

Leucemia mieloide crónica y embarazo en la era de las terapias blanco-moleculares

Chronic myelogenous leukemia and pregnancy in the era of targeted therapies

Aguerre L, Moiraghi B

Servicio de Hematología, Hospital J.M. Ramos Mejía, CABA (Argentina)

lauaguerre@hotmail.com

Monografía premiada de alumnos del curso superior de Hematología año 2014-2015

Fecha de recepción: 30/10/2016

Fecha de aprobación: 03/12/2016



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 n° 3: 323 - 333

Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica,
Embarazo,
Inhibidores de tirosina kinasa.

Keywords: Chronic myelogenous leukemia,
Pregnancy,
Tyrosine kinase inhibitors.

Resumen

La introducción de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) modificó drásticamente el curso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes alcanza supervivencia y calidad de vida semejantes a las de individuos sanos, por lo tanto es común que se planteen situaciones como el embarazo. Existe evidencia de que los ITK no son inocuos en este caso. Se han reportado malformaciones graves en recién nacidos expuestos a estas drogas durante la gestación, por lo cual su uso se encuentra prohibido. El manejo de esta situación depende de si la enfermedad se detec-

ta durante el embarazo, o si una paciente con diagnóstico previo queda embarazada bajo tratamiento con un ITK. La mejor situación es poder planificarlo en respuesta molecular completa con suspensión del tratamiento previo a la concepción. Como alternativas terapéuticas se describen el interferón α y la leucoaféresis, mientras que el uso de hidroxiurea es controvertido. En este artículo se realiza una revisión de la literatura, se mencionan reportes de casos a nivel mundial y se presentan 5 embarazos (2 de ellos gemelares) que ocurrieron bajo tratamiento con ITK, registrados en nuestro Centro.

Abstract:

The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) drastically altered the course of the disease.

Most patients achieve survival rates and a quality of life similar to healthy individuals; thus, common situations, such as pregnancy, arise. Evidences show that TKI are not at all harmless in such cases. Severe malformations in newborn exposed to these drugs have been reported, then its use is forbidden. Clinical approach of that situation depends if the disease is detected during pregnancy, or if a patient already

diagnosed becomes pregnant while on treatment with a TKI. The best situation is to plan pregnancy during complete molecular response and to stop treatment before conception. Alternatives for CML pregnant patients are the use of α interferon and leukapheresis; the use of hydroxyurea still remains controversial. This article reviews the literature about this condition, mentions worldwide cases and presents results from 5 pregnancies (2 of them twins) occurred while on treatment with TKI registered in our Center (J.M. Ramos Mejía Hospital, Buenos Aires- Argentina).

Introducción:

La combinación de leucemia mieloide crónica (LMC) y embarazo era una situación rara hasta principios de este siglo debido a la mala evolución de los pacientes con esta enfermedad. La aparición de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), que trajo consigo un importantísimo cambio en la supervivencia y calidad de vida, comparable a las de personas sanas, hizo que surjan temas referentes a la fertilidad y el deseo de tener hijos. Existe evidencia de que los ITK producen anomalías y malformaciones graves en fetos expuestos a estas drogas durante el embarazo, por lo que su uso se encuentra prohibido. Las alternativas terapéuticas son el interferón α y la leucoaféresis; el uso de hidroxiaurea es controvertido. En este contexto, debe considerarse la situación de las pacientes que desean tener hijos y en las que se puede planificar un embarazo (con suspensión del tratamiento habiendo alcanzado respuestas moleculares profundas), y de las pacientes que se encuentran recibiendo ITK cuando se comprueba el embarazo; son menos los casos en los que el diagnóstico de LMC se realiza durante el mismo.

No existen guías disponibles para el manejo de esta situación, que podemos encontrar en la práctica diaria, ni tampoco estudios randomizados (debido a que el uso de los ITK se encuentra prohibido durante el embarazo), pero sí recomendaciones de expertos, las cuales son útiles a la hora de tomar decisiones. Las mismas surgen de casos reportados a nivel mundial, además de la evidencia proveniente de estudios experimentales realizados en animales.

De esto surgen la necesidad e importancia del reporte de casos, para obtener datos concretos y conclusiones que permitan tomar conductas en base a un mayor conocimiento.

