

Manejo de las neoplasias hematológicas en el embarazo: interferon-alfa pegilado

Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1

Fecha de recepción: 14/04/2015 - Fecha de aceptación: 29/09/2015

SÁNCHEZ GUNDÍN J, FLOR GARCÍA A, RECUERO GALVE L, BARREDA HERNÁNDEZ D
Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por aumento de proliferación en la médula ósea de alguna/varias líneas mieloides. Clasificación¹:

- Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas:
 - Policitemia vera (PV).
 - Trombocitopenia esencial.
 - Mielofibrosis primaria.
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes:
 - Leucemia neutrofílica crónica.
 - Leucemia eosinofílica crónica.
 - Mastocitosis.
 - Neoplasias mieloproliferativa inclasificable.

NMPC suelen presentarse en la sexta/séptima década de vida². Sin embargo, existen casos en pacientes embarazadas, relacionados probablemente con la presentación de estas alteraciones en pacientes cada vez más jóvenes y con el aumento de la edad promedio en población gestante.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el único tratamiento curativo, aunque con toxicidad y mortalidad elevada¹. Como alternativa se usan agentes antineoplásicos, cuya teratogenicidad hace complicado el manejo de estas enfermedades durante el embarazo. La alternativa terapéutica en estos casos es interferón alfa (INF_α)^{1,2}, agente citorreductor con actividad antiproliferativa e inmunomoduladora con indicación en LMC³, aunque no recomendado en embarazadas (categoría C-riesgo fetal por exposición a drogas). Entre los inconvenientes de INF_α se encuentran sus efectos adversos, que se podrían minimizar usando los derivados pegilados, aunque la evidencia científica existente es escasa tanto en pacientes no gestantes como gestantes y su uso debe ser

tramitado en condiciones especiales por tratarse de indicaciones no autorizadas.

A continuación se describen dos casos de pacientes con NMPC tratadas con $\text{INF}_{\alpha 2b}$ pegilado ($\text{pegINF}_{\alpha 2b}$) durante el embarazo como alternativa terapéutica al tratamiento citorreductor.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Paciente 1

Mujer, 30 años diagnosticada de PV desde los 13. Desde el diagnóstico, se encuentra bien controlada con hidroxiurea 500/1.000 mg a días alternos y ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg diarios. Ante el deseo genésico de la paciente, se decidió cambiar su tratamiento citorreductor por $\text{pegINF}_{\alpha 2b}$ 50 mcg/semana. En el momento del cambio, la paciente estaba hematológicamente estable (Hemoglobina (Hb): 14.3 g/dL, Hematocrito (Hto): 41,1%, plaquetas: $225 \times 10^9/\text{L}$, reticulocitos: 0,5%).

Tras 5 meses del inicio con $\text{pegINF}_{\alpha 2b}$, la paciente se quedó embarazada con buena evolución clínica (Hb: 12,7 g/dL, Hto: 36,2%, plaquetas: $231 \times 10^9/\text{L}$, reticulocitos: 1%), objetivándose un ligero descenso de Hb y Hto normalizados tras el parto. A pesar del estrecho seguimiento de su enfermedad de base y embarazo, en la semana 15 se redujo la dosis de $\text{pegINF}_{\alpha 2b}$ hasta final de tratamiento por cefalea holocraneal intensa (30 mcg/semana) y en la semana 37, se cambió AAS por enoxaparina, tratamiento que mantuvo hasta dos meses después del parto, volviendo en ese momento al AAS. La paciente dio a luz a un varón sano (3,380 Kg) en la semana 41, sin ningún tipo de complicación en el puerperio y regresando al tratamiento previo (hidroxiurea) a los 15 días (Hb: 11,5-14.2 g/dL, Hto: 29,2-43,7%, plaquetas: $149-231 \times 10^9/\text{L}$, reticulocitos: 0,5-1%).

Respecto a la seguridad de $\text{pegINF}_{\alpha 2b}$, la paciente presentó durante todo el tratamiento síndrome pseudo-gripal.

Correspondencia:

Julia Sánchez Gundín
Hospital Virgen de la Luz
(Servicio Farmacia Hospitalaria)
C/ Hermandad Donantes de Sangre, s/n
16002 Cuenca
Correo electrónico: jsgundin@sescam.jccm.es

Paciente 2

Mujer, 27 años con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica diagnosticada desde los 22, en remisión molecular mayor con imatinib 600 mg diarios. La paciente, bajo supervisión médica, suspendió tratamiento quimioterápico por deseo de gestación y comenzó con pegINF $_{\alpha 2b}$ 50 mcg/semana. En el momento del cambio, la paciente estaba hematológicamente estable, presentando una ligera anemia (Hb: 11,4 g/dL, leucocitos: $4,7 \times 10^9/L$, plaquetas: $193 \times 10^9/L$, reticulocitos: 0,8%). El tratamiento cursó al inicio con una ligera leucopenia (3 mil/mmc) y se realizó un estrecho seguimiento de su enfermedad de base y embarazo.

