



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**“RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON
LUCEMIA Y EMBARAZO.”**

TESIS.
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA.
DR. EVERARDO ANTONIO BARRAGÁN ROMERO

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO , 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

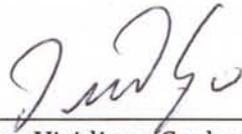
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

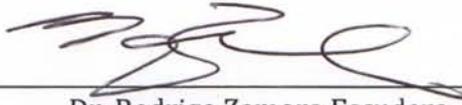
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

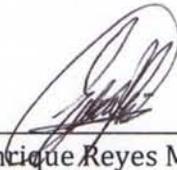
**“RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON
LEUCEMIA Y EMBARAZO.”**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez.
Directora de Educación en Ciencias de la Salud.
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.”



Dr. Rodrigo Zamora Escudero.
Profesor titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia.
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.”



Dr. Enrique Reyes Muñoz.
Director de tesis
Coordinación de Endocrinología.
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Por siempre confiar en mi, por su apoyo incondicional y por alentarme a seguir adelante aun en los momentos mas dificiles. Siempre recordandome que no deje de seguir mis sueños y llegar a mis metas.

A mis hermanos: Por ser parte importante de mi persona, compañía en todo momento, complices en la vida. Siempre juntos a pesar de los años y las dificultades que se presenten. Reiterandoles que contarán conmigo toda la vida.

A mi abuelo: Mi amigo, mi guía, le agradezco sus consejos, enseñarme a siempre seguir adelante y jamás detenerme.

A mis maestros: Por formarme siempre con una meta, por confiar en mi como alumno, médico en formación y por la experiencia transmitida, por hacerme ver mis errores y poder aprender de ellos. Sin duda formaron mi carácter ahora como profesionalista.

ÍNDICE

	Página
Resumen	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Material y métodos.....	9
Resultados	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	20
Referencias Bibliográficas.....	21

RESUMEN

Antecedentes: La asociación de leucemia y embarazo (LE) es poco común. Con una incidencia de 1 en 100,000. Las leucemias agudas (LA) son de difícil manejo en el embarazo y presentan un aumento en el riesgo de morbilidad materno-fetal.

Objetivo: Conocer los resultados perinatales adversos (RPA) en mujeres con leucemia y embarazo.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, se integró con mujeres embarazadas con diagnóstico de leucemia, que acudieron a control prenatal y resolución del embarazo entre 1993 y 2015. Se describieron la edad promedio, los principales tipos de leucemia, momento del diagnóstico, tratamiento recibido y frecuencia de RPA, entre ellos; aborto, RCIU, PEG, nacimiento pretérmino.

Resultados: Se incluyeron 51 mujeres, la edad promedio fue 21.5 ± 6 años, el diagnóstico de leucemia se realizó durante el embarazo en 74.6% y pregestacional en 25.4%, la variedad de leucemia fue: LLA (50.9%), LGC (25.4%), LMA (21.5%), LB (2%), los RPA fueron: aborto (21.6%), RCIU (5%), PEG (65%), nacimiento pretérmino (43.1%), las SDG a la resolución y peso el RN fueron: 30.6 ± 9.8 y 2393.3 ± 798.4 g , respectivamente. El 35.3% fueron RN de término.

Conclusiones: El tipo de leucemia más frecuente fue LLA, seguida de LGC, los RPA más frecuentes fueron: recién nacido pretérmino, pequeños para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino.

Palabras clave: Leucemia, embarazo, resultados perinatales, pretérmino.

ABSTRACT

SUMMARY

Background: The association of leukemia and pregnancy (LE) is rare. With an incidence of 1 in 100,000. Acute leukemias (LA) are difficult to manage in pregnancy and have an increased risk of maternal-fetal morbidity and mortality.

Objective: To determine the adverse perinatal outcomes (RPA) in women with leukemia and pregnancy.

Methods: A retrospective cohort study was integrated with pregnant women diagnosed with leukemia, who attended prenatal care and pregnancy resolution between 1993 and 2015. The average age were described, the main types of leukemia at diagnosis, treatment RPA received and frequency, including; abortion, IUGR, SGA, preterm birth.

Results: 51 women were included, the mean age was 21.5 ± 6 years, the diagnosis of leukemia was performed during pregnancy in 74.6% and pre-pregnancy in 25.4%, the variety of leukemia was: ALL (50.9%), LGC (25.4%), AML (21.5%), LB (2%), the RPA were: abortion (21.6%), IUGR (5%), PEG (65%), preterm birth (43.1%), the SDG resolution and weight the RN were 30.6 ± 9.8 and 2393.3 ± 798.4 g, respectively. 35.3% were term infants.