Epidemiología de la LMC en la población general y en embarazadas

Se estima una incidencia de entre 1 y 2 casos de LMC cada 100.000 habitantes por año. Representa el 15-20% del total de las leucemias del adulto. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado enormemente debido a la disminución de la mortalidad a raíz de los nuevos tratamientos. El diagnóstico puede efectuarse en todas las edades de la vida, siendo la media al diagnóstico entre la 5ta y 6ta décadas, con un ligero predominio en el sexo masculino. Según las autoras Milojkovic y Apperley, un 10% se presenta en edad fértil⁽¹⁾. Sin embargo, según el registro GIMEMA de LMC, aproximadamente el 48% de los pacientes al diagnóstico se encuentra en edad reproductiva⁽²⁾. La incidencia anual de leucemias en el embarazo es de 1 por cada 100.000 embarazos aproximadamente y la LMC constituye el 10%^(1,3,4).

Efectos de los ITK en el embarazo. Teratogénesis

Los ITK son considerados categoría D en el embarazo por la US Food and Drug Administration (FDA), es decir que existe evidencia de riesgo fetal humano⁽⁵⁾. Se han observado malformaciones congénitas en los recién nacidos de mujeres que recibieron ITK en el embarazo, por lo que su uso está prohibido,

en particular en el período de organogénesis. Éstas fueron el cierre prematuro de las suturas craneales, craneosinostosis, hemivértebras, anomalías del hombro, defectos de las cavidades cardíacas, agenesia renal, hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, meningocele, onfalocele y exófalos. La incidencia de esta última fue 100 veces mayor que lo habitual⁽¹⁾. Las anomalías congénitas producidas por los ITK estarían relacionadas a su mecanismo de acción⁽⁶⁾. Es importante recordar que el BCR-ABL no es el único blanco de estas drogas, sino también el c-kit, los receptores de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas α y β (PDGFR α/β), ARG, c-FMS y, en el caso de dasatinib y bosutinib, Src y proteínas relacionadas. Se sabe que algunas de sus funciones podrían ser importantes en el desarrollo gonadal, fetal y en la implantación^(1,7,8). Tanto el

c-kit como miembros de la familia de los receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el receptor del factor de crecimiento epidérmico), participan en el desarrollo y la angiogénesis placentaria. La inhibición del receptor de tirosina kinasa PDGFR α , parecería ser responsable, entre otros, de anomalías graves como espina bífida oculta, defectos en las cavidades cardíacas, onfalocele, anomalías renales, urogenitales e hipoplasia pulmonar, tal como fue demostrado en experimentos con ratones en los que se produjeron mutaciones en el gen⁽⁶⁾.

En la Tabla 1 se resumen las publicaciones de embarazos expuestos al imatinib a nivel mundial, la droga con la cual hay mayor reporte de casos. En la Tabla 2 se detallan las anomalías fetales asociadas a exposición al imatinib durante el embarazo, de la publicación de Pye y col. en 2008.

Tabla 1. Embarazos expuestos a imatinib. Reportes de casos a nivel mundial.

Publicación/ autores	Embarazos comu- nicados	Abortos es- pontáneos	Abortos electivos	RN sanos	Fetos o RN con alteraciones
Hensley y Ford. Grupo Oncológico Novartis. 2003 ⁽⁹⁾	26 (19 con seguimiento y evolución conocida)	5	11	2	1 RN
Ault y col. MDACC. 2006 ⁽⁹⁾	10	2	1	7 (1 par de gemelos)	1 RN
Pye y col. Novartis Hammersmith MDACC. 2008 ⁽⁹⁾	180 (125 con seguimiento y evolución conocida)	18 (14,4%)	35 (3 por ano- malías fetales detectadas)	63	9 RN (1 mortinato) + 3 abortos por mal- formaciones (9,6%)
Cole y col. Reino Unido. 2009 ⁽¹⁰⁾	217 (155 con seguimiento y evolución conocida)	24 (15,4%)	46 (6 por ano- malías fetales detectadas)	73	12 RN (1 mortinato) + 6 abortos por malformaciones (11,6%)
Grupo Pakistaní ⁽²⁾	27	3	3	17	4 RN (1 mortinato)

Referencias: RN= recién nacido/s; MDACC= MD Anderson Cancer Center

Tabla 2. Exposición al imatinib y anomalías fetales.
Adaptado del trabajo de Pye y col. publicado en 2008⁽¹¹⁾.

