



CASO CLÍNICO

Caso clínico de Medicina Crítica en Obstetricia. Leucemia y embarazo

Antonio Guerrero-Hernández^a, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^b, Erika García-Ochoa^a, Carlos Gabriel Briones-Vega^c, Manuel Díaz-de León Ponce^d y Jesús Carlos Briones-Garduño^{a,*}

^aUnidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^bAcademia Mexicana de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^cInstituto de Genética e Infertilidad, México D.F., México

^dAcademia Nacional de Medicina, Colegio de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Leucemia; Embarazo; México.

Resumen Virchow definió el término de "leucemia"; se clasificaron como mieloides y linfoides dependiendo de las células de origen; agudas y crónicas por sus características biomoleculares; son neoplasias provenientes de células hematopoyéticas de médula ósea y posteriormente, proliferan en otros tejidos. Su incidencia durante el embarazo, es 1:75,000 a 1:100,000, la más frecuente es la mieloide aguda, siendo la linfocítica crónica muy rara.

El objetivo es presentar casos de leucemia y embarazo, su presentación clínica, evolución y desenlace fatal.

Se presentan casos de leucemia y embarazo atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Ginecología y Obstetricia y el Servicio de Hematología, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Caso 1. Primigesta 19 años, embarazo de 33 semanas fallece 28 horas después de ingresar con infiltración hepato-esplénica y cardíaca, leucostasis multiorgánica, necrosis tubular aguda bilateral, necrosis pancreática y hemotórax derecho.

Caso 2. Primigesta de 20 años, embarazo de 28 semanas, defunción 18 horas después de ingresar, con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, y choque hipovolémico.

Caso 3. Primigesta de 29 años, embarazo de 18 semanas, fallece 15 días después de iniciado la quimioterapia, con coagulación intravascular diseminada y choque hipovolémico.

El potencial teratogénico de un fármaco depende del momento de la exposición, la dosis y su paso a través de la placenta, el tratamiento debe ser individualizado y multidisciplinario.

La única posibilidad de sobrevivir a la leucemia en mujeres embarazadas, es mediante un control prenatal adecuado

* Autor para correspondencia: Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Dr. Balmis N° 148, México D.F., México. Teléfono: 2789 2000, ext. 1612 o 1663. Correo electrónico: drcarlosbriones@yahoo.com.mx (Jesús Carlos Briones-Garduño).

KEYWORDS

Pregnancy; Leukemia;
Mexico.

Clinical case of Critical care obstetric

Abstract Virchow defined the term of leukemia, they were classified as myeloid and lymphoid depending on origin, acute and chronic cells by their characteristic biomolecular, are from neoplasms of bone marrow hematopoietic cells and subsequently proliferate in other tissues. Its incidence during pregnancy is 1:75,000 to the more common 1:100,000 are the acute myeloid and the chronic lymphocytic is very rare.

Deals with cases of leukemia and pregnancy, clinical presentation, evolution and fatal outcome. Cases of leukemia and pregnancy cared in the intensive care unit of the service of Gynecology and Obstetrics, and the service of Hematology of the Hospital General de Mexico "Dr. Eduardo Liceaga".

Case 1. Primigesta 19 years, pregnancy of 33 weeks died 28 hr after entering with heart, and hepato-splenic infiltration leuco multi-organ stasis, bilateral acute tubular necrosis, pancreatic necrosis and right hemothorax.

Case 2. Primigesta of 20 years, pregnancy 28 weeks, death 18 hr after entering, with a diagnosis of disseminated intravascular coagulation, and hypovolemic shock.

Case 3. Primigesta of 29 years, 18 weeks pregnant, died 15 days after starting chemotherapy, with disseminated intravascular coagulation and hypovolemic shock.

The teratogenic potential of a drug depends on the time of exposure, dose, and its passage through the placenta; the treatment must be individualized and multidisciplinary.

The only possibility of survive leukemia in pregnant women, is by means of a control right home pre.

