



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO EN HEMATOLOGIA

**“QUIMIOTERAPIA EN EL EMBARAZO, EFECTOS SOBRE EL
PRODUCTO”
REPORTE DE 15 CASOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:
HEMATOLOGO**

PRESENTA: DR. NOE AYALA ALCANTAR

ASESOR DE TESIS: DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ

MÉXICO D.F. SEPTIEMBRE DEL 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

A mi madre por el ejemplo de vida.

A mi esposa y ahora a Javier que son mi aliciente para seguir adelante,

y de modo muy especial al Hospital General de México: pacientes y maestros que me han forjado.

Índice

	Pag.
I. Introducción y marco teórico.....	3
I. Epidemiología de las neoplasias malignas en población general.....	4
2. Epidemiología de las neoplasias malignas en el embarazo	5
3. Glucoproteína P.....	8
4. Agentes quimioterápicos.....	11
5. Efectos de quimioterapia en el feto.....	15
II. Justificación del trabajo.....	18
1. Objetivos	
2. Materiales y métodos.	
III. Casos clínicos.....	19
IV. Resultados.....	26
V. Discusión y conclusiones.....	28
VI. Referencias.....	33

Quimioterapia en el embarazo, efectos sobre el producto

INTRODUCCION

El cáncer diagnosticado en el embarazo constituye una condición clínica con un impacto devastador en la salud psicosocial y somática de la paciente y también en la integridad del producto.

El cáncer cada vez más frecuente, ocupa los primeros lugares dentro de las causas de morbilidad. Según la Sociedad Americana de Cáncer del 2006 la lista de las neoplasias por incidencia es la mostrada en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Incidencia de las neoplasias en Estados Unidos de Norteamérica

Tipo de cáncer	Nuevos casos por año
Aparato genital	321,490
Aparato digestivo	263,060
Cáncer de mama	214,640
Respiratorio	186,370
Urinario	102,720
Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin)	66,670
Leucemia	35,070
Endocrino	32,260
Cavidad oral	30,990
SNC	18,820
Mieloma múltiple	16,570
Tejidos blandos	9,530
Hueso	2,760

Sociedad Americana de Cáncer. Fact and Figures 2006.

Tabla 2. Incidencia de las patologías hematológicas:

Tipo	Ambos sexos	Mujeres	Hombres
LH	7,800	3,610	4,190
LNH	58870	28190	30,680

Tipo	Ambos sexos	Mujeres	Hombres
LAL	3930	1780s	2150
LAM	11930	5580	6350
LGC	4500	1950	2550

Sociedad Americana del Cáncer. Fact and Figures 2006.

Tabla 3. Incidencia por edad.

Neoplasia	< 20	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	> 85
Linfomas	3.1	8	9.1	13.8	16.7	20.9	5.8	7.3
LH	12.3	32.4	18.2	12.1	8.6	8.5	23.2	8.1
LNH	1.8	4.3	7.8	14.1	17.9	22.5	3.8	1.8
LAL	61.1	10.1	6.3	6.2	5.5	5.3	3.8	1.8
LAM	5.9	6.4	7.1	10.7	14.6	21.8	24.7	8.9

Sociedad Americana del Cáncer. Fact and Figures 2006.

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias (RHN) en el año 2001 hubo 102,657 nuevos casos de tumores malignos con una incidencia de 101.6:100,000 habitantes².

La lista de las neoplasias más frecuentes en mujeres según el RHN se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Neoplasias más frecuentes en México en mujeres.

Tumor	Casos	Incidencia
Mama	10,872	44.2
CACU	9,456	38.4
Tiroides	1579	3.1
Estómago	1525	3.0
Colon	1066	2.2
Linfoma no Hodgkin	1091	2.1
Vesícula biliar	826	1.6
Bronquios y pulmón	780	1.5
Leucemias linfoides	598	1.2
Linfoma de Hodgkin	338	0.7
Leucemias mieloides	312	0.6
Mieloma múltiple	202	0.9

Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.DGE/SSA.2001

El cáncer complica aproximadamente 1 de 1000 embarazos⁴⁻⁵. Las patologías hematológicas malignas representan aproximadamente el 25% de todos los tipos de cáncer que complican el embarazo^{1,6} (tabla 4). La frecuencia del cáncer asociado al embarazo ha ido aumentando en los últimos 30 años, ya que la edad de las mujeres al primer embarazo es mayor¹.

Tabla 4. Incidencia de cáncer durante el embarazo

Melanoma maligno		1:1000 – 10,000
Carcinoma mama	de	1:3000 – 1:10,000
CACU		1:2000 – 10,000
Linfoma		1:1000 – 1:6000
Leucemia		1:75,000 – 1:100,000
Carcinoma ovario	de	1:10,000 – 1:100,000
Carcinoma colon	de	1: 13,000

La epidemiología de las leucemias en mujeres embarazadas refleja la frecuencia relativa de la población general, teniendo en primer lugar las leucemias mieloides seguidas por la leucemia linfoblástica aguda.

Las leucemias crónicas son excepcionalmente raras durante el embarazo¹. La enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin tienen un pico de presentación en la segunda a la quinta década de la vida encontrándose por tanto, en la mujer durante el embarazo. La enfermedad de Hodgkin es más común que el linfoma no Hodgkin con una incidencia de 1:1000 – 6000 aunque solamente se han reportado 110 casos de LNH durante la gestación por otra parte, la epidemia de HIV que aumenta el riesgo de desarrollar LNH en 150 veces además de las edades mayores a las que se tiene el primer embarazo pueden favorecer un incremento en su incidencia¹.

El cáncer diagnosticado durante el embarazo, es un evento dramático, con un profundo impacto en la vida de las pacientes, familiares, médicos y sociedad dado que es una población económicamente activa. Cuando se presenta esta asociación su manejo es complejo debido a que no existe un protocolo estándar o estudios que respalden la magnitud del riesgo de la quimioterapia sobre el producto. Únicamente se cuenta con reportes de series de casos que manifiestan la experiencia en el manejo de pacientes con cáncer y embarazo con resultados aún controversiales ya que se plantea la necesidad de tratamiento en cualquier momento de la gestación, con potenciales riesgos teratógenos (en el primer trimestre) sobre el producto, incluso valorándose la posibilidad de aborto terapéutico durante este periodo^{1,7}.

A pesar de los temores que implica la asociación embarazo-cáncer, las pacientes tienen que iniciar manejo en el momento que se requiera y con la magnitud adecuada pues de ello depende que la paciente logre la remisión del padecimiento⁸. Al igual que en la paciente no embarazada, la quimioterapia implica múltiples efectos adversos, sin que necesariamente contraindiquen el tratamiento. La prioridad debe ser el control de la enfermedad, sin embargo, el dilema de continuar con el embarazo a término puede surgir y la resolución debe darse tomando en cuenta criterios médicos, sociales, personales, bioéticos e incluso religiosos^{1,8,9,10}.

