



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

LEUCEMIA Y EMBARAZO REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.



Presenta: Dr. Ramiro Cabrera Carranco.

Director de Tesis: Dr. tesis Francisco Jose Bernardez Zapata.



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Alvarez Navarro

Jefe de Enseñanza

Dr. Juan Manuel Medina Lomeli

Profesor Titular del curso

**DEDICATORIA:**

A mis padres los mejores Médicos, el Dr. Ramiro Cabrera Carranco y la Dra. Araceli Carranco Morales quienes atreves de su esfuerzo, cariño, amor, dedicación, así como incansables horas de trabajo forjaron en mi valores inquebrantables, pero sobre todo el buscar siempre ser el mejor lo cual logre en todos los aspectos hasta ahora en la vida.

A mi Hermana la Dra. Elizabeth Cabrera Carranco quien ha sido una buena compañera en esta tan difícil vida.

A los Doctores y Maestros quienes realmente tuvieron el esfuerzo y cariño de enseñarme.

**INDICE:**

<b>1. Marco Teorico.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Historia.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Clasificación.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Incidencia.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 Epidemiología en Mexico.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Patogenesis.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Manifestaciones Clinicas.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Diagnostico.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Diagnostico Diferencial.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Consideraciones especiales.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Consideraciones obstétricas .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Objetivo.....</b>	<b>19</b>
<b>9. Justificación .....</b>	<b>20</b>
<b>10. Material y Metodos.....</b>	<b>21</b>
<b>11. Presentación de caso.....</b>	<b>22</b>
<b>12. Tratamiento.....</b>	<b>24</b>
<b>12.1 Tratamiento de soporte.....</b>	<b>27</b>
<b>12.2 Tratamiento en Leucemia promielocitica aguda y embarazo.....</b>	<b>28</b>
<b>12.3 Efectos de la terapéutica antineoplásica sobre el feto.....</b>	<b>29</b>
<b>13. Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>14. Referencias.....</b>	<b>35</b>

Leucemia y Embarazo

Dr. Francisco Bernardez Zapata

Reporte de un caso y Revisión de la Literatura

## **1. Marco Teorico**

### **1.1 Historia:**

En 1847 Virchow definió el término de “leucemia”, y reconoció una participación esplénica y otra linfática, en 1913 se clasificaron como mieloides y linfoides dependiendo de la célula de origen, diferenciando entre agudas y crónicas por sus características biomoleculares. Las leucemias son neoplasias provenientes de células hematopoyéticas de médula ósea y posteriormente proliferan en otros tejidos. A partir del año 1962, se señaló que el tratamiento total comprende 4 etapas: inducción de la remisión, consolidación o intensificación, tratamiento intratecal como prevención meníngea y mantenimiento o tratamiento prolongado(1,2).

### **1.2 Introducción:**

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloides o la linfoides, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente. Durante el embarazo, la mayoría de las leucemias son agudas, dos tercios correspondiendo a la estirpe mieloides y un tercio a la linfoblástica o linfoides; es un tema controversial y debatido ya que el tratamiento quimioterapéutico durante el primer trimestre la radioterapia no se considera segura, mientras que en el segundo y tercer trimestre, se ha permitido de manera segura. La meta del tratamiento es lograr llegar al

final de embarazo con un neonato sano y con las menores complicaciones para la madre. (3)

### **1.3 CLASIFICACION**

Las leucemias se clasificaron basándose en la identificación de la línea celular de la cual se origina y de la etapa de diferenciación en: leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfóide aguda (LLA); Las leucemias agudas mieloide y linfóide, son más difíciles de identificar solo en base en las características morfológicas, pues las células son más indiferenciadas y en muchos casos es imposible distinguir morfológicamente linfoblasto, mieloblasto, monoblastos, megacarioblastos o eritroblastos (MIC, 1983; Reilly y col., 1996; Cortes y col., 1995). Por lo que la clasificación de las leucemias agudas fue estandarizada por un grupo de médicos Franceses, Americanos y Británicos (FAB) y se basa en el aspecto morfológico, la línea celular afectada, grado de maduración, tinciones citoquímicas e inmunofenotípicas, para diferenciar los blastos mieloides de los linfoides, esta valoración deberá realizarse antes de que el paciente sea sometido a cualquier terapéutica citotóxica, pues esta podrá distorsionar tanto a las células normales como malignas, por lo que sería difícil realizar cualquier identificación. De esta manera, fue posible subclasificar a las leucemias mieloides agudas (LMA) en 8 categorías con base en el grado de diferenciación: (M0-M3) mieloide; (M4-M5) monocítica; (M6) eritroide; y megacariocítico (M7). Mientras que en la leucemia linfocítica aguda se forman 3 subgrupos y se basa en la morfología de los blastos e incluyen (L1, L2 y L3) (MIC, 1983; Reilly y col., 1996; Cortes y col., 1995; Torsten H. y col., 2005; Kell J. y col., 2006).

**1.4 Incidencia:**

No se conoce su incidencia durante el embarazo, se estima que oscila entre 1:75,000 a 1:100,000 embarazos, la más frecuente es la leucemia mieloide aguda, prácticamente al doble que la linfática y dentro de las crónicas, la leucemia mieloide crónica se presenta en menos del 10% de los casos, siendo la linfocítica crónica muy rara en el embarazo. la frecuencia y localización son comparables con mujeres no embarazadas. El diagnóstico de Leucemias durante el embarazo suele hacerse en los últimos dos trimestres (30 y 40% respectivamente). (4)

**1.5 Epidemiología en Mexico:**

En México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos, con tasa de 2/100,000 habitantes. De éstos 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de 65 años de edad. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco (el Distrito Federal con 238 casos nuevos en el 2000).<sup>3</sup> En el mismo año 2000 se informaron 3,301 muertes por leucemia, con tasa de 3/100,000 habitantes y cociente hombre-mujer de 4/3. Con mayor mortalidad en personas de más de 65 años y en el Distrito Federal, Colima y Morelos. (5)

## **2. PATOGÉNESIS**

Esta enfermedad en 5% de los casos se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el Síndrome de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda; inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer Leucemia Linfoblástica Aguda. El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento.(6)

Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo la padezca en el primer año de vida, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria.(6)

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica, entre los cuales se destacan los siguientes divididos por causas:

- Ambientales: como la exposición a rayos X prenatales, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki.
- Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas.
- Algunos fármacos como la fenitoína.
- Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.
- Dieta rica en nitratos.
- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas.

