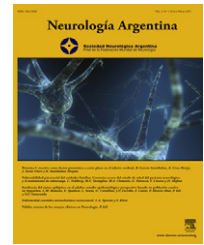


# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Casuística

### Maternidad en pacientes con tumores gliales

Valeria Kuchkaryan<sup>a</sup>, Alejandra Báez<sup>b</sup>, Mariana Báez<sup>b</sup>, Jorge Igirio Gamero<sup>a</sup>, José Tafur Canabal<sup>a</sup>, María Alejandra González Roffo<sup>a</sup>, María Cecilia Sánchez Retamar<sup>c</sup> e Ignacio Casas Parera<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Médicos concurrentes, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Médica Neuróloga, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Secretaria Coordinadora, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Jefe de la División Neurología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:  
Maternidad  
Tumores gliales  
Embarazo  
Bioética

#### R E S U M E N

**Introducción:** La prevalencia de embarazos en la población con tumores gliales es desconocida.

**Casos clínicos:** Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo sobre 140 pacientes con tumores gliales diagnosticados entre enero de 2002 y septiembre de 2011; 49 fueron mujeres, 28 en edad fértil. Solo se registraron 3 embarazos. Dos fueron primigestas. Solamente un embarazo fue planificado. Todas se encontraban en tratamiento por epilepsia secundaria. Solo una paciente presentó una crisis parcial motora durante el embarazo. Una paciente recibió temozolomida durante el primer mes de embarazo. Todos los embarazos llegaron a término. Un parto fue vaginal. Un recién nacido presentó síndrome de Down, y uno pie Bot y retraso madurativo.

**Conclusiones:** Los resultados de esta experiencia amplían los conocimientos sobre la maternidad en pacientes neurooncológicas.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Motherhood in patients with glial tumors

#### A B S T R A C T

**Introduction:** The prevalence of pregnancies in the population with primary CNS tumors is unknown.

**Case reports:** This is a descriptive, observational, retrospective study of 140 patients with glial tumors diagnosed between January 2002 and September 2011; 49 were female, 28 were childbearing age. We registered and followed the pregnancy of 3 patients. Two were primiparous; only one pregnancy was planned. All patients were treated for secondary epilepsy; one patient had a partial motor seizure during pregnancy. One received temozolomide during

Keywords:  
Motherhood  
Glial tumors  
Pregnancy  
Bioethics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: neurooncoroffo@yahoo.com (I. Casas Parera).

the first month of pregnancy. All pregnancies reached term with one vaginal delivery. One infant had Down syndrome; the second child had clubfoot and developmental delay.

**Conclusion:** Under an open multidisciplinary consideration, we should respect the psychosocial well-being of the couple as well as childbearing wishes.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son una patología poco frecuente; su incidencia en Argentina es 14,6/100.000 habitantes (ajustado por edad a la población mundial)<sup>1</sup>. No se encontraron publicaciones sobre la prevalencia de embarazos en la población con tumores primarios del SNC. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera en edad fértil a las mujeres entre los 10-49 años de edad<sup>2</sup>.

El presente trabajo realizado en un Instituto Universitario muestra la prevalencia y nuestra experiencia en pacientes con tumores de la serie glial y maternidad.

## Casos clínicos

Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo sobre 140 pacientes con tumores gliales diagnosticados entre enero de 2002 y septiembre de 2011. Cuarenta y nueve fueron mujeres, 28 de ellas se encontraban en edad fértil. El seguimiento de todos los pacientes de nuestra Institución se circunscribe a los términos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios Éticos para la Investigación Médica que involucra a humanos y su última enmienda de la 59 Asamblea General de la Asociación Médica Mundial Seúl, Corea, de octubre de 2008.

Todas las pacientes, por la enfermedad neurooncológica, habían recibido la recomendación de anticoncepción.

La prevalencia de embarazos en nuestra población fue del 11%.

Se realizó el seguimiento de las únicas 3 pacientes de 34, 40 y 42 años de edad con diagnóstico de tumor primario de la serie glial y maternidad (C1, C2 y C3). Los tumores fueron: astrocitoma difuso, oligoastrocitoma y oligodendroglioma, todos grado II según la clasificación de la OMS (tabla 1).