Introducción

En 1847 Virchow definió el término de "leucemia", y reconoció una participación esplénica y otra linfática, en 1913 se clasificaron como mieloides y linfoides dependiendo de la célula de origen, diferenciando entre agudas y crónicas por sus características biomoleculares. Las leucemias son neoplasias provenientes de células hematopoyéticas de médula ósea y posteriormente proliferan en otros tejidos. A partir del año 1962, se señaló que el tratamiento total comprende 4 etapas: inducción de la remisión, consolidación o intensificación, tratamiento intratecal como prevención meníngea y mantenimiento o tratamiento prolongado^{1,2}. No se conoce su incidencia durante el embarazo, se estima que oscila entre 1:75,000 a 1:100,000 embarazos, la más frecuente es la leucemia mieloide aguda, prácticamente al doble que la linfática y dentro de las crónicas, la leucemia mieloide crónica se presenta en menos del 10% de los casos, siendo la linfocítica crónica muy rara en el embarazo. Cuando se diagnostica durante el primer trimestre, la pareja puede contemplar la interrupción de la gestación, sin embargo cuando el diagnóstico se integra en el segundo y tercer trimestre, la radioterapia y sobre todo la quimioterapia puede ofrecer remisión de la enfermedad, teniendo en cuenta el estadio de la misma y la probabilidad de mejorar con el esquema de quimioterapia³. El tratamiento de la leucemia aguda no puede posponerse por el riesgo de muerte materno-fetal, en la leucemia mieloide aguda la remisión completa oscila alrededor del 72%, y para la linfoblástica aguda, alcanza hasta un 76%, el metotrexato es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dehidrofolatoreductasa, este antimetabolito debe evitarse durante el primer trimestre de la gestación por su teratogenicidad, se utiliza la citarabina y el antracíclico que no se

ha asociado con efectos teratógenos. Las complicaciones esperadas durante el periodo de mielosupresión son: aborto, nacimiento pretérmino, o sepsis secundarios a daño placentario; el uso del ácido transretinoico que se utiliza en la leucemia promielocítica no represente riesgo fetal. El tratamiento total se debe individualizar y aunque existen reportes en la literatura nacional de niños expuestos a quimioterapia durante la gestación sin daño citogenético demostrado y con crecimiento normal, puede existir transmisión materno-fetal de leucemia mieloide aguda^{4,5}.

El objetivo es presentar 3 casos de leucemia y embarazo, su presentación clínica, evolución y desenlace fatal.

Es una serie de casos de leucemia y embarazo que se atendieron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Ginecología y Obstetricia, así como en el Servicio de Hematología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", de la Ciudad de México, durante el primer semestre del año en curso.

Presentación de casos

Caso 1. Primigesta de 19 años de edad, cursando embarazo de 33 semanas, remitida de médico privado al detectar alteraciones en la citología hemática, con antecedente de carga genética hipertensiva, valorada el día 3/04/13; paciente angustiada, pálida con esplenomegalia, sin adenopatías, abdomen con fondo uterino a 24 cm sobre la sínfisis del pubis, feto único cefálico, longitudinal, con frecuencia cardíaca fetal 138 lpm, cérvix formado, sus laboratorios del día 15 de marzo: leucocitos de 479,000, plaquetas de 1,175, Hb 10.9, ácido úrico 10.9, creatinina 0.6, bilirrubinas totales 0.4, proteínas totales 6.2 con albúmina 3.5, TGP 12, TGO 19, fosfatasa alcalina 124, GGT 30, LDH 536. Ultrasonido reporta fetometría de 33 semanas, con placenta tipo II.

Ingresa al Servicio de Medicina materno-fetal con manejo conservador, tromboprolifaxis, valorada por hematología, se realiza leucoaféresis, aspirado de médula ósea (reporta leucemia granulocítica crónica). Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos por riesgo de leucostasis y síndrome de lisis tumoral. Laboratorio complementario con 90% de neutrófilos, TP en 59, INR 1.3, TTP 37. El 4/04/13 Glasgow de 15, hemodinámicamente estable, se documenta restricción de crecimiento fetal y se inician inductores de madurez pulmonar. Persiste con reacción leucemoide a pesar del procedimiento de leucoaféresis. A las 17 horas, se procede a interrupción de la gestación bajo anestesia general endovenosa, se obtiene feto femenino de 1,400 g, talla 49 cm, Apgar 1/6, sangrado transoperatorio de 300 mL, se corrobora hepato-esplenomegalia. A las 20:30 horas, reingresa a Cuidados Intensivos intubada con apoyo ventilatorio mecánico con TA 115/75 mmHg, FC 120 lpm, SatO₂ a 89%. A las 22:00 horas presenta paro cardio-respiratorio, se dan maniobras durante 40 minutos, hora de defunción 22:30 horas.

