

11217 2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

LEUCEMIA AGUDA Y EMBARAZO.
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Castellazo

R. ERNESTO CASTELLAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

[Firma]
DR. SAMUEL KARCHMER
PROFESOR TITULAR

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. ALBERTO GUILLERMO HERNANDEZ CAMPOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. SAMUEL KARCHMER K.

TUTORES:

DR. VICTOR VIDAL.

DR. FRANCISCO CABRAL CASTAÑEDA.



INPer

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Firma]



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.

A mis Padres y hermanos:

Por todo su apoyo en estos años.

Pero sobre todo a ti, SEÑOR:
por quien es posible todo en este mundo.

¿Quién es el buen médico?

¿El que tiene mucha clientela?

¿El que gana mucho dinero en su profesión?

¿El que adquiere muchos títulos?

¿El que tiene muchos diplomas?

No.

Buen médico es aquel a quien sus colegas consideran buen médico.

Recordar que el objeto de la Medicina no es dar más años a la vida, sino más vida a los años.

Médico: ¡conócete a ti mismo!

INDICE

INDICE	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	2
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSION	36
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Las leucemias agudas son trastornos malignos que resultan de transformación neoplásica de precursores hematopoyéticos. Se caracterizan por una proliferación de células inmaduras llamadas blastos en la médula ósea y sangre periférica y se asocian con citpenias, incluídas la anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. La incidencia es de 5 por 100,000 en la población general por año. La sobrevida media en pacientes no tratados es de 2 a 3 meses. (1) Los avances en la quimioterapia y en el manejo de apoyo en estos pacientes han conducido a una sobrevida media de 1 a 2 años con un 20 a 40% de pacientes con sobrevivencia a largo plazo. (2) Actualmente, terapias muy intensivas como trasplante de médula ósea estan bajo uso y resultan en sobrevivencia mayor a largo plazo. Afortunadamente la incidencia de leucemia en el embarazo se ha estimado de 1 de cada 75,000 embarazos. (3) Hasta ahora ha habido alrededor de 400 casos reportados en la literatura mundial. (4) El manejo de este tipo de pacientes embarazadas requiere del manejo conjunto de el obstetra, hemato-oncólogo, paciente y familia.

ETIOLOGIA.

La mayoría de los casos de leucemia aguda se desarrollan de novo y no se relacionan con causa conocida. Existen sin embargo, un número de factores genéticos que juegan un papel en el desarrollo de la leucemia como ciertas condiciones que resultan de anomalías cromosómicas como el síndrome de Down, Klinefelter y Turner, pues estan asociados a un aumento en la incidencia de leucemia. (1) Las condiciones hereditarias en las cuales existe daño cromosómico o falta de reparación del material genético tales como la anemia de Fanconi y el Síndrome de Bloom o condiciones asociadas con deficiencia inmunitaria tales como la ataxia-telangectasia o

agammaglobulinemia ligada al X se asocian también a alta incidencia de leucemia. (1) las enfermedades mieloproliferativas crónicas (leucemia mielógena crónica) y síndromes mielodisplásicos pueden evolucionar a leucemia aguda después de un periodo variable de tiempo. La exposición a benzeno y otros solventes se ha relacionado a el desarrollo de leucemia. La radiación ionizante y quimioterapia, particularmente los agentes alquilantes, también se conocen como leucemogénicos. Las leucemias secundarias son frecuentemente resistentes al tratamiento. (1)

El embarazo puede ser en alguna forma, un estado de inmunosupresión en el cual el sistema inmune tolera el antígeno paterno extraño al feto. De cualquier forma, el embarazo no predispone a las pacientes al desarrollo de leucemia. De hecho, algunos autores han especulado que la incidencia de leucemia y embarazo es menor que la esperada para este grupo de edad, debido a que la leucemia por sí misma predispone a esterilidad. (5)

DIAGNOSTICO.

La leucemia aguda se clasifica de acuerdo a la célula de origen. La leucemia mielógena aguda (LMA) se deriva de un precursor mielóide maligno, mientras que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el resultado de una transformación maligna que ocurre a nivel de progenitor linfóide. En ocasiones, el proceso leucémico se origina en una célula hematopoyética más primitiva, en la cual el blasto leucémico puede carecer de fenotipo tanto mielóide como linfóide o, en casos raros, puede tener ambos. La LMA se presenta más frecuentemente en los adultos, mientras que la LLA afecta predominantemente a niños. (1)

Las leucemias se clasifican de acuerdo al sistema Franco-Americano-Británico (FAB), el cual se basa en la apariencia histológica de la sangre periférica, médula ósea y biopsia. Se usan tinciones especiales y reacciones enzimáticas para diferenciar los varios subtipos de leucemia. En general, los blastos observados en la LMA tienden a

ser más grandes en tamaño que los de la LLA. El citoplasma es mayor y se observan frecuentemente gránulos. Se presentan cuerpos de Auer en aproximadamente 50% de los casos de LMA. El nucléolo bien definido es característico de las leucemias mieloides, mientras que los linfoblastos de la LLA tienden a ser menores y más redondeados con un núcleo redondo central. Los blastos de la LLA del adulto pueden ser más irregulares en tamaño y forma, pero el nucléolo también es indistinto. Es importante distinguir entre leucemia mieloide aguda y linfocítica aguda ya que difiere el pronóstico y tratamiento. Las reacciones enzimáticas y tinciones especiales como mieloperoxidasa, Sudán negro, estearasa no específica y ácido periódico de Schiff (PAS) son de utilidad en este aspecto. La microscopía electrónica también es útil si se observan gránulos intracitoplasmáticos. (1)

Los anticuerpos monoclonales que identifican un linaje específico de anticuerpos de superficie puede ser utilizado para establecer un fenotipo inmunológico, diferenciando entre leucemia mieloide o linfocítica. (1) Estos agentes también pueden ayudar a distinguir los distintos subtipos de LMA y LLA. El análisis inmunofenotípico es actualmente una ayuda útil y frecuentemente un paso inicial para el correcto diagnóstico de leucemia aguda. Este abordaje es particularmente importante en el diagnóstico diferencial de leucemias agudas no clasificables por la morfología standard y la citoquímica, sugiriéndose un panel de 9 anticuerpos monoclonales (CD2, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD13, CD33, CD41) como suficientemente confiables, rápidos y razonablemente de bajo costo para la tipificación de leucemias agudas. (6) Este análisis inmunofenotípico es útil en la LLA debido a que los subtipos responden diferente a la terapia. En niños, la LLA con marcadores de células tienen un pronóstico desfavorable caracterizado por progresión rápida, pobre respuesta a la terapia y pronta recaída. La mayoría de las LLA no-T son de linaje celular B; aunque la mayoría de los casos no tienen inmunoglobulina de superficie y se clasificaron alguna vez como LLA no-T no-B, se derivan de células B inmaduras y en la mayoría de los casos expresan un

antígeno común de LLA (CALLA). (1) Las LLA CALLA-positivas son comunes en niños, la mayoría de los cuales se curan con quimioterapia. El análisis cromosómico de éstas células leucémicas también es útil para el diagnóstico y pronóstico. Por ejemplo, la presencia del cromosoma Philadelphia en la LLA indica pobre pronóstico. Los pacientes con LMA que tienen el cariotipo de los blastos leucémicos revela un intercambio de material genético entre los cromosomas 8 y 21, los cuales tienen un buen pronóstico y es posible que entren en remisión sostenida. (1) El diagnóstico de leucemia aguda se hace analizando la sangre periférica y del aspirado de médula ósea. Los pacientes pueden presentar anemia inexplicable, trombocitopenia o pancitopenia. Pueden presentarse también con fatiga, hemorragia, fiebre, disnea o dolor óseo. La exploración física puede revelar palidez y petequias, hipertrofia gingival, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. El diagnóstico diferencial incluye infección viral, leucemia crónica y reacción leucemoide. (1)

FISIOPATOLOGIA.

La leucemia aguda es evidente en la médula ósea sólo cuando existen 10(9) células leucémicas. Toma aproximadamente 120 días en acumularse las células leucémicas. El proceso de transformación maligna es sujeto de investigación actualmente. Los retrovirus se han implicado en la patogénesis de la leucemia. (2) Sólo 1 virus, -el HTLV-1- se ha asociado con el desarrollo de leucemia en el hombre. (1,2) La infección por HTLV-1 es endémica en Japón y el Caribe. El HTLV-1 es similar al HIV. El HTLV-1 esta asociado con la leucemia de los adultos de células T. (2).