Las pacientes se encontraban en tratamiento por epilepsia secundaria con monoterapia y politerapia: caso 1 (C1) oxcarbazepina 600 mg/12 h y clonazepam 2 mg/d; caso 2 (C2) fenobarbital 100 mg/12 h y levetiracetam 1000 mg/12 h; y caso 3 (C3) carbamazepina 400 mg/12 h. Esta última presentó una crisis parcial simple motora en la semana 26 de gestación por mala adherencia al tratamiento. El C2 optimizó su adherencia con el diagnóstico de embarazo. El C2 estuvo expuesta a la temozolomida (TMZ) durante el primer mes de gestación, habiendo recibido previamente 14 ciclos del fármaco (ciclos de 5 días cada 28 días). Además presentó plaquetopenia transitoria durante el primer trimestre (80.000/mm<sup>3</sup>), confirmada por frotis de sangre periférica, y que fuera interpretada como cambio hematológico propio de la gestación. Los valores previos y posteriores fueron 141.000/mm<sup>3</sup> y 247.000/mm<sup>3</sup> respectivamente. Ante el diagnóstico de embarazo, la conducta fue la

suspensión de la TMZ en el C2, y postergar el tratamiento quimioterápico y radiante hasta la finalización del embarazo en el C3; en C1 la conducta fue de observación.

Solo en el C1 el embarazo fue planificado y la paciente había planteado su deseo de maternidad. Los C1 y C3 fueron primigestas. En todas las gestantes se realizaron controles para embarazo de alto riesgo. Todos los embarazos llegaron a término; un parto fue vaginal y 2 por cesárea programada; ninguno fue múltiple. Solo una paciente amamantó. En relación con los recién nacidos, dos presentaron malformaciones mayores: el C3 síndrome de Down (madre de 42 años de edad); el C2 retraso madurativo y pie Bot (paciente con oligoamnios durante el tercer trimestre y hábito tabáquico); el C3 no presentó malformaciones. El C2 optó por la ligadura de trompas vía translaparoscópica como método anticonceptivo en el parto mediato.

Respecto a las neuroimágenes comparativas pre y postparto, C1 y C2 no presentaron cambios; en la resonancia magnética de C3 se observó un mayor refuerzo después de la administración del gadolinio, pero sin cambios en la volumetría tumoral. No se realizaron estudios por imágenes durante los embarazos.

## Comentarios

Durante el embarazo los tumores de la serie glial pueden aumentar su tamaño, especialmente durante el primer trimestre. Existen cambios propios del embarazo que pueden repercutir en el crecimiento tumoral por tres mecanismos: a) aceleración del crecimiento tumoral por efecto de hormonas gestacionales (estrógeno y progesterona); b) aumento del edema peritumoral especialmente entre las semanas 27 y 32 de gestación por aumento de la volemia; y c) la inmunotolerancia hacia antígenos exógenos propia del embarazo, que disminuye la respuesta inmunitaria hacia los antígenos tumorales. Uno o los 3 mecanismos pueden producir signos y síntomas de progresión tumoral, en algunos casos con potencial remisión de los mismos en el posparto<sup>2-6</sup>.

Los 3 casos que se presentan cursaban con buen control de los síntomas comiciales con los fármacos antiepilépticos (FAE) administrados previo al conocimiento del embarazo, y por esto no fueron modificados<sup>7</sup>. La ausencia de crisis durante al menos los 9 meses previos al embarazo se asocia con un 84-92% de probabilidad de permanecer libre de crisis durante la gestación (nivel de evidencia B)<sup>8</sup>. Asimismo, la monoterapia favorece la adherencia al tratamiento<sup>9</sup>. La exposición a los FAE aumenta el riesgo relativo de malformaciones mayores<sup>10-14</sup>. Se consideran malformaciones mayores a aquellas que son evidenciables durante la vida intrauterina, en el momento del nacimiento o durante las 6 semanas posteriores, y son relevantes desde el punto de vista quirúrgico, médico

Tabla 1 – Características clínicas y demográficas de las pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Domicilio	GBA	GBA	CABA
Antecedentes	Cefalea	HTA, DLP, TBQ, obesidad	HTA, DBT tipo 2
Edad al diagnóstico del tumor	32	36	34
Edad al diagnóstico del embarazo	34	40	42
AP (OMS)	Astrocitoma difuso G II	Oligoastrocitoma G II	Oligodendroglioma G II
TMZ	No	14 ciclos (11 en 2008 y 3 en 2010)	Inició posparto
FAE	Oxcarbazepina 600 mg/12 h Clonazepam 2 mg/d	Fenobarbital 100 mg/12 h Levetiracetam 1000 mg/12 h	Carbamazepina 400 mg/12 h
N.º crisis durante el embarazo	0	0	1
Gestaciones previas	G0 P0	G5 P4	G0 P0
Planificación familiar	Sí	No	No
Embarazo a término	Sí	Sí	Sí
Parto	Cesárea programada	Vaginal	Cesárea programada
Lactancia	Sí	No	No
Recién nacido	Sano	Apgar 8/10 Pie Bot Retraso madurativo	Síndrome de Down