Feto n°	Trimestre de exposición	Resultado	Edad materna	Dosis diaria de imatinib	Otra medicación	Anomalía fetal
1	1°	Aborto electivo	29	300 mg	Ninguna	Ecografía anormal, alfa feto proteína elevada
2	Todos los trimestres	Aborto electivo	35	Desconocido	Warfarina, paracetamol levofloxacina, lorazepam, heparina, proclorperazina	Embriopatía por warfarina: depresión del puente nasal, estenosis coanal, Síndrome de Dandy Walker, defecto septal ventricular, coartación de la aorta, gastroquisis
3	Desconocido	Aborto electivo	37	400 mg	Omeprazol	Paladar hendido, polidactilia
4	1°	Muerte fetal a las 34 semanas	25	400 mg	Hidroxiurea después del 1° trimestre	Meningocele
5	1°	Nacido vivo	35	400 mg	Hidroxiurea	Cierre prematuro de las suturas craneales
6	1°	Nacido vivo	Desconocida	Desconocido	Ninguna	Escoliosis, exónfalos pequeño
7	1°	Nacimiento prematuro en la semana 30, muerte a los 45 minutos de vida	25	400 mg	Desconocido	Hidrocefalia comunicante, hipoplasia cerebelosa, comunicación interauricular, aorta primordial, ascitis, derrame pericárdico
8	1°	Nacido vivo	27	300 mg	Anagrelide e hidroxiurea (tiempo desconocido)	Hipospadias
9	1°	Nacido vivo	29	300 mg	Ninguna	Hipospadias
10	1°	Nacido vivo	35	400 mg	Hidroxiurea después del 1° trimestre	Estenosis pilórica
11	1°	Nacido vivo	Desconocida	400 mg	Ninguna	Hipoplasia pulmonar, exónfalos, duplicación renal izquierda, ausencia de riñón derecho, hemivértebra, anomalía del hombro derecho
12	Desconocido	Nacido vivo, prematuro	Desconocida	400 mg	Interferón alfa	Exónfalos, agenesia renal derecha y hemivértebra

Alternativas terapéuticas. Efectos en el embarazo

Interferón α (IFN- α)

Esta droga en el embarazo se considera categoría C por la FDA, es decir que en la experimentación animal mostró un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos fetales⁽⁵⁾. Los casos reportados en la literatura sugieren que es uno de los agentes más seguros debido a que su mecanismo de acción no es mediante la inhibición de la síntesis del ADN. Esta droga inhibe la proliferación celular por interferencia en la síntesis proteica, la degradación del ARN e inmunomodulación. Debido a su alto peso molecular no cruza la barrera placentaria. Pueden detectarse concentraciones bajas de la droga en la placenta, líquido amniótico y membranas fetales, pero no parecen tener efectos dañinos en el desarrollo fetal^(3,12,16). Los estudios en animales no mostraron evidencias de teratogenicidad⁽⁵⁾.

Brojeni y col. realizaron una revisión de 63 pacientes embarazadas tratadas con IFN- α , la mayoría con diagnóstico de trombocitemia esencial. No hubo reportes de malformaciones graves o muertes fetales; sí un caso de aborto espontáneo y 13 partos pretérmino (20% de todos los casos expuestos) lo que sugirió que esta droga no aumentaba significativamente el riesgo de malformaciones, aborto espontáneo, muerte fetal o parto pretérmino por encima de las tasas de la población general⁽¹³⁾.

No se hallaron recomendaciones de dosis para pacientes embarazadas en la bibliografía disponible. Según recomendaciones de expertos, puede iniciarse a dosis de 3 millones de unidades, 3 veces por semana, pudiendo aumentarse a 5 dosis semanales y, si es necesario, a una diaria de acuerdo al recuento de leucocitos. La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión⁽²⁰⁾.

Interferón pegilado $\alpha 2b$ (PEG-IFN)

El PEG-IFN es una formulación con una vida media prolongada que permite su administración semanal^(14,15). En una publicación de Palani y col. se expuso que esta droga estaría contraindicada durante el embarazo debido a sus efectos nocivos como resultado de la acumulación de polietilenglicol⁽¹⁶⁾. Sin embargo, en una publicación reciente fue utilizado en embarazadas a dosis de 180 microgramos sema-

nales y en algunos casos de 360 microgramos. Estos autores sostuvieron que su uso era una alternativa para evitar la interrupción del tratamiento por la intolerancia que genera el IFN- α debido a sus efectos adversos (síndrome pseudogripal, mielosupresión, elevación de enzimas hepáticas, fatiga, astenia, depresión y neuropatía, entre otros)⁽¹⁷⁾.

Hidroxiurea

Esta droga es considerada categoría D en el embarazo por la FDA. Es un fármaco antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN y atraviesa la placenta por ser una molécula pequeña⁽⁵⁾.