Los oncogenes también se han implicado en la patogénesis de varias neoplasias, entre ellas las leucemias. Por ejemplo, existen evidencias de arreglos estructurales en anomalías cromosómicas específicas para la leucemia que incluyen oncogenes como el *myc*. (1) Las manifestaciones y complicaciones de la leucemia aguda son el resultado de la proliferación de las células leucémicas y la asociación de anemia,

granulocitopenia y trombocitopenia. Las infecciones y hemorragias son comunes y son causa de muerte en estas pacientes. Las infecciones pueden ser bacterianas o fúngicas o secundarias a otros organismos oportunistas. La hemorragia puede exacerbarse por coagulación intravascular diseminada (CID) en la LMA y es más común en la leucemia promielocítica por la liberación de gránulos citoplasmáticos que contienen procoagulantes, especialmente durante la terapia citotóxica. (7) Las células leucémicas también pueden infiltrar tejidos normales como hígado y bazo, resultando en hepatoesplenomegalia. Puede infiltrar encías, piel, membranas mucosas, ganglios linfáticos o meninges. El sistema nervioso central es un santuario para la leucemia y se puede infiltrar en cualquier tipo de leucemia aguda, pero es más común en la LLA. (7)

El síndrome hiperleucocítico es otra complicación de la proliferación incontrolada de las células leucémicas, es más común en la LMA que en la LLA y se presenta cuando las cuentas leucocitarias alcanzan 50,000-100,000 mm³. Los mieloblastos son más grandes y gruesos que los linfoblastos, que ocasionan infiltración perivascular y taponamiento de la microvasculatura del pulmón y cerebro que conducen a hemorragia y trombosis. Los síntomas incluyen disnea, visión borrosa, letargia, ataxia, delirio y coma. Si no se trata, puede resultar en hemorragia cerebral y muerte. Está indicada la rápida citoreducción con leucoféresis de emergencia. La leucoféresis se ha realizado en forma segura durante el embarazo con buenos resultados. (8,9) Se han reportado en la literatura patrones de presentación poco usuales incluyendo síndrome de leucostasis, coagulación intravascular diseminada, sarcoma granulocítico, leucemia del sistema nervioso central, leucemia cutis, síndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum entre otras, las cuales tienen un impacto en el manejo del paciente. (10)

Se ha reportado también la presencia de LLA diagnosticada secundariamente a un síndrome de vena cava superior, la cual fué sometida a quimioterapia obteniéndose un recién nacido prematuro en buen estado. (11) Se reporta también en la literatura la

presencia de embarazo complicado con LLA e infiltración mamaria bilateral como signo cardinal. (12)

EFFECTO DEL EMBARAZO EN LA LEUCEMIA.

Aunque el embarazo puede ser un estado de inmunidad alterada, parece no afectar la historia natural de la leucemia. (13-16) La tasa de remisión completa después de inducción con quimioterapia standard debe ser comparable a la de la población general (50-80%) siempre y cuando se establezcan adecuadamente durante el embarazo. (17) Sin embargo, el embarazo puede afectar adversamente las posibilidades de remisión o cura en la madre si se administran dosis subóptimas de quimioterapia o si el tratamiento es retrasado en un intento de proteger al feto. (15,18)

EFFECTO DE LA LEUCEMIA EN EL EMBARAZO.

La leucemia puede hacer que el manejo obstétrico sea difícil. El aborto espontáneo ocurre en presencia de trombocitopenia que incluye hemorragia severa que ponga en peligro la vida de la paciente. (19) El aborto terapéutico, la operación cesárea o el parto vaginal también pueden ser peligrosos si no se puede mantener el apoyo plaquetario. De igual forma, las complicaciones infecciosas obstétricas pueden ser fatales en presencia de neutropenia. (14) Si se ha planeado el aborto terapéutico, algunos autores alegan que el mejor abordaje es tratar a la madre con terapia citotóxica previo al procedimiento. Estos autores señalan que la terminación del embarazo es más segura cuando se ha alcanzado la remisión y cuando las cuentas periféricas han llegado a la normalidad. (13,17,20,21) Otros argumentan que el aborto se puede realizar sin quimioterapia siempre y cuando se tenga apoyo con productos sanguíneos y antibióticos. (22,23) En forma similar, cuando la leucemia se presenta ya avanzado el embarazo, algunos autores favorecen la inducción del parto antes del tratamiento para proteger al feto de la quimioterapia. (24) Otros argumentan que es mejor la inducción

del parto después de la remisión con quimioterapia. (21,25,26,27) Muchos autores favorecen el monitoreo fetal para planear el nacimiento tan pronto como el feto es viable. (20) El nacimiento debe ser planeado para que coincida con una recuperación en las cuentas sanguíneas maternas después de quimioterapia. (13,17,28) Hasta que exista mas información en cuanto a la intervención obstétrica, la decisión de cuando interrumpir el embarazo debe ser individualizada. (23)

El tratamiento de la leucemia durante el embarazo ha sido variable. En las últimas décadas se ha mejorado la sobrevivencia fetal. La literatura sugiere que con un tratamiento hematológico y obstétrico agresivo se pueden lograr tasas de sobrevivencia fetales de 80-95% cuando la leucemia aparece en el embarazo. Esto es atribuible a la mejoría de la atención obstétrica, avances en la disposición de productos sanguíneos, mejor control de las complicaciones infecciosas y el desarrollo de quimioterapia efectiva. (23)

La literatura indica que existe mayor incidencia de prematurez y bajo peso al nacer en niños nacidos de madres con leucemia. (3,4,17,28) Entre mas temprano se haga el diagnóstico de leucemia durante el embarazo, mayor será la probabilidad de que se presente prematurez y bajo peso al nacer. La mayoría de los autores estan de acuerdo en que es relativamente seguro administrar quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre. (3,16,25,27,28,29,30,31) Se ha reportado mielosupresión transitoria cuando se ha usado quimioterapia con el embarazo avanzado (4,14,28) aunque todos han tenido recuperación completa en sus cuentas hemáticas con el tiempo. Se ha publicado recientemente anemia severa y neutropenia en un prematuro cuya madre recibió quimioterapia para leucemia aguda durante el embarazo. (32) La seguridad de la terapia citotóxica durante el primer trimestre no se ha establecido. Nicholson reportó en 1968 una incidencia de malformaciones congénitas de 10% cuando las pacientes recibieron quimioterapia y radiación en el primer trimestre. (33) Más aún, la terapia se ha administrado en el embarazo temprano sin daño aparente al feto. (4,15,17,20,25,28) La

serie mas grande es la publicada por Reynoso (25) con 49 casos y sólo 1 producto con malformaciones congénitas. Schafer reportó 1 caso de defecto en las extremidades distales. (34) Según datos de Kawamura, en Japón, en 1993 recolectó 103 pacientes en todo el país en un estudio retrospectivo de 1975 a 1993 concluyendo entre otras cosas, que el tratamiento debe instituirse lo más pronto posible. (35) La quimioterapia puede causar también anomalías cromosómicas en el feto como lo reporta Mauer y Schleuning. (36,37) Hay muy pocas series que reporten el seguimiento a largo plazo de los niños expuestos in útero a quimioterapia pero las que existen no reportan anomalías significativas en el desarrollo o crecimiento, aunque no se establecen secuelas como esterilidad, neoplasias u otros defectos. (4,25) En Argentina se ha reportado también la experiencia con quimioterapia, relacionando los efectos teratogénicos principalmente a los antimetabolitos y agentes alquilantes. (38) En China se reporta un estudio retrospectivo de 1973 a 1993 en el cual se incluyeron 15 pacientes con leucemia y embarazo, en donde se describe que no existió daño al feto cuando la terapia se inició ya avanzado el embarazo pero con pobre pronóstico para el feto cuando ésta se inició temprano en el mismo, aunque esto último tiene un beneficio mayor para la madre. Recomiendan también la suspensión temporal de la terapia durante el parto acompañada de medidas de apoyo. (39) En otra serie reportada por Zuazu, se recolectaron 56 embarazos que coincidían con leucemia o linfoma en 10 hospitales, encontrando sólo 1 caso de malformación mayor. (40) En otro interesante estudio publicado por Avilés, de un total de 43 niños nacidos de madres con neoplasias hematológicas - 7 eran de leucemia- y que fueron tratadas con quimioterapia en el embarazo, con edades que variaron de 3 a 19 años, se encontró normal la función inmune, física, neurológica, psicológica y hematológica, además de tener un estudio citogenético normal todos ellos. (41)

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA EN EL EMBARAZO.

Una vez que el diagnóstico de leucemia se ha hecho, no se debe retrasar el tratamiento. La paciente debe ser colocada en un cuarto aislado. El médico tratante debe poner especial atención a signos y síntomas de hemorragia o infección. Se debe dar apoyo como transfusión de plaquetas cuando éstas sean menores a $20,000/mm^3$ o por debajo de $50,000/mm^3$ cuando exista hemorragia. Se debe transfundir paquete globular para mantener la hemoglobina por arriba de 9 g/dl. Si la paciente esta febril con cuentas de granulocitos menores de $50,000/mm^3$ se considera una urgencia médica. La paciente debe ser policultivada y sometida a una exploración física detallada. Se deben prescribir antibióticos aún antes del resultado de los cultivos. La mayor parte de los médicos eligen una penicilina semisintética y un aminoglucósido. La anfotericina B se emplea empíricamente para posible infección por hongos o si la fiebre persiste a pesar de antibióticos. En general, la quimioterapia se inicia tan pronto como se haga el diagnóstico. El curso inicial de quimioterapia se llama inducción y tiene la finalidad de reducir el número total de células neoplásicas a un nivel en que no sean detectables en la médula ósea. Esto se conoce como remisión. Después de esto se aplica una dosis adicional (consolidación) que se administra para erradicar las células neoplásicas resistentes a la inducción. La quimioterapia se puede prescribir en forma continua o intermitente y puede otorgarse por uno o mas años después de la reducción tumoral, esto se llama terapia de mantenimiento y es de rutina en pacientes con LLA. Todo ello requiere de un equipo interdisciplinario, pues el tratamiento requiere de evaluaciones médicas, éticas y psicológicas. Está reportado que se sugiere la terminación del embarazo en el primer trimestre, pero cuando se usa la quimioterapia, se alcanzan remisiones sostenidas objetivas de la enfermedad con el subsecuente nacimiento de un recién nacido normal. (42) Sin embargo, se ha reportado también el caso de una mujer joven con LLA en la cual se obtuvo remisión con vincristina y prednisona y que presentó recaída de la enfermedad a las 17 semanas de embarazo, requiriendo de nuevo