AP: anatomía patológica; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; DBT: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; FAE: fármacos antiepilépticos; GBA: Gran Buenos Aires; HTA: hipertensión arterial; OMS: Organización Mundial de la Salud; TBQ: tabaquismo; TMZ: temozolomida.

o estético<sup>9,12,13</sup>. Se recomienda evitar el uso de valproato y de politerapia durante el primer trimestre de embarazo para disminuir este riesgo (nivel de evidencia B)<sup>15</sup>. La tasa de malformaciones mayores en nuestro país es del 1-2%, y aumenta al 2,3-7,8% con la monoterapia y al 6,6-18,8% con la politerapia antiepiléptica<sup>11,13,16</sup>. No encontramos registros previos sobre teratogénesis en pacientes oncológicas y epilepsia secundaria.

El uso de FAE no contraíndica la lactancia. Son conocidos los beneficios de la lactancia materna, pues favorece el vínculo madre-hijo y el mejor desarrollo psicomotor, emocional y social del recién nacido, así como el desarrollo de la familia como célula social<sup>17</sup>.

En la República Argentina los alumbramientos en madres mayores de 40 años representan el 2% del total de nacimientos, y de estos surge un tercio del total de los casos de síndrome Down<sup>17</sup>.

El C2 recibió TMZ, un agente alquilante, embriotóxico en especies murinas y en conejos, que a dosis inferiores a la máxima recomendada en humanos produce numerosas malformaciones en tejidos blandos internos y externos y en tejido esquelético, pero no modifica la tasa de implantación ni altera la duración de la gestación<sup>18,19</sup>. Se desconocen los efectos teratogénicos y durante la lactancia en el humano (Clase D, *Food and Drug Administration*, EE.UU.)<sup>20</sup>. Las malformaciones descritas en los niños de las madres C2 y C3 podrían deberse a la TMZ, los FAE, así como a la obesidad y el tabaquismo en C2, y está relacionada con la edad materna en C3. No encontramos publicaciones que muestren relación entre pie Bot y oligoamnios con FAE y/o TMZ.

Para disminuir el riesgo de malformaciones, la suplementación rutinaria de ácido fólico vía oral (0,4 mg/d) debe iniciarse desde la planificación familiar o en su defecto ante la sospecha de embarazo (nivel de evidencia C)<sup>9,11,21</sup>. Se recomienda que la gestante reciba suplemento de vitamina K vía oral durante el último mes de embarazo, así como también el recién

nacido vía intramuscular, para prevención de la «enfermedad hemorrágica del recién nacido»<sup>11,21</sup>. Esto se debe a que algunos de los FAE son inductores enzimáticos, que pueden disminuir los factores de coagulación K dependientes, y así aumentar el riesgo de esta enfermedad<sup>21</sup>.

El control prenatal debe ser precoz, completo y periódico (la frecuencia dependerá del nivel de riesgo), entendiendo riesgo como la posibilidad de padecer un daño desde el momento de la concepción<sup>22</sup>. En las pacientes aquí reportadas el riesgo resultó multifactorial, incluyendo la enfermedad tumoral, los efectos de los tratamientos oncológicos y sintomáticos, entre otros.

En los C1 y C3 se planificó el parto por cesárea<sup>2</sup>, mientras que C2 tuvo un parto vaginal. Respecto de la ligadura de trompas optada por el C2, el médico debe respetar los derechos personalísimos de autonomía y dignidad de la persona en la elección del método anticonceptivo<sup>22,23</sup>.

El embarazo en pacientes con diagnóstico oncológico propone un dilema, especialmente cuando se considera el bienestar de la persona por nacer<sup>6</sup>. El objetivo debe concentrarse en disminuir la morbimortalidad materna y del feto, considerando siempre las complicaciones potenciales de los tratamientos durante el embarazo. En el marco de una discusión abierta y multidisciplinaria, debe respetarse el bienestar psicosocial de la pareja y los deseos de maternidad, así como el binomio madre-hijo. El carácter multidisciplinario es responsabilidad del conductor del equipo de salud, y permitirá orientar hacia el mejor tratamiento para cada paciente<sup>22</sup>.