Diagnósticos anatómo-patológicos: infiltración hepato-esplénica y cardíaca, leucostasis multiorgánica, necrosis tubular aguda bilateral, necrosis pancreática y hemotórax derecho.

Caso 2. Primigesta de 20 años de edad, cursando embarazo de 28 semanas remitida de Hospital de Cuernavaca, Mor., México. Al detectar plaquetopenia y sangrado de encías tratada en dicha Unidad como dengue hemorrágico y enviada a su domicilio, con antecedente de carga genética diabetógena; nuevamente es valorada el día 15/07/13, datos de sangrado en sitios de venopunción y plaquetopenia, la citología hemática reportó blastos de estirpe mieloide, se hace diagnóstico de leucemia mieloblástica M4. El 18/07/13 ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital General de México con palidez generalizada, integridad neurológica y estabilidad hemodinámica sin datos de sangrado, abdomen con fondo uterino a 27 cm sobre la sínfisis del pubis, frecuencia cardíaca fetal de 144 lpm con presentación pélvica; el ultrasonido reporta fetometría de 28 semanas, placenta tipo I fúndica, y flujometría de arteria umbilical en percentil 30. El 19/07/13, a las 6:00 horas presenta sangrado en sitios de venopunción, vía aérea y tubo digestivo alto y desaturación, procede intubación y apoyo ventilatorio mecánico. A las 8:00 horas deterioro hemodinámico, se documenta desprendimiento de placenta y pasa con carácter de urgencia a quirófano, presenta en sala paro cardiorrespiratorio durante 3 minutos, responde a maniobras y procede operación cesárea, recién nacido con peso 1,140 g, talla 37 cm, Apgar 3/3, Capurro de 30 semanas, sangrado transoperatorio de 250 mL, hígado y bazo se reportan normales. Se realiza aspirado médula ósea (reporta leucemia promielocítica aguda, FAB M3), paciente evoluciona en forma inestable a expensas de sangrado importante por vía respiratoria, tubo digestivo alto, hematuria y sitios de venopunción, a pesar de múltiples transfusiones de hemo-componentes, presenta un segundo paro cardiorrespiratorio, durante 15 minutos, el cual no revierte a las maniobras utilizadas. A las 12:17 horas se reporta la defunción con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, choque hipovolémico secundarias a leucemia promielocítica aguda (subtipo M3).

Caso 3. Primigesta de 29 años de edad, cursando embarazo de 18 semanas, valorada en consulta externa, con un mes de evolución de astenia, adinamia, fiebre; sus exámenes

prenatales muestran: leucocitosis de 33,000, con monocitosis, Hb de 4.5, plaquetopenia de 100,000; Hematología realiza biopsia de médula ósea (reportando leucemia megaloblástica M2). El 21/07/13 es ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos de Gineco-obstetricia con palidez generalizada, sin evidencia de sangrado, neurológicamente íntegra, hemodinámicamente estable, con útero gestante, con fondo uterino de 18 cm, frecuencia cardíaca fetal de 144 lpm, edema distal de miembros inferiores, el ultrasonido obstétrico reporta embarazo único de 18 semanas, placenta fúndica posterior tipo I, se trata con hemocomponentes (concentrados eritrocítico) y Hematología decide iniciar quimioterapia a base de citarabina y antracíclico. El 26/07/13 posterior a la aplicación de fármacos, inicia actividad uterina y expulsa óbito femenino de 320 g, se realiza legrado uterino complementario. Evoluciona tórpidamente, bajo sedación y apoyo ventilatorio mecánico, uso de fármacos vasoactivos; se documenta edema pulmonar agudo, cursa quinto ciclo de quimioterapia y laboratorio reporta: leucopenia de 1,500, plaquetopenia de 15,000, anemia con Hb de 8.2, continúa apoyo multiorgánico, manifiesta sangrado en sitios de venopunción y petequias generalizadas, se califica con escala pronóstica APACHE II 19 (25% de mortalidad) y SOFA de 15 (90% de mortalidad). El 5/08/13 evolución tórpida con deterioro hemodinámico y presenta paro cardiorrespiratorio durante 15 minutos, sin respuesta a maniobras de reanimación.

