

EMBARAZO Y FERTILIDAD - Jane Apperly

La doctora Jane Apperly del Imperial College London impartió una charla muy interesante sobre: Embarazo y fertilidad.

Su opinión es que diferentes situaciones requieren diferentes soluciones.

La Charla giró en torno a los siguientes puntos:

- Hombres con LMC tratados con ITK'S.
- Hombres Jóvenes (pre-pubertad) con LMC tratados con ITK'S.
- Mujeres que han sido diagnosticadas con LMC durante el embarazo.
- Mujeres con LMC tratadas con ITK'S.
- Mujeres jóvenes (pre-pubertad) con LMC tratadas con ITK'S.

MANEJO DE LA FERTILIDAD EN LOS HOMBRES

Los hombres permanecen fértiles a lo largo de la vida. La producción de espermatozoides comienza 72 días antes de la eyaculación, así que los efectos del tratamiento durarán hasta 10 semanas después de la última dosis.

El trasplante de células madre generalmente deja al hombre infértil.

Es recomendable recoger espermatozoides antes del inicio a cualquier tratamiento y preservarlo.

LOS ITK'S Y LA FERTILIDAD EN LOS HOMBRES

No hay efectos por parte de los ITK'S en el número de espermatozoides y movilidad según los experimentos en animales.

Existe un estudio francés de 71 hombres que almacenaron espermatozoides al inicio del diagnóstico, comparado con hombres que donaron espermatozoides para fecundaciones in vitro . Los resultados fueron.

- Recuento de espermatozoides más bajos

- Porcentaje más alto de esperma anormal (71 vs 45 %)
- 4 años más tarde, 19/71 hombres habían concebido 24 niños - todos ellos normales.
- También se estudiaron 8 hombres (10-65 años) después de 16 meses de imatinib y los resultados mostraron que fueron similares al momento del diagnóstico en muestras emparejadas.

Por lo tanto, se recomienda la congelación de esperma al diagnóstico en todos los hombres.

IMATINIB, HOMBRES Y EL NACIMIENTO DE NIÑOS

Más de 200 embarazos en parejas cuyos hombres toman imatinib. En principio no hay indicios de ningún problema en la concepción, embarazo y nacimiento.

Algunas anomalías cognitivas han ocurrido en porcentajes similares a la "población que no sufre LMC". Por ejemplo:

- Un niño con malformación en el intestino delgado
- Otro con problemas congénitos en caderas.
- Otro de un parto con el feto sin vida y malformaciones.

DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB – HOMBRES Y NACIMIENTO DE NIÑOS

Existen más de 72 embarazos en parejas donde el hombre toma dasatinib. Como efectos secundarios podríamos destacar:

Dos abortos espontáneos.

Un niño con sindáctila.

(fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí)

Más de 41 embarazos en hombres que toman nilotinib

Un caso por malformación fetal.

Tres embarazos en parejas con hombres tomando Bosutinib (todos ellos normales)

En cuanto a nilotinib hasta la fecha no se conoce ningún caso.

TÉCNICAS PARA LOS HOMBRES MÁS JÓVENES

El trasplante de células espermatogénicas (SSCS) ha tenido éxito en ratones pero todavía no ha sido aplicado en humanos. El trasplante de estas células fue por primera vez descrito en 1994, generando una completa espermatogenesis para ratones y este esperma funcional consiguió desembocar en crías.

La crioconservación de una biopsia testicular antes del comienzo del tratamiento seguido de un desarrollo de células de espermatozoides como punto siguiente el autotrasplante es la única posibilidad para preservar de alguna manera la fertilidad de los chicos en la pubertad.

Otras tecnologías experimentales que se acercan al abordaje de la infertilidad incluyen injerto de tejido testicular, es decir, producir las células espermatozoidales en el laboratorio y producir células a partir de células madre “maestras”

DIAGNÓSTICO DE LMC DURANTE EL EMBARAZO

Las experiencias son relativamente limitadas. Este diagnóstico representa <1 por 100.000 en los embarazos. La enfermedad probablemente se detecte de manera muy temprana así que el tratamiento se realizará necesariamente. Si lo fuera, estas son las opciones que se podrían considerar (aunque tal vez desestimadas).