La quimioterapia causa daño genético en las células somáticas expuestas, incluyendo rompimientos cromosómicos, translocaciones, deleciones, mutaciones genéticas, aneuploidia y rompimiento celular. Cuando se administra durante el embarazo, surge una gran preocupación tomando en cuenta el poder mutagénico, teratógeno y carcinogénico en el desarrollo embrionario así como daño placentario.

En el primer trimestre del embarazo, la quimioterapia interfiere con la organogénesis con el riesgo de teratogenicidad (siendo este, máximo en esta etapa) de un 10% para un agente único y de un 20% con la combinación de los mismos^{1,4,5}. Durante el segundo y tercer trimestres, la organogénesis es completa con excepción del SNC y las gónadas por lo que el efecto tóxico consistirá en alteraciones funcionales,

restricción del crecimiento intrauterino, prematurez, bajo peso al nacer, oligohidramnios y mielosupresión materna o fetal^{4,9}.

Los efectos de la quimioterapia en el producto pueden estudiarse desde dos perspectivas, efectos inmediatos que son bien conocidos en términos de teratogenicidad; y efectos tardíos, menos conocidos con afectación gonadal y endócrina, problemas de desarrollo y crecimiento así como alteraciones genéticas⁴.

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

La mujer embarazada tiene disminuida la motilidad gastrointestinal; retención de líquido en el espacio intracelular e intravascular; disminuida la concentración de albúmina sérica y aumento en otras proteínas así como de la oxidación hepática y la depuración renal. Estas particularidades hacen que la farmacocinética y farmacodinamia modifique el efecto del medicamento y que éste sea impredecible. El impacto en el producto parece depender del tipo, duración y dosis administrada así como del periodo gestacional en el que se inicie el tratamiento.

Los mecanismos de transferencia de los fármacos a través de la placenta descritas son la difusión, utilizada por la mayoría de los medicamentos liposolubles y poco ionizados; la difusión facilitada usada por pocos agentes como los esteroides; el transporte activo sobre todo dispuesto para la excreción fetal de los xenobióticos y finalmente la fagocitosis y la pinocitosis¹¹. Otras características importantes son la presencia de la glucoproteína P y que conforme el embarazo progresa, el flujo placentario aumenta favoreciendo un aumento de la transferencia de nutrientes y xenobióticos.

La glucoproteína P (gp-P).

Es uno de los factores descritos como protector del producto¹². Es el producto de la serie de genes (ABCB1) conocida como genes de resistencia multidroga (MDR1), localizados en el cromosoma 7. La proteína se une a ATP y funciona como una bomba de flujo a nivel transmembranal que transloca su sustrato hacia el espacio extracelular.

Describiéndose por primera vez en ciertos tumores con baja sensibilidad a tratamiento. Sin embargo, ahora se asume que la gp-P, se expresa tanto en células tumorales como en tejidos normales de manera constitutiva y es junto con las enzimas metabolizantes de xenobióticos potencialmente tóxicos, un mecanismo de protección.

Teniendo en cuenta su localización anatómica, la gp-P funciona en tres modos principales:

- 1) limita la entrada del fármaco al flujo sanguíneo tras una ingesta oral, al expresarse en los enterocitos.
- 2) Una vez que el fármaco alcanza el torrente sanguíneo, la gp-P promueve su eliminación a través de la bilis y de la orina al expresarse en la membrana canalicular de los hepatocitos y en las células de los túmulos proximales de los riñones respectivamente, y,
- 3) Cuando el fármaco ha alcanzado la circulación sistémica la gp-P limita la entrada del mismo a los tejidos sensibles (p.ej., SNC, testículo, linfocitos y circulación fetal).

Para valorar la importancia de la gp-P se logró generar ratones carentes de la misma observándose una alteración en la concentración de xenobióticos sobre todo a nivel de SNC.

La variedad de fármacos que transporta la gp-P es amplia, siendo generalmente hidrofílicos y anfipáticos. Además de algunos agentes antitumorales, extrae fármacos cardiológicos como son los calcio antagonistas, B-bloqueadores, antiretrovirales, antibióticos, inmunosupresores, antihistamínicos (H1).

Siendo la mayoría de las sustancias también sustratos del grupo de enzimas principal como son los citocromos P450 3A4 (CYP3A4), la digoxina es parte de un grupo que es únicamente transportada por la glucoproteína pero no metabolizada por CYP3A4 (tabla 5).

Tabla 5. Sustratos de la glucoproteína P.

Sustratos de gp-P	Sustratos de CYP3A4*
Agentes quimioterapéuticos:	
Docetaxel.	Si
Etopósido.	Si
Imatinib.	Si
Paclitaxel.	Si
Tenipósido.	Si
Vinblastina.	Si
Vincristina.	Si
B-bloqueadores.	No
Bloqueadores de los canales de calcio.	Si
Digoxina, quinidina.	No
Antiretrovirales.	Si
Esteroides: Dexametasona. Metilprednisolona.	Si
Inmunosupresores.	Si
Entieméticos: ondansetron.	Si
Antibióticos.	Si
Hipolipemiantes.	Si
Bloqueadores de los receptores H1	Si
Otros: amitriptilina, colchicina, itraconazol, losartan, morfina, fenitoína.	Si

*CYP3A4: citocromo P450 3A4

Se han identificado otros transportadores de xenobióticos a nivel de aparato gastrointestinal y riñón pero no se ha determinado su verdadera importancia.

A nivel gastrointestinal la gp-P se expresa en los enterocitos y en los hepatocitos simultáneamente con el CYP3A4; lo cual lleva a una alianza extractora, y aumenta el acceso del fármaco al metabolismo por CYP3A4 a través de ciclos repetidos de absorción y excreción.

La concentración de CYP3A4 disminuye de proximal a distal del intestino delgado mientras que el de gp-P aumenta de proximal a distal. Ante el hecho de que el receptor nuclear *PXR* está involucrado en la inducción de la expresión de ambos; se ha especulado que se trata de un mecanismo de correulación.

La mucosa intestinal se reconoce ahora como un determinante importante en la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral, con una función principalmente excretora.

La inhibición de la gp-P intestinal tiene un mecanismo principal en las interacciones farmacológicas que llevan a una concentración alta o baja.

Glucoproteína P en la barrera hematoencefálica.

Las propiedades de esta barrera le permiten limitar de manera importante la entrada de fármacos al SNC; estando condicionado dicho paso, principalmente por la liposolubilidad de los mismos, sin embargo, hay muchos medicamentos que no alcanzan los niveles esperados a partir de la liposolubilidad como son la vincristina y el etopósido y se debe principalmente a la presencia de la gp-P en la porción luminal de la membrana endotelial de los capilares.

Nuevamente, ilustrando tal hecho, en el ratón carente de dicha proteína, la digoxina, alcanza hasta 35 veces la concentración que en un ratón normal a nivel de SNC.

