin* 1993; 101: 785-788.
- <sup>33</sup> Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et.al., Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to Genetic Polymorphism of the Multidrug resistance (MDR)-1 Gene. *JPET* 2001; 197: 1137-1143.
- <sup>34</sup> Fernández A.J, Crombet R. O, Villares A. I, et.al., Resistencia a drogas mediada por la Glucoproteína-P. *Rev Cubana Oncol* 1998; 14: 111-120.
- <sup>35</sup> Ruiz G.M, Souviron R. A, Martinez M. M, La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *An. Med Interna* 2002; 19: 477-385.
- <sup>36</sup> Gil S, Saura R, Forestier F, et.al., P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta* 2005; 26: 268-270.
- <sup>37</sup> Leslie K. Chemotherapy and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:164.
- <sup>38</sup> Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th Ed. Pag 102-110.
- <sup>39</sup> Tartas N. E, Foncuberta M. C, Sánchez A. J, Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el embarazo. *Medicina* 2007; 67: 729-736
- <sup>40</sup> Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et.al., Acute leukemia during Pregnancy. A report 37 patients and Review of the Literature. *Cancer* 2005; 104: 110-117.
- <sup>41</sup> Catazarite, V.A., Ferguson, J.E., Acute leukemia in pregnancy: A review of management and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39: 663-678