



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

TRABAJO TERMINAL

**“COMPORTAMIENTO DE LA HEMODINAMIA FETAL EN MUJERES CON
CÁNCER DURANTE EL EMBARAZO QUE DESARROLLAN RESTRICCIÓN
DEL CRECIMIENTO FETAL”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA DE

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO
ANDY BRYAN DÍAZ GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO
FETAL

DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

DRA MARIA GUADALUPE FRIAS DE LEÓN
DOCTORA EN CIENCIAS
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE 2024

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

"COMPORTAMIENTO DE LA HEMODINAMIA FETAL EN MUJERES CON CÁNCER DURANTE EL EMBARAZO QUE DESARROLLAN RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

ANDY BRYAN DÍAZ GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2024

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C.ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE POSGRADO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M. EN SP. DIANA PALAMI ANTUNEZ
COORDINADORA DEL HOSPITAL REGIONAL
DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. RAFAEL GARCIA RASCON
RESPONSABLE DE ATENDER LOS ASUNTOS
INHERENTES A LA DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C.ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

DRA EN C. MARIA GUADALUPE FRIAS DE LEÓN
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL





UNIDAD DE POSGRADO

Ixtapaluca, Estado de México, a 21 de octubre de 2024

Of. No. DEI/HRAEI/4745/2024

Asunto: Carta de liberación de proyecto terminal

DR. ANDY BRYAN DÍAZ GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTE

Para los efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que al Dr. Andy Bryan Díaz González Hernández, médico residente de 4to grado de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia correspondiente al ciclo académico 2021-2025, con aval académico de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) concluyo satisfactoriamente su Proyecto Terminal para la obtención del título de Médico Especialista, que lleva por título "COMPORTAMIENTO DE LA HEMODINAMIA FETAL EN MUJERES CON CÁNCER DURANTE EL EMBARAZO QUE DESARROLLAN RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL"

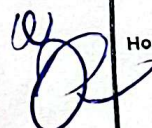
Por lo anterior, para los efectos que convengan al interesado se emite la presente carta de liberación e impresión del proyecto final.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.



M. EN. SP. DIANA PALAMI ANTUNEZ
COORDINADORA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA-IMSS BIENESTAR

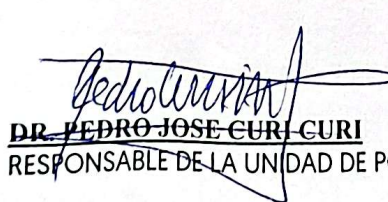
ATENTAMENTE



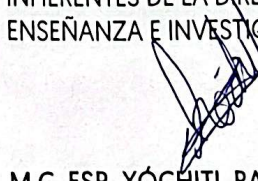
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

24 OCT 2024

DR. RAFAEL GARCÍA RASCÓN
RESPONSABLE DE LA ATENCIÓN DE ASUNTOS
INHERENTES DE LA DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN IMSS-BIENESTAR



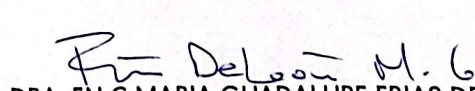
DR. PEDRO JOSÉ CURI CURI
RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE POSGRADO



M.C. ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



DRA. EN C MARIA GUADALUPE FRIAS DE LEÓN
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a mi familia que me ha apoyado durante todos estos años, los cuales no han sido pocos, uno ve lejos el final de un camino y sin darse cuenta, cuanto crees que es la recta final, te das cuenta de que es se abren muyos caminos más, y es gracias a mis papás Alberto Díaz e Ivonne Hernandez, por su esfuerzo y su apoyo todas esas noches y días que han estado para alentarme, a pesar de ausentarme por tantos días.

A mis hermanos mayores que sin darse cuenta, al ir un “paso adelante”, me han ido guiando, con sus experiencias, aciertos y errores, en este corto camino llamado vida.

A mis compañeras residentes, mis “hermanitas”, por todo ese apoyo que me dieron, en esos días donde no vimos luz de día, no comíamos, no dormíamos, y uno quería “tirar la toalla”, por siempre ayudarnos y ser un gran equipo en todo momento, a mis “r” pequeños, por siempre escuchar, pues gracias a que hicieron bien su trabajo pude delegar responsabilidades con la confianza de poder tener un servicio en “forma” y poder desenvolverme y crecer en otros apartados de mi formación profesional, ha sido un gusto verlos llegar y crecer todos estos años.

A mis maestros:

Al Dr. Tito por exigirme más de lo que yo sentía que podía dar o estudiar, siempre que me surgía una duda por un ultrasonido que realizaba, jamás me negó una respuesta, y me generaba 3 dudas más y 3 artículos más, sus “lindas” palabras de bienvenida: “de mí no espere un apapacho, usted viene a aprender, si durmió 3 horas, hubiera estudiado 2 y dormido 1”, y vaya que aprendí, en verdad muchas gracias.

Al Doctor Alan, la Doctora Vidal, Dra. Luna, ellos fueron los primeros doctores que me permitieron operar, gracias por su paciencia, y todas esas experiencias. A la Dra. Córdoba y la Dra. Medrano por todas esas noches de guardias, noches sin dormir, por todas esas cirugías de urgencias y en especial con brindarme toda su confianza.

Al Dr. Daniel y el Dr. Vargas, ellos fueron quienes me dieron seguridad quirúrgica, y me enseñaron a confiar en mí ante las adversidades.

A la Dra. Xóchitl, por todas esas mañanas que llegaba temprano, con tal de que se diera la clase, gracias por todo el tiempo que nos dedicó.