Toda mujer en edad fértil debe recibir información sobre planificación familiar, consejo genético y teratogenicidad de los fármacos, la adherencia a los tratamientos, los controles prenatales, el amamantamiento, etc. Los resultados de esta experiencia clínica y la investigación bibliográfica amplían los conocimientos sobre la maternidad en pacientes neurooncológicas.

La comprensión de forma adecuada por parte de la paciente de toda la información brindada por el equipo médico, le permitirá apreciar su presente situación y los potenciales conflictos entre «la madre y la persona por nacer»<sup>11,17,21,24</sup>.

## Adenda

Grados de recomendación<sup>25</sup>:

A = extremadamente recomendable: buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios.

B = recomendable: al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios.

C = ni recomendable ni desaconsejable: al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general.

D = desaconsejable: al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o que los perjuicios superan a los beneficios.

I = evidencia insuficiente: de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Categorías de riesgo fetal por exposición a fármacos<sup>20</sup>:

A: estudios adecuados en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no hay evidencia de riesgo en trimestres ulteriores.

B: estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.

C: estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. El fármaco puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.

D: hay evidencia de riesgo para el feto humano, pero los beneficios potenciales del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales.

X: estudios en animales o humanos muestran anomalías fetales, o las comunicaciones de reacciones adversas indican evidencia de riesgo fetal. Los riesgos involucrados claramente sobrepasan los beneficios potenciales.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a todas las pacientes, y a la Licenciada Zulema Torres por su invaluable aporte asistencial.

## BIBLIOGRAFÍA

- Casas Parera I, Melcom MO, Fernández Pardal MM, Báez M, Báez A, Cardozo Oliver JM, et al. Incidence of central nervous system tumors in two different populations from Argentina. *Neurology*. 2010;74 Suppl 2:A532-3.
- Isla A, Álvarez F, González A, García-Grande A, Pérez M. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:19-23.
- Roelvink NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao R. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol*. 1987;44:209-15.
- Lew PS, Tan WC, Tan WK, Tan HK. Dilemmas in management of brain tumours in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:64-5.
- Tewari KS, Cappuccini F, Asrat T, Flamm BL, Carpenter SE, DiSaia PJ, et al. Obstetric emergencies precipitated by malignant brain tumor. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1215-21.
- Doylea S, Messioub C, Rutherford MJ, Dineen RA. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clin Radiol*. 2009;64:857-71.
- McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive. Age pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:559-79.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for woman with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complication and change in seizure frequency. *Neurology*. 2009;72:126-32.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for woman with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology*. 2009;73:142-9.
- Holmes LB, Harvey EA, Brent A, Coull A, Huntington KB, Khoshbin S, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344:1132-8.
- Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Safety*. 2009;32:293-307.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10:609-17.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8.
- Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet*. 2002;39:245-7.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for woman with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology*. 2009;73:133-41.
- Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest. *Epilepsia*. 2008;49:43-55.
- Ministerio de Salud de la Nación. Propuesta Normativa Perinatal. Promoción, protección y apoyo a la lactancia materna. Tomo III. 1998:12-3, 31, 43, 58-60.
- Schering-Plough Temodal/Temozolomide Preclinical Information. Provista por el Dpto. Médico de MSD Argentina.
- Temodar® Prescribing Information Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey; 1999. Provista por el Dpto. Médico de MSD Argentina.
- Temozolomide: Use in Pregnancy. June 29, 2010. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- Schwarcz R, Uranga A, Lomuto C, Martínez I, Galimberti D, García O, et al. Guía para la práctica del cuidado preconcepcional y del control prenatal. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2001.

- 
22. Código de ética para el equipo de Salud Siglo XXI. Asociación Médica Argentina con la colaboración de la Sociedad de ética en Medicina (AMA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Asociación Médica Argentina; 2001.
  23. Sancionada el 30 de Octubre de 2002 y Promulgada el 21 de Noviembre de 2002. República Argentina. Ley Nacional N° 25.673. Programa de Salud Sexual y Procreación Responsable; 2003.
  24. Boletín del Consejo Académico de ética en Medicina (CAEEM) año 1, Mayo 2002. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Estudio Sigma SRL; p. 115-58.
  25. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20: 21-35.