Respecto a su uso en el embarazo, se reportaron varios casos de malformaciones craneofaciales, de los miembros y del tronco, sobre todo cuando fue utilizada durante el primer trimestre. También se registró mayor riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, parto pretérmino, muerte fetal y envejecimiento prematuro de placenta. Por lo tanto se debe evitar y evaluar si los beneficios de su uso son mayores que los posibles riesgos; en ese caso únicamente después del segundo trimestre^(5,7,18).

Escenarios posibles de detección y manejo

Deben considerarse tres situaciones:

1. cuando la enfermedad se diagnostica durante el embarazo,
2. cuando el embarazo se presenta en una paciente con diagnóstico de LMC y bajo tratamiento con un ITK, y
3. la planificación del embarazo para una paciente en tratamiento.

1. Pacientes con diagnóstico de LMC durante el embarazo

1.1 Fase crónica

Al riesgo protrombótico habitual propio del embarazo (debido al aumento fisiológico de factores hemostáticos, proteínas protrombóticas y la obstrucción al flujo venoso), se suma la elevación del recuento plaquetario, lo que resulta en que la trombosis siga siendo la causa más frecuente de morbilidad materna. Sin embargo, el curso de la enfermedad no parece ser afectado por el embarazo⁽¹⁾.

El uso de aféresis es útil para controlar los recuentos de leucocitos y plaquetas con el fin de evitar la administración de drogas teratogénicas. En el primer trimestre, el tratamiento puede no ser neces-

rio si el recuento de glóbulos blancos se mantiene por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ y el de plaquetas por debajo de $500.000/\text{mm}^3$. En caso contrario, podría realizarse una a dos veces semanales o en días alternos⁽¹⁾. El procedimiento tiene como principales eventos adversos hipotensión y alteraciones de los electrolitos⁽¹⁷⁾.

El IFN- α se puede utilizar en forma segura luego del período de organogénesis por sus características descritas previamente^(1,16). La hidroxiurea debe indicarse sólo cuando los beneficios superen los posibles riesgos, y en ese caso, luego del segundo trimestre^(16,19).

1.2 Fase acelerada y crisis blástica. Efectos de las drogas quimioterápicas sobre el embrión/feto.

El embarazo en estas situaciones implica un riesgo mucho mayor. No se encontró información acerca del manejo de las pacientes que se presentan en fase acelerada. En cuanto a la crisis blástica, los datos provienen en gran parte de pacientes que desarrollan leucemia aguda (LA) durante el embarazo, que se describen por analogía. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico es pésimo, y se estima entre 7 y 11 meses⁽¹⁶⁾, por lo que la postergación del tratamiento hasta el parto puede implicar un alto riesgo de muerte para la madre y el feto⁽¹⁸⁾.

El embarazo puede afectar el metabolismo de las drogas debido al aumento del volumen plasmático, el tercer espacio provocado por el líquido amniótico, y los cambios en el metabolismo hepático y renal. La dosis de los fármacos en general se ajusta a la ganancia de peso durante el embarazo⁽¹⁾.

El potencial teratogénico de cualquier fármaco depende de la magnitud de la transferencia placentaria, la dosis, la duración y el momento de la exposición, y las variaciones genéticas del metabolismo materno y fetal.

En las dos primeras semanas la administración de drogas puede provocar la muerte fetal⁽²⁰⁾. Los agentes antineoplásicos actúan sobre las células que se encuentran en rápida división, lo que explica que el embrión sea tan sensible a sus efectos teratogénicos durante el período de organogénesis (que se extiende hasta el final del primer trimestre). Sin embargo, algunos órganos y sistemas, como los ojos, los genitales, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central continúan siendo vulnerables a lo largo

del embarazo⁽⁷⁾. El riesgo de malformaciones fetales disminuye a medida que el embarazo progresa; la exposición a la quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre aumenta la incidencia de retardo en el crecimiento intrauterino, nacimiento pretérmino y muerte fetal, pero no la de malformaciones fetales⁽¹⁾.