Mi mayor agradecimiento es para mi mejor amiga, novia, mujer, “esposa”, mi querida “gallina”, tantos años a tu lado, en diferentes etapas de mi vida, siempre has estado ahí para ayudarme, este es uno de los logros que he podido lograr gracias a lo mucho que me has apoyado estos años, te amo.

De corazón jamás podré darles las gracias en verdad.

“Cuando la gratitud es tan absoluta, las palabras sobran”. Álvaro Mutis

Índice

I. Índice de figuras	5
II. Índice de tablas	6
III. Glosario de términos.....	7
IV. Resumen	8
V. Marco teórico.....	9
1. Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo	9
2. Cáncer y embarazo	9
2.1 Cáncer de mama gestacional.....	10
2.2 Cáncer de cuello uterino.....	15
2.3 Cánceres hematológicos	23
3. Restricción del crecimiento fetal	30
3.1 Definiciones.....	30
3.2 Crecimiento intrauterino normal.....	30
3.3 Patrones de crecimiento anómalo/ perturbaciones en el crecimiento/ restricción en el crecimiento.....	31
3.4 Etiologías y fisiopatología de RCIU	32
4. Circulación feto – placentaria	33
5. Fisiología cardíaca fetal	34
5.1 Ciclo cardíaco fetal normal	35
6. Flujometría feto – placentaria	37
6.1 Flujometría Doppler de arteria umbilical	37
6.2 Flujometría Doppler de arteria cerebral media	37
6.3 Flujometría Doppler de arteria uterina.....	37
6.4 Flujometría Doppler del Ductus venoso.....	38
6.5 Secuencia temporal de las anomalías del flujo en el Doppler en las circulaciones arterial y venosa	38
7. Fases de redistribución circulatoria fetal – hemodinamia fetal	39
7.1 Etapa de incremento de la impedancia umbilico – placentaria.....	39
7.2 Etapa de redistribución circulatoria sin centralización	39
7.3 Etapa de centralización inicial	40
7.4 Etapa de centralización avanzada.....	40
7.5 Etapa de centralización terminal.....	40
7.6 Etapa de descentralización circulatoria	41
8. Restricción de crecimiento temprano y tardío.....	41
9. Ecocardiografía básica	42
10. Ecocardiografía avanzada.....	43

11. Estadios de restricción de crecimiento:	44
11.1 Estadío I: Alguno de los siguientes criterios	44
11.2 Estadío II: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:.....	44
11.3 Estadío III: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:.....	44
11.4 Estadío IV: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:	44
12 Insuficiencia cardíaca fetal.....	44
12.1 Insuficiencia cardíaca univentricular	44
12.2 Insuficiencia cardíaca biventricular	45
13 Perfil cardiovascular fetal.....	45
14 Monitorización hemodinámica en restricción de crecimiento.....	46
15 Generalidades de medicamentos antineoplásicos	48
VI. Planteamiento del problema	49
VII. Justificación	50
VIII. Pregunta de investigación	51
IX. Objetivo general	52
X. Objetivos específicos.....	53
XI. Hipótesis.....	54
XII. Metodología.....	55
1. Tipo de estudio	55
2. Marco muestral.....	55
3. Muestra.....	57
4. Criterios de inclusión	58
5. Criterios de exclusión	58
6. Aspectos éticos	58
7. Aspectos de bioseguridad	58
8. Recursos Humanos, financieros y materiales.....	58
9. Recolección y agrupación de datos:.....	59
XIII. Análisis de resultados.....	60
XIV. Conclusiones.....	68
XV. Bibliografía.....	70

I. Índice de figuras

- Gráfica 1: Indicación de resolución del embarazo (Materna-Fetal)
- Gráfica 2: Indicaciones de resolución del embarazo
- Gráfica 3: Estadios hemodinámicos fetales (totales)
- Gráfica 4: Estadios hemodinámicos fetales (porcentajes)
- Gráfico 5: Casos de Oligohidramnios
- Gráfica 6: Curva de crecimiento fetal

II. Índice de tablas

- Tabla 1: Perturbación en el crecimiento fetal
- Tabla 2: Promedio de resultados
- Tabla 3: Indicaciones de resolución del embarazo (Materna-Fetal)
- Tabla 4: Indicaciones de resolución del embarazo
- Tabla 5. Complicaciones durante el embarazo
- Tabla 6: Estadios hemodinámicos fetales
- Tabla 7: Perfiles cardiovasculares fetales
- Tabla 8. Casos de Oligohidramnios
- Tabla 9: RCIU temprana y tardía

III. Glosario de términos

ACM: arteria cerebral media	NO: Óxido nítrico
AP: arteria pulmonar	PAEG: peso adecuado/apropiado para la edad gestacional
AU: arteria umbilical	PaO2: presión parcial de oxígeno
AV: auriculo ventricular	PEF: peso estimado fetal
CA: circunferencia abdominal	PEG: pequeño para la edad gestacional
Ca2+: Calcio	PSS: prueba sin estrés
CREHER: Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo	RCIU: restricción del crecimiento intrauterino
CTR: Índice cardio torácico.	RPM: ruptura prematura de membranas
CV: conducto venoso	RTCG: registro toco cardiográfico
DV: Ductus venoso	RVP: resistencias vasculares pulmonares
EG: edad gestacional	RVS: resistencias vasculares sistémicas
FA: fracción de acortamiento	SDG: semanas de gestación
FE: fracción de eyección	TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho
GC: gasto cardiaco	TSVI: vista de tracto de salida del ventrículo izquierdo
HRAEI: Hospital Regional de Alta especialidad Ixtapaluca	UA-AEDV: flujo diastólico ausente en AU
ICP: índice cerebro placentario	UCIA: Unidad de cuidados intensivos adultos
ILA: Índice de líquido amniótico	Válvulas AV: auriculo ventriculares
IP: índice de pulsatilidad	VCI: vena cava inferior
IP-ACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media	VD: ventrículo derecho
IP-AU: índice de pulsatilidad de arteria umbilical	VI: ventrículo izquierdo
IP-AUD: índice de pulsatilidad de arteria uterina derecha	VS: volumen sistólico
IP-AUI: índice de pulsatilidad de arteria uterina izquierda	VS: volumen sistólico
IP-AUs: índice de pulsatilidad de arterias uterinas	3 VT: vista de tres vasos-tráquea
IR: índice de resistencia	3 VV: vista de tres vasos
IVU: Infección de vías urinarias	
MPI: Índice de rendimiento miocárdico.	