Conclusions: The most common type of leukemia was ALL, followed by LGC, the most frequent RPA were: preterm newborn small for gestational age, intrauterine growth restriction.

Keywords: leukemia, pregnancy, perinatal outcome, Preterm.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer complica aproximadamente a 1 de cada 10000 embarazos, representando como grupo del 18% - 25% las neoplasias hematológicas (en primer lugar linfoma de Hodgkin, seguido de linfoma no Hodgkin y leucemia), después del cáncer de mama (26%) y el de cérvix (26%).¹⁻² La leucemia se presenta con una incidencia de 1 por cada 75,000 a 1 por cada 100,000 embarazos.³

Las leucemias son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células progenitoras, genéticamente alteradas, situadas en la médula ósea, esta anomalía genética da lugar a su crecimiento desordenado, su expansión clonal y perpetuación.³ La leucemia aguda (LA) es un trastorno proliferativo maligno originado de la célula progenitora hematopoyética, la cual pierde la capacidad de diferenciación y maduración determinando su expresión clínica por competencia, surgiendo la triada: Anemia, trombocitopenia e infecciones recurrentes.⁴ Se puede dividir en dos grupos agudas y crónicas, las cuales pueden ser mieloides o linfoideas existiendo una extensa variedad por combinaciones que se integran en las de difícil diagnóstico por su expresión fenotípica como las bifenotípicas.⁵

La leucemia granulocítica crónica (LGC) se caracteriza por un crecimiento de estirpe predominantemente mielóide, en sangre periférica así como extramedular en hígado y bazo, se asocia con el cromosoma Filadelfia (Ph) el cual corresponde al gen de fusión producto de la translocación recíproca de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, referido como t(9;22) (q34;q11), el cual genera el gen híbrido BCR-ABL, encontrado en el 95% de los pacientes con LGC y es señalado como

causa de la transformación maligna, sin embargo se considera al día de hoy potencialmente curable.⁶

Aunque LMA se produce sobre todo en pacientes de edad avanzada, también puede verse en mujeres en edad fértil, sin embargo esta asociación es poco frecuente⁷.

La LMA representa más de dos tercios de las leucemias en la población general que se presentan durante el embarazo.⁸

Se ha reportado que las leucemias agudas presentan un aumento en el riesgo de aborto, mortalidad fetal y perinatal, restricción de crecimiento intrauterino y parto pretérmino espontáneo en un 40% - 50% de las mujeres.⁹

Los reportes sobre leucemia en el embarazo y resultados perinatales adversos son limitados en población mundial, por falta de reportes, además de no cumplir criterios para pruebas clínicas. El objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia de resultados perinatales adversos en mujeres con leucemia durante el embarazo que recibieron quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODO.

Diseño y participantes.

Estudio de cohorte retrospectivo observacional. Se revisaron los expedientes de mujeres embarazadas a quienes se diagnosticó que tenían alguna variedad de leucemia asociada a embarazo de enero de 1993 a diciembre de 2015, en el Instituto Nacional de Perinatología.

Procedimiento

Los datos fueron obtenidos del expediente clínico, las mujeres que ingresan al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) referidas con diagnóstico de Leucemia, inicialmente se hospitalizan en el área de embarazo de alto riesgo para corroborar el diagnóstico con revisión de laminillas y reporte histopatológico y se realizan los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática con frotis de sangre periférica, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, urocultivo, cultivo cervicovaginal. Las mujeres que ingresan a control prenatal y se sospecha leucemia por la triada clásica, anemia, trombocitopenia, con leucopenia o leucocitosis, se toman laboratorios de rutina, en ambos casos se realiza evaluación de manera multidisciplinaria, en donde se valora lo siguiente: edad gestacional, se corrobora la vitalidad del producto de la gestación y se toma ultrasonido obstétrico de primer o segundo nivel, se solicita valoración por el servicio de hematología, quienes estudian el frotis de sangre periférica en busca de células inmaduras (blastos igual o mayor al 20% en caso de las leucemias agudas y en las crónicas la imagen habitualmente es de células