intensificar la terapia y obligando a practicar operación cesárea a los 7 meses de embarazo que culminó con el nacimiento de un niño normal. (43) El trasplante de médula ósea (allogénico o autólogo) es una alternativa a la terapia de consolidación para pacientes que alcanzan una remisión completa. Encontramos varios casos en la literatura como ejemplo de ello. Maruta reporta 1 caso de trasplante de médula ósea y embarazo normal 6 años después del mismo, con un recién nacido que presentó únicamente hipospadias. (44) Milliken reporta 3 embarazos en 2 mujeres después de trasplante allogénico de médula ósea que culminaron con exitosos nacimientos de niños sanos en quienes sus madres habían padecido previamente leucemia aguda. (45) Por su parte, Lipton reporta 3 casos de trasplante de médula ósea por LLA que culminaron con 2 embarazos exitosos -una paciente de 27 años- y 1 aborto espontáneo del primer trimestre. (46) Samuelsson reporta también una paciente de 28 años en quien se había realizado trasplante de médula ósea por LLA 4 años antes y que culminó con el nacimiento de un recién nacido sano. Remarca aquí que es posible el embarazo posterior después de haber utilizado trasplante de médula ósea con radiación corporal total y altas dosis de quimioterapia, demostrando también la restauración de la función ovárica en forma posterior. (47)

Para pacientes con LMA, la inducción con quimioterapia usualmente incluye citarabina (ara-C), un antimetabolito y daunorubicina, una antraciclina. Durante la inducción existe una importante lisis de células que puede producir desequilibrio hidroelectrolítico o daño renal si no se mantiene una adecuada hidratación y gasto urinario. Para adultos con LLA, la inducción comúnmente incluye vincristina, un inhibidor de la mitosis, prednisona y daunorubicina y puede incluir L-asparaginasa, un inhibidor de la síntesis de proteínas. Las pacientes con LLA tienen un alto riesgo de invasión al sistema nervioso central y frecuentemente reciben terapia para prevenir la misma. La terapia de mantenimiento usualmente incluye metotrexate, un

antimetabolito, y 6-mercaptopurina, un análogo de purinas, vincristina y prednisona. (48-56)

Existen también reportes de casos tratados en España por Requena y cols. y otro caso en Argentina por Oviedo y cols. (57,58) Se reporta un caso de el nacimiento exitoso de un recién nacido en una mujer de 25 años con LLA quien 3 años previamente se había diagnosticado con múltiples abscesos hepáticos como consecuencia de terapia de reinducción. (59)

FUNCION REPRODUCTIVA POSTERIOR.

En los últimos años se ha observado la función reproductiva de las mujeres que han sido sometidas a tratamiento por LLA, tanto ellas como su descendencia. Nygaard y cols. en un estudio que incluía casos de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia, incluyó 981 niños que habían sido tratados por leucemia aguda, incluyendo posteriormente a quienes habían pasado los 18 años sin recaídas para analizar su fertilidad (n=299). Se registraron 48 nacimientos de estos 299 pacientes, de los cuales sólo 1 tuvo malformaciones congénitas. Concluyeron que la primera generación de niñas tratadas exitosamente durante su niñez por LLA, parecen tener un patrón reproductivo normal durante la adolescencia y edad adulta sin tener riesgo aumentado de anomalías congénitas en su descendencia. (60)

En otro estudio de Wallace, en Inglaterra, se estudió la función ovárica de 40 adolescentes que durante la niñez habían sido tratadas por LLA, la edad media de ellas era de 18.8 años, y se determinaron FSH, LH, estradiol y progesterona séricas, sin encontrar alteración alguna. Todas las jóvenes habían alcanzado el desarrollo sexual adecuado, incluso se había presentado ya 14 nacimientos exitosos de recién nacidos sanos. A pesar de ello, en este grupo de pacientes se considera aún la posibilidad de menopausia prematura y continúan en seguimiento. (61) En Arabia se reporta también un caso de embarazo exitoso posterior a tratamiento de LLA en la niñez. (62)

Las técnicas de reproducción asistida también se reportan ya como relacionadas a la leucemia. Rio y cols. reportan el primer caso de embarazo a término exitoso con el uso de ovocitos donados en una mujer de 36 años con LMA, quien 6 años antes había sido sometida a trasplante alogénico de médula ósea. (63)

OBJETIVOS

GENERAL

Describir la evolución del embarazo complicado por leucemia aguda que recibe tratamiento con quimioterapia.

ESPECIFICOS

Describir los resultados perinatales obtenidos de estas pacientes.

Describir complicaciones encontradas en las pacientes durante el embarazo.

Describir la evolución posterior tanto de la madre como del recién nacido al concluir el evento obstétrico.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio tipo observacional, de serie de casos, longitudinal, descriptivo y retrospectivo.

Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología, con duración de 8 meses. Se consideró como universo todas las pacientes con leucemia aguda y embarazo que se han atendido en el Instituto Nacional de Perinatología desde Enero de 1992 a Enero de 1998.

Las mediciones fueron de agregación individual. Se realizaron revisiones de expedientes clínicos.

El tamaño de la muestra fué la población total dado el número de casos de la misma.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Todas las pacientes con leucemia aguda y embarazo que se han atendido en el Instituto Nacional de Perinatología desde Enero de 1992 a Enero de 1998.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con expediente clínico incompleto.

VARIABLES DE ESTUDIO:

MATERNAS.

Edad

Edad gestacional del embarazo

Forma de resolución del embarazo

Tipo, dosis, momento y fase de quimioterapia administrada

Complicaciones presentadas (obstétricas y no obstétricas)

Evolución posterior de la madre en el puerperio

FETALES

Vitalidad

Apgar

Peso

Edad gestacional

Destino final

Evolución posterior

Alteraciones estructurales fetales al nacimiento

La recolección de los datos se llevó a cabo de los expedientes clínicos en un formulario especial.

Dado el número de casos, el análisis de datos se realizó casos por caso, con frecuencias simples

Se consideró una investigación sin riesgo.

Los recursos humanos fueron aportados por el tesista y tutor. Los recursos materiales fueron aportados por el tesista.

RESULTADOS

Se capturaron 14 pacientes en total, de las cuales se eliminaron 3 por no tener expediente clínico completo, restando 11 pacientes en las cuales se presentaron 12 embarazos.

CASO 1.

Paciente de 20 años, Gesta 2, Para 1, enviada al Instituto con un embarazo de edad gestacional incierta, de 10 semanas por ultrasonido, la cual refería malestar general, astenia, adinamia, fiebre no cuantificada de 1 mes de evolución, epistaxis, hematemesis y pérdida de peso no cuantificada. A la exploración física se encontró petequias múltiples en todo el cuerpo, úlceras orales y hepatoesplenomegalia. Su biometría hemática (BH) al ingreso reveló Hb=11.9 g., Htco=44%, leucocitos=62,500 con 64% blastos y 109,000 plaquetas. Se procedió inmediatamente a realizar aspirado de médula ósea (AMO) que reveló ser hipercelular + + + +, infiltración de 98% por blastos linfoides de estirpe histológica L2 de la FAB, corroborado con inmunohistoquímica. Se procedió a realizar policultivos e iniciar medidas de apoyo con hemoderivados. 24 hrs. después de su admisión presentó un cuadro de amenaza de parto pretérmino que fué controlado con la administración intrarrectal de indometacina 100 mg. Una vez estabilizada la paciente se procedió a administrar quimioterapia para iniciar la inducción de la remisión (10 semanas de embarazo) consistente en Vincristina 2 mg IV D.U., Arabinósido de Citosina (Ara-C) 40 mg, Hidrocortisona 100 mg y quimioterapia intratecal con Metrotexate 10 mg. Se añadió también Cefazidima y Amikacina por 1 semana mientras se tenían los resultados de los cultivos, los cuales se reportaron negativos. A las 11 semanas de embarazo se inició el 2o. ciclo de quimioterapia con Vincristina 2 mg, administrándose el 3er ciclo a las 13 semanas con Vincristina 2 mg, Adriamicina 60 mg, Metrotexate 100 mg y posteriormente a las 14