Diagnóstico de defunción: coagulación intravascular diseminada, choque hipovolémico secundarios a leucemia mieloide aguda.

Discusión

El potencial teratogénico de un fármaco va a depender del momento de la exposición, la dosis y su paso a través de la placenta; durante las primeras 12 semanas el riesgo está constituido por malformaciones y aborto, durante el segundo y tercer trimestre lo esperado es restricción del crecimiento y bajo peso al nacimiento. En la mayoría de los casos reportados en la literatura internacional, el embarazo no se afecta por la leucemia, y este no influye el desarrollo de la misma, aunque ya se comentó el reporte de leucemia transplacentario, en casos de leucemias crónicas una demora en el tratamiento con quimioterapia no afecta en forma significativa, como si lo es en las agudas⁶. La leucemia promielocítica aguda, es un tipo de leucemia con presentación clínica-biológica diferente, la presencia de receptores alfa-transretinoico en las proteínas híbridas, explica el gran número de remisiones por el paso de promielocito a mielocito tras la inducción terapéutica del ácido transretinoico, la coexistencia de leucemia promielocítica aguda y embarazo es rara, algunos autores reportan que representa el 15%, y una de las principales causas de muerte durante la inducción de la remisión es la hemorragia cerebral secundaria a un síndrome hemorrágico grave, históricamente atribuido al desarrollo secundario de coagulación intravascular diseminada, sin embargo actualmente hay datos que apoyan la posibilidad de un proceso de fibrinólisis y proteólisis inespecífico, por lo cual el tratamiento debe ser individualizado y multidisciplinario, el pronóstico por lo mismo, depende del diagnóstico y tratamiento tempranos⁷⁻⁹.

Conclusiones

La presentación de estos casos hace evidente que la única posibilidad de sobrevivir a la leucemia en mujeres embarazadas, es mediante un control prenatal adecuado para identificar factores de riesgo o bien, como es el caso, detectar tempranamente la patología y poder establecer un plan terapéutico oportuno, con un manejo individualizado interdisciplinario formado por obstetras, hematólogos, pediatras neonatologos, psico-oncólogos y otros. Es un problema de salud con un gran impacto ético y terapéutico complejo. La utilidad del tratamiento con agentes quimioterapéuticos, es fundamental aunque no está libre de toxicidad para la madre y el producto. Es vital recalcar la consejería preconcepcional y favorecer la relación médico-paciente que asegure un vínculo de acercamiento que favorezca el diagnóstico temprano, para establecer estrategias integrales con la paciente y su pareja. Debido a la limitada experiencia con esta asociación, no hay una experiencia basta y prospectiva que recomiende estrategias terapéuticas concretas, por lo que la morbi-mortalidad es sumamente elevada para ambos, como lo fue el caso de estos 3 casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Ortega SMA, Osnaya OML, Rosas BJV. Leucemia linfoblastica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33.
2. Zorrilla MA, Viñas HAM, Viñas HCR, et al. Leucemia Mielógena Crónica y Embarazo: Notificación de un Caso. *Rev Med Dom* 2003;64(3).
3. Rodríguez CJ, Peñas SP, De Miguel SJR. Hemopatías malignas en el embarazo
4. Neri MN. Linfoma y Leucemia en embarazo. *Gac Méd Méx* 2000;136(S-2):S39-S41.
5. Ortega CR, Escudero CA, Calvo GJ, et al. Óptima utilización del metotrexato. *Semin Fund Esp Reumatol* 2013;14(1):24-27.
6. Gergeta RLT, Timermans E, Sodevilla S, et al. Gestación en paciente con leucemia linfóide crónica B. *Clin Invest Gin Obst* 2008;35(6):225-227.
7. López SJM, Fernández HE, Contreras VM, et al. Manifestación de leucemia promielocítica aguda en el embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2011;54(8):428-430.
8. Marcos EL, Fernández CA, De La Heras RN, et al. Embarazo complicado por leucemia aguda promielocítica. *Toko-Gin Pract* 2000;61(17):427-430.
9. Fernández FC, Pérez PB, Argüelles AS, et al. Leucemia aguda mieloblástica en gestante de 28 semanas. *Clin Invest Gin Obst* 2008;35(5):184-186.