Un ejemplo de este último punto son los linfomas no Hodgkin que se relacionan con aparición de infección viral. Las células tumorales de Burkitt africano contienen el genoma del virus Epstein-Barr (VEB), que expresa el receptor CD21 del mismo virus; sin embargo, no hay pruebas directas de células B o T en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El VEB se vincula con linfoma de Burkitt o LLA-L3, y también se han demostrado linfomas relacionados con VIH. (6)

•Otro

agente infeccioso es el virus linfotrópico humano tipo 1, agente causal de leucemia (linfoma de células T).

### **3.MANIFESTACIONES CLINICAS:**

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos.

Síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, disnea, palidez. se atribuyen a los cambios fisiológicos establecidos durante el embarazo. Se debe de recordar que estos cambios propios del embarazo pueden enmascarar ciertas anomalías en el laboratorio típicamente presentes en las Leucemias, tales como la anemia asociada al embarazo por hemodilución, Leucocitosis, o asociarse a trombocitopenia gestacional.

(7). Se debe de recordar que en México al ser un país en Desarrollo se asocia a comorbilidades del mismo como anemia por deficiencia de hierro en los casos de desnutrición, así como parásitos que pueden exacerbar esta complicación.

La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia.

Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia que debemos recordar no afecta tiempo alguno de coagulación solo el tiempo de sangrado y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria.

Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía.

(8)

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada 15% de mujeres embarazadas, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.
- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.

La leucemia linfoblástica aguda casi siempre produce signos o síntomas y se detecta en el examen rutinario.

La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas, se debe de recordar que los

cambios fisiológicos del embarazo pueden agravar o enmascarar los cambios patológicos inducidos por la leucemia.

En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación: la anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil. Dicha anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea y casi siempre la más grave es la de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección. El 92% de las células circulantes son células blásticas leucémicas. En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En esta enfermedad hay infiltración pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva. (9)

A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000/L. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo, sobre todo en la leucemia promielocítica. Rara vez hay trombocitosis por arriba de 400,000 plaq/L. En 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados.

Se informan otras complicaciones clínicas entre las que se encuentra insuficiencia renal aguda secundaria a infiltración leucémica, sobre todo en leucemia linfoblástica aguda de células T. Esta alteración eleva las concentraciones séricas de creatinina, ácido úrico, urea y fosfatos. La insuficiencia hepática por infiltración leucémica ocurre en 10 a 20% de los casos, pero es leve y tiene manifestación clínica, lo que modifica el pronóstico. (9)

#### **4. DIAGNOSTICO:**

El embarazo con frecuencia resulta en un retraso en el diagnóstico de la leucemia en el embarazo. Debido a que los síntomas en estadios tempranos durante el embarazo no son específicos, el diagnóstico se realiza generalmente en el segundo y tercer trimestre, se ha detectado que hasta un 23% de las leucemias agudas sin importar su extensión se realiza durante el segundo y tercer trimestre y 40% en el tercer trimestre. Cuando se diagnostica durante el primer trimestre, la pareja puede contemplar la interrupción de la gestación, sin embargo cuando el diagnóstico se integra en el segundo y tercer trimestre, la radioterapia y sobre todo la quimioterapia puede ofrecer remisión de la enfermedad, teniendo en cuenta el estadio de la misma y la probabilidad de mejorar con el esquema de quimioterapia (10).

El abordaje diagnóstico es el mismo que en la población general lo que incluye, aspiración de médula ósea para valoración morfológica, inmunofenotipo, citogenética y estudios moleculares. Debido a que el hallazgo de algunas células blásticas, tanto en médula ósea como en sangre periférica, no indica necesariamente la existencia de leucemia aguda, para hacer un diagnóstico correcto se requiere de un examen simultáneo de sangre periférica y de médula ósea; y se aconseja que el porcentaje de los blastos se establezca sobre una cuenta diferencial de 500 células realizada en el aspirado de la médula ósea (Sans-Sabrafen J., 2006), basándose en la observación de una blastosis medular que iguale o supere 30% de la totalidad celular, o 20% según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Sans-Sabrafen J., 2006).(11)

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. 12

Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia.
- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica.
- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales.

La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos.

De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas,

mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal. (12)

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula.

Por su morfología, las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:

- 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).
- 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.
- 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mieloide desde M0 hasta M7.(13)

## **5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.**

El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades como púrpura trombocitopénica idiopática y anemia aplásica. También es importante considerar el de leucemia linfoblástica aguda ante la manifestación de eosinofilia, que puede aparecer en este padecimiento o preceder al diagnóstico algunos meses. La aparición de mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales, sobre todo en relación con trombocitopenia o anemia hemolítica, puede confundirse con leucemia.

La detección de linfocitos o prueba serológica de virus Epstein-Barr ayuda a establecer el diagnóstico. La infección por *Bordetella pertussis* manifiesta linfocitosis significativa, en algunos casos incluso con cuenta leucocitaria importante (50,000/mL), y las células afectadas son linfocitos atípicos. Los mismos síntomas de la LLA pueden aparecer en las colagenopatías. En niños la LLA también deberá diferenciarse de tumores propios de la edad que afectan a la médula ósea, como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma.(9)