Los antimetabolitos parecen ser las drogas más teratogénicas; el uso de metotrexate se asocia con disostosis craneal, hipertelorismo, alteraciones de los pabellones auriculares, anomalías cerebrales, de los miembros y paladar hendido. La citarabina se asocia principalmente a deformidades en las extremidades. Es probable que las antraciclinas tengan menos capacidad para atravesar la placenta, debido a su mayor peso molecular, sus propiedades hidrófilas, y por ser sustratos de la glicoproteína P placentaria (GpP), ocasionando una menor exposición fetal. La GpP interviene en el transporte de sustratos a través de la placenta y en los mecanismos naturales de detoxificación del feto, participa de la bomba de flujo celular de las antraciclinas, de la vincristina y vinblastina. A pesar de esto, se comunicaron malformaciones por éstas últimas en fetos expuestos durante el primer trimestre y casos aislados de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca transitoria en neonatos cuyas madres fueron tratadas con idarrubicina en el tercer trimestre⁽²⁰⁾.

El tratamiento durante el tercer trimestre conlleva menos complicaciones. La inducción del parto puede ser considerada si la leucemia se presenta al final del embarazo; si no, es importante planificar la infusión de quimioterapia para que la pancitopenia no coincida con el momento del parto, teniendo en cuenta también el efecto mielosupresor sobre el feto. Cuanto más tiempo pase entre la administración de las drogas y el parto se permitirá su eliminación a través de la placenta, lo que puede contrarrestar la dificultosa eliminación de estos metabolitos tóxicos debido a la inmadurez hepática y renal del feto⁽¹⁾.

El tratamiento de soporte con transfusiones de hemoderivados tiene como finalidad mantener niveles de plaquetas en sangre mayores a $30.000/\text{mm}^3$ o a $50.000/\text{mm}^3$ en caso de sangrado y en el momento del parto o cesárea. Los niveles de hemoglobina mayores a 9.8 g/dL (+ 2 desvíos estándar) evitan el riesgo de complicaciones perinatales, que aumentan en forma inversamente proporcional a los niveles de ésta⁽²⁰⁾.

Es importante que el seguimiento de todas las pacientes sea con un equipo multidisciplinario (que incluya psicólogos), en el cual se brinde un adecuado apoyo y asesoramiento tanto a ellas como a sus familias.

2. Embarazo en pacientes con diagnóstico de LMC, en tratamiento con ITK

En caso de constatarse embarazo en una mujer que recibe ITK debe suspenderse inmediatamente el mismo y realizarse un monitoreo frecuente del desarrollo fetal⁽¹⁾. Deben hacerse controles hematológicos mensuales y RQ-PCR (IS) cada 1 ó 2 meses. Kumar y col. propusieron que en caso de ser necesario continuar con un tratamiento, el IFN- α puede ser una alternativa válida a partir del segundo trimestre y la leucoaféresis puede utilizarse como citorreducción, mientras que la hidroxurea se reserva para los casos en los que no hay respuesta. De todas maneras, cada paciente debe ser evaluada individualmente teniendo en cuenta la velocidad de la recaída, la historia de su enfermedad y el momento del embarazo (edad gestacional del feto)⁽²⁾.

2.1 Anticoncepción para pacientes en tratamiento con ITK

Para evitar el embarazo no planificado en las pacientes en tratamiento con ITK, y por ende la exposición fetal a los mismos, se recomienda que las mujeres en edad fértil usen algún método anticonceptivo efectivo⁽¹⁶⁾. En los protocolos de investigación en los que se utilizan drogas teratogénicas se sugiere la combinación de dos métodos distintos (de barrera, hormonales, dispositivos intrauterinos). Las sustancias que inhiben fuertemente la actividad del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de los ITK. Según la FDA, los anticonceptivos orales (por ejemplo la drospirenona, el norgestimato y el etinilestradiol) son inhibidores débiles del CYP3A4. Un grupo de pacientes con fallo a ITK puede requerir trasplante de médula ósea, por lo que debería plantearse el tema de preservación de la fertilidad⁽¹⁾.

3. Planificación del embarazo y suspensión del tratamiento

Con los ITK de primera o segunda generación, la mayoría de las pacientes alcanzan respuestas profundas y duraderas, con una expectativa de vida si-

mililar a la de la población sana. Las pacientes con deseo de quedar embarazadas deben ser advertidas de interrumpir el tratamiento antes de la concepción debido a las anomalías congénitas graves observadas con el uso de ITK⁽¹⁾.

El mejor escenario para planificar un embarazo sería después de haber alcanzado una respuesta molecular completa (RMC) estable y mantenida por más de 2 años^(2,3,16).