IV. Resumen

Introducción

La Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, inició sus funciones en mayo del 2016.

Objetivo

Describir las etapas de redistribución circulatoria de los fetos afectados por restricción del crecimiento en las pacientes atendidas por cáncer gestacional.

Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, para el análisis de los resultados se utilizaron herramientas de estadística descriptiva.

Resultados

De las 127 pacientes atendidas en la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo, 26 presentaron restricción en el crecimiento fetal (20.47%) y presentaron alteración en la hemodinamia fetal, siendo la precentralización de flujo (fase inicial de compromiso fetal) la más común (30.76%).

Conclusión

La comprensión de las diferentes fases de redistribución circulatoria fetal asociado a la vigilancia estrecha del binomio permite llevar a cabo intervenciones que mejoran el pronóstico fetal sin comprometer la salud materna.

Palabras clave

Cáncer gestacional, restricción del crecimiento fetal, redistribución circulatoria fetal, precentralización de flujo, centralización de flujo, descentralización circulatoria.

V. Marco teórico

1. Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo

La Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas en el Embarazo (CREHER) fue inaugurada en mayo de 2016 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), con el fin de llevar a cabo el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de mujeres embarazadas con cáncer, a partir del 2018 se incorpora a The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP), red que promueve la investigación sobre el cáncer en el embarazo con el objetivo de aumentar el conocimiento entre los trabajadores de la salud y el público (1).

El “International Network of Cancer, Infertility, and Pregnancy” (INCIP), es el registro más grande y avanzado, conformado por 67 hospitales participantes de 28 países (2).

El HRAEI puso en funcionamiento a nivel nacional la primera Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-Oncológicas durante el Embarazo; cuenta con un protocolo de atención ya establecido que integra más de 20 especialidades, lo que permite agilizar el proceso de atención, reducir riesgos y otorgar atención integral y de calidad para la madre e hijo (2).

Existen tres momentos en los que puede aparecer el cáncer durante el embarazo (3-7).

- a. Cuando la mujer padece algún tipo de neoplasia y en cualquier momento de su enfermedad se embaraza.
- b. Aparece durante la gestación.
- c. Aparece el cáncer durante el primer año después del nacimiento.

2. Cáncer y embarazo

El cáncer gestacional se define como un nuevo diagnóstico de cáncer durante el embarazo o en el primer año posparto (3-7).

El cáncer en el embarazo ocurre alrededor de 1:1000 embarazos, con una incidencia creciente debido al retraso en la maternidad, siendo los principales tipos (8):

- Cáncer de mama (39%)
- Linfoma y leucemia (16%)
- Cáncer de cuello del útero (13%)
- Ovario (7%)
- Gastrointestinal (4%)
- Melanoma (4%)
- Cáncer de tiroides (3%)
- Otros (2.3%)

Para la toma de decisiones se utilizan cuatro parámetros críticos: 1. la etapa del embarazo, 2. el tipo y la etapa de la enfermedad maligna, 3. los riesgos embriofetales asociados con el tratamiento contra el cáncer y 4. la opinión del paciente en vista de una relación beneficio/riesgo dada (9).

El momento del parto debe tener en cuenta el nadir en los recuentos de células de la quimioterapia (6).

Se debe evitar el parto dentro de las 3 a 4 semanas posteriores al último tratamiento de quimioterapia para evitar mayores riesgos de sepsis y sangrado materno, así como cualquier efecto mielosupresor transitorio por la quimioterapia en el feto (6).

El momento óptimo para el parto es cuando la última dosis de quimioterapia se administra entre las 34 y 35 semanas de gestación y el parto se produce después de las 37 semanas (6).

2.1 Cáncer de mama gestacional

El cáncer de mama, uno de los principales tumores malignos en las mujeres, supone una amenaza importante para su vida y su salud y se sitúa como el tipo de cáncer femenino más común en términos de incidencia (10).

El cáncer de mama y el cáncer de cuello uterino, que representan el 50% de todos los cánceres asociados al embarazo. La incidencia del cáncer de mama asociado al embarazo (CPMA), definido como un cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo o dentro de 1 año después del parto, se estima en alrededor de 1 en 3000 embarazos. La definición más estricta de "cáncer de mama durante el embarazo" (CP) se limita a aquellos cánceres diagnosticados en el período prenatal. Aunque el cáncer de mama es una de las neoplasias malignas diagnosticadas con mayor frecuencia entre las mujeres embarazadas, el CPMA es una afección poco frecuente con tasas de incidencia generales notificadas entre 2,4 y 7,3 por 100 000 embarazos (11,12).

De manera similar a la distribución general del cáncer de mama, 75 – 90% de los tumores de los cánceres de mama que coinciden con el embarazo son carcinomas ductales infiltrantes (también denominados carcinoma canalicular, carcinoma intracanalicular, carcinoma ductal invasivo y carcinoma intraductal). Por lo general, son más grandes que los tumores no asociados al embarazo (no PABC), midiendo un promedio de 3,5 cm en comparación con 2,0 cm en no PABC. Los tumores del cáncer de mama gestacional suelen ser tumores de grado 3 poco diferenciados con tasas más altas de metástasis a ganglios linfáticos en comparación con no PABC (6,13).