## **6. CONSIDERACIONES ESPECIALES:**

La leucemia promielocítica aguda: durante el embarazo es una situación difícil. se considera una emergencia médica. El manejo durante el embarazo representa un problema importante para el obstetra, ya que se asocia generalmente con coagulopatía, que puede gravemente complicar el manejo del embarazo y el trabajo de parto. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para las manifestaciones clínicas y de laboratorio de esta coagulopatía. Antes de los nuevos tratamientos las pacientes tratadas con quimioterapia estándar no siempre resultaba en nacimiento con vitalidad (14). Sin embargo, el manejo actual durante el embarazo sigue siendo potencialmente complicado por el potencial efecto teratogénico de la quimioterapia. Se han publicado Guías recientes y han dividido el tratamiento durante el primer trimestre y del embarazo durante el segundo y tercer trimestre (15). Las opciones terapéuticas durante el primer trimestre son muy limitadas en términos de posibilidades de éxito para el feto. el ácido trans-retinoico es altamente teratogénico y se debe evitar en este período (16). Del mismo modo el trióxido arsenico, dado su alto potencial embriotoxico, no se puede recomendar en cualquier etapa del embarazo (17). Cuando se utiliza la quimioterapia sola, habrá un mayor riesgo de hemorragia debido a la liberación de procoagulantes y

activadores del plasminógeno. Por lo tanto, la decisión es crucial si se debe continuar con el embarazo y recibir quimioterapia con solo antraciclinas o se decida la interrupción del embarazo, en cuyo caso el tratamiento convencional que incluye ácido trans-retinoico puede iniciarse tan pronto como el paciente se encuentra hemodinámicamente estable (18).

Si se decide continuar con el embarazo, y el mismo está progresando con normalidad, el tratamiento con ácido trans-retinoico o quimioterapia alternativas podría administrarse durante el segundo y tercer trimestres. El tratamiento con ácido trans-retinoico y quimioterapia basada en antraciclinas se puede aplicar a pacientes con Leucemia aguda durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. El uso exitoso de ácido trans-retinoico para el tratamiento de Leucemia aguda durante el embarazo fue descrito por primera vez en 1994 (19). El ácido trans-retinoico se puede dar durante el segundo o tercer trimestre del embarazo con seguridad para la madre y el feto. Sin embargo, se debe tener una estrecha vigilancia de complicaciones cardíacas fetales durante todo el embarazo (20). Debido al aumento del riesgo de aborto, prematuridad, bajo peso al nacer, neutropenia neonatal, y la sepsis, el tratamiento por sí solo de ácido trans-retinoico se puede proponer la administración hasta después del nacimiento (21). La respuesta esperada con ácido trans-retinoico sola no es significativamente diferente de ácido trans-retinoico más quimioterapia en términos de tasa de respuesta, pero esto puede tener un impacto desfavorable sobre la incidencia de la recidiva (22). La administración simultánea de ácido trans-retinoico y quimioterapia ofrece las mejores posibilidades de curación y representa la mejor opción para los pacientes de alto riesgo con leucocitosis. En una revisión reciente, todos los casos de Leucemia aguda durante el embarazo tratados con solo o en combinación con quimioterapia ácido trans-retinoico resultaron en un resultado favorable (23). No se observó efecto teratogénico. El parto

vaginal se asocia con un menor riesgo de sangrado, y se prefiere (si no hay contraindicación) que el nacimiento por vía cesárea. La lactancia materna es contraindicada si es necesaria la quimioterapia.

Preleucemia: Otra situación especial es representado por el síndrome mielodisplásico (SMD) diagnosticada durante el embarazo. De hecho, existe una asociación entre mielodisplasia y embarazo se han reportado algunos casos de remisiones espontáneas después de la interrupción del embarazo (24). Sin embargo, en estos casos, la enfermedad se recurrió rápidamente y los pacientes murió subsecuentemente.

## **7. Consideraciones Obstétricas**

Se mantiene como objetivo principal un nacimiento cercano a término de la semana 35-37. El nacimiento siempre tiene que ser en una unidad de tercer nivel con Unidad de cuidados intensivos neonatales, El tratamiento siempre depende de la edad gestacional por lo que es muy importante corregir y tener la edad correcta de embarazo, así como diagnóstico con ultrasonidos estructurales para asegurar la no existencia de anomalías fetales, Los estudios ultrasonográficos deben de ser repetidos cada 2-3 semanas para evaluar el crecimiento fetal, desarrollo y bienestar. El resto de comorbilidades típicas del embarazo se deben de tratar de acuerdo a los protocolos de cada hospital, si el tratamiento es iniciado durante el embarazo se debe de corroborar el bienestar fetal, así como la actividad uterina debido al aumento en la incidencia de contracciones pretermino. La posibilidad de desarrollar anemia fetal se debe de considerar y checar después de la quimioterapia.(25)

Cuando el nacimiento es inevitable antes de la semana 34 se debe de considerar la maduración pulmonar. (26)

El modo de nacimiento es determinado por las indicaciones obstétricas. El nacimiento debe de ser planeado al menos 3 semanas después de la última dosis de quimioterapia para permitir la recuperación de la Medula ósea y minimizar el riesgo para la madre y feto.

No se debe de administrar quimioterapia después de la semana 35, debido a la inmadurez del hígado y sistema renal fetal los neonatos tienen una capacidad muy limitada de metabolizar y eliminar drogas por lo que el retraso en el nacimiento permite la excreción de las mismas por la vía placentaria. (27) Quimioterapia de consolidación puede ser administrada después del nacimiento y en el caso de nacimiento vía cesárea se puede administrar 1 semana después, Lactancia esta contraindicada. (28)

El tratamiento de la leucemia aguda no puede posponerse por el riesgo de muerte materno-fetal, en la leucemia mieloide aguda la remisión completa oscila alrededor del 72%, y para la linfoblástica aguda, alcanza hasta un 76%, el metotrexato es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dehidrofolato reductasa, este antimetabolito debe evitarse durante el primer trimestre de la gestación por su teratogenicidad, se utiliza la citarabina y el antracíclico que no se ha asociado con efectos teratógenos.