semanas se inició el 4o. ciclo con Ara-C 40 mg, Metrotexate 10 mg e Hidrocortisona 100 mg., siendo bien tolerada toda la quimioterapia por la paciente. A las 15 semanas se tomó nuevo AMO y BH que demostró Hb=9.7 g., Htco=28.9 % leucocitos=3,200 y plaquetas=189,000, con criterios de remisión. Presentó además cuadro febril sin cuadro aparente de infección por lo que se administró Ceftriaxona y Amikacina por 5 días mientras estaban los resultados de policultivos, los cuales de nuevo fueron negativos. A las 16 semanas se inició el 5o. ciclo (Consolidación) con Adriamicina 60 mg, Vincristina 2 mg y Prednisona 50 mg. A las 21 semanas se inició el 6o. ciclo con L-asparaginasa 10,000 U, Metrotexate 10 mg, Vincristina 2 mg, Adriamicina 60 mg, Prednisona 50 mg, Ara-C 40 mg y se añadió Ciclofosfamida 1 gr., administrando además 48 hrs. después, la 2a. dosis intratecal con Hidrocortisona 100 mg., Ara-C 40 mg y Metrotexate 10 mg, con buena tolerancia por parte de la paciente. Se tomaron 7 ultrasonidos a la paciente para valorar el crecimiento fetal, en los cuales existió sospecha de retardo en el crecimiento intrauterino. A las 26 semanas de embarazo se administra el 7o. ciclo con Hidrocortisona 100 mg y Adriamicina 60 mg, presentando en esta edad gestacional fiebre y un cuadro de amenaza de parto pretérmino el cual se trató de controlar parenteralmente con orciprenalina, pero se presentó ruptura prematura de membranas espontánea, por lo que se decidió iniciar inducción de trabajo de parto con misoprostol 200 mg intracervical y oxitocina, obteniéndose por parto eutócico y con anestesia local, un recién nacido femenino de 680 gr. con APGAR 4/7 al minuto y 5 minutos respectivamente, con Silverman-Anderson (SA) no valorable y Capurro de 31.2 semanas que fué trasladado a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN) sin alteraciones estructurales aparentes. La paciente recibió apoyo con productos hemoderivados transparto y fué egresada sin complicación con Hb=11.9 g., htco=35%, leucocitos=3.200 y plaquetas=37,000. Se envió para su posterior control a otra Institución.

CASO 2.

Paciente de 30 años, Gesta 4 Para 2 Cesarea 1, enviada al Instituto con 22 semanas de gestación por amenorrea, de otro Hospital con el diagnóstico hecho de LLA-L2 de la FAB por médula ósea e inmunohistoquímica. A su ingreso refería tos, astenia y adinamia. A la exploración física se encontró únicamente adenopatías supraclaviculares. Su BH de ingreso reveló Hb=5.5 g., Htco=18.1%, Leucocitos=3,900 y plaquetas=15,000. El plan era VAP 4 dosis (Vincristina, Adriamicina y Prednisona por 30 días) + Metrotexate 2 dosis + L-asparaginasa 7 dosis + Ara-C 2 dosis 4 semanas después de iniciado VAP. A las 23 semanas de embarazo se inició la inducción de remisión en el primer ciclo con Vincristina 2 mg. y Prednisona 100 mg. A las 24 semanas se dió el 2o ciclo con Vincristina 2 mg y Adriamicina 50 mg. A las 25 semanas se dió el 3er ciclo con Vincristina 2 mg y Prednisona 100 mg. A las 26 semanas se dió el 4o. ciclo con Vincristina 2 mg, Doxorubicina 50 mg y Metrotexate 140 mg acompañada de L-asparaginasa 10,000 U IM por 7 dosis. En este momento presentaba Hb=7.6, Htco=24.2, leucocitos=1,600 y plaquetas=118,000. A las 28 semanas presentó un cuadro de amenaza de parto pretérmino que se controló con orciprenalina subcutánea. Presentó además Diabetes Mellitus clasificada como secundaria a corticoesteroides (glucemia en ayunas de 712 g/dl) que se manejó con dieta e insulina rápida subcutánea. Presenta además candidiasis oral y cervicovaginal manejada con miconazol gel y óvulos. A las 31 semanas se inicia la consolidación con Ciclofosfamida 1 gr., Ara-C 40 mg por 4 dosis y metrotexate 10 mg. Se realizaron en su embarazo 3 ultrasonidos que se reportaron como normales así como registros cardiotocográficos desde las 32 semanas cada 72 hrs. El embarazo se continuó hasta las 38 semanas y fué interrumpido por operación cesárea electiva bajo bloqueo peridural obteniéndose un recién nacido femenino de 2,450 gr., APGAR 8/9 (minuto y 5 minutos) SA=1, Talla=46, Capurro=39.5 enviado a UCIREN sin alteraciones estructurales aparentes. La paciente fué egresada sin complicación 3 días después con

Hb=13.1 g., Htco=40%, leucocitos=1,900, plaquetas=126,000 sin insulina, remitiendo el cuadro de Diabetes. Se derivó a otro hospital para su tratamiento posterior.

CASO 3.

Paciente de 18 años, Gesta 1, con embarazo de 30 semanas por amenorrea, enviada al Instituto de otro Hospital con diagnóstico de LMA-M2 (mieloblástica). A su ingreso refería astenia, adinamia, gingivorragia. A la exploración física se encontró petequias múltiples en todo el cuerpo y palidez importante. Su BH al ingreso presentaba Hb=6.3 g., Htco=22%, Leucocitos=4,200, plaquetas=11,000. A las 32 semanas se inició el primer ciclo de quimioterapia (inducción de remisión) con Ara-C 240 mg por 5 días, daunorrubicina 40 mg por 2 días y prednisona 10 mg. Posteriormente presenta fiebre, por lo que se inicia Cefotaxidima, Amikacina y Ketoconazol mientras se reportaban resultados de policultivos; a los 3 días se reportó S. epidermidis del cultivo de punta de catéter por lo que permaneció con el mismo esquema, cediendo el cuadro febril. A las 34 semanas se realizó aspirado de médula ósea para evaluar recuperación celular que se reportó como hipercelular ++, blastos 2%, con hiperplasia granulocítica y depresión eritroide, por lo que se inicia el 2o. ciclo con Mitoxantrona 12 mg por 2 días y Ara-C 120 mg c.12 hrs. por 5 días, iniciando 1 semana más tarde (35 semanas de embarazo) la administración de GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocito-macrófago) --LEUCOMAX- a dosis de 150 mcg/m²/SC cada 24 hrs. por 5 días con la finalidad de mejorar la fagocitosis leucocitaria y evitar infecciones. Hasta este momento se habían tomado 2 ultrasonidos que se reportaban normales. 72 hrs. más tarde presenta trabajo de parto espontáneo el cual se deja evolucionar espontáneamente y culmina en parto eutócico bajo sedación con Fentanyl obteniéndose un recién nacido femenino de 2,780 gr. APGAR 8/9 (minuto y 5 minutos) Silverman-Anderson=2, Talla=49 cm., Capurro=39.0 enviado a UCIREN sin alteraciones estructurales aparentes. En su

puerperio, 24 hrs. después, presenta cuadro febril por lo que se toman hemocultivos por no haber origen aparente de la fiebre y se inicia Cefotaxima, Vancomicina y Fluconazol en forma empírica, hasta que se reporta *S. epidermidis* en los cultivos, por lo que permaneció sin cambio de antibiótico dado que además presentaba Candidiasis cutánea y oral. En este momento presentaba BH con Hb=7.8 g., Htco=24%, leucocitos=600 y plaquetas=25,000. Dado la neutropenia importante se reinicia LEUCOMAX 300 mcg cada 24 hrs., egresándose 10 días después. Regresa la paciente 1 semana más tarde con tos no productiva y fiebre, se toma Tele de tórax que demostró infiltrado pulmonar fino difuso, ante la sospecha de micosis pulmonar se decide iniciar Anfotericina B a dosis de 10 mg + Trimetopim-Sulfametoxazol ya que el urocultivo mostró *E.coli*. Se aplica además quimioterapia intratecal con Ara-C 40 mg, Hidrocortisona 100 mg y Metrotexate 10 mg y se da una dosis de mantenimiento con Ara-C 80 mg por 5 días en forma sistémica. La paciente finalmente es trasladada a otra Institución para su posterior manejo. Su BH de egreso con Hb=9.7 gr/dl., Htco=31%, leucocitos=7,000 y plaquetas=24,000.

CASO 4.