Aféresis

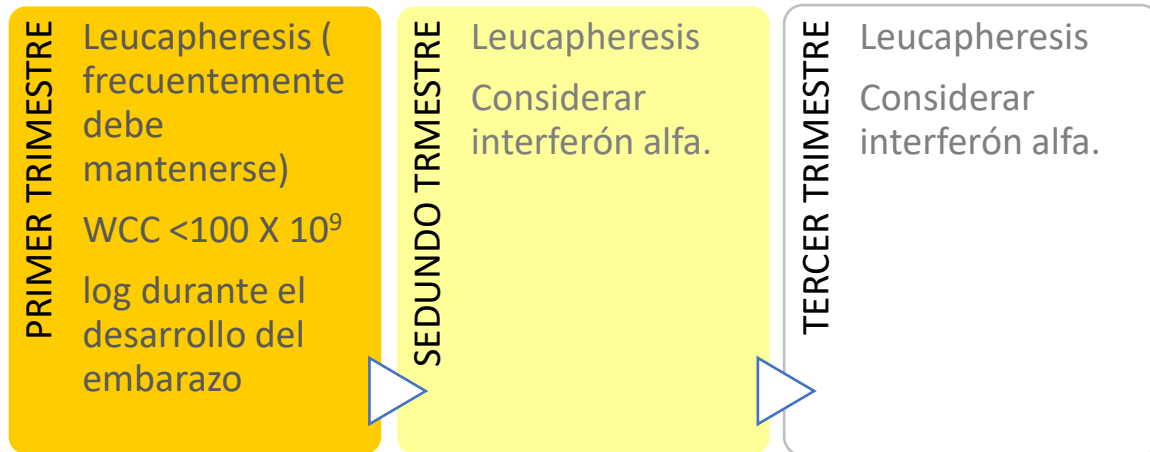
Interferón

Inhibidores de la Tirosin Kinasa (preferentemente evitar)

Hidroxicarbamida. Inhibidor de la enzima ribonucleótido reductasa (inhibe la síntesis de ADN), sin interferir con la síntesis de ARN o de las proteínas. (preferentemente evitar)

Podríamos considerar el siguiente cuadro de protocolo:

DIAGNÓSTICO DE LMC DURANTE EL EMBARAZO



Por supuesto funciona y existe actualmente un numeroso grupo de niños/as nacidos en pacientes con LMC.

MANEJO DE LA FERTILIDAD EN LA MUJER

Las mujeres nacen con todos los ovocitos fértiles . Comienzan a perder estos óvulos durante los ciclos menstruales. Es en la llegada de la pubertad cuando al menos 1000 óvulos permanecen: hasta alrededor de los 51 años en los países desarrollados.

ITKS Y LA FERTILIDAD EN ANIMALES FEMENINOS

No se han detectado efectos en dosis testadas en hembras animales con imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib.

En el supuesto de administración de los ITKS a animales preñados, causó la interrupción de su gestación. Anormalidades en el

esqueleto, cerebro, tracto intestinal, considerando todos los Inhibidores.