Las complicaciones esperadas durante el periodo de mielosupresión son: aborto, nacimiento pretérmino, o sepsis secundarios a daño placentario; el uso del ácido transretinoico que se utiliza en la leucemia promielocítica no represente riesgo fetal. El tratamiento total se debe individualizar y aunque existen reportes en la literatura nacional de niños expuestos a quimioterapia durante la gestación sin daño citogenético demostrado y con crecimiento normal, puede existir transmisión materno-fetal de leucemia aguda

## **8. Objetivos**

El objetivo de esta tesis es revisar y analizar la información disponible en la literatura medica mundial sobre las alternativas de manejo de las pacientes con Leucemia linfoblastica o mieloblastica aguda durante el embarazo así como las consideraciones especiales que se deben de tener y el manejo multidisciplinario que debe de existir para el binomio materno fetal.

Así mismo presentar un caso que fue atendido en la División de Ginecología y Obstetricia del Hospital español de Mexico.

Adicionalmente, se propone a través de la revisión de la literatura medica mundial, encontrar los criterios y alternativas de tratamiento disponibles hoy en día para dicha patología.

## **9. Justificación**

Este trabajo de tesis encuentra justificación en cuanto a que destaca la importancia de un problema de poca incidencia, que afecta al binomio materno fetal, de difícil diagnóstico por los síntomas inespecíficos que presenta en un principio, y su diagnóstico tardío durante el embarazo.

Del mismo modo, este trabajo se justifica dado que es un esfuerzo de revisión y análisis de la literatura médica mundial sobre el tema, con el fin de destacar las modalidades de diagnóstico que existen, las comorbilidades que pueden presentarse por el embarazo así como los cambios fisiológicos que suceden en el mismo y pueden ocultar los procesos patológicos de dicha enfermedad.

Este trabajo también busca revisar las alternativas de tratamiento que se han utilizado a lo largo de la historia de este padecimiento así como los mejor sustentados y con mayor tasa de éxito actual.

**10. Materiales y Metodos:**

Para alcanzar los objetivos antes citados, se reviso a detalle el expediente del caso que continuación se presenta, y se sustrajo de el, la información relevante tal como particularidades clínicas y diagnosticas.

Se realizo también una búsqueda de casos reportados en la literatura medica, así como sus alternativas de tratamiento.

La revision de la literatura medica sobre el tema, se realizo empleando los siguientes buscadores en internet:

1.- [www.content.NEJM.org](http://www.content.NEJM.org)

2.- [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

3.- [www.ovid.com](http://www.ovid.com)

4.- [www.proquest.com](http://www.proquest.com)

5. [www.hinari.com](http://www.hinari.com)

Con las siguientes palabras clave: leucemia y embarazo, síndrome mieloproliferativos y embarazo, Leucemia Linfoblastica Aguda en embarazo, Embarazo temprano y neoplasias hematológicas, tratamiento en embarazo Leucemias, lactancia y quimioterapia.

La publicación de este caso tiene el consentimiento verbal de la paciente y su cónyuge.

## **11. Presentación del Caso Clínico**

Femenino de 26 años de edad, O positivo, AHF: Madre con Diabetes Mellitus tipo 2 resto interrogado y negado. APNP: Tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías, transfusionales y alérgicos interrogados y negados. APP: interrogados y negados. AGO: Menarca 10 años RM 30x8 FUR 26/03/2012 G5 P0 C3 A1 . PA: Inicia tres meses previos a su ingreso con presencia de mialgias, artralgias, malestar general, astenia y adinamia acompañadas de somnolencia, sintomatología que se exacerba 24 hrs previas a su ingreso agregándose fiebre no cuantificada, presentándose a su ingreso EF: somnolienta, ictericia ++/+++ generalizada. Bien hidratada. Isocórica normorrefléxica, fondo de ojo con hemorragia en cuadrante superior externo de ojo derecho. Cuello sin adenomegalias. Cardiopulmonar sin compromiso aparente. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo y útero gestante FU 20 cm, FCF 165lpm, hepatomegalia palpable a 3 cm por debajo del reborde costal, esplenomegalia palpable. Giordano positivo bilateral. Extremidades inferiores con lesiones tipo petequias de predominio en extremidades inferiores. Peso: 70.8 talla 1.59 IMC actual 28

Se solicitaron laboratorios de ingreso mostrando los siguientes resultados: BUN 28.5, ALB 2.8, BIT 2.5, BID 1.4, FAL 312, TGP 332.2, LDH 12166, AMY 30, GLI 98, CRE 2.80, AU 19.84, GGT 134.3, MG 1.61, NA 129.7, K 4.57, CL 92, CO2 22, DD 4020, FIB 751.6, LT 155.6, HB 10.2, HTO 29.6, PLQ 21, TP 12.9, TPT 11.7, PROTEINAS EN ORINA 110, NA URINARIO 11, CREAT EN ORINA 50.8.

Debido a resultados se interconsulta a servicio de hematología, encontrando en conjunto diagnóstico de ingreso de embarazo de 19 4/7 semanas de gestación, diagnóstico leucemia linfoblástica aguda inmunofenotipo B no Burkitt con alta carga tumoral (recuento leucocitario de 15.8 y bastos en sangre periferia de 90%) + síndrome de lisis tumoral grado 2 (clasificación de Cairo Bishop). A su ingreso Se administraron 2 dosis de

ciclofosfamida para disminuir carga tumoral. Iniciando por parte de Hematología tratamiento a base de quimioterapia con vincristina y daunorrubicina. Durante su internamiento presento hipotensión, taquicardia que respondió a restitución hídrica y reposición con hemoderivados. Dos días posteriores presentó datos de dificultad respiratoria, por lo que es trasladada a terapia intensiva en donde se mantuvo con control hídrico, metabólico, reposición de hemoderivados, apoyo avanzado de vía aérea, así como aminas vasoactivas. Un día después presentó abdomen agudo, por litiasis renoureteral derecha, diagnosticada por ultrasonografía y resuelta con apoyo analgésico e hiperhidratación. Una vez estable la paciente se inició tratamiento a base de 6 ciclos de quimioterapia con danorrubicina y vincristina. Durante su hospitalización se mantuvo el embarazo en control estricto con medición de FCF por turno sin presentar alteraciones. Después de los primeros dos ciclos de quimioterapia fue dada de alta y los cuatro ciclos restantes se aplicaron en consulta externa. Se adiciono Metrotexate y 6- mercaptopurina en el tercer trimestre.