La expresión de transportadores dependientes de ATP, es uno de los principales mecanismos subyacente a la resistencia a los medicamentos en el cáncer. Desde 1980 se han usado inhibidores de la gp-P para vencer dicha resistencia y mejorar la respuesta al tratamiento (sobre todo en el tratamiento de HIV).

Glucoproteína P placentaria.

Entre los múltiples transportadores expresados en la placenta, se encuentra la gp-P, la cual contribuye a la protección del feto a xenobióticos^{12,13}.

Localizada en la cara materna de las vellosidades del sinciotrofoblasto, los niveles son variables dependiendo de la edad gestacional mostrándose niveles mayores en las primeras semanas de gestación con disminución progresiva conforme avanza el embarazo¹².

La expresión de la gp-P muestra diferencias interindividuales pronunciadas en varios tejidos pareciendo que los efectos de los polimorfismos de ABCB1 y los haplotipos en la expresión de la glucoproteína y en la concentración de fármacos son de mínima importancia y se deben considerar las mutaciones en, por ejemplo, la enzima CYP2D6 o en C3435T, enzima asociada a la regulación de la gp-P a nivel intestinal.

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS¹⁴

Ejercen su efecto de manera primaria en la proliferación celular. Debido a que la multiplicación celular es una característica de muchas células normales al igual que las neoplásicas, la mayoría de los agentes también tienen efecto sobre las células normales.

La inhibición de la reproducción celular y del crecimiento tumoral puede llevarse a cabo a diferentes niveles dentro de la célula y su ambiente:

1. síntesis macromolecular y función.
2. organización citoplásmica y transducción celular.
3. síntesis y expresión de receptores de superficie así como de membrana celular.
4. ambiente de crecimiento celular.

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos parecen tener su efecto en la síntesis macromolecular y su función, lo cual significa que interfieren con la síntesis de ADN y ARN, proteínas o con el funcionamiento apropiado de una molécula preformada. Algunas de las células mueren debido al efecto directo de la quimioterapia y en otros casos debido a la activación de la diferenciación, envejecimiento y apoptosis, es decir la muerte celular programada.

La muerte celular puede o no ocurrir al momento de la exposición a la droga, y debido a que únicamente una proporción de células muere, es necesario administrar dosis repetidas del fármaco para reducir aún más el número celular.

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos se agrupan de acuerdo al momento de acción sobre el ciclo celular. No todos se apegan a un grupo, sin embargo, es didáctica.

Drogas específicas de fase o “fase-específicas”. Se trata de los fármacos que son activos en una fase específica del ciclo celular: citarabina.

Drogas específicas de ciclo celular. Aquellas drogas que son efectivas mientras las células se encuentran en ciclo, independientemente de la fase del mismo, por lo que también se denominan drogas no específicas de fase. El grupo incluye los agentes alquilantes, los antibióticos antitumorales y misceláneos.

Drogas no específicas de ciclo. Es el tercer grupo de medicamentos que independientemente de que la célula se encuentre en ciclo, actúan. Incluye a la mostaza nitrogenada y a las nitrosureas (tablas 6, 7 y 8).

Tabla 6. Agentes quimioterápicos específicos de fase de ciclo celular

Fase de gran actividad	Clase	Tipo	Agente característico
G1	Producto natural Hormona	Enzima Esteroides	Asparaginasa Prednisona
G1/S	Antimetabolito	Análogo de la purina	Cladribine
Síntesis de DNA	Antimetabolito Producto natural Misceláneo.	Análogo de pirimidina Análogo del ácido fólico Análogo de la purina Inhibidor de la topoisomerasa I. Sustituto de la urea	Citarabina, fluorouracil, gemcitabina. Metotrexate. Tioguanina y fludarabina. Topotecan. Hidroxiurea
G2	Producto natural.	Antibiótico Inhibidor de la topoisomerasa II. Estabilización y polimerización de los microtúbulos.	Bleomicina. Etopósido. Paclitaxel.
Mitosis (M)	Producto natural	Inhibidor del huso mitótico.	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina.

Tabla 7. Agentes quimioterapéuticos

Clase	Tipo	Agentes característicos
Específicos de ciclo celular: 1.- agentes alquilantes. 2.- productos naturales.	Mostaza nitrogenada, triazene.	Clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, busulfan, dacarbacina, cisplatino, carboplatino.
	Antibióticos.	Dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina.
Inespecíficos de ciclo celular	Mostaza nitrogenada.	Mecloretamina.
	Nitrosureas.	Carmustina y lomustina.

Tabla 8. Clasificación de los agentes quimioterapéuticos

Clase y tipo	Agentes
Agentes alquilantes: Alkil-Sulfonato: Derivados de etilenamina: Sales metálicas: Mostaza nitrogenada: Nitrosureas: Triazene:	Busulfan Thiotepa. Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino. Clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, mefalan. Carmustina, lomustina, streptozina. Dacarbacina, temozolamida.
Antimetabolitos: Antifolatos: Análogos de la purina: Análogos de la pirimidina:	Metotrexate, pemetrexed, raltitrexet, trimetrexate. Mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, cladribine, fludarabina. Azacitidina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fluorouracil, gemcitabina.
Productos naturales: Antibióticos: Enzimas: Estabilizador de los microtúbulos: Inhibidor del huso mitótico: Inhibidor de la topoisomerasa I: Inhibidor de la topoisomerasa II:	Bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina, mitoxantrona. Asparaginasa. Dacetaxel, paclitaxel. Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina. Irinotecal, topotecan. Etopósido y tenipósido.

Clase y tipo	agente
Hormonas y antagonistas hormonales: Andrógenos: Antagonistas de los andrógenos: Inhibidores de la aromataasa: Corticoesteroides: Estrógenos: Antagonistas de los estrógenos: Hormona luteinizante-agonista de la hormona liberadora: Progestina: Hormonas tiroideas:	Fluoximesterona. Bicalutamida, flutamida, nilutamida. Aminoglutetamida, anastrozole, etc. Dexametasona, prednisona. Dietilstilbestrol. Fulvestrant, raloxifene, tamoxifen, toremifene. Goserelina, leuprolide, triptorelin. Acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona. Levotiroxina, liotironina.
Agentes con blancos moleculares: Moduladores de expresión genética: Anticuerpos monoclonales: Inhibidores de tirocina cinasa (y receptor):	Retinoides. Alemtuzumab, cetuxumab, gemtuzumab, ibritumomab, tiuxetan, trastuzumab, rituximab, I-tositumomab. Imatibib mesilato, semaxanib.
Modificadores de la respuesta biológica: Interferones: Interleucinas: Estimuladores de colonias eritroides y mieloides: Antagonistas de la angiogénesis:	Interferon -2 α -interferon -2 β . IL2. Eritropoyetina, filgastrim, molgamostrim. Talidomida, lenalidomida.
Misceláneos: Bifosfonatos: Derivados de la metilhidrazina: Agentes reductores plaquetarios: Sales: Sustituto de la urea:	Pamidronato, ácido zoledrónico. Procarbacin. Anagrelide. Trióxido de arsénico. Hidroxiurea.
Hipometiladores: Análogos de la citidina: Inhibidores de la farnesil transferasa:	Azacitidina (AZA), decitabina. Tipifarnib, lonafarnib.