Se recomienda la consulta de la pareja a un ginecólogo-obstetra para realizar pruebas preconcepcionales, incluyendo en algunos casos espermograma, ecografías y monitoreo de la ovulación para planificar el momento de la concepción⁽²⁾. El tiempo entre la suspensión y el momento de la concepción debe ser lo más corto posible, teniendo en cuenta la duración total del embarazo. En las mujeres que tienen respuestas menos profundas o de menor duración, podría tenerse en cuenta la utilización de técnicas de fertilización in vitro para acortar este período; también algunos autores sugieren el almacenamiento de embriones para reimplantación después de un lapso de tratamiento^(1,16).

Existen controversias respecto al tiempo que debe transcurrir entre la interrupción del tratamiento y la concepción. Abruzzese y col. sugieren que debe ser suspendido 7 a 10 días después de la ovulación y antes de la implantación⁽²⁾. Otros autores como Apperley y Milojkovic recomiendan que los ITK sean suspendidos antes de la ovulación, al principio del ciclo menstrual, teniendo en cuenta que el tiempo de depuración de la droga es de aproximadamente 7 días^(1,18). Todos los ITK deben ser evitados en el período de organogénesis (días 31 a 71 post-menstruación, semanas 5 a 13)⁽²⁾. Actualmente ya no se aconseja interrumpir el tratamiento con ITK en hombres al momento de la concepción⁽¹⁾.

Además de los controles con hemogramas, la RQ-PCR debe ser monitoreada cada 2 meses si la paciente se encuentra en RMC o cada mes si la respuesta es menor a ésta^(1,2,16). El porcentaje de transcriptos suele elevarse con la suspensión del tratamiento, pero esto no es necesariamente un disparador para la intervención^(1,16). Es conveniente mantener un canal abierto de comunicación con el obstetra de la paciente para consensuar conductas.

Existe un reporte en nuestro país de una mujer de 36 años con diagnóstico de LMC en fase crónica que, habiendo planificado un embarazo, suspendió

el imatinib luego de mantener 2 años respuesta molecular mayor (RMM). Se realizaron estudios de fertilidad, con resultados normales tanto los de la paciente como de su marido. Al no lograr el embarazo luego de 2 meses de haber suspendido el tratamiento, se realizó estimulación ovárica para posterior inseminación intrauterina. Durante la gestación se realizó un monitoreo trimestral con RQ-PCR (IS). La paciente presentó un embarazo saludable, manteniendo una respuesta molecular óptima durante el mismo, tuvo un parto sin complicaciones y un bebé sano⁽²¹⁾.

Lactancia

De los experimentos realizados en animales y los datos obtenidos en humanos, se sabe que el imatinib y sus metabolitos, los ITK de segunda generación, el IFN- α y la hidroxurea son excretados en la leche materna, por eso la lactancia está contraindicada cuando la madre se encuentra bajo tratamiento⁽¹⁾. Las drogas quimioterápicas difieren en su concentración en la leche materna, y aunque la toxicidad neonatal no se conoce con precisión, es aconsejable evitar la lactancia por un período de 2 semanas o más después de la administración de las mismas⁽²⁾.

Sería importante que, si fuera posible, las pacientes amamanten los primeros 2 a 5 días para que les provean el calostro a los recién nacidos, teniendo en cuenta sus múltiples beneficios y los pocos días de retraso para reanudar el tratamiento. La decisión de continuar o no con la lactancia debería tomarse de acuerdo a la respuesta/estatus de la enfermedad (resultados de la RQ-PCR), la valoración de los riesgos y la preferencia de la paciente. Se consideraría continuarla en caso de RMM. Al reiniciar el tratamiento, se utiliza el mismo ITK usado previo a su suspensión⁽²⁾.

Experiencia del Hospital J. M. Ramos Mejía (CABA)

De acuerdo a la experiencia del Servicio de Hematología del Hospital J.M. Ramos Mejía, la mediana de edad de presentación de LMC al diagnóstico es de 41 años, menor a la descripta en la literatura.

En relación al uso de ITK y embarazo, hubo un total de 6 pacientes (4 mujeres, una con 2 embarazos gemelares durante el tratamiento, y 2 hombres bajo tratamiento al momento de la concepción) registrados entre los años 2006 y 2012. Los mismos se presentan en la Tabla 3 y se detallan a continuación.

Tabla 3. Experiencia del Htal. J.M. Ramos Mejía (CABA).