En consulta externa se continuo con vigilancia del bienestar fetal con ultrasonido fetal para evaluación estructural y velocimetría Doppler de vasos fetales, así como registros cardiotocograficos semanales.

Con previo consentimiento informado de las posibles complicaciones que pueden traer la enfermedad y el tratamiento en el pronostico del embarazo y nacimiento, logrando evolución del embarazo hasta la semana 37.2 con interrupción del embarazo via abdominal debido a cesárea iterativa + salpingoclasia tipo kroenner la cual se realiza sin incidentes ni accidentes, en donde se obtiene un feto único masculino APGAR 9/9 peso 2530 sin malformaciones aparentes, continuando manejo ambulatorio en servicio de oncología de hospital general de Mexico.

## **12. Tratamiento**

El tratamiento depende de la edad gestacional, logrando una remisión de hasta el 75% en mujeres embarazadas con el tratamiento adecuado. Aunque pocos medicamentos utilizados para quimioterapia han resultado teratogénicos, sí se han asociado frecuentemente a malformaciones tales como defectos del cierre del tubo neural y aplasia medular. La combinación menos asociada a malformaciones es: Citarabina con Antraciclina.(29) El riesgo de malformaciones pérdidas y toxicidad fetal disminuye conforme avanza la edad gestacional. Durante el segundo trimestre, el mayor riesgo es a restricción del crecimiento intrauterino y en el tercer trimestre, se considera segura.

El tratamiento para la LMA en las pacientes embarazadas se divide en inducción y postremisión (o consolidación), sin terapia de consolidación los pacientes usualmente recaen en 6-9 meses. El objetivo de la quimioterapia de inducción es producir una reducción de las células neoplásicas y restaurar la hematopoyesis normal.

El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:(29)

**A. Inducción de la remisión.** En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%.<sup>(30)</sup>

Se ha encontrado que si a este tratamiento de inducción se añade ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en el tratamiento postremisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T puede beneficiarse.(31)

Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes. Si los glu- cocorticoides no se prescriben sino hasta el segundo mes de la inducción, disminuye la supervivencia libre de enfermedad; la resistencia a los glucocorticoides se vincula con resistencia a otros antineoplásicos.(32)

La administración de dexametasona durante la inducción y el mantenimiento tiene mejores resultados de supervivencia que quienes reciben prednisona.(33)

Si en esta fase se administran dexametasona o metilprednisolona en cursos cortos de cuatro días, se logra inducir la indiferenciación de blastos mieloides y la aparición de progenitores hematopoyéticos CD34, con acortamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia. Aunado al beneficio de la maduración pulmonar en una paciente embarazada de la semana 24 a 34 de gestación. (34)

**B. Tratamiento de consolidación o postremisión.** Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato que en el embarazo debe de ser administrado hasta el tercer trimestre con consentimiento informado de la paciente, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida.

**C. Tratamiento de mantenimiento.** Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las

células leucémicas o la enfermedad mínima residuales, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años después del nacimiento del producto.

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas.<sup>(35)</sup>

El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre hematopoyética, pues el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento postinducción. Los enfermos con riesgo alto, sobre todo quienes tienen cromosoma Filadelfia positivo en la primera remisión, se consideran sujetos susceptibles inmediatos a trasplante alogénico. Parece la única forma de tratamiento que permite supervivencia significativa libre de enfermedad.<sup>(36)</sup>

El trasplante de médula ósea puede llevar a cinco años de supervivencia libre de enfermedad hasta en 50% de los casos, con recaída del 40 a 60% que varía según los diferentes estudios sobre el tema.- (36)

En cuanto a edad gestacional del embarazo en cuanto a tratamiento se puede dividir en dos partes: antes de las 20 semanas de gestación en la cual se debe de considerar la interrupción del embarazo y se debe de dar la terapia convencional del embarazo. debido a que la quimioterapia en el primer trimestre es alta mente teratogenica.

Después de las 20 semanas de gestación, la quimioterapia de soporte sin metrotexate hasta el tercer trimestre se puede instituir como fue el caso de esta paciente, un periodo corto de tratamiento con prednisona sola por 1-2 semanas se puede permitir para que la paciente entre en un periodo de gestación pasando las 20 semanas en orden para prepara una quimioterapia mas intensa, y un tratamiento muy parecido con prednisona por si solo puede ser recomendado en pacientes cercanos a las 32 semanas del embarazo.

Durante el 2 y3 trimestre la quimioterapia a base de acido trans retinoico es relativamente segura debido al alto peso molecular de mas de 500 daltons, y también el paso incompleto de estas drogas juega un Rol, las mujeres que reciben quimioterapia durante el embarazo tienen un riesgo menor de malformaciones fetales, 7-10% de los casos presentan anomalías fetales, pero a largo plazo el pronostico de las pacientes con un solo agente quimioterapeutico es bueno. (37)

El pronostico de la leucemia linfoblastica Aguda se debe de individualizar dependiendo el numero de factores de riesgo, las pacientes con buen pronostico pueden tener tratamientos menos intensivos, e igualmente las pacientes con régimen de tratamiento mas agresivos los regimenes de tratamiento durante el embarazo incluyen citarabina, ciclofosfamida, L asparginasa, antraciclinas, vincristina y esteroides, así como el nacimiento debe de ser planeado después de las 32 semanas de gestación para evitar la paitopenia peri nacimiento. (38)

### **12.1 TRATAMIENTO DE SOPORTE**

Se debe de adicionar varios tratamientos de soporte durante la gestación para asegurar que la quimioterapia es bien tolerada, incluyendo anti hemeticos, común mente ondansertron y metoclopramida ya que son los mas seguros durante el embarazo.(39) Durante el periodo Neutropenico los pacientes requieren tratamiento para prevenir Sepsis y un amplio espectro de antimicrobianos se puede utilizar dependiendo de las políticas institucionales cubriendo patogenos

Gram + y Gram -. Teicoplanina (Categoría FDA B3) es asociado con un aumento de óbitos en los estudios animales y solo debe de ser utilizado valorando el riesgo beneficio, Los estudios en embarazo del pronostico después del tratamiento con Vancomicina indican la ausencia de malformaciones fetales o toxicidad, sin embargo la Vancomicina se administro solo en 2 y 3 trimestre.