Se pensó que se debía a inhibidor de tirosin kinasa

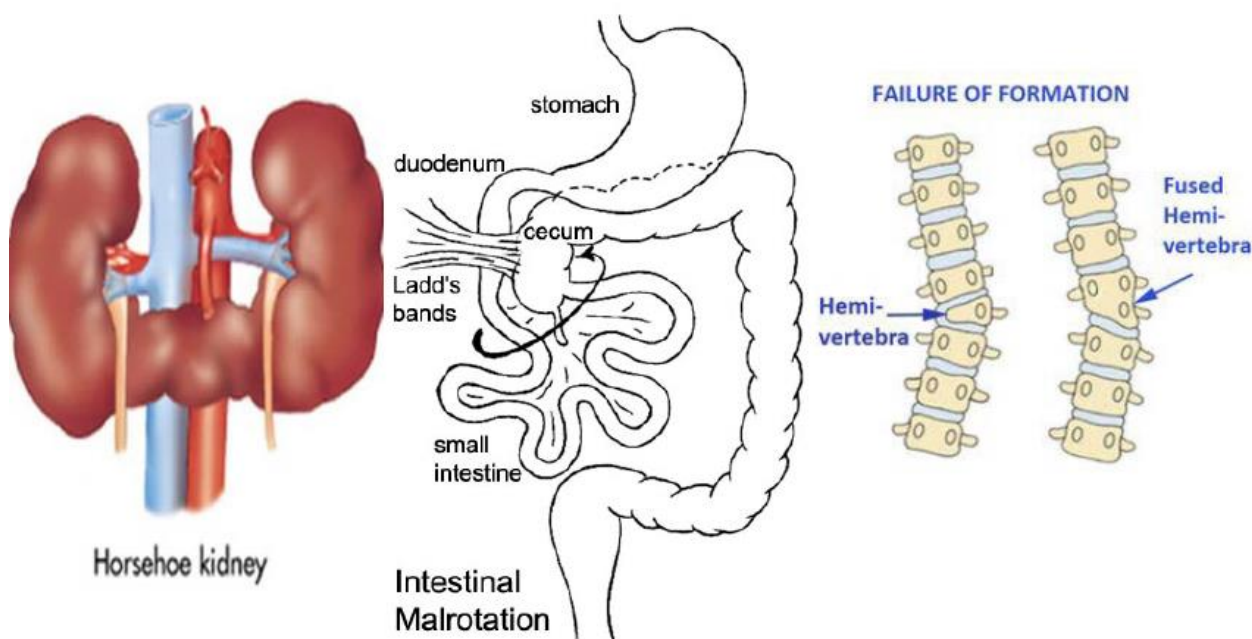
IMATINIB DURANTE EL EMBARAZO

180 embarazos fueron reportados con imatinib.

Se conoce el resultado de 125 de ellos pues muchos de ellos pararon imatinib en cuanto descubrieron la existencia de un embarazo.

- 50 % nacimientos vivos
- 14 % abortos espontáneos
- 9 % anomalías congénitas similares a las vistas en los estudios con animales

Se piensa que afecta al desarrollo de los órganos durante el primer trimestre. Ejemplos de malformaciones congénitas.



DASATINIB Y LA FERTILIDAD EN ANIMALES

Ratas preñadas tratadas con 2.5-5mg/kg/día desde 6-15 día de gestación El resultado fue la interrupción del embarazo por anomalías sobre todo en el esqueleto y riñones.

1. Las ratas fueron tratadas desde el día de gestación 16 al 21 o al comienzo de la lactancia. Era poco probable que sobrevivieran con dasatinib después de las organogénesis (Proceso de formación de los órganos de un ser vivo en desarrollo).
2. Muchos desarrollaron derrame pleural. Efectos similares fueron reportados en nilotinib, bosutinib y ponatinib.