EFFECTOS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EN EL FETO

Todos los agentes quimioterapéuticos son teratogénicos en modelos animales sin embargo para su uso en el humano reciben una categoría dependiendo del factor de riesgo: A,B,C,D o X, por la Administración de Drogas y Alimentos de Norteamérica. La mayoría de este tipo de drogas caen en el rango de C y D. las del grupo C, son aquellas que en estudios en animales revelan efectos adversos en el feto y que no tienen controles en humanos (mujeres). Su uso en el embarazo se justifica únicamente si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el producto. El grupo D comprende aquellos que tienen evidencia de riesgo en el feto humano pero su uso se justifica ante el beneficio potencial; finalmente el grupo X, implica aquellos medicamentos que han probado riesgo en estudios con animales y con humanos y su riesgo sobrepasa el posible beneficio. Ninguno de quimioterápico se encuentra catalogado como X⁵.

La probabilidad de teratogenicidad de cualquier droga depende del trimestre y del tiempo de exposición, dosis, frecuencia de la administración así como duración del tratamiento, el paso transplacentario, la liposolubilidad y bajo peso molecular del fármaco^{11,12}.

Los antimetabolitos y agentes alquilantes han sido los que han tenido mayor potencial teratogénico (25%) cuando se administran en el primer trimestre^{4,5}. Los alcaloides de la vinca y antraciclinas son mucho más seguros especialmente si no se administran en el primer trimestre y a dosis mayores de 70 mg/m² de doxorubicina. Ningún antracíclico indujo cardiotoxicidad embrionaria o en edades posteriores si se usa después del primer trimestre. Aún así, la epirubicina debe evitarse debido a la naturaleza lipídica y su transferencia placentaria⁴ además de la poca información sobre su uso, mientras que la idarrubicina se ha asociado a malformaciones del corazón y vasos coronarios en embriones humanos^{4,5,15}.

El cisplatino fue asociado con disminución y pérdida de la agudeza visual, así como malformaciones cardíacas y cerebrales. Además de la quimioterapia algunos agentes hormonales y otros medicamentos de soporte son también usados en la paciente embarazada. El ondansetron y los factores estimulantes de colonias son seguros durante este periodo¹.

Los anticuerpos monoclonales aún no se puede determinar su seguridad ya que el anti HER2 puede cruzar la placenta y este receptor puede expresarse en los tejidos embrionarios¹. En el caso del rituximab también cruza la placenta y se ha usado en dos mujeres embarazadas con linfomas sin efectos adversos en el producto. El imatinib, cruza la placenta y es teratogénico en ratas; tres casos reportados con el uso del imatinib describen el nacimiento de productos sanos aunque de bajo peso y un aborto espontáneo¹.

Los agentes alquilantes se distribuyen en todo el organismo incluyendo el SNC, LCR; leche materna; saliva, y se presume, el líquido amniótico.

Durante el primer trimestre se han asociado malformaciones oculofaciales (paladar hendido, baja implantación de pabellones auriculares), sindactilia, anomalías en las uñas; defectos de las arterias coronarias, hernia umbilical, hemangioma, ano imperforado, fístula rectovaginal⁴. En el segundo y tercer trimestres, se asocia principalmente microcefalia y restricción en el crecimiento así como pancitopenia.

Se han descrito casos de malformaciones secundarias al uso de agentes alquilantes sin embargo, no fue medicamento único, sino asociado, por lo cual es difícil determinar el efecto de cada droga en particular^{16,17}.

Los antracíclicos en contraste con otros agentes, cruzan de manera parcial la placenta por su peso molecular (580-564 Da) y su carácter hidrófilo, además de que son sustrato de la gp-P¹⁸. Las concentraciones que se han logrado medir en el feto son de 100 a 1000 veces por debajo de las maternas¹⁸.

Se han asociado durante el primer trimestre a ano imperforado, fístula rectovaginal, sinequias de iris con la córnea, microcefalia, pancitopenia y restricción del crecimiento^{15,19,20}. Turchi and Villasis²¹ publica 28 embarazos con exposición a antracíclicos con todos los productos sin alteraciones morfológicas.

En el caso de la idarrubicina, se considera más lipofílica y con mayor penetración placentaria, la epirrubicina se ha asociado en gran proporción a restricción del crecimiento^{15, 19, 22, 23}, por lo que se recomienda la doxorubicina durante el embarazo⁴.

Los alcaloides derivados de la vinca se distribuyen por todo el cuerpo, con poca penetrancia al SNC; son teratogénicamente menos potentes que los antimetabolitos. Se reporta 1 de 26 productos con malformaciones en el septum auricular, hipoplasia renal y ausencia de radio posterior a la exposición de vincristina, doxorubicina, citarabina y prednisona^{4, 24}. También se refieren restricción del crecimiento, parto pretérmino y preeclampsia.

Los taxanes se distribuyen por todo el cuerpo. Se describe letal para los embriones de pollo, conejo y rata. Se han reportado 2 casos de uso en el embarazo posterior al periodo de organogénesis sin describirse alteraciones⁴.

Los antimetabolitos se distribuyen en todos los espacios incluyendo el líquido amniótico y las alteraciones estructurales más frecuentemente descritas son disostosis craneal, hipertelorismo, micrognatia, alteraciones en pabellones auriculares. De 42 casos con exposición, 23 en el primer trimestre, ninguno resultó con alteraciones estructurales^{4, 24}.

Se ha reportado que el metotrexate es lesivo para el trofoblasto⁶.

Los retinoides. Durante el periodo de organogénesis se asocian con malformaciones craneofaciales, óticas, cerebrales, tímicas y cardiovasculares^{25, 26}.

El interferon alfa (IFN α). No ha mostrado ser mutagénico *in Vitro* o en animales. Sin embargo puede tener efecto sobre la fertilidad; es abortígeno en monos rhesus (pero a dosis mucho mayores que las usadas en el humano). De cuatro pacientes, 2 recibieron IFN α desde el primer trimestre y 2, en el segundo, sin reportarse alteraciones¹⁰.

La hidroxiurea se reporta segura durante el embarazo²⁷ al igual que el anticuerpo monoclonal, trastuzumab²⁸ se reporta en un caso en el primer trimestre, sin complicaciones.

Justificación del estudio: la asociación cáncer-embarazo es una situación en la que aún se tiene mucho por resolver sobre todo a la hora de decidir la conducta terapéutica; partiendo de este hecho se analizan los siguientes casos para dar a conocer los resultados y que puedan ser de utilidad en la toma de decisiones.