juveniles y adultas quienes deben de contener el cromosoma philadelphia en más del 90% de ellas), posterior a esto se realiza aspirado de medula ósea, para realizar inmunofenotipo y citogenética para su clasificación. Durante la estancia hospitalaria se indica antibioticoterapia en caso de infección, así como hemoderivados en caso de anemia severa (menos de 8g/dl), se continua con vigilancia materno fetal. Se indica tratamiento quimioterapéutico en el caso de LLA a base de vincristina 1.2 mg/m²sc + idarrubicina 12 mg/m²sc + prednisona 1 mg/k/día + L-asparaginasa 10,000 UI/día (tratamiento por 4 ciclos), en caso de LMA se utiliza citarabina por 7 días + idarrubicina por 3 días (tratamiento por 2 ciclos), para LGC se trata con imatinib 400mg cada 24 horas el cual se ajusta de acuerdo a la respuesta obtenida, para el único caso de Leucemia Bifenotípica que tuvimos se maneja igual que la linfoblástica aguda ya que la estirpe predominante fue de este tipo; tratamiento establecido por el servicio de hematología del INPer. siempre y cuando se encuentre en segundo o tercer trimestre, si la paciente acude en primer trimestre se realiza una sesión conjunta (servicio de obstetricia, servicio de hematología) y sugieren a la pareja la interrupción del embarazo ya que las posibilidades de obtener un recién nacido que llegue a la viabilidad son nulas. Con esta terapia por lo general se alcanza la remisión en cuatro semanas para el caso de LA, en el caso de LC no se internan a menos que los leucocitos sean mayores de 50,000 mm³, y presente esplenomegalia y manifestaciones clínicas como fiebre, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas (síntomas B). Una vez que recibe el primer ciclo de quimioterapia por lo general se alcanza la remisión (esta se documenta al tener la cuenta leucocitaria dentro de valores consideramos normales esto es de 4500 a 10,000, así mismo se corrobora en el

caso de LGC la ausencia de cromosoma Philadelphia), dependiendo en que semana de gestación se inicia el tratamiento, la respuesta se alcanzara en el tercer trimestre, momento en el que pudiera resolverse el embarazo aunque el objetivo siempre es llegar lo mas cerca de una gestación de termino.

Pacientes que alcanzan la remisión en el segundo trimestre son candidatas para una fase 2 de tratamiento la cual consiste en citarabina + dexametasona por 4 días con 4 días de descanso, esta fase por 1 mes. Con lo que generalmente llegan al tercer trimestre, momento a partir del cual, pudiera nacer el producto con menos riesgos perinatal.

Así mismo lleva un seguimiento por el servicio de obstétrica quien en conjunto con el servicio de medicina materno fetal realizan la vigilancia del binomio, a partir de las 24 semanas de gestación se considera prudente iniciar un esquema de madurez pulmonar (dexametasona 6 mg IM cada 12 horas por 4 dosis o betametasona 12 mg IM cada 24 horas por 2 dosis) ya que existe una alta posibilidad de prematuridad. Siempre se debe reportar a MMF la administración del EMP por la posibilidad de falsos negativos en la valoración hemodinámica fetal.

La decisión de interrumpir el embarazo se toma en conjunto multidisciplinario, a partir del tercer trimestre o lo mas cercano al termino del mismo. Considerando para la interrupción el peso fetal, así como la madurez pulmonar. Cuando la interrupción por alguna causa se considera antes de las 32 semanas de gestación se administra esquema de neuroprotección con sulfato de magnesio (Se impregna con 4 gr y una dosis de mantenimiento con 1 gr por hora hasta la resolución, ante

embarazos con riesgo de parto inminente entre las 24 y 31.6 semanas de gestación). Una vez resuelto el embarazo se envía a hematología nuevamente quienes refieren a la paciente a otra unidad de salud, para continuar con su tratamiento el cual durará aproximadamente 2 años.

Variables de estudio: El objetivo primario del presente estudio fue describir los siguientes resultados maternos y perinatales en mujeres con leucemia y embarazo (independientemente del tipo de leucemia): Edad definida como años cumplidos al diagnóstico de Leucemia, el tipo de leucemia más frecuente se consideraron LLA, LGC, LMA y LB de acuerdo a la estirpe celular afectada lo cual se corrobora por biopsia de medula ósea así como citogenética en busca de cromosoma Philadelphia.