El embarazo tiene un doble efecto en el desarrollo del cáncer de mama: protege contra el cáncer y promueve el crecimiento del tumor. Si bien se han propuesto varias hipótesis a lo largo de los años para explicar estos efectos, la hipótesis más probable para el desarrollo del PABC es la hipótesis de la involución, que

propone que los programas de remodelación activados en el período posparto inmediato son similares a la cicatrización de heridas y la inflamación que pueden estar asociados con el desarrollo y la progresión del tumor (6,12,13).

Las pacientes embarazadas con cáncer de mama pueden presentar síntomas similares, como un tumor palpable o secreción del pezón. Pero a menudo hay un retraso en el diagnóstico, debido a alteraciones fisiológicas gestacionales de la mama, que incluyen congestión, hipertrofia, secreción del pezón y aumento de la densidad del tejido mamario. Por lo tanto, las mujeres pueden presentar etapas más avanzadas de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Se recomienda encarecidamente que se investiguen las masas sospechosas o palpables que persistan durante ≥ 2 semanas durante el embarazo, aunque el 80% de las lesiones mamarias durante el embarazo serán benignas (14).

La evaluación correcta de un posible cáncer de mama durante el embarazo debe incluir un examen físico, con especial atención a la mama y los ganglios linfáticos regionales. Además, la ecografía mamaria debe ser la primera técnica de diagnóstico por imágenes utilizada para la evaluación de una masa mamaria durante el embarazo, ya que no se producirá exposición a la radiación del feto y la ecografía puede distinguir entre lesiones benignas y malignas. La ecografía tiene una sensibilidad informada de $\leq 100\%$ para la detección del cáncer de mama. La mamografía será útil para la evaluación de la extensión de la enfermedad, para identificar calcificaciones atípicas y para evaluar la mama contralateral, aunque su sensibilidad (78%) es menor que la de la ecografía, y la tasa de falsos negativos ha sido del 25%. La exposición fetal a la radiación es mínima (rango, 0,001-0,01 mGy) con la mamografía. Las posibles malformaciones fetales se han relacionado con un umbral de radiación de ≥ 100 a 200 mGy y se han asociado típicamente con problemas del sistema nervioso central. El uso de un protector durante este procedimiento puede reducir el riesgo en $\leq 50\%$ (14,15).

El examen histopatológico de las muestras de biopsia con aguja gruesa representa el método de diagnóstico estándar de referencia para el cáncer de mama atípico, así como para el cáncer de mama en general. El examen histopatológico puede brindar información sobre el grado nuclear, el estado del receptor y la expresión de HER2 y Ki-67. Se debe informar a los patólogos sobre el embarazo de la paciente porque la presencia de células hiperplásicas podría simular atipia, lo que conduce a un aumento de los resultados falsos positivos (14,15).

El uso de la resonancia magnética ha sido controvertido debido a la falta de capacidad para discernir entre la hipervascularización inducida por el cáncer y la inducida por la hiperplasia glandular del período gestacional y, posteriormente, por la lactancia materna. Además, el gadolinio puede atravesar la barrera placentaria. Por lo tanto, este agente de contraste debe considerarse

potencialmente teratogénico. En mujeres lactantes, se puede realizar una resonancia magnética; un porcentaje muy pequeño del medio de contraste se excretará en la leche materna y será absorbido por el intestino del bebé. Por lo tanto, las recomendaciones del Colegio Americano de Radiología del 2020 han sugerido que es seguro para la madre y el bebé continuar con la lactancia materna o, alternativamente, abstenerse de amamantar desde el momento de la administración del contraste hasta un período de 12 a 24 horas (14,15).

Las evaluaciones de estadificación utilizadas deben guiarse por el estadio clínico. En tumores en estadio T1 – T2 con ganglios linfáticos negativos, sería adecuada una radiografía de tórax con protección y evaluaciones de la función hepática y renal. En casos de cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos o en estadio T3, además de las evaluaciones anteriores, se debe realizar una ecografía del hígado, considerando una resonancia magnética de cribado de la columna torácica y lumbar sin contraste. La gammagrafía ósea, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada deben evitarse durante el embarazo (14,15).

Dado que los procedimientos de diagnóstico y los tratamientos difieren según si el cáncer se diagnostica durante el embarazo o después del parto, el cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo debe evaluarse por separado de los casos posparto. Las guías internacionales recientes establecen que las mujeres diagnosticadas con CPMA deben recibir un tratamiento contra el cáncer de mama que se asemeje al de las mujeres jóvenes no embarazadas en la mayor medida posible, dependiendo de las características del tumor y del trimestre del embarazo. Además, las características de la paciente y del tumor, el estadio, la edad gestacional y los deseos de la paciente y la pareja con respecto al embarazo guían las estrategias terapéuticas. Debe quedar claro si el tratamiento es curativo o paliativo y qué modalidad de tratamiento es la más apropiada para priorizar primero (cirugía, terapia sistémica o radioterapia). Naturalmente, el pronóstico afectará las decisiones sobre la continuación del embarazo. Un equipo multidisciplinario debe evaluar y sopesar los aspectos médicos (obstétricos), oncológicos, radioterapéuticos, pediátricos, genéticos moleculares (y clínicos), éticos y psicológicos. La paciente y su pareja deben recibir asesoramiento cuidadoso sobre las opciones de tratamiento, el riesgo materno y fetal y las decisiones sobre la continuación o interrupción del embarazo. Es importante destacar que no se ha demostrado que la interrupción del embarazo mejore el resultado. Por lo tanto, se debe evitar el parto prematuro o el retraso innecesario en el diagnóstico o el tratamiento para comenzar el tratamiento posparto. La prematuridad a menudo se puede minimizar iniciando el tratamiento del cáncer durante el embarazo (9,12,14,16).