Objetivo general: reportar los resultados obtenidos del manejo con quimioterapia en 15 pacientes durante el embarazo para aportar la experiencia obtenida en esta revisión.

Objetivos particulares: reportar los efectos observados sobre el producto principalmente desde el punto de vista estructural.

Con ese fin, se revisaron los casos de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre los años 1992 y 2005 que ya contaban con el diagnóstico de alguna neoplasia hematológica o en quienes se realizó de novo al momento del embarazo y que recibieron quimioterapia durante este periodo.

Todas las pacientes recibieron quimioterapia desde el momento en el que se hizo el diagnóstico. Los criterios de inclusión para el reporte fueron embarazo asociado a neoplasia hematológica y el haber recibido quimioterapia durante el mismo.

Materiales y métodos.

Se trata del reporte de una serie de casos.

Se analizaron los expedientes del periodo comprendido entre 1992 al 2006, de pacientes con embarazo asociado a alguna neoplasia hematológica, con actividad tumoral y que recibieron quimioterapia.

El universo fueron 15 pacientes, diez de ellas con los diagnósticos de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) L1, L2 y L3(según la clasificación Franco-Americano-Británica o FAB); una, con leucemia mieloide aguda (LMA) M2 (FAB); una, con leucemia granulocítica crónica (LGC); dos, con linfoma no Hodgkin (LNH), y una, con linfoma de Hodgkin (LH).

A todas las pacientes se les dio seguimiento con ultrasonidos de tercer nivel desde el momento del diagnóstico del embarazo y de la enfermedad asociada hasta el término del mismo. Al momento de resolución del embarazo, se valoró a los productos de manera general buscando alteraciones estructurales; se valoraron con Apgar (índice para la valoración del estado general del niño, al minuto y a los 5 minutos), Silvermann-Anderson y Capurro. Posteriormente todos pasaron a la Unidad de cuidados Intensivos Neonatal.

Entre los esquemas de quimioterapia administrados para leucemia linfoblástica aguda en la inducción a la remisión se encuentran dosis semanales de daunorrubicina o idarrubicina, vincristina, prednisona, y L-asparaginasa durante 4 semanas y consolidación con citarabina y etopósido y quimioterapia intratecal con metotrexate y dexametasona.

Para LAM, dosis estandares de citarabina y daunorrubicina 3 y 7 días respectivamente, y como consolidación, citarabina + daunorrubicina 2 y 5 días.

En el caso de la LMC, se manejaron IFN α , hidroxiurea y citarabina (referido en el texto el motivo).

En el LNH, ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona (CHOP) y por último, en el LNH el esquema ABVD: adriamicina, vinblastina, bleomicina y dacarbacina (ABVD). Los ciclos de quimioterapia administrados fueron variables, dependiendo de la edad gestacional al diagnóstico.

Casos clínicos:

Caso 1.

Paciente femenino de 20 años de edad.

Gesta (G):02, Partos (P):01

Captada a las 10 semanas de gestación (SDG) además con padecimiento de 1 mes de evolución caracterizado por ataque al estado general; síndrome hemorrágico. Hepatoesplenomegalia.

Biometría hemática inicial: Hb 119 g/L, hematocrito de 44%; leucocitos de $62,5 \times 10^9$ /L; con 64% de blastos y plaquetas de 109×10^9 /L.

Se realiza el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda L2 riesgo alto por hiperleucocitosis.

Presentó amenaza de parto prematuro posterior a su ingreso que logró controlarse.

Inicia quimioterapia (inducción a la remisión) a las 10 semanas de gestación, con dosis semanales. AMO de control a las 5 semanas, con remisión completa (RC).

Se realizaron 7 ultrasonidos obstétricos para valorar el crecimiento fetal durante el embarazo.

A las 26 SDG hubo amenaza de parto prematuro, con ruptura de membranas por lo que se indujo el trabajo de parto.

Se obtuvo producto femenino de 680 g; Apgar de 4/7; al minuto y 5 minutos. Silverman Anderson (SA), no valorable; Capurro de 31.2. sin alteraciones estructurales aparentes. Fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIREN).

Caso 2.

Paciente de 30 años de edad.

G: 04, P:2; cesárea 1.

Captada a las 22 semanas de gestación con el diagnóstico de LAL L2.

Con mal estado general; adenomegalias supraclaviculares. Con BH: Hb de 55 g/L; leucocitos de $3.9 \times 10^9/L$ y plaquetas de $15 \times 10^9/L$.

IR a las 23 semanas con VNC semanal, 4 dosis; prednisona 100 mg/día; adriamicina; metotrexate y L-asparaginasa.

A las 28 semanas de gestación, presentó cuadro de parto pretérmino que se controló con orciprenalina subcutánea.

A las 31 semanas de gestación, inicia consolidación posterior a AMO de control con RC. Presentó complicación con hiperglucemias de hasta 712 mg/dL.

Se realizaron en el embarazo 3 ultrasonidos con normalidad todos ellos así como registros cardiotocográficos desde las 32 semanas cada 72 hrs.

El embarazo se continuó hasta las 38 semanas, interrumpiéndose mediante cesárea electiva con bloqueo epidural sin complicaciones.

Se obtuvo producto femenino de 2450 g; Apgar 8/9; SA 1; talla 46 cm; Capurro de 39.5; enviado a la UCIREN sin alteraciones estructurales aparentes.

Caso 3.

Paciente de 32 años de edad. LAL L2.

G:6 P:5

Embarazo de 27 semanas de gestación por amenorrea.

Hb de 44 g/L, hematocrito de 14.2%; leucocitos de $1.2 \times 10^9/L$ y con plaquetas de $36 \times 10^9/L$.

A las 28 semanas se inicia quimioterapia con IR (VNC; prednisona 2 mg/kg; adriamicina 60 mg).

A las 32 semanas se realiza AMO de control con RC; inicia consolidación.

Se realizaron 2 US reportados como normales y registros cardiotocográficos desde las 32 semanas cada 72 hrs. A las 37 SDG presenta trabajo de parto y dilatación cervical, con distocia de presentación (pélvica). Se obtiene un producto femenino de 3075 g; talla 48 cm; Apgar de 8/9; SA 2; Capurro 41; enviado a la UCIREN sin malformaciones estructurales aparentes.

Caso 4.

Paciente de 20 años de edad.

Gesta 1; embarazo de 11 semanas de evolución. Con amenaza de aborto. Con LAL L2.

Ataque al estado general; con hepatomegalia y hemorragia transvaginal como único dato de síndrome hemorrágico.

Hb de 51 g/L, hematocrito 15%; leucocitos de $0.6 \times 10^9/L$ y plaquetas de $33 \times 10^9/L$.

A las 12 semanas de gestación, se inicia quimioterapia con vincristina y prednisona; 24 hrs posteriores inicia con hemorragia transvaginal; con US que muestra ausencia de embrión en cavidad uterina; con imagen sugestiva de restos ovuloplacentarios. Se realiza legrado uterino instrumentado (LUI); la paciente inicia con datos de choque séptico y dolor abdominal con hemocultivo positivo para Streptococcus del grupo B.