Los niveles de Vancomicina en plasma son mandatorios para minimizar el riesgo de toxicidad fetal y las pacientes embarazadas requieren mas dosis de Vancomicina para alcanzar concentraciones terapeuticas de Vancomicina. (40)

Penicilinas, Cefalosporinas, Aminoglicosidos y Metronidazol se demuestran seguros aunque la experiencia para las pacientes neutropenicas y embarazo es limitada

Se debe de evitar Sulfonamidas y Tetraciclinas mientras que sea posible, Ciprofloxacino es un agente común mente utilizado en la prevención de fiebre neutropenica, de los 549 casos reportando exposición a Fluoroquinolonas, se reporto solo 4.8% de malformaciones congénitas, se tiene que recordar que el Ciprofloxacino es una categoría C por parte de la FDA. se a demostrado que el Ciprofloxacino es distribuido por el liquido amniótico, por lo que esta contraindicado en el embarazo sobretodo en el primer trimestre y solo se debe usar cuando el beneficio supera el riesgo, para ayudar a la recuperación de los neutrofilos, se puede utilizar durante el embarazo factor estimulante de granulocitos sin efectos adverso(40)

### **12.2 Tratamiento en Leucemia promielocítica aguda y embarazo.**

En el caso de la Leucemia promielocítica aguda la cual es una urgencia ya que está asociada a coagulopatías. El desenlace es sombrío para estas mujeres, ya que la terapéutica utilizada compromete la vida del feto en su mayoría y los medicamentos que no la comprometen, son teratogénicos o tienen riesgo elevado de hemorragia. En consecuencia se debe valorar el riesgo – beneficio de la madre con respecto al feto para elegir el administrar quimioterapia (dando el embarazo por terminado) o continuar con este

bajo una estricta vigilancia y dar tratamiento en el puerperio siempre y cuando la paciente esté estable y en condiciones. (41)

El tratamiento de elección es la combinación ácido trans-retinoico pero se recomienda su uso al término del embarazo por el riesgo de malformaciones incompatibles con la vida y los abortos que se presentan. El objetivo sigue siendo llevar el embarazo a lo más cercano posible a término, en caso de que no se consiga, se recomienda el tratamiento para maduración pulmonar. La vía de nacimiento se elige dependiendo las variables posibles y debe programarse para tres semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia, la cual no debe ser administrada después de la semana 35. La lactancia materna está contraindicada en estas mujeres. (42)

La decisión del tratamiento debe estar basada en cada caso específico ya que los riesgos que presenta cada paciente son distintos considerando los efectos adversos de cada medicamento, dependiendo de la edad gestacional y los deseos de la mujer por un siguiente embarazo.(43)

### **12.3 Efectos de la terapéutica antineoplásica sobre el feto**

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 (44).

La administración de drogas quimioterápicas a la madre en las dos primeras semanas de embarazo probablemente resulte en la muerte fetal. Desde la segunda semana del embarazo se inicia la organogénesis, la que se completa al final del primer trimestre, y la teratogénesis ocurre cuando las drogas son administradas en este período (45 , 46)

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. La ex-

posición fetal a antimetabolitos como el methotrexate es sumamente peligrosa durante el período de organogénesis, habiéndose comunicado disostosis craneal, hipertelorismo, anomalías de los pabellones auriculares, anomalías cerebrales, paladar hendido y anomalías de los miembros, anomalías que alcanzan una incidencia del 19% (47)

La introducción del ácido transretinoico constituye un hito en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. El ácido transretinoico es un análogo sintético de la vitamina A y su administración a pacientes con Leucemia Aguda en el tratamiento de inducción unido a quimioterapia con antraciclinas, resulta en 85% de remisiones completas con remisión molecular. En la actualidad se considera que la leucemia promielocítica aguda es la leucemia aguda de mejor pronóstico, ya que un porcentaje alto de pacientes se curan con la primera línea de tratamiento. (48)

Considerando los casos retrospectivos, se calcula que la exposición fetal al análogo de la vitamina A en el 1er trimestre del embarazo tiene un riesgo de malformaciones congénitas del 25.6% (49). Se describieron anomalías de los pabellones auriculares, micrognatia, paladar hendido, defectos conotruncuales cardíacos y del arco aórtico, anomalías retinales o del nervio óptico, defectos tímicos y malformaciones del sistema nervioso central. Actualmente se considera que el ácido transretinoico tiene un alto riesgo teratogénico y su administración está contraindicada en el 1er trimestre del embarazo.(50)

Los agentes alquilantes como el busulfan, la ciclofosfamida, el clorambucilo y las mostazas nitrogenadas tienen un riesgo teratogénico estimado del 13%, pudiendo provocar alteraciones cromosómicas, polidactilia, sindactilia y arteria coronaria única. La procarbazina (PCZ) es una droga empleada actualmente en el esquema BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, adriablastina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona). Este esquema ha mostrado un 85% de remisiones completas. (51)

La procarbazina es altamente teratogénica en modelos experimentales animales, y en humanos se han relatado malformaciones cardíacas, malposición renal, abortos espontáneos, malformación de dedos, hemangiomas e hidrocefalia. El empleo de procarbazina está con-

traindicado en el 1er trimestre del embarazo, por lo que la paciente embarazada con LH avanzado es usualmente tratada con ABVD (adriablastina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). Los antraciclinas pasan con dificultad la placenta, que tiene alta expresión de glicoproteína P (GpP). La cual interviene en el transporte de sustratos a través de la placenta y en los mecanismos naturales de detoxificación del feto, participa de la bomba de eflujo celular de las antraciclinas así como también de los alcaloides vincristina y vinblastina. A pesar de estos datos sobre fisiología placentaria, se han relatado malformaciones por vincristina y vinblastina en fetos expuestos durante el 1er trimestre. (52)