Paciente de 32 años, Gesta 6 Para 5, con embarazo de 27 semanas por amenorrea, enviada al Instituto de otro Hospital con el diagnóstico de LLA-L2. A su ingreso la paciente asintomática y a la exploración física únicamente con palidez importante y soplo holosistólico plurifocal. Su BH de ingreso con Hb=4.4 g., Htco=14.2%, leucocitos=1,200 y plaquetas=36,000. A las 28 semanas de embarazo se inicia la inducción de remisión con Vincristina 2 mg cada 5 semanas, Prednisona 100 mg diarios por 30 días y Adriamicina 60 mg cada 15 días por 2 dosis, acompañada de Cefotaxima y Amikacina profilácticos. A las 29 semanas se inicia el 2o. ciclo con Vincristina 2 mg y Prednisona 100 mg. A las 30 semanas se da el 3er ciclo con Vincristina 2 mg, Adriamicina 60 mg y Prednisona 100 mg. A las 31 semanas se inicia el 4o. ciclo con

Vincristina 2 mg y rescate con L-asparaginasa 10,000 U por 5 dosis. A las 32 semanas se realiza nuevo aspirado de médula ósea y BH para valorar respuesta a quimioterapia, encontrando Hb=8.8 g., Htco=26.6%, leucocitos=2,600 y plaquetas=252,000 por lo que se administra 5o. ciclo con Vincristina 2 mg. A las 34 semanas se inicia esquema de mantenimiento con 6-Mercaptopurina 50 mg y Metrotexate 2.5 mg 2 veces por semana. Se realizaron 2 ultrasonidos reportados como normales y se realizaron además registros cardiotocograficos desde las 32 semanas cada 72 hrs. reportados como reactivos. La paciente se presenta a las 37 semanas de embarazo con trabajo de parto y dilatación avanzada, por lo que se atiende parto en presentación pélvica bajo bloqueo peridural obteniéndose recién nacido femenino de 3,075 gr. APGAR 8/9 (minuto y 5 minutos) Silverman-Anderson=2, Talla=48 cm., Capurro=41.0 enviado a UCIREN sin malformaciones estructurales aparentes. Se realizó además oclusión tubaria bilateral tipo Pomeroy modificada. La paciente es egresada 24 hrs. después sin complicación. Su BH de egreso con Hb=9.7 g., Htco=29%, leucocitos=7,300 y plaquetas=54,000. Se envió a su Hospital de origen a continuar su tratamiento.

CASO 5.

Paciente de 25 años Gesta 2 Para 1, con embarazo de 32 semanas enviada al Instituto de otro Hospital con el diagnóstico de LMA-M3. Con el antecedente de haber sido diagnosticada desde hace 5 años tratada con Daunorrubicina, Mitoxantrona y Epirubicina, entrando en remisión pero había presentado en ese entonces un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) manejada con levamisol, heparina y acido epsilonaminocaproico, manteniéndose en tratamiento quimioterapico para remisión, el cual suspendió voluntariamente la paciente desde hacía 2 años. Acudió al Instituto con recaída de la enfermedad en forma clínica, refiriendo gingivorragias y presentando un cuadro diarreico y deshidratación severa. A la exploración física presentaba palidez generalizada y soplo cardiaco plurifocal holosistólico asi como herpes simple bucal. Su

BH al ingreso con Hb=7.9 g., Htco=22%, leucocitos=8,200 y plaquetas=11,000. Se inició Amikacina y Ceftriaxona así como Prednisona 100 mg. Presentó 24 hrs. después del ingreso, un cuadro de amenaza de parto pretérmino que se controló con indometacina rectal. 48 hrs. después presenta hemorragia transvaginal moderada, sospechándose de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), por lo que es ingresada a Terapia Intensiva adultos para vigilancia, donde la paciente presenta cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) el cual se manejó con productos hemoderivados (plasma, crioprecipitados, concentrados plaquetarios) y ácido epsilonamniocaproico. Se comenta la necesidad de interrumpir el embarazo para administrar posteriormente Ácido trans-retinoico (ATRA) para iniciar inducción de remisión, sin embargo al ser altamente tóxico al producto no se puede administrar por el momento. Persiste con hemorragia vaginal y actividad uterina por lo que se decide interrumpir el embarazo por operación cesárea ante la sospecha de DPPNI, bajo anestesia general con Fentanyl y Propofol se obtiene un recién nacido femenino de 1,775 gr. APGAR 1/8 (minuto y 5 minutos), Silverman-Anderson=2, Talla 43 cm. y Capurro=33.0 enviado a UCIREN, sin alteraciones estructurales aparentes. Se reportó como hallazgo transoperatorio líquido amniótico hemático y zonas de infiltración miometrial. Se realizó además oclusión tubaria bilateral tipo Pomeroy modificada. 24 hrs. después presenta extrasístoles ventriculares con respuesta rápida manejadas con lidocaína IV y propranolol. 72 hrs. después remite el cuadro de CID y es egresada de Terapia Intensiva. Inmediatamente se inicia ATRA 60 mg en 2 dosis. Se inicia Dicloxacilina ya que se reporta hemocultivo con *S. epidermidis*. Se egresa del Instituto 48 hrs. después. Su Hb de egreso=10.1 g., Htco=31.4%, leucocitos=4,400, plaquetas=22,000. Se envía a su Hospital de origen a continuar tratamiento.

CASO 6.

Paciente de 20 años, Gesta 1, con embarazo de 29 semanas por amenorrea, enviada de otro Hospital al Instituto con diagnóstico de LLA-L2 desde hace 4 años, siendo tratada en ese Hospital con VAP y metotrexate hasta presentar embarazo. Ingresa al Instituto en recaída de la enfermedad, su BH al ingreso con Hb=11.8 g., Htco=35%, leucocitos=60,000 y plaquetas=34,000. Se inicia apoyo con productos hemoderivados y se planea iniciar de nuevo con inducción de la remisión en cuanto sea posible, dado que la paciente no puede conseguir la quimioterapia. Se tomaron 2 ultrasonidos obstétricos que mostraban oligohidramnios moderado y datos de retardo en el crecimiento intrauterino. A las 31 semanas de embarazo la paciente no percibe movimientos fetales y se hace el diagnóstico de óbito fetal por ultrasonido. Se decide iniciar la inducción del trabajo de parto con misoprostol intracervical 100 mg., pero presenta hemorragia transvaginal importante, por lo que ante las condiciones cervicales desfavorables y la sospecha de DPPNI se decide interrumpir el embarazo por operación cesárea obteniendo un recién nacido femenino de 1000 gr. y Talla de 30 cm. Se encontró una zona de desprendimiento placentario de 20%. La paciente evoluciona sin complicación y es egresada 72 hrs. mas tarde con Hb=9.8 g., Htco=30.3%, leucocitos=41,000 y plaquetas=53,000 a su Hospital de origen.

CASO 7.

Paciente de 20 años, Gesta 1, con embarazo de 11 semanas, que acude al Instituto por amenaza de aborto y sospecha de proceso linfoproliferativo. Refería pérdida de peso no cuantificada en los últimos 2 meses, astenia, adinamia y fiebre no cuantificada de 1 mes de evolución, refiriendo además dolor tipo cólico en bajo abdomen. A la exploración física se encontró hepatomegalia discreta, taquicardia y escasa hemorragia transvaginal. A su ingreso con Hb=5.1 g., Htco=15%, leucocitos=600 (50% blastos), plaquetas=33,000. Se inician medidas de apoyo con productos hemoderivados e

ingresa a Terapia Intensiva por la leucopenia severa donde se toman policultivos y aspirado de médula ósea que reporta hipercelular + + + +, con 98% de infiltración de blastos linfoides tipo L2. Se inician antibioticos profilácticos Cefotaxima y Amikacina por 5 días hasta que se reportan los cultivos negativos. Es egresada de Terapia Intensiva 48 hrs. después. A las 12 semanas se inicia 1er ciclo de inducción de remisión con Vincristina 2 mg y Prednisona 100 mg. 24 hrs. después de iniciada la quimioterapia presenta de nuevo hemorragia transvaginal, se toma ultrasonido obstétrico que reporta cavidad uterina sin evidencia de embrión, con imagen sugestiva de restos ovuloplacentarios. Se realiza legrado uterino instrumentado (LUI) bajo anestesia general con Propofol sin complicaciones. 24 hrs. posteriores al LUI presenta síndrome purpúrico y se reporta hemocultivo con Streptococo grupo B y se inicia nuevo Cefotaxima, pero la paciente comienza con deterioro del estado general, incoherente y con dolor abdominal, por lo que se decide su traslado a otro Hospital. Su última BH con Hb=11.0 g., Htco=32%, leucocitos=600 y plaquetas=27,000.

CASO 8.

La misma paciente del caso anterior, acude 4 años después de nuevo al Instituto, con embarazo ahora de 13 semanas por amenorrea. Como antecedente, en su embarazo anterior fué trasladada a otro Hospital donde se inició tratamiento con quimioterapia a base de VAP-Metrotexate-L-asparaginasa, logrando remisión hasta la fecha. Se presenta al Instituto en remisión actual. Su BH de ingreso con Hb=13.9 g., Htco=43%, leucocitos=6,400 y plaquetas=116,000. Continúa con embarazo normoevolutivo de 14 semanas en vigilancia de recaída, pues se encuentra sin tratamiento alguno.

CASO 9.

Paciente de 20 años Gesta 1, con embarazo de 27 semanas, enviada de otro Hospital con diagnóstico de LLA-L2 desde hace 4 años, tratada inicialmente con Vincristina y Adriamicina + terapia intratecal y radiación de sistema nervioso central. Se encontraba en tratamiento de consolidación y recibió quimioterapia en el 1er trimestre en forma inadvertida, motivo por el cual fué enviada al Instituto. A su ingreso en remisión, con Hb=14.0 g., Htco=42%, leucocitos=6,900 y plaquetas=135,000. Sin datos clínicos de actividad tumoral. Continuó todo el embarazo sin complicación, únicamente con vigilancia de recaída. Terminó el embarazo a las 41 semanas de amenorrea por parto vaginal distócico por aplicación de fórceps Simpson De Lee por variedad de posición occipito-posterior persistente. Se obtuvo un recién nacido masculino de 3,210 gr. APGAR 7/9 (minuto y 5 minutos) Silverman-Anderson=2, Talla=52 cm., Capurro=41.1, enviado a UCIREN y sin alteraciones estructurales aparentes. La paciente fué egresada 24 hrs. mas tarde sin complicación con Hb=11.8 g/dl., Htco=35.7%, leucocitos=16,200 y plaquetas=95,000. Se derivó a su Hospital de origen.