En cuanto a la cirugía, la resección del tumor con linfadenectomía de estadificación no siempre es posible durante el embarazo, en particular para los cánceres pélvicos. En cuanto al cáncer de mama, la cirugía conservadora de

mama es una terapia confiable con una supervivencia general similar en comparación con las pacientes no embarazadas y la detección y biopsia del ganglio linfático centinela es comparable a la de las mujeres no embarazadas. La gran mayoría de los medicamentos contra el cáncer son teratogénicos, clastogénicos y mutagénicos. Sin embargo, varios agentes citotóxicos se pueden utilizar durante el embarazo después del período de organogénesis, con un estricto seguimiento multidisciplinario (9,12,15).

La quimioterapia como parte del tratamiento primario está indicada en la mayoría de las pacientes embarazadas y es bien tolerada por el feto. Dependiendo de las características del tumor, frecuentemente se administra en un entorno neoadyuvante para determinar la respuesta tumoral como factor pronóstico. El uso de antraciclinas, fluoropirimidinas, taxanos y derivados del platino, es factible después de las 12 semanas de gestación, y se puede aplicar neoadyuvante antes de la cirugía o adyuvante, teniendo en cuenta la edad gestacional y el plan de tratamiento general. En pacientes con enfermedad metastásica, será el tratamiento de elección. Los regímenes más comunes y mejor estudiados en el embarazo son doxorubicina más ciclofosfamida o fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (6,12,14,15).

El período de tiempo más crítico en la gestación para evitar la quimioterapia sistémica es la organogénesis, desde la semana 3 a la semana 12 de gestación. Este período de tiempo plantea el mayor riesgo de anomalías congénitas fetales y pérdida del embarazo, siendo tan alto como del 15% al 20% (6,12,14,15).

El riesgo más importante de la quimioterapia en el segundo o tercer trimestre no son las anomalías congénitas, sino la restricción del crecimiento intrauterino y el parto prematuro (6,12,14,15).

Se prefiere la doxorubicina a la idarubicina y la epirubicina durante el embarazo debido a los informes de muerte intrauterina con idarubicina y epirubicina (6,14,15).

El uso de taxanos como agente de quimioterapia generalmente también se considera seguro en el segundo y tercer trimestre del embarazo (6,14,15).

El uso de trastuzumab para cánceres de mama positivos para el factor de crecimiento epidérmico humano 2 durante el embarazo se considera contraindicado debido a los informes de oligohidramnios e hipoplasia pulmonar (6,14,15).

El tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno, se utiliza a menudo como tratamiento y para la prevención de la recurrencia del cáncer de mama en los cánceres con receptores de estrógeno positivos. Su uso durante el embarazo generalmente se evita, se ha asociado con abortos espontáneos y malformaciones congénitas, específicamente malformaciones genitourinarias (6,14,15).

En las mujeres embarazadas, los beneficios y desventajas de la radioterapia deben sopesarse cuidadosamente, teniendo en cuenta también los posibles riesgos fetales. Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad a la radiación de los tejidos fetales y los riesgos de toxicidad relacionados con la radiación dependen de la edad gestacional. Por lo tanto, la etapa del embarazo combinada con los parámetros relacionados con la radioterapia determina los riesgos. La dosis de radiación para el feto depende de la distancia desde los volúmenes objetivo de radiación y los parámetros de radioterapia, incluido el tamaño y el sitio del volumen objetivo combinado con parámetros técnicos. En el cáncer de mama, las principales indicaciones para la radioterapia consisten en el postoperatorio de la pared torácica/mama con o sin drenaje linfático, después de la terapia conservadora de mama y después de la mastectomía dependiendo de los factores de riesgo, y para indicaciones paliativas para el alivio de los síntomas de la enfermedad metastásica. Más recientemente, la radioterapia dirigida a las metástasis en la enfermedad oligometastásica se ha vuelto más utilizada. En el caso de la radioterapia local o locoregional, se puede realizar una estimación precisa de la dosis fetal basándose en los parámetros de radioterapia combinados con la distancia entre el volumen de irradiación y el feto, que depende especialmente de la etapa gestacional, con una contribución de los parámetros físicos (por ejemplo, la dosis será más baja en pacientes altas y delgadas y más alta en pacientes bajas y obesas). La radioterapia tiene un riesgo potencial para el feto. Dependiendo de la edad gestacional, estos riesgos incluyen pérdida del embarazo, anomalías fetales, retraso mental si la exposición se produce en el primer trimestre y RCIU, si la exposición se produce en el segundo o tercer trimestre, los posibles riesgos carcinogénicos se presentan durante la infancia (6,9,14).

La dosis de radiación terapéutica típica administrada para el cáncer de mama es de 46 a 60 Gray (Gy). Esto se traduce en una dosis fetal de 0,04 a 0,15 Gy. Para los fetos de menos de 16 semanas de gestación, esto está por encima del umbral de 0,10 a 0,2 Gy (100 – 200 mGy), donde se pueden observar efectos. Después de las 16 semanas de gestación, el feto tolera una dosis mucho más alta, de 0,50 a 0,70 Gy (6,9,14).