Recientemente se ha demostrado que la idarrubicina (IDA), una antraciclina de uso creciente en las LA, atraviesa la barrera placentaria. Hay comunicaciones de casos aislados de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca transitoria en neonatos cuyas madres fueron tratadas con idarrubicina en el 3er trimestre del embarazo, lo que pone en duda la inocuidad de su indicación.(52)

Las alteraciones más frecuentes en los recién nacidos cuyas madres reciben drogas quimioterápicas en el 2do y el 3er trimestre del embarazo, son bajo peso al nacer y citopenias sanguíneas. Otras alteraciones comunicadas en niños expuestos a quimioterapia intraútero son trisomía C por citosina arabinósido en un niño cuya madre recibió la droga en el 2do trimestre, y carcinoma de células claras de vagina en una niña cuya madre recibió dietilstilbestrol (DES). Sin embargo, Avilés y col. efectuaron un seguimiento prolongado de niños que recibieron quimioterapia intraútero, porque sus madres padecían leucemia o linfoma y no han encontrado anomalía alguna en su desarrollo posterior. Si bien los datos clínicos disponibles son relativamente escasos y disímiles, debe considerarse que la exposición a agentes quimioterápicos es potencialmente dañina para el feto y debe evitarse en el 1er trimestre del embarazo, estando fundamentalmente contraindicados los antimetabolitos, la procarbazona, el ácido transretinoico y los alquilantes. Tampoco puede excluirse que las alteraciones genéticas o inestabilidad cromosómica puedan en un futuro mediato aumentar la incidencia de cáncer en los niños expuestos intraútero a los agentes antineoplásicos. Aún no hay experiencia con nuevas moléculas

inhibidoras de tirosinaquinasa como el dasatinib o el nilotinib, seguramente por su corto período de utilización.

Otro aspecto importante a destacar es que la ciclofosfamida, el etopósido, la hidroxurea y la mitoxantrona pueden ser secretados por la leche materna por lo que en estos casos se recomienda suspender la lactancia. (53)

Agentes citotóxicos	Efectos en el neonato y fetales	Recomendaciones
<b>Todos los agentes</b>	Pancitopenia reversible, alopecia	Evitar después de la semana 35 o 2-3 semanas después de el nacimiento
<b>Antraciclinas (danorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, idarubicina)</b>	Primer trimestre: anomalías en las extremidades 2 y 3 trimestre: preeclampsia, RCIU, aborto más con idarubicina	Doxorubicina es la droga de elección durante el embarazo Idarubicina: contraindicada
<b>Asparaginasa</b>	Estudios en animales muestran anomalías fetales esqueléticas Estudios en humanos no están disponibles y en combinación con otros agentes se asocia a Peso bajo al nacer	Se usa con cuidado, solo cuando indicado siempre valorando riesgo beneficio.
<b>Corticoesteroides (dexametasona, prednisolona)</b>	Primer trimestre: estudios en animales muestran 4 veces más riesgo de paladar hendido. aumenta el riesgo RPM, diabetes gestacional e hipertensión	Monitorear al recién nacido para insuficiencia renal e infección.
<b>Ciclofosfamida</b>	Sin teratogenicidad específica en 55% de uso como agente único	1er trimestre: Se termina el embarazo 2 y 3 trimestre se debe de tratar como paciente no embarazada
<b>Citrabina</b>	1 trimestre: Malformaciones en Extremidades y en orejas, obito fetal, Restricción del crecimiento intrauterino.	1 trimestre se debe de terminar el embarazo 2 y 3 trimestre, se debe de tratar como si no existiera embarazo
<b>Metrotexate</b>	1 trimestre: anomalías congénitas, aumento del riesgo de aborto 2 y 3 trimestre: a dosis mayores de 10 mg: disostosis craneal, hipertelorismo, puente nasal amplio, osificación retrasada, micrognati.	menos de 20 semanas: se debe de terminar el embarazo 20-28 semanas: se debe de considerar modificar terapia sin metrotexate 3 trimestre se debe de tratar como paciente no embarazada con consentimiento informado
<b>6-tioguanina y 6 mercaptopurina</b>	El riesgo como agente único no se conoce. en combinación se obtienen riesgos de 30% de efectos teratogénicos	1er trimestre se utiliza con Cuidado 2 y 3 trimestre se debe tratar como paciente no embarazada

Agentes citotóxicos	Efectos en el neonato y fetales	Recomendaciones
<b>Inhibidores de tirosinasa</b>	Anormalidades congénitas en especial en sistema renal, intestinal, nervioso central, cardiovascular, esquelético en el primer trimestre	1 trimestre: contraindicado 2 y 3 trimestre: evitar dentro lo posible (riesgo Beneficio)
<b>Vincristina</b>	Sin anomalías congénitas o neurotoxicidad documentada	sin evidencia para restricción durante el embarazo

(54)

**13. Conclusiones:**

La leucemia durante el embarazo representa una situación difícil, no solo para los profesionales de la salud si no también la madre. A pesar que la quimioterapia se considera universalmente como teratogénica algunos agentes se han demostrado seguros para la administración en el embarazo y para otras malignidades. Si la leucemia se deja sin tratar la paciente tendrá una expectativa de vida menor, tendrán una mayor posibilidad de abortos espontáneos y menor probabilidad de un neonato saludable. Por lo tanto, se debe valorar siempre los beneficios contra los riesgos para determinar lo mejor para la madre y el feto.

El diagnóstico de Leucemia aguda en el embarazo puede ser difícil para muchos pacientes, por lo tanto, el diagnóstico durante el embarazo puede representar aún más dificultar para las pacientes y los profesionales de la salud. A pesar de la dificultad para determinar una buena conclusión de los casos reportados, se ha visto que el tratamiento durante el segundo y tercer trimestres resultan en menos complicaciones fetales que el primer trimestre. También se ha comprobado que la inducción durante el embarazo resulta en remisión completa comparable a las pacientes no embarazadas. La elección de la antraciclina sigue poco clara, pero la decisión se debe hacer siempre con cuidados hacia el feto y la madre.