CASO 10.

Paciente de 30 años Gesta 4 Para 3, con embarazo de 20 semanas por amenorrea, enviada de otro Hospital al Instituto por presentar astenia, adinamia, epistaxis, gingivorragia y hematemesis de 1 mes de evolución. A su ingreso con ataque severo al estado general, postrada, con soplo holosistólico plurifocal, equimosis y petequias en extremidades así como con hematuria. A su ingreso con vitalidad fetal. Su BH de ingreso con Hb=5.4 g., Htco=15.4%, leucocitos=12,100 y plaquetas=5,000, tiempo de protrombina=19.4/11.2 seg (testigo) y tiempo parcial de tromboplastina=47.4/30.2 seg. (testigo). Se realiza frotis de sangre periférica y se encuentra imagen compatible con LMA-M3 (promielocítica). Dado el riesgo de coagulación intravascular

diseñada (CID) se ingresa a Terapia Intensiva adultos y se inician medidas de apoyo con hemoderivados así como Cefotaxima profiláctica, Hidrocortisona y Furosemida. Inicia con taquipnea y dificultad respiratoria 24 hrs. después, por lo que se decide intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida. Se inicia ácido epsilonaminocaproico como coadyuvante de hemoderivados para tratar la CID. 48 hrs. después presenta hematemesis abundante, hematuria, hemorragia en sitios de punción, oliguria, desaturación determinada por gasometría, bradicardia súbita y paro cardiopulmonar el cual no es revertido después de 20 minutos de maniobras.

CASO 11.

Paciente de 31 años Gesta 3 Cesarea 2, con embarazo de 22 semanas por amenorrea, con diagnóstico desde hace 2 años de LLA-L1 hecho en otro Hospital, enviada al Instituto por reactivación de la enfermedad. A su ingreso con Hb=5.2 g., Htco=16.1%, leucocitos=20,800 y plaquetas=180,000. Se tomó ultrasonido obstétrico que se reportó con fetometría 4 semanas menor. Se realizó aspirado de médula ósea y se reportó hiper celular + + + +, con 98% de infiltración de blastos linfoides consistentes con subtipo L-1, además de ausencia de megacariocitos. A las 22 semanas se inicia 1er ciclo de quimioterapia con Vincristina 2 mg, Doxorubicina 50 mg y Prednisona 100 mg. A las 23 semanas se inició el 2o. ciclo con Vincristina 2 mg. Acudió a las 23 semanas a consulta con BH con Hb=9.2 g., Htco=25%, leucocitos=900 y plaquetas=17,000. Posteriormente dejó de acudir al Instituto.

CASO 12.

Paciente de 32 años Gesta 5 Para 4, con embarazo de 26 semanas, que acude al Instituto refiriendo disnea, astenia, adinamia. A la exploración física con desnutrición severa, palidez importante y edema de miembros inferiores. Su BH inicial con Hb=2.9 g., Htco=9.9%, leucocitos=7,700 (4% de blastos) y plaquetas=14,000. Se toma

aspirado de médula ósea que demostró hipercelular + + + +, infiltración de 45% de blastos de estirpe linfoide tipo L-2. A las 26 semanas de embarazo se inicia 1er ciclo de quimioterapia con Vincristina 2 mg cada semana, Prednisona 100 mg diarios por 30 días y Daunorrubicina 10 mg cada 2 semanas. 5 días después de iniciada la quimioterapia presenta rectorragia importante, por lo que se administran productos hemoderivados. Se advierte la expulsión de 1 Ascaris lumbricoides por vía rectal. Se inicia Mebendazol oral y nutrición enteral. A las 31 semanas se toma BH con Hb=10.2 g., Htco=30.9%, leucocitos=2,100 y plaquetas=9,000. Posteriormente deja de acudir al Instituto.

De estas pacientes, la edad promedio fué de 25 años, con una mínima de 18 y máxima de 32 años.

En cuanto a las semanas de embarazo, se presentaron casos con embarazo en los 3 trimestres, pero el promedio fué de 23 semanas con una mínima de 11 y máxima de 32 semanas.

El diagnóstico de Leucemia se realizó en el INPer en 5 casos y en 7 de ellos se realizó en otro Hospital.

El tipo de Leucemia más frecuente fué la LLA-L2 con 8 casos, seguido de la LMA-M3 y caso de LLA-L1 y 1 de LMA-M2.

La cifra de Hb. al ingreso de la paciente al Insituto fué de 7.8 g. en promedio con una mínima de 2.9 y máxima de 14.0. La cifra de Hb. al egreso fué de 10.6g. en promedio con una mínima de 3.1 y una máxima de 13.1. La cuenta total de leucocitos al ingreso fué de 16,300 en promedio con una mínima de 600 y una máxima de 62,500. La misma cuenta leucocitaria al egreso fué de 12,400 en promedio con una mínima de 600 y una máxima de 41,000. La cuenta plaquetaria al ingreso fué de 58,000 en promedio

con una mínima de 5,000 y una máxima de 180,000. La misma cuenta al egreso fué de 46,400 en promedio con una mínima de 9,000 y una máxima de 126,000.

Se dieron un total de 26 ciclos de quimioterapia, la paciente que más recibió fué de 7 ciclos y existieron 4 pacientes en quienes no se dió ningún ciclo, en promedio fueron de 2.1 ciclos de quimioterapia por paciente. De esos 26 ciclos, se emplearon en 72 distintos medicamentos para quimioterapia, el más frecuente fué la Vincristina en 18 ocasiones, seguida de Prednisona en 13, Adriamicina en 11, Metrotexate y Ara-C en 9, Hidrocortisona en 4, L-asparaginasa en 3, y ATRA, Mitoxantrona y la 6-mercaptopurina en 1 caso cada una. Sólo en 2 pacientes se dió quimioterapia intratecal para protección del sistema nervioso central. Se obtuvieron 6 recién nacidos vivos con peso promedio de 2,328 gr. De ellos, la edad gestacional promedio evaluada por calificación de Capurro fué de 37.4 semanas. De estos 6 nacidos vivos, sólo 2 presentaron una calificación de APGAR menor a 7 al primer minuto de vida y ninguno presentó una calificación menor de 7 a los 5 minutos. Además se obtuvo 1 óbito, 1 muerte fetal in útero y 1 aborto incompleto. Sólo existió 1 muerte materna. De los 7 productos obtenidos (6 vivos y 1 óbito) la vía de resolución fué vaginal en 4 casos y por operación cesárea en 3 casos. Se realizó oclusión tubaria bilateral en 3 casos. La complicación más frecuente fué infección en 7 casos, seguido de hemorragia en 3 casos así como deRCIU en 3 casos, posteriormente amenaza de parto pretérmino, coagulación intravascular diseminada y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera en 2 casos c/u y finalmente ruptura prematura de membranas, diabetes mellitus y extrasístoles ventriculares en 1 caso c/u. Se perdieron 2 pacientes que dejaron de acudir al Instituto.

LEUCEMIA Y EMBARAZO

DOSIS DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS

MEDICAMENTO	DOSIS	PERIODO	INTERVALO
VINCRISTINA (V)	1.5mg/m ² SC	semanal	6 ciclos
DOXORRUBICINA (A)	40 mg/m ² SC	quincenal	4 ciclos
PREDNISONA (P)	60 mg/m ² SC	30 días	8 ciclos
METROTEXATE (MTX)	125mg/m ² SC	21 días	4 dosis
L-ASPARAGINASA	10,000 U	24-48 hrs	6-10 dosis
ARA-C	40 mg/m ² SC	7 días	4 dosis
CICLOFOSFAMIDA	1 gr	3 días	4 dosis
MITOXANTRONA	20 mg/m ² SC	3 días	--

LLA = VAP-MTX-L-ASP

LMA = ESQUEMA 7+3 (ARA-C + CUALQUIERA DE MITOXANTRONA,

DAUNORRUBICINA O IDAURRUBICINA)