Los riesgos asociados a la radioterapia durante el embarazo se pueden reducir, siempre que se evite la exposición directa del feto a la radiación, en particular mediante la protección pélvica y modificando las características físicas de los rayos para limitar la dosis administrada al feto. Por lo tanto, el tratamiento del cáncer en mujeres embarazadas suele requerir ajustes terapéuticos que pueden dar lugar a un tratamiento subóptimo. Sin embargo, esto no parece estar asociado a peores resultados. La supervivencia de las pacientes con cáncer diagnosticado durante el embarazo, en comparación con la de las pacientes no embarazadas emparejadas por tipo y estadio del cáncer, no parece modificarse. En general, la dosis fetal no superará los 100 mSv, que se considera que tiene

riesgos aceptablemente bajos, durante al menos la primera mitad del embarazo. La dosis se puede reducir aún más mediante un blindaje complementario alrededor de la región pélvica. Por último, el régimen de radioterapia ultrahipofraccionada recientemente introducido de 26 Gy en 5 fracciones durante 1 semana debería ser muy favorecido ya que la dosis total es considerablemente menor que con el hipofraccionamiento moderado. Otra ventaja de este programa de 1 semana es que se dispone de más tiempo para administrar la radioterapia de forma segura, en comparación con 3 o 5 semanas, lo que nuevamente da como resultado una dosis fetal más baja sin comprometer la calidad del tratamiento (para la mama/pared torácica). En cuanto a las indicaciones paliativas, las metástasis en la región pélvica y el abdomen inferior suelen estar demasiado cerca del feto. Sin embargo, se puede obtener una paliación eficaz con dosis de radiación tan bajas como 8 Gy, por lo que incluso las metástasis vertebrales lumbares podrían considerarse para la radioterapia paliativa al comienzo del embarazo. Lo mismo podría ser válido para la radioterapia estereotáctica de las metástasis hepáticas en la enfermedad oligometastásica. En caso de distancias mayores entre la lesión diana. En el caso del feto, la radioterapia podría ser posible hasta el final del embarazo (como en el caso de las metástasis cerebrales). Para todas las indicaciones posibles, las estimaciones de dosis deben individualizarse en función de la anatomía individual de la paciente embarazada, calculando con precisión la dosis estimada que se administrará al feto, incluida la influencia de la protección adicional y optimizando las técnicas de tratamiento y los parámetros relacionados con la infraestructura de tratamiento. Por lo tanto, es de suma importancia una estrecha colaboración con los equipos de física médica y radioprotección. La mayoría de los casos, la radioterapia se puede evitar o retrasar hasta después del embarazo (6,9,14).

En general, los padres toman las decisiones finales sobre el tratamiento, pero dependen de sus médicos para recibir asesoramiento y apoyo. Un equipo de tratamiento multidisciplinario comparte la responsabilidad de la toma de decisiones médicas puede brindar la mejor orientación, el consentimiento informado para los estudios y procedimientos y apoyar a la paciente y su familia durante este momento de crisis (4,5,8,9).

El pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama asociado al embarazo son similares a los de las pacientes no embarazadas, sin embargo, un metaanálisis reciente sugiere que la definición del cáncer de mama asociado al embarazo se extienda hasta los 6 años después del último parto para captar el mayor riesgo (6,17-21).

2.2 Cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es el cáncer ginecológico más frecuente en el embarazo, con una estimación de 0,1-12 por cada 10.000 embarazos. En conjunto con el cáncer de mama representan el 50% de todos los cánceres

asociados al embarazo. Para la neoplasia intraepitelial cervical, las tasas de incidencia varían de 1,3 a 2,7 por 1.000. La lesión precursora y el cáncer cérvicouterino son causados por los tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH), con mayor prevalencia de los tipos 16 y 18, los cuales son responsables de hasta el 70 % de las lesiones precursoras del cáncer cérvicouterino. Otros factores de riesgo epidemiológicos asociados con el cáncer de cuello uterino son el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, la edad temprana de inicio del coito, el número de parejas sexuales, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, ciertas enfermedades autoinmunes y la inmunosupresión crónica. Los carcinomas de células escamosas representan aproximadamente el 80% de todos los cánceres de cuello uterino y el adenocarcinoma representa aproximadamente el 20%. Para la neoplasia intraepitelial cervical, las tasas de incidencia varían de 1,3 a 2,7 por 1,000 embarazos. Las discrepancias en los criterios de inclusión, como nacimientos vivos, nacimientos de más de 20 semanas, etc., pueden explicar la variación de estos resultados. Además, una subestimación de la incidencia del cáncer de cuello uterino diagnosticado durante el embarazo puede deberse a la falta de datos de embarazos que terminaron en un aborto espontáneo o inducido (6,11,22-26).

Las manifestaciones clínicas del cáncer de cuello uterino en mujeres embarazadas están relacionadas con el estadio clínico y el diámetro del tumor. El embarazo con cáncer de cuello uterino en etapa temprana en la mayoría de los casos no presenta síntomas clínicos evidentes. Sin embargo, algunas pacientes sintomáticas muestran principalmente flujo vaginal con mal olor, secreciones purulentas o sanguinolentas y sangrado vaginal irregular. El embarazo con cáncer de cuello uterino en etapa avanzada muestra principalmente dolor causado por tumores o anemia crónica causada por sangrado vaginal irregular a largo plazo. Debido a que estas pacientes están embarazadas o en posparto, los síntomas anteriores se confunden fácilmente con los síntomas de otras enfermedades durante el embarazo o el puerperio. Por lo tanto, en las pacientes embarazadas y en posparto con sangrado vaginal, se debe estar muy alerta y, si es necesario, se debe realizar un examen ginecológico y una prueba citológica de exfoliación cervical. La detección del embarazo con cáncer de cuello uterino también sigue el "modelo de tres pasos", a saber: citología cervical, colposcopia y biopsia cervical (27).

Las pacientes con citología cervical alterada deben ser referidas para colposcopia. No existe contraindicación para realizar una biopsia en cualquier etapa del embarazo (22,25,26).