A los 4 meses del cambio de tratamiento y tras haberse revertido anemia y leucopenia (Hb: 13,5g/dL, leucocitos: $4,1 \times 10^9/L$), la paciente se quedó embarazada y la dosis de pegINF $_{\alpha 2b}$ se aumentó a 80 mcg/semana por pérdida paulatina de la remisión molecular, manteniendo remisión hematológica. A partir de entonces, el embarazo fue normo-evolutivo (Hb: 10,6-13,5 g/dL, leucocitos: $3-4,3 \times 10^9/L$, plaquetas: $153-361 \times 10^9/L$, reticulocitos: 0,3-2%) y en la semana 41 la paciente dio a luz a un varón sano (3,425 Kg). El postparto se desarrolló sin complicaciones y al mes, fue reintroducido imatinib con mantenimiento de respuesta hematológica y recuperación de remisión molecular. Una ligera anemia reapareció tras suspender pegINF $_{\alpha 2b}$, manteniéndose hasta 36 meses después (Hb: 11,5 g/dL).

Respecto a la tolerancia de pegINF $_{\alpha 2b}$, se detectó hipotiroidismo secundario (TSH: 34,878 mUI/L, T4L: 0,45 ng/dL, T3L: 4,03 pcg/mL) en la semana 4 del embarazo pese a buen estado general y sin sintomatología en función tiroidea. Se decidió comenzar tratamiento con levotiroxina con buena evolución clínica, suspendiéndose tras el parto por normo-función tiroidea.

COMENTARIO

INF $_{\alpha}$ representa una alternativa terapéutica para el tratamiento de estas alteraciones hematológicas, pues además de su actividad antiproliferativa, consigue remisión citogenética, molecular y hematológica⁴. Su uso, en la forma no pegilada, está autorizado solo en LMC, debiéndose establecer una estrecha vigilancia de las pacientes durante toda la gestación, pues no existen guías terapéuticas para su manejo en embarazo, sino que las recomendaciones proceden de estudios retrospectivos^{5,6}. En cuanto a la PV, el uso de INF $_{\alpha}$ debe tramitarse en condiciones especiales diferentes a las autorizadas, debiéndose establecer un mayor seguimiento, pues son escasos los estudios publicados⁷. Cabe destacar que INF $_{\alpha}$ no ha presentado efectos teratogénicos a las dosis standard a las que se utiliza, sin embargo, ha demostrado un aumento de abortos en monos cuando se superan dichas dosis^{2,3}.

Al igual que todos los medicamentos, INF $_{\alpha}$ no se encuentra exento de efectos adversos, siendo el más común el síndrome pseudogripal, a destacar también hipo/hiper-

tiroidismo, efectos gastrointestinales, anorexia, trastornos psiquiátricos (depresión), cefaleas, mareos y leucopenia³. Estos efectos se minimizan usando las formas pegiladas que prolongan la semivida del fármaco y mejoran su perfil de seguridad. En estos casos, pegINF $_{\alpha}$ puede suponer una opción terapéutica, pues presenta eficacia similar con mejor tolerancia y comodidad⁸, sin embargo, su uso requiere un seguimiento exhaustivo por parte del hematólogo, ginecólogo y farmacéutico, pues además de su uso fuera de indicación de ficha técnica para todas las NMPC, no parecen existir estudios de su uso en embarazadas.

En nuestro caso, ambos embarazos fueron normo-evolutivos, manteniéndose un adecuado control de la enfermedad de base durante toda la gestación. Los partos fueron a término y eutócicos, desarrollándose el puerperio sin complicaciones. Los recién nacidos fueron varones sanos sin ninguna alteración hasta la fecha (2-3 años respectivamente) y su lactancia fue artificial.

Finalmente, destacar la necesidad de más publicaciones con serie de casos para el posicionamiento fármaco-terapéutico de este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Besses C, Cervantes F. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (grupo de trabajo GEMFIN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia). Barcelona: Marketing farmacéutico & investigación clínica, S.L.; 2014.
2. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Hematol*. 2005;129:293-306.
3. Ficha técnica de Interferon alfa-2b. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado Sept 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
4. Hasselbalch HC. A new era for IFN- α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):637-655.
5. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D, Flath B, Possinger K. Interferon- α therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Haematol*. 2006; 81:149-156.
6. Mesquita MM, Pestana A, Mota A. Successful pregnancy occurring with interferon-alpha therapy in chronic myeloid leukemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:300-301.
7. Robinson S, Bewley S, Beverly J, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Hematol J*. 2005;90(11):1477-1483.
8. Samnuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M et al. A phase II trial of Pegylated Interferon α -2b therapy for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Am Canc Soc*. 2006;106: 2397-405.