Al momento del diagnóstico, se integraron dos categorías: Pregestacional; cuando el Diagnóstico de leucemia se realizó antes del embarazo y Gestacional, si el diagnóstico ocurrió estando embarazada. Quimioterapia recibida, la cual se documenta del expediente clínico, reportando el tipo de quimioterapia recibida y se reporta en orden de frecuencia, nacimiento pretérmino; definido como el nacimiento que ocurre antes de las 37 SDG y después de las 20 SDG, restricción de crecimiento intrauterino, definido como el peso al nacer por debajo de la percentil 3, sin alteraciones hemodinámicas o por debajo de la percentil 10 con flujometría alterada, lo cual se estableció mediante ultrasonido doppler. Feto pequeño para la edad gestacional, definido como el feto con peso entre la percentil 3 y 10, sin hemodinamia alterada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar el grupo de estudio, utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

RESULTADOS.

Se analizaron 51 mujeres con diagnóstico de embarazo asociado a leucemia las cuales presentaron las siguientes características demográficas, la edad promedio fue de 21.5 años, con índice de masa corporal de 27.1 k/m², con una escolaridad promedio de nivel básico en un 76.4%, mujeres que en su mayoría fueron originarias del Estado de México en un 41.2%, seguidas del Distrito Federal en un 19.6%, la mayoría fueron primigestas. (ver tabla 1).

Tabla 1. Características Demográficas de 51 mujeres con leucemia y embarazo.

Características	Valor
Edad	21.5 ±6 (14-39)
IMC	27.1 ±3.8 (19.7-35.5)
Escolaridad	
Básica	39 (76.4%)
Básica superior	10 (19.6%)
Superior	2 (3.9%)
Lugar de Origen	
Estado de México	21 (41.2%)
Ciudad de México	10 (19.6%)
Guerrero	5 (9.8%)
Otros	15 (29.4%)
Gestaciones	
1	32 (62.7%)
2	10 (19.6%)
3	5 (9.8%)
4	3 (5.9%)
5	1 (2%)

En la tabla 2 se muestran la variedad de leucemia, el lugar del diagnóstico y el tratamiento que recibieron las 51 mujeres incluidas en el estudio. Las Leucemias Agudas (LA) las más prevalentes en un 72.4%, seguida de la Leucemia Crónica (LC) con una 25.4% y la variedad Linfoblástica Bifenotípica (LB) en un 2%. El 25.4% de mujeres incluidas en este estudio ya contaban con diagnóstico de

leucemia de forma pregestacional, mientras que el 74.6% fue diagnosticada durante la gestación, del total de las mujeres incluidas en el estudio el 78.4% requirió de quimioterapia como tratamiento, el cual se basó en Imatinib 32.5%, Antraciclina (Doxorrubicina e Idarrubicina) 65%, L-asparaginasa 65%, Alcaloides de la Vinca (Vincristina) 65% y Citarabina (32.5%). (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de los diferentes tipos de leucemia, momento del diagnóstico y tratamiento en 51 mujeres con leucemia y embarazo.

Características	n (%)
Variedad	
LLA	26 (50.9%)
LGC	13 (25.4%)
LMA	11 (21.5%)
LB	1 (2%)
Momento de Diagnostico	
Gestacional	38 (74.6%)
Pregestacional	13 (25.4%)
Variedad de Tratamiento	
Imatinib	13 (32.5%)
Antraciclina	26 (65%)
L-asparaginasa	26 (65%)
Alcaloides de la Vinca	26 (65%)
Citarabina	13 (32.5%)

En la tabla 3. Los datos de la resolución del embarazo en mujeres con leucemia. La vía de resolución más frecuente fue la cesárea en el 56.9%, vaginal 21.6% y en 11 mujeres (21.6) aborto.

Sin embargo, pese a que 18 recién nacidos llegaron al término de la gestación, no obtuvieron un adecuado peso y la distribución de recién nacidos fue la siguiente; peso adecuado para la edad gestacional fue de 30%, pequeños para la edad gestacional 65%, ocupando solo el 5% la restricción de crecimiento intrauterino.

Tabla 3. Resultados perinatales en 51 mujeres con leucemia y embarazo.

Características	n (%)
Género	
Masculino	22 (43.1%)
Femenino	18 (35.2%)
Indeterminado	11 (21.5%)
Peso fetal	
FPEG	26 (65%)
Peso adecuado	12 (30%)
RCIU	2 (5%)
Momento de la resolución	
RN pretérmino	22 (43.1%)
RN de término	18 (35.3%)
Aborto	11 (21.6%)

Es importante mencionar que de todos los productos obtenidos no se observaron malformaciones inherentes al tratamiento el cual se inicio en el segundo trimestre en el 100% de los casos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio mostraron que los principales resultados perinatales adversos en mujeres con leucemia y embarazo son: aborto, nacimiento pretérmino, fetos pequeños para la edad gestacional y restricción de crecimiento intrauterino.