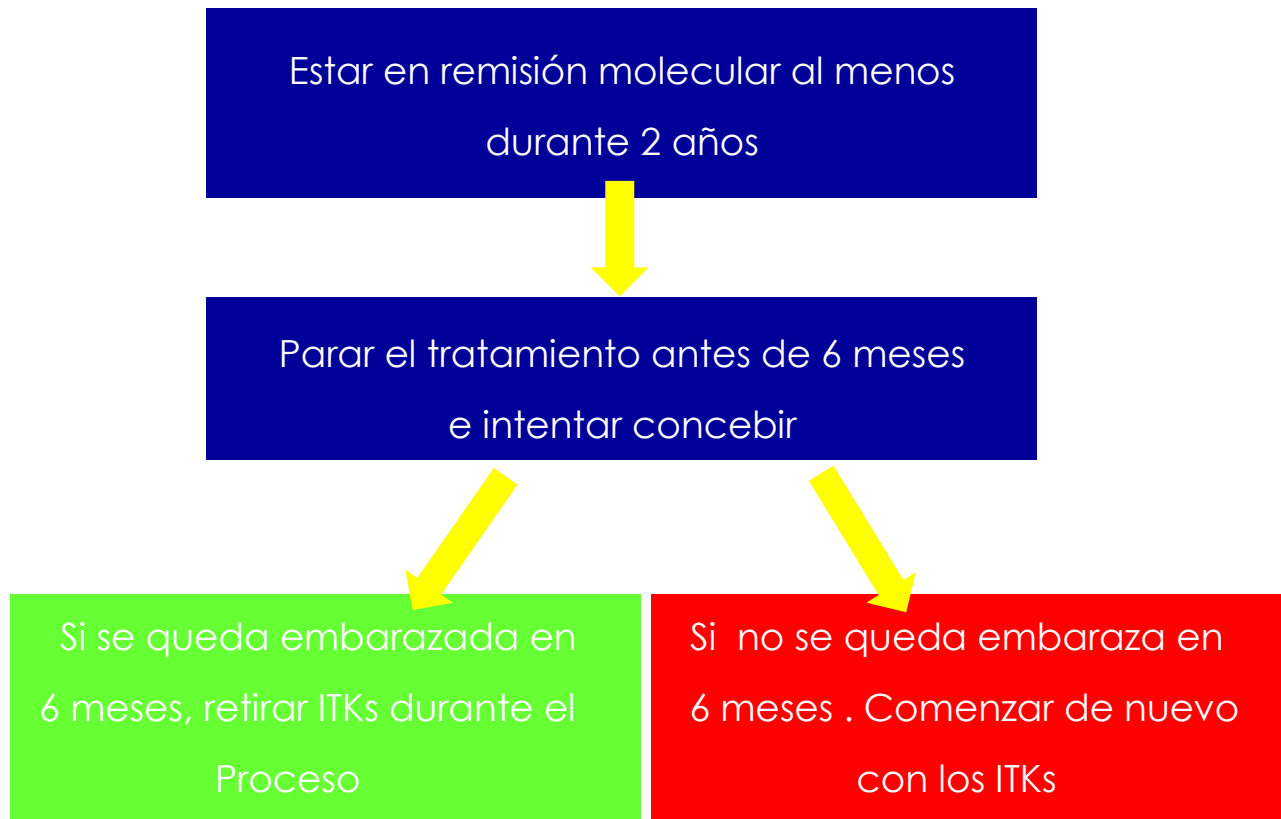
DASATINIB & EMBARAZO

78 embarazos fueron reportados con dasatinib. Se conoce el resultado de 46 (59%), muchos de ellos pararon la medicación durante el primer trimestre.

- 20/ 46 (43%) de nacimientos vivos; 15 (33) con un periodo normal de embarazo.
- 20/46 (59%) abortos ; 18 (39%) optativos y 8 (17%) espontáneos.
- 7/46 (15%) con anomalías cognitivas, 2 de ellas identificadas al parto y 5 al momento del procedimiento de parada de embarazo elegido.

PLANTEAMIENTO FAMILIAR EN LA LMC.

CONSEJOS PARA MUJERES QUE DESEAN QUEDARSE EMBARAZADAS .



Los estudios de discontinuación de medicación muestran que más de un 50 % pueden permanecer retiradas de los ITKs indefinidamente. Entonces..... ¿por qué insistir en un reinicio si las tasas de PCR permanecen bajas?

Si el paciente tiene que reiniciar la medicación por una subida en el PCR, ¿qué droga debe elegir?

¿Tiene que ser 2 años si utilizas una droga más potente?

¿Si la recaída es rápida, debería haber otro intento ¿

OPCIONES REPRODUCTIVAS EN LA MUJER

- Nacimiento Natural
- Fecundación in vitro y criopreservación de embriones (25-30%)
tasa éxito
- Óvulos donados y maternidad de alquiler
- Criopreservación de ovocitos (> 1000 niños actualmente)

	Edad de la mujer a la recogida de óvulos				
	<35	35-37	38-40	41-42	>42
Frescos autólogos	36%	33%	25%	16%	6%
Frescos donados	55%				
Descongelados autólogos	41%	33%	26%	23%	13%
Descongelados donados	37%				

MANEJO DE LA FERTILIDAD EN MUJERES JÓVENES.

Extracción del tejido ovárico, reinjertando más adelante.

Más de 35 nacimientos vivos hasta la fecha

20 mujeres fueron trasplantadas con óvulos congelados después del tratamiento del cáncer. Actividad ovárica continua en todas excepto en 1 paciente. 7 pacientes concibieron, con 1 aborto natural y 4 embarazos en curso. 4 pacientes dieron a luz bebés sanos.