Caso 5.

Femenino de 20 años de edad.

Antecedente de LAL-L2 de 2 años previos a su ingreso. Se encontraba en mantenimiento.

G: 01; se capta con 27 semanas de gestación.

En remisión al ingreso con biometría con Hb de 140 g/L; Hto. 42%; leucocitos de $6.9 \times 10^9/L$; plaquetas $135 \times 10^9/L$.

Con embarazo sin complicaciones. Terminó embarazo a las 41 SDG; parto vaginal distócico, con aplicación de fórceps Simpson de Lee por variedad de posición occipito-posterior persistente. Se obtuvo un recién nacido masculino de 3,210 g; Apgar 7/9; Silverman-Anderson=2; talla 52cm; Capurro 41.1. Sin alteraciones estructurales aparentes.

Caso 6

Paciente de 17 años de edad.

G: 01

Embarazo de 24 SDG.

LAL L2 pre B, de un año de diagnóstico abandonó tratamiento en FIIR; acude con embarazo de 24 SDG y en recaída de padecimiento de base.

Se inicia nuevamente quimioterapia FI IR; con VAP-L-asparaginasa. A las 33 SDG se obtiene por parto eutócico un producto femenino de 1460 g de peso; talla de 39 cm; cráneo de 34.5 cm; Apgar 9/ 9; SA 2. Sin alteraciones estructurales.

Caso 7.

Paciente de 34 años de edad.

G:05 P:03 C:01.

Embarazo de 20.4 SDG con cuadro de síndrome anémico y purpúrico.

AMO: LAL-L2.

Con BH inicial: Hb de 91g/L; Hto. 27.8%; leucocitos totales de $20.9 \times 10^9/dL$ con linfocitos de 58.7%; plaquetas de 15,000.

Inicia preinducción durante 5 días con dexametasona y posteriormente inducción a la remisión con VAP-L asparaginasa, sin ciclofosfamida. Existe remisión a las 4 semanas por AMO; se inicia fase II de inducción a la remisión con citarabina y etopósido. En fase II recaé; se realiza cesárea a las 33.4 SDG obteniéndose un producto masculino de 1620 g; talla de 42 cm; Apgar de 4/8; Capurro de 33.4; SA de 1. sin alteraciones estructurales.

Caso 8.

Paciente de 24 años de edad.

G: 04.

Embarazo de 18.6 SDG por FUM.

LAL L1.

Se inicia quimioterapia con VAP-Lasparaginasa a las 19 semanas de gestación.

A las 4 semanas se toma AMO de control que muestra RC.

A las 34 SDG se obtiene mediante cesárea, producto femenino de 1570 g de peso con talla de 41cm; Apgar 8/9; SA3; con oligohidramnios severo. Sin alteraciones estructurales.

Caso 9

Paciente de 17 años de edad.

G:0

Con embarazo de 32 SDG asociado a leucemia linfoblástica aguda L1.

Inicia quimioterapia con VAP-L asparaginasa para inducción a la remisión.

Se resuelve el embarazo a las 37 semanas obteniendo un producto femenino de 2450g. Apgar de 8/9, sin alteraciones estructurales.

Caso 10.

Paciente de 23 años de edad

G: 01.

LAL-L 3 y embarazo de 16 SDG.

Inicia quimioterapia a las 17 SDG. (CHOP modificado).

US obstétrico, normal. No integra RC. Se inicia CFM, Ara C.

Cesárea a las 33 SDG, producto masculino de 940 g de peso con talla de 35 cm; Apgar de 8/9; SA de 2; Capurro de 33.

Caso 11.

Paciente de 18 años de edad.

G:01; embarazo de 30 SDG por amenorrea.

LAM M2. de novo.

Con síndrome hemorrágico; Hb de $63 \times 10^9/L$, Hto. 22%; leucocitos de $4.2 \times 10^9/L$; plaquetas de $11 \times 10^9/L$.

A las 32 semanas se inició primer ciclo de quimioterapia (IR) con "3+7". ()

Presenta trabajo de parto a las 34 semanas de gestación, obteniéndose producto femenino de 2,780g; con talla de 49 cm; APGAR 8/9; SA 2; Capurro de 39; enviado a la UCIREN, sin alteraciones estructurales aparentes.

La paciente presenta proceso infeccioso pulmonar probablemente micótico, manejado con anfotericina con resolución del mismo.

Caso 12.

Paciente de 22 años de edad.

G:02 A:01. Embarazo de 31 semanas de gestación.

LNH anaplásico; CD3 +; CD 45 +; EC IVBX (MO y piel).

Con padecimiento de 3 meses de evolución caracterizado por la presencia de tumor a nivel torácico subclavicular izquierdo con crecimiento progresivo hasta llegar a ser de 20-25 cm de diámetro. Con síndrome de vena cava superior.

Se inician bolos de metilprednisolona y el primer ciclo de CHOP a las 33.2 semanas de gestación.

Con muy poca mejoría. Se realiza cesárea a las 34 semanas obteniéndose un producto masculino de 2320 g; talla de 46 cm; Apgar de 9; SA de 2; Capurro de 34 SDG. Por US obstétrico con oligohidramnios.

La paciente continúa con progresión de la enfermedad, y fallece por actividad. Con nula disminución del tamaño del tumor.

Caso 13.

Paciente de 19 años de edad.

G: 01. embarazo de 20 semanas de gestación.

LNH DCG B, EC I-IIA. A las 7-8 semanas de gestación.

Inicia CHOP con embarazo de 8 semanas.

US obstétrico normal sin alteraciones en líquido amniótico.

A las 29 semanas presenta amenaza de parto pretérmino que se logró controlar.

A las 40 SDG presenta cesárea electiva con producto masculino con peso de 2570 g; talla de 45 cm; Apgar 9/-; SA 2; Capurro de 40.

Caso 14.

Paciente de 24 años de edad.

G:03. Embarazo de 22.4 SDG.

Diagnóstico: linfoma de Hodgkin celularidad mixta EC: IIA.

Inicia quimioterapia con 3 ciclos de ABVD.

Presenta complicaciones: neumonía basal con sepsis secundaria, que favorece la muerte a las 28-29 semanas de gestación con MIU (con US obstétrico con oligohidramnios, sin alteraciones estructurales del producto).

Caso 15.

Paciente de 36 años de edad con embarazo de 12.1 SDG.

G: 03, P:02.

LGC de 5 años de evolución; manejada con hidroxiurea. Desde las 12.1 semanas de gestación, se cambió a interferon alfa: 5,000,000 U.

A las 24.5 semanas de gestación se reinicia hidroxiurea y se suspende el interferon alfa por aumento de los leucocitos, 500 mg/día

Posteriormente se suspende la hidroxiurea y se inicia citarabina 40 mg subcutáneo /día durante 7 días mensualmente, 3 ciclos en total.