Nuestros resultados son similares a lo reportado en la literatura internacional. Naithani R y Cols., En su estudio donde incluyeron 14 mujeres con diagnóstico de leucemia reportaron los siguientes resultados perinatales, recién nacidos pretérmino en el 71.4% y recién nacidos con bajo peso en el 85.7%, no reportan malformaciones neonatales ni muertes fetales, por lo que sugieren que la administración de quimioterapia es factible en el embarazo¹¹. Resultados similares al presente estudio.

Por otro lado, Nomura RM y Cols., en un estudio realizado en población brasileña reportaron un análisis de 16 mujeres con diagnóstico de leucemia asociada al embarazo de las cuales, 7 presentaron leucemia aguda (5 LLA y 2 LMA) y 9 leucemia crónica (LGC), en el caso de LA 2 mujeres fueron diagnosticadas durante el primer trimestre y optaron por el aborto terapéutico, 2 mujeres se diagnosticaron en el segundo trimestre y 3 en el tercer trimestre, los resultados perinatales adversos que reportan fueron los siguientes; en el caso de leucemias agudas presentaron nacimiento pretérmino con una media de 32 semanas \pm 4.4 semanas, y un peso de 1476 gramos \pm 657 gramos, en el caso de la LGC la edad de resolución fue, 37.6 semanas \pm 1.1 semanas, con un peso al nacimiento de 2870

gramos \pm 516 gramos¹⁷. Con lo anterior concluyen que las leucemias agudas presentan una alta morbilidad a diferencia de las leucemias crónicas las cuales parecen tener un manejo más favorable. Los resultados perinatales son similares al descrito en este estudio, sin embargo diferimos en la frecuencia del tipo de leucemia presente en nuestra población.

Ali y Cols., también hacen mención al tipo de tratamiento recibido en casos de LMA y de acuerdo a sus protocolos elaborados para la población británica la cual se basa en Daunorrubicina 60 mg/m²/d IV en el día uno y en el día 3 a 5 citarabina 100mg/m² cada 12 horas; esquema de tratamiento que difiere en nuestra población en cuanto al tipo de antraciclina a utilizar. Sin embargo, los grupos de medicamentos utilizados son los mismos que en el resto de la población a nivel mundial. Así mismo estas guías británicas recomiendan resolver el embarazo vía vaginal debido a las complicaciones inherentes a la vía abdominal (la cual se ofrece por indicación obstétrica), programando la inducción 2 a 3 semanas posterior a la quimioterapia (a partir del tercer trimestre), debido al riesgo de mielosupresión neonatal secundaria a la inmadurez hepática y renal para la eliminación del tratamiento quimioterapéutico. De igual manera apoyan el uso de dexametasona o betametasona como inductores de madurez pulmonar entre la semana 24 y 35 de gestación para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral. Esteroides que deberán ser administrados 48 horas previas a la resolución planeada¹². A si mismo consideran la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotección en fetos en quienes se planea la resolución y tienen menos de 30 semanas de gestación.

Lo anterior basado en Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Con respecto a estas guías podemos decir que nuestro centro de atención obstétrica no difiere de la forma de manejo de este grupo de mujeres en especial, por lo que consideramos que nuestros resultados son similares a los reportados en series internacionales y a nivel mundial.

Dentro de las fortalezas del estudio vale la pena mencionar que contamos con una de las series con mas casos documentados a nivel internacional.

Debilidades: Se trata de un diseño retrospectivo, durante los años los conceptos han cambiado, como es el caso de restricción de crecimiento intrauterino y el reporte de resultados perinatales adversos es independiente del tipo de leucemia.

El tratamiento de las neoplasia hematológicas deberá considerar el riesgo materno y perinatal, pensando en las repercusiones reproductivas futuras para la mujer, por lo que es importante el tratamiento multidisciplinario en conjunto con la opinión de la pareja para la toma de decisiones; teniendo en cuenta el tipo de neoplasia, el momento de diagnóstico, así como el momento ideal para inicio de tratamiento recordando que si se retrasa un tratamiento se cambia el pronostico materno¹⁷. En el caso de las Leucemias Agudas el tratamiento paliativo no es posible, debe establecerse plenamente el tipo de neoplasia y a la brevedad posible se debe iniciar un esquema de quimioterapia¹⁹. Sin embargo el reto principal continua siendo el manejo clínico de la terapia antineoplásica, la detección precoz de anormalidades hematológicas y la valoración para el momento de la resolución de la gestación.