La citología cervical es la primera opción para el diagnóstico rápido del cáncer cervical. La prueba no representa una amenaza para las madres y los niños durante el embarazo. Estudios previos han demostrado que la precisión del diagnóstico citológico cervical en el embarazo es similar a la del no embarazo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los cambios en los niveles maternos de estrógeno y progesterona conducen a hiperplasia glandular de la

mucosa cervical, migración de la unión escamosa-columnar, proliferación activa de células basales, morfología celular irregular y agrandamiento de los núcleos, que se diagnostican fácilmente de forma errónea como lesiones intraepiteliales altamente escamosas o incluso cáncer invasivo. En vista de la especificidad del cuello uterino durante el embarazo, se recomienda que los frotis de citología cervical sean realizados por patólogos experimentados que luego puedan examinar y sacar una conclusión sobre la película para reducir el diagnóstico erróneo (27).

La imagen cervical obtenida mediante colposcopia suele ser difícil de identificar debido al cambio en el nivel de hormonas maternas durante el embarazo. Por lo tanto, es mejor realizar la colposcopia durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Si la colposcopia temprana no es satisfactoria, se puede repetir después de 20 semanas de embarazo. Las indicaciones de la colposcopia incluyen:

- Sangrado vaginal o sangrado de contacto excluyendo factores obstétricos
- Anomalías evidentes en el cuello uterino detectadas durante el examen ginecológico
- Lesiones sospechosas de ser un cáncer invasivo
- La citología cervical cumplió los criterios de derivación a la colposcopia:
 - o Citología cervical diagnosticada como células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US). Si tanto la ASC-US como el VPH son negativos, las pacientes con VPH positivo pueden volver a examinarse a los 6 meses posparto
 - o Pacientes con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - o Células escamosas atípicas por lo que no se puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)
 - o Mujeres embarazadas con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), células glandulares atípicas (AGC) y superiores (27).

La biopsia cervical para lesiones cervicales de alto grado sospechosas o cánceres sospechosos se puede tomar mediante colposcopia o a simple vista para examen patológico. La biopsia cervical no aumentará la incidencia de complicaciones durante el embarazo, la tasa de abortos y la tasa de partos prematuros, pero el legrado del canal cervical durante el embarazo aumentará la tasa de abortos y la tasa de partos prematuros. Por lo tanto, este procedimiento está prohibido durante el embarazo. Además, el cuello uterino durante el embarazo es propenso a sangrar. Si el sitio de la biopsia es demasiado grande o profundo, puede causar sangrado masivo o incluso aborto. Para minimizar estos riesgos, algunos académicos han propuesto que la profundidad de la biopsia debe ser menor a 1 cm, y la biopsia no debe ser demasiado grande, de modo que el sangrado se pueda detener fácilmente (si lo hay) (27).

En pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical II o III (CIN II o CIN III), el tratamiento debe posponerse hasta después del parto, dado el riesgo mínimo de progresión neoplásica durante el embarazo. Se debe realizar seguimiento con colposcopia cada 12 semanas. La biopsia debe repetirse solo si se sospecha invasión. La conización diagnóstica está indicada en el embarazo solo si la estadificación o la confirmación de enfermedad invasiva residual modifican el momento y el tipo de parto. De lo contrario, este procedimiento debe posponerse al período posparto (22,25,27).

Las lesiones cervicales sospechosas en pacientes embarazadas deben investigarse mediante biopsia incisional. Después de la confirmación de malignidad, la estadificación imagenológica se debe realizar preferiblemente mediante radiografía de tórax con protección abdominal y resonancia magnética de todo el abdomen sin contraste, considerando que el gadolinio se asocia con enfermedades reumatológicas en niños y muerte neonatal. Cuando no se dispone de resonancia magnética, se puede realizar una ecografía de todo el abdomen con énfasis en los riñones y el tracto urinario. La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) debe evitarse durante el embarazo (22,25).

No se han publicado datos sobre los aspectos moleculares del cáncer de cuello uterino en el embarazo. Se han propuesto varios marcadores séricos para las lesiones intraepiteliales cervicales y el cáncer de cuello uterino, sin embargo, ninguno de ellos se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica, porque ninguno de ellos ha logrado una aceptación generalizada (26).

Estas pacientes deben ser tratadas en un centro de referencia con un equipo multidisciplinario (ginecólogos oncólogos, oncólogos clínicos, obstetras especialistas en embarazos de alto riesgo, neonatólogos, radiooncólogos y psicólogos). El tratamiento depende del estadio, la edad gestacional y el deseo de preservar el embarazo, siempre de forma individualizada y tras discusión multidisciplinaria, teniendo en cuenta los riesgos de posponer o modificar el tratamiento de esa paciente (22,25,26).

Es imposible realizar la terapia estándar para el cáncer de cuello uterino (cirugía radical y/o radioterapia pélvica) y mantener el embarazo (22,25).

La interrupción del embarazo (en el primer trimestre o principio del segundo) seguida del tratamiento oncológico estándar se recomienda en pacientes con enfermedad localmente avanzada o con ganglio linfático positivo o muestra progresión de la enfermedad durante el embarazo. En este contexto, las pacientes que optan por continuar con el embarazo deben ser informadas de que no se someterán al tratamiento oncológico estándar, lo que podría resultar en un pronóstico materno comprometido y un aumento de los riesgos obstétricos (6,22,25,26).