Caso y sexo	Edad al diagnóstico de LMC	ITK y exposición del embrión	Tto en el embarazo	Resultados	Observaciones
1 (F)	15 (15 al momento del embarazo)	Imatinib, 1 mes	HU 2° trimestre	RN sano	Pierde rta molecular alcanzada
2 (F)	23 (24 al momento del embarazo)	Dasatinib, 1 mes	No	RN sano	Pierde rta molecular alcanzada
3 (F)	12 (22 al momento del 1er embarazo y 26 en el 2do)	Nilotinib en 1er embarazo. Dasatinib en 2do embarazo. Ambos 1 mes	No	1° gesta gemelar: 1 RN sano y 1 con TGV, muere al 2do mes. 2° gesta: mellizos normales	Sin rta óptima previa al embarazo
4 (F)	4 (15 al momento del embarazo)	Imatinib, 2 meses	HU + LA 2° trimestre	RN sano	Sin rta óptima previa al embarazo
5 (M)	21	Imatinib		RN sano	
6 (M)	38	Imatinib		Muerte fetal al 5to. mes	

Referencias: F= femenino; M= masculino; RN= recién nacido; HU= hidroxurea; rta= respuesta; TGV= transposición de los grandes vasos; LA= leucoaféresis; emb.= embarazo; Tto= tratamiento

Caso 1. Paciente de sexo femenino con diagnóstico de LMC a los 15 años, en fase crónica, con riesgo Sokal bajo. A los 7 meses de tratamiento con imatinib 300 mg/día, quedó embarazada presentando RMC. El feto fue expuesto 1 mes a la droga hasta que fue suspendida. La paciente requirió después del primer trimestre el uso de hidroxurea como citorreductor. El recién nacido fue de término y sin alteraciones. Durante el embarazo la paciente perdió la respuesta molecular, manteniendo la citogenética, la cual recuperó al iniciar imatinib 400 mg/día posterior al parto.

Caso 2. Paciente de sexo femenino con diagnóstico de LMC en fase crónica a los 23 años, con riesgo Sokal alto. Comenzó el tratamiento con dasatinib 100 mg/día (dentro de protocolo de investigación DASISION) y a los 9 meses quedó embarazada en RMM. El feto fue expuesto a dicha droga durante 1 mes, momento en el cual se suspendió el tratamiento, no requiriendo de ningún otro durante la gestación. A las 34 semanas nació un bebé sin alteraciones. Durante la suspensión de la droga la paciente perdió la respuesta molecular alcanzada. Inició imatinib 400 mg c/12 hs posterior al parto, no logrando respuestas óptimas (falta de adherencia). Un año después evolucionó a crisis blástica y falleció.

Caso 3. Paciente de sexo femenino con diagnóstico de LMC en fase crónica a los 12 años de edad, riesgo de Sokal bajo. En tratamiento con nilotinib 800 mg/día al momento del embarazo (10 años después del diagnóstico) sin respuestas óptimas y tras haber sido tratada con otros ITK. Los fetos estuvieron expuestos 1 mes a dicha droga, antes de su suspensión. No recibió otro tratamiento durante la gestación y a las 34 semanas nacieron mellizos, 1 sano y otro con transposición de los grandes vasos que falleció a los dos meses de vida. La paciente continuó tratamiento con dasatinib 100 mg/día, sin alcanzar respuestas óptimas, y quedó embarazada nuevamente 2 años después, siendo expuestos los fetos 1 mes hasta la suspensión del tratamiento. A las 34 semanas nacieron mellizos sanos, sin alteraciones. Continuó posteriormente tratamiento con nilotinib 800 mg/día, no logrando tampoco respuestas óptimas (falta de adherencia), y luego se detectó la mutación G250E. Continuó con ponatinib 15 mg cada 12 hs sin respuesta por lo que en 2016 se realizó trasplante de

médula ósea alogénico, no relacionado.

Caso 4. Paciente de sexo femenino de 4 años de edad al momento del diagnóstico, en fase crónica de la enfermedad, riesgo de Sokal intermedio. A los 15 años de edad quedó embarazada en tratamiento con imatinib 600 mg/día, sin alcanzar respuestas óptimas, siendo el feto expuesto durante 2 meses. Requirió tratamiento con hidroxurea y leucoaféresis después del primer trimestre. A las 38 semanas nació un bebé sano, sin alteraciones. Continuó tratamiento con nilotinib 800 mg, sin lograr tampoco respuestas óptimas, detectándose la mutación F317L. Actualmente en tratamiento con ponatinib 15 mg cada 12 hs (no presenta donante histoiéntico).

Caso 5. Paciente de sexo masculino con diagnóstico de LMC en fase crónica de la enfermedad a los 38 años, riesgo Sokal alto. Con imatinib 600 mg alcanzó respuesta citogenética completa. Su pareja quedó embarazada habiendo estado él bajo tratamiento al momento de la concepción. A los 5 meses de gestación ocurrió una muerte fetal (se desconoce si el feto presentaba alteraciones). Posteriormente el paciente falleció por evolución a crisis blástica.