CONCLUSIÓN.

El tipo de leucemia más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, seguida de leucemia granulocítica crónica, los resultados perinatales adversos más frecuentes fueron: recién nacido pretérmino, pequeños para la edad gestacional y restricción de crecimiento intrauterino.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGregor AK, Das-Gupta E. Acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170:441-2. doi: 10.1111/bjh.13550. Epub 2015 Jun 24
2. Winckler P, Vanazzi A, Bozzo M, Scarfone G, Peccatori FA. Chronic lymphocytic leukaemia during pregnancy: management and thoughts. *Ecancermedicalscience.* 2015 Nov 12;9:592. doi: 10.3332/ecancer.2015.592. eCollection 2015
3. Chrisomalis L1, Baxi LV, Heller D. Chronic lymphocytic leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1381-2.
4. Welsh TM, Thompson J and Lim S. Chronic lymphocytic leukemia in pregnancy *Leukemia* 14(6) 1155 DOI: 10.1038/ sj.leu.2401799 PMID: 10865984
5. Gurman G. Pregnancy and successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia *Am J Hematol* 71 208–210 DOI: 10.1002/ajh.10216 PMID: 12410577
6. Yan K, Xu X, Liu X, Wang X, Hua S, Wang C. The associations between maternal factors during pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1162–1170.
7. Thomopoulos TP, Sergentanis TN, Karalexi MA, Petridou ET. Methodological remarks regarding the meta-analysis on possible associations of maternal factors during pregnancy with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:950.
8. Msc. José Urdaneta Machado, Betty Benítez, Drs. Nasser Baabel Zambrano, Gustavo Valbuena. Leucemia mieloide aguda durante el embarazo. Reporte de un caso LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013;73:65-71
9. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. *Eur J Epidemiol.* 2015 Dec;30:1277-85. doi:10.1007/s10654-015-0063-0. Epub 2015 Jun 26.
10. Slater ME, Linabery AM, Blair CK, Spector LG, Heerema NA, Robison LL, Ross JA. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011 Nov;25:559-65. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01229.x. Epub 2011 Aug 10.
11. Naithani R, Dayal N, Chopra A, Sundar J. Fetal Outcome in Pregnancy with Acute Promyelocytic Leukemia. *Indian J Pediatr.* 2016 Jul;83:752-3. doi:10.1007/s12098-016-2078-2. Epub 2016 Apr 18.
12. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, Marsden PJ, Russell N, Embleton ND, et al.

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170:487-95. doi: 10.1111/bjh.13554. Epub 2015 Jun 17.

13. Avilés A1, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer.* 2012 Dec 1;131:2678-83. doi:10.1002/ijc.27560. Epub 2012 Apr 18.

14. Rohilla M, Rai R, Yanamandra U, Chaudhary N, Malhotra P, Varma N, et al. Obstetric Complications and Management in Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016 Mar;32:62-6. doi: 10.1007/s12288-015-0519-0. Epub 2015 Feb 26.

15. Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, Díaz-Mediavilla J, Jiménez S, Fernández I, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2015 Aug;94:1357-61. doi: 10.1007/s00277-015-2372-5. Epub 2015 Apr 25.

16. Mukhopadhyay A, Dasgupta S, Kanti Ray U, Gharami F, Bose CK, Mukhopadhyay S. Pregnancy outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib therapy. *Ir J Med Sci.* 2015 Mar;184:183-8. doi: 10.1007/s11845-014-1084-5. Epub 2014 Mar 4.

17. Nomura RM1, Igai AM, Facioli NC, Aguiar IN, Zugaib M. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Aug;33:174-81

18. Báez-de la Fuente E, Arellano-Severiano B. Pregnancy and myeloid leukemia treated with imatinib. Development and monitoring of a patient. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014 May-Jun;52(3):342-5.

19. Thomas X. Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol.* 2015 Aug;95:124-36. doi: 10.1111/ejh.12479. Epub 2015 Apr 18.

20. Cohen JB, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(4):556-566.

21. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Neoplasias hematológicas durante el embarazo. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2005;32:595-614.