La Leucemia Aguda en el embarazo si diagnosticada en el 1 trimestre debe de ser tratada como en un paciente no grávida y tratarse con un régimen activo de la manera mas temprana y agresiva, las mujeres grávidas diagnosticadas en el segundo y tercer trimestre deben de tener oportunidad de mantener el embarazo continuar con un régimen especial para el embarazo y continuar con terapia de mantenimiento después de nacimiento.

#### **14. REFERENCIAS:**

1. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. Williams He- matology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1141-61.
2. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, y col. Harrison. Principios de medicina interna. 4a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp:781-92.
3. Ortega SMA, Osnaya OML, Rosas BJV. Leucemia linfoblastica aguda. Med int Mex 2007;23:26-33.  
Zorrilla MA, Viñas HAM, Viñas HCR, et al. Leucemia Mielógena Crónica y Embarazo: Notificación de un Caso. Rev Med Dom 2003;64.
4. Neri MN. Linfoma y Leucemia en embarazo. Gac Méd Méx 2000;136(S-2):S39-S41
5. Dirección general de epidemiología. En: Compendio de cáncer. Mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud, 2000.
6. Mustafa M, Winick M, Margraf L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(1):77- 81.
7. Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. Arch Intern Med 1988;148:2058-64. Sadural E, Smith LG. Hematologic malignancies during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1995;38:535-46.
- (8) Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. Williams He- matology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1141-61.
- (9) Medicina Interna de México Volumen 23, Núm. 1, enero-febrero, 2007 Leucemia linfoblástica aguda Manuel Alfredo Ortega Sánchez,\* María Luisa Osnaya Ortega.
- (10) Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. Semin Oncol 1989;16:388-9.
- (11) Marcos EL, Fernández CA, De La Heras RN, et al. Embarazo complicado por leucemia aguda promielocítica. Toko-Gin Pract 2000;61(17):427-430.
- (12) Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. 2a ed. México: Panamericana, 1998.

Mustafa M, Winick M, Margraf L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):77-81.

(13) Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, y col. Harrison. Principios de medicina interna. 4a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp:781-92.

(14) Hoffman MA, Wiernik PH, Kleiner GJ. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. A case report. *Cancer* 1995;76:2237-41.

Giagounidis AAN, Beckmann MW, Giagounidis AS, et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000;64:267-71.

15) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-91.

(16) Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.

17) U.S. Environmental Protection Agency. Arsenic compounds. <http://www.epa.gov>. Accessed October 23, 2012.

Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009;84:830-41.

(18) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-91.

(19) Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192-200.

20) Yang D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009;29:709-24.

(21) Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al. The management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clin Leuk* 2007;1:183-91.

(22) Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192-200.

(23) Fadilah SAW, Hatta AZ, Keng CS, Jamil MA, Singh S. Successful treatment of acute myelocytic leukemia in pregnancy with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 2001;15:1665-6.

(24) Antunez de Mayolo JA, Ahn YS, Temple JD, Harrington WJ. Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy. *Cancer* 1989;63:1621-3.

(25) Ian Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-9.

- (26) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of cortico- steroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11–25.
- (27) Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:591–9.
- (28) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279–87.
- (29) Acute myeloid leukemia in the pregnant patient, Xavier Thomas. *European Journal of Haematology*. 2013 , 97:11–25.
- (30) Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(3):547.
- (31) Larson RA, Dodge RK, Burns CP. A five-drug remission. Induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and leukemia group B study. *Blood* 1995;85:2025.
- Hoelzer D, Thiel E, Ludwig W. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. The German adult ALL study group. *Leukemia* 1992;6(2):175
- (32) Koren G, Lishner M. Pregnancy and commonly used drugs in hematology practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;160–5.
- (33) Abellar RG, Pepperell JR, Greco D, et al. Effects of chemotherapy during pregnancy on the placenta. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:35–41
- (34) Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, El-Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):283-286.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1128-1137.
- (35) Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):101-109.
- (36) Shapira T, Perez D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:247–59.
- (37) Hyoun SC, Obicˇan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(4):187-207.
- (38) Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-823
- Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy—fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol*. 1994;33(6):709-710.
- (39) Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-823.
- (40) Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120-1138.

(41) Leong KW, The A, Bosco JJ. Tretinoin in pregnancy complicated with acute promyelocytic leukaemia. *Med J Malaysia* 2000;55:277–9.

Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, Fenrich AL. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:399–402.

Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2002;24:307–11.

Murrin RJA, Adjetey V, Harrison P, Warwick A. Acute promyelocytic leukaemia presenting as postpartum haemorrhage. *Clin Lab Haematol* 2004;26:233–7.

Park TS, Lee ST, Kim JS, et al. Acute promyelocytic leukaemia in early pregnancy with translocation t(15;17) and variant PML/RARA fusion transcripts. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;188:48–51.

Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010;94:2330.

(42) Park TS, Lee ST, Kim JS, et al. Acute promyelocytic leukaemia in early pregnancy with translocation t(15;17) and variant PML/RARA fusion transcripts. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;188:48–51.

(43) Park TS, Lee ST, Kim JS, et al. Acute promyelocytic leukaemia in early pregnancy with translocation t(15;17) and variant PML/RARA fusion transcripts. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;188:48–51.

(44) Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1229–33

(45 , 46) Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(2): 277–91.

Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815): 580–7.

(47) Selig BP, Furr JR, Huey RW, et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):626–50.

(48) Simone MD, Stasi R, Venditti A, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) administration during pregnancy in relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Leukemia*. 1995;9(8):1412-1413.

(49) Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev*. 2008;22(5): 247–59.

(50) Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al; The European APL Group. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(4):1192-1200

(51) Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, El- Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):283-286.

(52) Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy—fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. Acta Oncol. 1994;33(6):709-710.

(53) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol. 2004;5(5):283–91.

(54) Management of Concurrent Pregnancy and Acute Lymphoblastic Malignancy in Teenaged Patients: Two Illustrative Cases and Review of the Literature JOURNAL OF ADOLESCENT AND YOUNG ADULT ONCOLOGY Volume 3, Number 4, 2014, Alia Zaidi, MD,1,2 Liza-Marie Johnson, MD,2