Con ultrasonido obstétrico sin alteraciones en el líquido amniótico.

A las 37.6 SDG se obtiene mediante parto producto femenino con peso de 3420 g; talla de 51 cm; Apgar de 8/9; SA de 2; Capurro de 40.5; sin alteraciones estructurales aparentes.

RESULTADOS

Diez de las pacientes tuvieron el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y una paciente con leucemia mieloide aguda, una con leucemia granulocítica crónica; dos pacientes con linfoma no Hodgkin y una paciente con linfoma de Hodgkin (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de pacientes según diagnóstico.

Tipo*	Porcentaje
LAL	66.66%
LAL L1	20.0%
LAL L2	70%
LAL L3	10.0%
LAM M2	6.66%
LMC	6.66%
LNH	13.33%
LNH anaplásico	50%
LNH DCG B †	50%
LH	6.66%

*diagnósticos morfológicos según la clasificación franco-americano-británica para leucemias y la REAL para linfomas.

†DCG: difuso de células grandes.

La edad promedio de las pacientes fue de 22.26 años (17-36). Cinco de las pacientes se encontraban en el primer trimestre de embarazo (33.3%), 6 en el segundo (40.0%) y 4 en el tercer trimestre (26.6%) al momento del diagnóstico (tabla 10). Cinco de las pacientes recibieron quimioterapia desde el primer trimestre; 3 de ellas sin saber que se encontraban embarazadas (pacientes 5, 13 y 15), una de ellas tuvo aborto espontáneo. Seis pacientes recibieron quimioterapia desde el segundo trimestre y 4 en el último trimestre del embarazo.

La resolución del embarazo se llevó a cabo por parto natural en 40.0% de las pacientes; 46.6% por cesárea; 6.66% correspondió a un aborto espontáneo y 6.66% a una muerte intrauterina. Las edades gestacionales a la conclusión del embarazo fueron en el primer trimestre, un caso (6.66%) y en el tercer trimestre, 14 casos (93.33%) (tabla 10)

Tabla 10. Características de las pacientes.

Paciente.	Neoplasia	Edad (años)	Gesta	Edad gestacional al diagnóstico	Ciclos Quimioterapia
1	LAL2	20	2	10	7
2	LAL2	30	4	22	4
3	LAL2	32	6	27	4
4	LAL2	20	1	11	1
5	LAL2	20	1	27*	ND [†]
6	LAL2	17	1	24	3
7	LAL2	34	5	20.4	5
8	LAL1	24	4	18.6	5
9	LAL1	17	1	32	4
10	LAL3	23		16	5
11	LAM2	18	1	30	1
12	LNH	22	1	31	1
13	LNH	19	1	7-8	6
14	LH	24	3	22.4	3
15	LMC	36	3	6	3

*a las 27 SDG se captó pero llevaba desde el primer trimestre con quimioterapia.

† ND: No disponible.

De las 5 pacientes que recibieron quimioterapia desde el primer trimestre, una de ellas tuvo aborto espontáneo y una con producto prematuro y las 3 restantes tuvieron productos a término. De las seis que recibieron quimioterapia durante el segundo trimestre, una tuvo una muerte intrauterina; 4, con productos prematuros y una con producto a término; y finalmente de las 4 pacientes que recibieron quimioterapia durante el tercer trimestre del embarazo, tres tuvieron productos a término y una de ellas un producto prematuro.

En cuanto a las alteraciones en líquido amniótico lo único que se reportó fue la presencia o ausencia de oligohidramnios pero solamente en 5 casos, dos de ellos sin alteraciones en el líquido y 3 con oligohidramnios; los 7 casos restantes no tenían referencia a este parámetro (tabla 11).

Tabla 11. Características a la conclusión del embarazo

Paciente (número)	Neoplasia	Edad gestacional a la resolución. (Semanas)	Conclusión del embarazo	Alteraciones en líquido amniótico (Ultrasonido)	Condiciones del producto
1	LAL2	31.2	Parto	NR [†]	Prematuro
2	LAL2	38	Cesárea	NR	Término
3	LAL2	37	Parto	NR	Término
4	LAL2	11	Aborto espontáneo	NR	-
5	LAL2	41.1	Parto	NR	Término
6	LAL2	33	Parto	NR	Prematuro
7	LAL2	33.2	Cesárea	No	Prematuro
8	LAL1	34	Cesárea	Si	Prematuro
9	LAL1	37	Parto	NR	Término
10	LAL3	33	Cesárea	NR	Prematuro
11	LAM2	39	Parto	NR	Término
12	LNH	34	Cesárea	Si	Prematuro
13	LNH	40	Cesárea	No	Término
14	LH	28	MIU*	Si	MIU
15	LMC	37.6	Cesárea	No	Término

* MIU: muerte intrauterina.

† NR: no reportado

Se obtuvieron trece productos vivos y sin alteraciones estructurales al nacimiento (86.6%); 1 aborto (6.66%), y una muerte intrauterina (6.66%), que por ultrasonido, no presentaba alteraciones estructurales, dando el total de 14 productos sin alteraciones estructurales. El peso mínimo de los productos fue de 680g y el máximo de 3420 g con un peso promedio de 1,882g. Valorados por Apgar al nacimiento. Con Apgar aceptables mayores de 7 al minuto y a los 10 minutos, excepto en el primer caso que obtuvo una puntuación de 4/7 (tabla11).

Tabla 11. Características de los productos al nacimiento.

Paciente	Edad (semanas)	Peso (g)	Talla (cm)	APGAR	Alteraciones Estructurales
1	31.2	680	ND*	4/7	No
2	38	2450	46	8/9	No
3	37	3075	48	8/9	No
4	11	ND	ND	ND	ND
5	41.1	3210	52	7/9	No
6	33	1460	39	9/9	No
7	33.4	1620	42	4/8	No
8	34	1570	41	8/9	No
9	37	2450	ND	8/9	No
10	33	940	35	8/9	No
11	39	2780	49	8/9	No
12	34	2320	46	9/9	No
13	40	2570	45	9/9	No
14	28	ND	ND	ND	No
15	37.6	3420	51	8/9	No

* No disponible (ND).

DISCUSION

En esta era de avances en la biología molecular del cáncer, en el manejo farmacológico y en los cuidados maternos y neonatales, la asociación embarazo-cáncer, no tiene porque ser una barrera y cuando sea necesario continuar la gestación, la salud fetal debe mantenerse.

El desarrollo de habilidades, comunicación y evidencia será el camino para tener abordajes más eficaces en la paciente embarazada con cáncer ¹. Por tanto, el manejo debe individualizarse dependiendo de las características de la enfermedad, el tratamiento debe ser completo, en el momento adecuado, independientemente de la edad gestacional, sobre todo ante la agresividad del cuadro, todo ello con el objetivo de controlar el padecimiento y prolongar el embarazo lo más que sea posible.