LEUCEMIA Y EMBARAZO

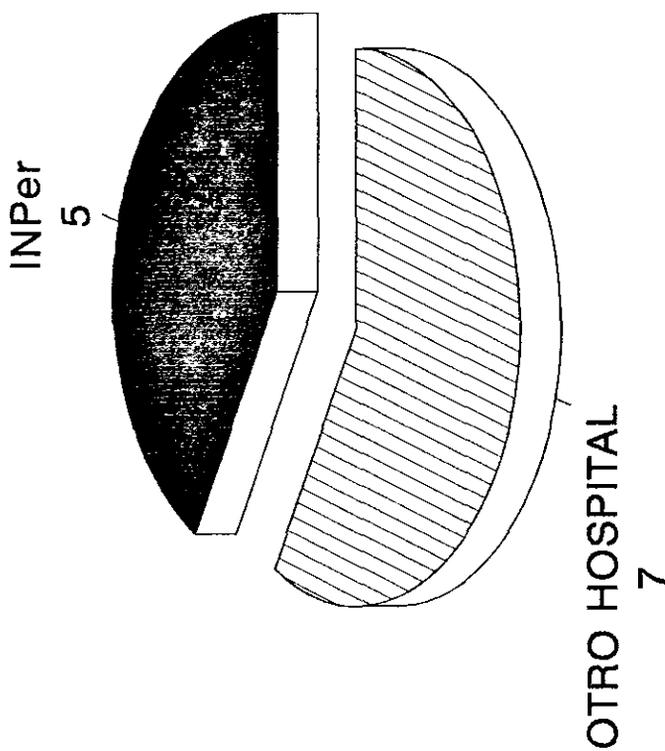
	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6
EDAD	20	30	18	32	25	20
LEUCEMIA	L2	L2	M2	L2	M3	L2
QUIMIOTERAPIA	SI	SI	SI	SI	SI	NO
# CICLOS	7	5	3	6	1	0
SEMANAS GEST.	11	22	30	27	32	29
RESOLUCION	VAGINAL	CESAREA	VAGINAL	VAGINAL	CESAREA	CESAREA
PESO	680	2,450	2,780	3,075	1,775	1,000
CAPURRO	31/2	39/5	39/0	41/0	33/0	---
APGAR	4/7	8/9	8/9	8/9	1/8	---
ALT. ESTRUCTURAL	NO	NO	NO	NO	NO	NO

LEUCEMIA Y EMBARAZO

	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 11	CASO 12
EDAD	20	24	20	30	31	32
LEUCEMIA	L2	L2	L2	M3	L1	L2
QUIMIOTERAPIA	SI	NO	SI	NO	SI	SI
# CICLOS	1	0	1	0	2	1
SEMANAS GEST.	11	13	27	20	22	26
RESOLUCION	LEGRADO	AUN NO	VAGINAL	MUERTE MATERNA	ND	ND
PESO	--	--	3210	--	ND	ND
CAPURRO	--	--	41/1	--	ND	ND
APGAR	--	--	7/9	--	ND	ND
ALT. ESTRUCTURAL	--	--	NO	--	ND	ND

ND=NO DISPONIBLE

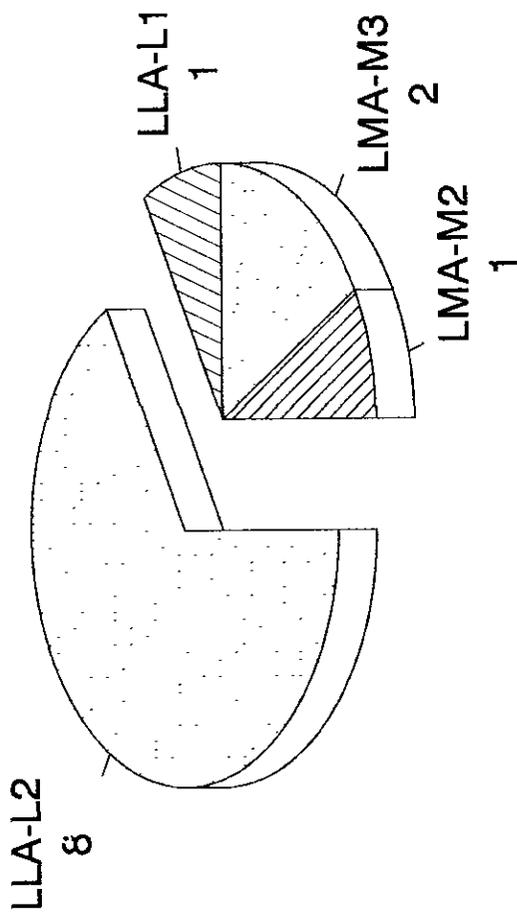
LEUCEMIA Y EMBARAZO



LUGAR DE DIAGNOSTICO

LEUCEMIA Y EMBARAZO

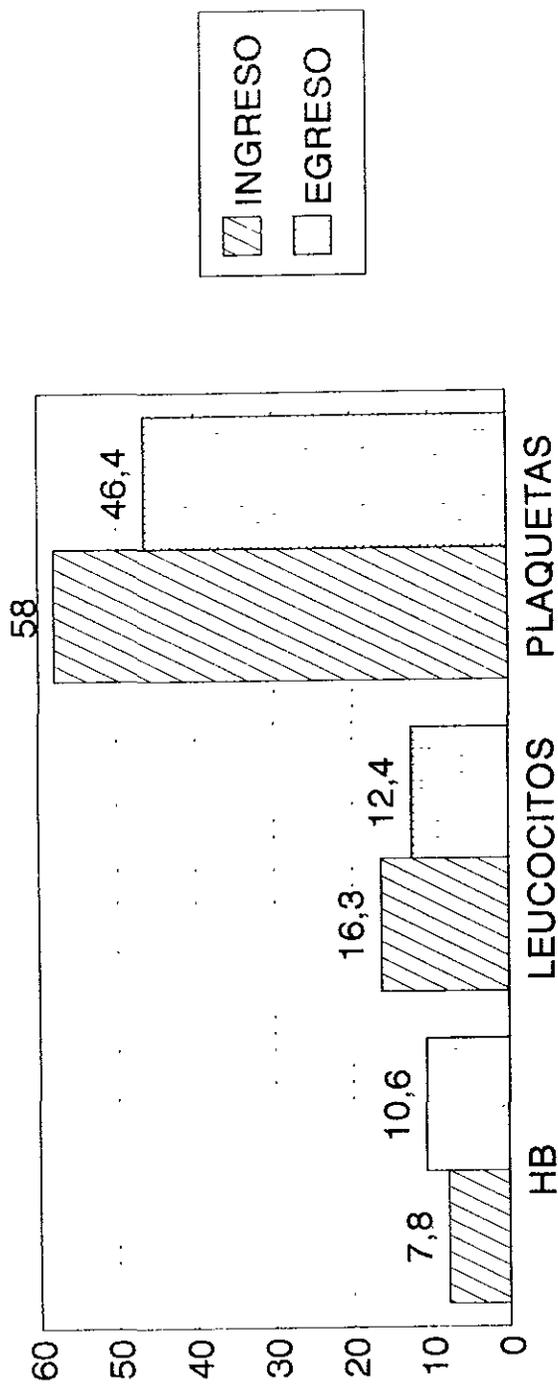
NUMERO DE CASOS



TIPO DE LEUCEMIA

LEUCEMIA Y EMBARAZO

CIFRAS EN LA BIOMETRIA HEMATICA
(EN PROMEDIO)



HEMOGLOBINA (HB) = GRAMOS
LEUCOCITOS (TOTALES) = MILES
PLAQUETAS (MILES)

DISCUSION

Cada día se diagnostica más el cáncer en cualquiera de sus formas, durante el embarazo. El manejo de estas pacientes es aún controversial dado el poco número de casos reportados en la literatura mundial, aunado a esto, existe además los reportes que indican los efectos teratogénicos de la quimioterapia empleada en el embarazo, así como los efectos relacionados tales como prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, etc. (53)

El presente trabajo contribuye a *aportar experiencia clínica en el manejo de este tipo de pacientes* por el número de casos que incluye, que sobrepasa a la mayoría de los reportes internacionales. En él cabe destacar algunos puntos interesantes. En la mayoría de los casos se inició el tratamiento con quimioterapia en el 2o. trimestre del embarazo, quizás por ser el Instituto un Hospital de referencia de embarazo de alto riesgo y no se pueda captar a estas pacientes desde fases tempranas de la gestación. En este aspecto es importante analizar que de los 6 casos en que se obtuvieron recién nacidos vivos, eran en los que se había otorgado mayor número de ciclos de quimioterapia (7,6,5,3,1 y 0). Es interesante notar que la edad gestacional al nacimiento de estos recién nacidos en promedio fué bastante aceptable así como su peso al nacer, que aunque en promedio los colocan como de bajo peso para la edad gestacional, no lo es así si consideramos la patología de base y el tratamiento establecido. Es notable también la calificación de APGAR al nacer donde sólo 2 de ellos presentaron menos de 7 al primer minuto y ninguno menor de 7 a los 5 minutos. No fué posible continuar el seguimiento de estos recién nacidos dado que es objeto de otra tesis distinta por parte del servicio de pediatría del INPer. Es de llamar la atención también que ninguno de ellos presentó alteración estructural al nacimiento. La forma de nacimiento fué como esta reportada en la literatura, con 4 partos vaginales (1 pélvico) y 3 operaciones cesáreas, de las cuales 1

fué electiva. El caso materno que culminó con el fallecimiento de la misma, no hubo oportunidad de instaurar un tratamiento adecuado dado la gravedad de la condición en la que se presentó la paciente. Es de notar también la paciente que se atendió en su embarazo anterior en el Instituto por leucemia y que ahora se encuentra de nuevo embarazada pero en remisión de la enfermedad. Con los datos anteriores se puede sugerir (como se reporta en la literatura) que un manejo agresivo de la leucemia en el embarazo permite ofrecer un mejor pronóstico para el binomio madre/hijo.

Hasta la fecha en nuestro Hospital no hemos recibido alguna paciente con leucemia que haya sido tratada con transplante de médula ósea y embarazo posterior.