Caso 6. Paciente de sexo masculino con diagnóstico de LMC en fase crónica a los 21 años, riesgo Sokal bajo. Alcanzó respuesta citogenética completa con imatinib 400 mg/día. Al momento de la concepción él se encontraba bajo tratamiento. Tuvieron un recién nacido de término sin alteraciones. El paciente continuó con el tratamiento y alcanzó respuesta molecular 4.5.

En resumen, de 5 gestaciones de pacientes bajo tratamiento con ITK y 7 fetos expuestos (por ser 2 de ellas gemelares), hubo 6 recién nacidos sanos y 1 con transposición de los grandes vasos que falleció. En cuanto a la respuesta alcanzada en las mujeres gestantes, 2 la perdieron al suspender el ITK (la que alcanzó RMC mantuvo la respuesta citogenética, pero la que presentaba RMM la perdió y evolucionó a crisis blástica) y las otras 2 no tenían respuestas óptimas a las drogas previamente al embarazo. Respecto a los 2 hombres que se encontraban recibiendo ITK al momento de la concepción, los embarazos de sus parejas resultaron en una muerte fetal al 5to. mes en un caso, y en el otro en un recién nacido de término sin alteraciones.

Conclusiones

Los ITK modificaron el curso de la LMC, que se convirtió en una enfermedad con larga sobrevida y calidad de vida similar a la de la población sana, por lo que el manejo de los pacientes debería contemplar su estilo de vida y los deseos de descendencia. En el caso de pacientes hombres, no es necesario interrumpir el tratamiento con ITK para la concepción. Para las mujeres, el manejo depende del momento evolutivo de la enfermedad en que el embarazo ocurre. No se establecieron aún criterios sistematizados para el tratamiento en esta situación. Resulta importante y necesario el reporte de casos para obtener datos concretos que contribuyan a la toma de decisiones. En la era de las terapias dirigidas, las respuestas moleculares profundas alcanzadas con el uso de ITK permitirían programar embarazos con un menor riesgo de pérdida de respuesta ante su suspensión transitoria. El abordaje de esta difícil situación resulta un desafío, por lo que es fundamental que el trabajo del hematólogo sea conjunto y sinérgico con el equipo obstétrico.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra. Aguerre declara no poseer conflictos de interés. La Dra. Moiraghi declara ser speaker Bureau Novartis y BMS.

Bibliografía

- Milojkovic D and Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014; 123(7):974-984.
- Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6(1):2014028.
- Bhandari A, Rolen K and Kumar Shah B. Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy. *Anticancer Research*. 2015;35:1-12.
- Yellu M, Pinkard S, Ghose A et al. CML in pregnancy: A case report using leukapheresis and literature review. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015;53(3):289-292.
- Rizak T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009;84:830-841.
- Pye SM, Cortés J, Ault P et al. The effects of Imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111:5505-5508.
- Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol*. 2015;33:1-10.
- Milojkovic D and Apperley J. State of the art in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:112-121.
- Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;280(2):169-175.
- Cole S, Kantarjian H, Ault P et al. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clinical Lymphoma & Myeloma*. 2009;9:324-327.
- Pye SM, Cortes J, Ault P et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111(12):5505-5508.
- Mubarak AAS, Kakil IR, Awidi A et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2002;69:115-118.
- Brojeni PY, Matok I, Bournissen FG et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol*. 2012;33(3):265-268.
- Scheid C, Draube A, Holtick U et al. PEG-Interferon for Chronic Phase CML- Still an Option in the Era of Imatinib?. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004;104:4662.
- Michallet M, Maloisel F, Delain M et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the

- initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. *Leukemia*. 2004;18:309-315.
16. Palani R, Milojkovic D and Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015;94(2):167-176.
 17. Law AD, Dong Hwan Kim D and Lipton JH. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;1-8.
 18. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009;22:455-474.
 19. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Review of Hematology*. 2016;9 (8):781-791.
 20. Tartas NE, Foncuberta MC y Sánchez Ávalos JC. Tratamiento de las neoplasias hematológicas en el embarazo. *Medicina (B. Aires)*. 2007;67:729-736.
 21. Pavlovsky C, Giere I, Van Thillo G. Planned Pregnancy in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Molecular Remission. *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Hematology*. 2012;2012:1-4.