Se logra inferir ante todas las series de casos y casos aislados reportados, que el mayor riesgo se encuentra en el primer trimestre del embarazo ya que las alteraciones principales que se han descrito son estructurales, lo cual contrasta con el segundo y tercer trimestres en los cuales la administración de quimioterapia se describe como segura e incluso este periodo es el momento óptimo para el inicio de tratamiento con menores probabilidades de alteraciones estructurales aunque funcionalmente hablando no se han determinado cuales son los riesgos.

Existe además un dilema en el primer trimestre, que es el de decidir la administración de quimioterapia con los efectos potenciales ya descritos o valorar aborto terapéutico ante la premura de inicio de tratamiento.

Es notable la cantidad de casos reportados que recibieron quimioterapia en el primer trimestre pocos de ellos resultando con alteraciones estructurales, lo cual incita a pensar que existen factores que pueden funcionar como mecanismos protectores del producto tales como la placenta misma o la glucoproteína P que se ha estudiado poco su expresión en la placenta o en el mismo producto.

En este reporte las edades de las pacientes se encuentran por debajo de 40 años, con semejanza a lo descrito en la mayoría de las series. La mayoría de las pacientes se encontraron en el segundo y tercer trimestre aún así el 38.4% de las pacientes recibieron quimioterapia desde el primer trimestre. De los 15 productos, 14 no presentaron malformaciones estructurales aunque si se observaron otros efectos como son prematurez, bajo peso al nacimiento y oligohidramnios. Desafortunadamente no se pudo determinar si hubo citopenias en los productos sobre todo cuando la administración de la quimioterapia fue próxima al nacimiento; tampoco se pudo dar seguimiento a los productos posterior al nacimiento, lo cual aportaría información de gran valor para buscar o identificar los efectos teratogénicos tardíos que se describen ser más funcionales²⁷.

La decisión de aborto terapéutico debe valorarse en el contexto de la enfermedad y la probabilidad de cura; los medicamentos a usar y los deseos de la paciente. Los principales parámetros para tomar la decisión son el tipo de neoplasia, la edad gestacional, la opinión de los padres respecto al aborto terapéutico y la morbilidad del propio tratamiento¹

La recomendación de finalizar el embarazo es válida solamente si el embarazo por sí mismo es un obstáculo para un tratamiento drástico, si representa riesgos inaceptables para la salud de la madre y el producto o si moralmente es inaceptable en presencia de un tipo de cáncer incurable. Algunas circunstancias asociadas a terminación del embarazo son tratamiento inmediato de tumores abdominales o pélvicos; curso fulminante de la enfermedad; malas condiciones de la paciente; exposición inadvertida del producto a radiación y la falta de aceptación de la paciente y familiares de los riesgos de la exposición a la quimioterapia durante los dos últimos trimestres.

Es necesario también dar consenso a la información obtenida a partir de reportes de series de casos para determinar patrones de conductas con este tipo de pacientes; realizar estudios de farmacocinética en la paciente embarazada que permita valorar la cantidad de medicamento disponible al producto y la posibilidad de efecto adverso sobre él. Todo con la finalidad de tener información

basada en evidencia para la toma de decisiones y ofrecer un rango de seguridad a la paciente y al producto.

La mujer embarazada con asociación de alguna neoplasia requiere un abordaje multidisciplinario debido a que el manejo materno debe balancearse con el bienestar fetal.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts and figures 2006. Atlanta: American Cancer Society; 2006.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.DGE/SSA.2001.
3. Pentheroudakis George et al. Cancer and Pregnancy: Poena Magna, not anymore. European Journal of Cancer 2006; 42:126-140.
4. Cardonick Elyce, et al. Use of chemotherapy during human pregnancy. The Lancet. Oncol. 2004; 5:283-290.
5. Kimberly K Leslie. Chemotherapy and Pregnancy. Clin. Obstet Gynecol. 2002; 45:153-164.
6. Hurley TJ., et al. Hematologic Malignances in Pregnancy. Obsteet. Gynecol Clin N Am. 2005; 22: 595- 614.
7. Lishner M. Cancer in Pregnancy. Annals of Oncology 2003; 14:31-36.
8. Chelghoum Youcef et al. Acute Leucemia during Pregnancy. Cancer.2005; 104:110-117.
9. Zuazu Javier.et al. Pregnancy outcome in Hematologic malignancies. Cancer. 1991; 67: 703-709.
10. Baer R María, et al. Interferon-alfa therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 1992; 81: 167-169.
11. Ostrea Enrique, et al. Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. Pediatric Clinics of North America. 2004; 51: 539-579.
12. F. Fromm Martin. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. Review. Trends in Pharmacol sciences. 2004; 25: 423-429.
13. Gil S. et. al. P-glycoprotein Expression of the Human Placenta During Pregnancy. Placenta. 2004; 05:268-270.
14. Perry C. Michael. The chemotherapy source book. Baltimore:Williams and Wilkins; 1992. P.1-1172.
15. Bar Jacob, et al. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. American Journal of Obstetricsand Gynecology. 2003; 189.
16. Avilés A.Niz J.Long-Term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med.Pediatr Oncol 1988; 16:3-6.
17. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy; current status of 43 children. Am J Haematol 1991; 36: 243-48.
18. Germann, N. et al Anthracyclines During Pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Annals of Oncology 2004; 15; 146-150.
19. Pérez RM, San Severino MT, Guimaraes JL, et al Assesment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. Braz J med Biol Res 2001; 34:1551-59.

20. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61:435-40.
21. Doll C. Donald et al. Management of Cancer during Pregnancy. *Arch intern med.* 1998; 148: 2058-2062.
22. Giacalone PL, Laffarge F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy a French national survey. *Cancer* 1999; 86: 2266-72.
23. Perry C. Michael. The chemotherapy source book. Baltimore:Williams and Wilkins; 1992. P.1-1172.
24. Gililand John et al. The Effects of Cancer Chemotherapeutic Agents on the Developing Fetus. *Obstet & Gynecol Survey.* 1998; 38: 6-12.
25. Incerpi Marc, et al. All-Trans Retinoic Acid for the treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Pregnancy. *Obstet & Gynecol.* 1997; 89: 826-828.
26. Harrison P., et al. Successful use of All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia presenting during the second trimester of pregnancy. *Br J Haematol.* 1994; 86: 681-682.
27. Patel M. et al. Use of hydroxyurea in Chronic Myeloid leukemia during pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 565-566.
28. Waterston Ashita M., et al Effect of adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J. of Clinical Oncology.* 2006; 24: 321.
29. Avilés Agustín et al. Neoplasias Hematológicas y embarazo. *Gin & Obstet de México.* 1989; 57: 117-120.
30. Nadine M. Antonelli et al. Cancer in Pregnancy: A Review of the Literatura. Part II. *Obstet & Gynecol Survey.* 1996; 51: 135-142.