CONCLUSIONES

Aunque dado el número de casos hace imposible emitir conclusiones categóricas, si permiten hacer algunas conclusiones reservadas.

El tratamiento oportuno y agresivo de la leucemia aguda en el embarazo, permite ofrecer un mejor pronóstico para el binomio madre/hijo.

Es muy importante el apoyo multidisciplinario en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Es necesario seguir la captación de este tipo de pacientes en un futuro para aportar mayor número de casos a la literatura internacional y lograr mayor experiencia en el manejo de esta patología que complica el embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA. Neoplastic Diseases of the Blood. New York: Churchill-Livingstone;1995.
2. Bachner T, Schellong G, Hiddeman W. Acute leukemias: prognostic factors and treatment strategies. In: Hematology and blood transfusion. Vol 30. Berlin: Spinger-Verlag;1994.
3. Bartsch HH, Meyer D, Teichmann AT, Speer CP. Treatment of promyelocytic leukemia during pregnancy. Blut 1985;57:51-4.
4. Avilés A, Niz J. Long-term follow up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med and Pediatr Oncol 1988;16-30.
5. Nicholson HO. Leukemia in pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw 1968;75:512.
6. Raimondi R, Pellizzari G, Rodegheiro F. Single step immunophenotyping of acute leukemias not classifiable by standard morphology and cytochemistry: a practical approach. Haematologica 1993;78(6 Suppl 2):66-72.
7. Jandl JH. Blood: Textbook of hematology. Boston, MA: Little Brown;1995.
8. Meyer RJ, Cuttner J, Truog P, et al. Therapeutic leukapheresis of acute myelomonocytic leukemia in pregnancy. Med and Pediatr Oncol 1978;4:77.
9. Fitzgerald D, Rowe JM, Heal J. Leukapheresis for control of chronic myelogenous leukemia in pregnancy. Am J Hematol 1986;22:213.
10. Baer MR. Management of unusual presentations of acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1993;7(1):275-92.
11. Avasthi R, Agarwal MP. Acute lymphatic leukemia and pregnancy. Indian J Cancer 1993;30(3):143-5.

ESTA TESIS NO SE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12. Selvais PL, Mazy G, Gosseye S, Ferrant A, Van Lierde M. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(6):1619-20.
13. DeSouza JJ, Bezwoda WR, Jetham D, Sonnendecker EW. Acute leukemia in pregnancy. *S Afr Med J* 1982;62:295.
14. Juarez S, Cuadrado PJM, Feliu J, et al. Association of leukemia and pregnancy: clinical and obstetric aspects. *Am J Clin Oncol* 1988;11:159.
15. Pizutto J, Avilés A, Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679.
16. Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South Med J* 1984;77:1050.
17. Catanzarite VA, Ferguson JE. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972-1982. *Obstet Gynecol Surv* 1984;39:663.
18. Lambe M, Ekblom A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy?. *BMJ* 1995;311(7020):1607-8.
19. Katagiri S, Tsubakio T, Minami G et al. Successful embolization for uterine hemorrhage in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Acta Hematol* 1983;70:119.
20. Catanzarite VA, McHargue A. Leukemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:384.
21. Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, Van de Loo J. Acute leukemia and pregnancy. *Lancet* 1988;1:243.
22. Murray JA, Gee H. Acute leukemia during pregnancy. *Lancet* 1988;1:243.
23. Delmer A, Bauder F, Ajchenbaum CF, Rio B, Tafrechian S, Marie JP, Zittoun R. Pregnancy and hematologic malignancies: a therapeutic approach. *Bull Cancer Paris* 1994;81(4):277-86.
24. Griffiths M. Acute leukemia during pregnancy. *Lancet* 1988;1:586.

25. Reynoso EE, Sheperd FA, Messner HA, et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto leukemia study group experience with long term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987;5:1098.
26. Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, Van de Loo J. Acute leukemia during pregnancy. *Lancet* 1987;2:1521.
27. Sigler E, Vavon D, Lugassy G, et al. Favorable outcome in T-cell acute lymphoblastic leukemia with mediastinal mass during pregnancy. *Am J Med* 1988;85:125.
28. Okun DB, Groncy PK, Sieger L, Tanaka KR. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med and Pediatr Oncol* 1979;7:315,
29. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MA. Pregnancy outcome in cancer patients. *Cancer* 1987;60:1143.
30. Lilleyman JS, Hill AS, Anderton KJ. Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer* 1977;40:1300.
31. Awidi AS, Tarawneh MS, Shubair KS, et al. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with combination wich included a low dose of adryamicin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19-881.
32. Murray NA, Acolet D, Deane M, Price J, roberts IA. Fetal marrow supression after maternal chemotherapy for leukemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;71(3):209-10.
33. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1968;75-307.
34. Schafer AI. Teratogenic effects of antileukemia chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981;141:514.

35. Kawamura S, Yoshike M, Shimoyama T, Suzuki Y, Itoh J, Yamagata K, Fukushima K, Ogasawara H, Saitoh S, Tsushima K, et al. *Tohoku J Exp Med* 1994;174(2):167-75.
36. Maurer LH, Forcier RJ, McIntyre OR, Fetal Group C trisomy after cytosine arabinoside and 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1971;75:809.
37. Scheluning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a new born whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987;317:1666.
38. Tartas N, Chacon R, Sanchez AJC. Hematologic neoplasms and pregnancy. *Medicina B Aires* 1995;55(2):155-8.
39. Hou Y, Song Y. A clinical analysis of 15 cases of acute leukemia complicating pregnancy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1995;34(4):260-2.
40. Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin MG, Coma A, Sanz MA, Batlle J, Flores A. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67(3):703-9.
41. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36(4):243-8.
42. Maloisel F, Dreyfus M, Neuhart D, Ritter J, Oberling F. Management of hematologic malignancies during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996;25(6):602-7.
43. Camera A, Campanile M, Catalano D, Mattace RA, Rotoli B. Relapse of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17(4):303-5.
44. Maruta A, Matsuzaki M, Miyashita H, Kodama F, kato H, Taguchi J, Tomita N, Sakai R, Fujisawa S, Okubo T, et al. Successful pregnancy after allogeneic bone marrow transplantation following conditioning with total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(4):637-8.

45. Milliken S, Powles R, Parikh P, Whitehead M, Mayes I, Prentice A, Falconer A, Aboud H, Helenglass G, Nandi A, et al. Successful pregnancy following bone marrow transplantation for leukemia 1990;5(2):135-7.
46. Lipton JH, Derzko C, Fyles G, Meharchand J, Messner HA. Pregnancy after BMT: three case reports. Bone Marrow Transplant 1993;11(5):415-8.
47. Samuelsson A, Fuchs T, Simonsson B, Bjorkholm M. Successful pregnancy in a 28 year-old patient following myeloablative treatment including total body irradiation. Bone Marrow Transplant 1993;12(6):659-60.
48. Karp GI, Von Oeyen P, Valone P, et al. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. Cancer Treat Rep 1983;67:773.
49. Feltu J, Juarez S, Ordonez A, et al. Acute leukemia and pregnancy. Cancer 1988;6:580.
50. Fassas A, Kartalis G, Klearchou N, et al. Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Nouv Rev Fr Hematol 1984;26:19.
51. Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435.
52. Saudurai E, Smith LG Jr. Hematologic malignancies during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1995;38(3):535-46.
53. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part II. Obstet Gynecol Surv 1996;51(2):135-42.
54. Cartwright RA, Satines A. Acute leukemias. Baillieres Clin Haematol 1992;5(1):1-26.
55. Sak P, Mika J. Concurrent acute leukemia and pregnancy. Ceszk Gynecol 1990;55(8):603-4.
56. Hamdoun L, Zeineb NB, Ferchiou M, Zhioua F, Meriah S. Acute lymphoblastic leukemia and pregnancy. A propos of a case. Bull Cancer Paris 1992;79(3):301-3.

57. Requena A, Velasco JG, Pinilla J, Gonzalez GA. Acute leukemia during pregnancy: obstetric management and perinatal outcome of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63(2):139-41.
58. Oviedo-de-Albeiro MM, Mocciaro-de-Hessel MI. A case of acute leukemia and pregnancy. *Rev Fac Cienc Med Univ Nac Cordoba* 1995;53(1):33-5.
59. Azuno Y, Matsubara A, Kamei S, Tanizawa Y, Inoue Y, Tao T, Matsumoto N, Kaku K, Kaneko T. A successful delivery three years after the onset of multiple fungal liver abscess in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1994;35(9):892-4.
60. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Marky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR, Vuoristo A, Wegelius R, Moe PJ. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(6):459-66.
61. Wallace WH, Shalet SM, Tetlow LJ, Morris JPH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(5):333-9.
62. Al-Rimawi HS, Al-Rashied AA, Aboo-Backer KC, Al-Saleh QA, Jallad MF, Malik S. Successful pregnancies following remission in childhood acute lymphoblastic leukemia -a case report-. *Ann Trop Paediatr.* 1991;11(3):301-3.
63. Rio B, Letur KH, Ajchenbaum CF, Bauder F, De-Ziegler D, Pelissier C, Bernadou A, Frydman R, Zittoun R. Full-term pregnancy with embryos from donated oocytes in a 36 year-old woman allografted for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(4):487-8.