Para la interrupción del embarazo en pacientes con cáncer de cuello uterino se requiere:

- La evaluación de al menos dos profesionales, uno de ellos debe ser especialista en la enfermedad que causa la interrupción.
- Historial médico con justificaciones médicas que detallen el riesgo materno.
- El consentimiento y/o consentimiento informado firmado por la mujer embarazada o su familia, salvo que éste sea imposible en situaciones de riesgo inminente para su vida.
- Apoyo y seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar, especialmente psicólogos y de ser factible un asesor espiritual y ético (22,25).

El método de interrupción del embarazo depende de la edad gestacional y del estadio. En pacientes con enfermedad en estadio temprano se puede realizar una histerectomía radical con el feto in situ. En enfermedad localmente avanzada durante el primer trimestre está indicado el aborto con evacuación del producto de la concepción. Cuando el aborto quirúrgico no es factible dada la presencia de un tumor que oblitera el orificio cervical, se puede iniciar radioterapia con el producto de la concepción intrauterina. Esto produce un aborto espontáneo en un plazo de tres semanas. Para los embarazos deseados con menos de 22 semanas de gestación en el momento del diagnóstico, se debe realizar una linfadenectomía para determinar el estado de los ganglios. Este procedimiento se puede realizar por vía laparoscópica (6,22,26).

Para la enfermedad microinvasiva, se puede realizar una conización con bisturí frío durante el embarazo. Existen riesgos sustanciales de sangrado, así como de aborto espontáneo con procedimientos de conización durante el embarazo y estos riesgos aumentan a medida que aumenta la edad gestacional. El tratamiento quirúrgico conservador, como la conización, se recomienda preferiblemente entre las 14 y 22 semanas. Después de esta edad gestacional, debido al riesgo de sangrado y pérdida del embarazo, se debe realizar vigilancia trimestral con colposcopia hasta el parto, y tratamiento definitivo a las seis semanas posteriores al parto. La conización con cirugía de alta frecuencia se asocia a menor sangrado y complicaciones. La indicación de cerclaje es controvertida (6,22,25).

La metástasis ganglionar es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de cérvix, por lo que algunos autores abogan por realizar una linfadenectomía estadificadora para determinar con certeza la estadificación y el pronóstico y así seleccionar mejor a las candidatas a continuar el embarazo. Es factible hasta las 20 semanas, ya que después de esta edad gestacional, el volumen uterino compromete el campo quirúrgico y el número de ganglios linfáticos resecados disminuye considerablemente, por lo que no se considera

adecuada para fines de estadificación. La vía de elección es la laparoscópica en manos experimentadas, ya que se asocia a una recuperación más rápida y un mejor control del dolor postoperatorio. El cribado del ganglio centinela no se recomienda en embarazadas dado el riesgo de anafilaxia azul patente y la falta de datos de seguridad con el uso de tecnecio y verde de indocianina durante el embarazo. En caso de ganglios linfáticos positivos, la tendencia es interrumpir el embarazo para permitir el tratamiento estándar. A las pacientes que rechacen la interrupción se les debe recomendar que se sometan a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante realizada hasta tres semanas antes del parto (22,25).

Para los cánceres en estadio IA2 a IB1 y menos de 20 semanas de gestación, se puede realizar una conización grande si se desea la continuación del embarazo con un riesgo informado de extensión parametrial de menos del 1%, considerando la morbilidad significativa de la traquelectomía radical durante el embarazo, como la pérdida del embarazo y el sangrado, existe apoyo en la literatura para manejar a estas pacientes con linfadenectomía pélvica y conización amplia o traquelectomía simple para obtener márgenes libres, seguida de cerclaje. Un equipo multidisciplinario, incluidos radiólogos, debe realizar la planificación quirúrgica con el objetivo de evaluar la probabilidad de resección del margen libre del tumor, manteniendo una distancia segura del orificio cervical interno. En los casos en que una conización de margen libre no es factible, no se recomienda la cirugía. (6,22,25,26,28).

En el caso de los embarazos con más de 20 semanas de gestación en el momento del diagnóstico, el manejo expectante con vigilancia de progresión mostró excelentes resultados oncológicos, por lo que este tratamiento es una opción. En pacientes diagnosticadas al inicio del embarazo, o cuando el manejo expectante no se considera prudente debido a otros factores pronósticos (invasión estromal profunda, invasión angiolinfática o tipos histológicos desfavorables), está indicada la quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel cada tres semanas, iniciando después de las 14 semanas de embarazo. Si no hay progresión, el tratamiento debe realizarse hasta las 34/35 semanas para permitir el parto a término. Dado el riesgo de complicaciones maternas y neonatales, como infección y hemorragia, la quimioterapia debe suspenderse tres semanas antes de la fecha prevista del parto. En cuanto a la linfadenectomía se vuelve demasiado complicada técnicamente como para ser beneficiosa. En el caso de la enfermedad en estadios más bajos, IA a IB1, el tratamiento se puede posponer hasta después del parto con un riesgo muy bajo de metástasis. En el caso de los cánceres en estadios más altos en embarazos con más de 20 semanas de gestación, el tratamiento es individualizado, pero debe incluir una discusión sobre los riesgos de demora en el tratamiento. Pacientes con enfermedad en estadios IA1 y 1A2, no se contraindica un parto vaginal. En el caso de los estadios más altos, la evidencia limitada de los

informes de casos sugiere que el parto por cesárea produce mejores resultados maternos (6,22,25,26,28).

La quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel generalmente es bien tolerada por el feto si se administra en el segundo y tercer trimestre. Si no hay progresión, el tratamiento debe continuar hasta las 34/35 semanas y el parto a término. La radioquimioterapia puede iniciarse dos semanas después del parto (6,22,25).

En los casos en los que no hay progresión de la enfermedad ni indicación obstétrica de anticipación del parto, el momento ideal del parto debe ser al término del embarazo. La modalidad del parto es la cesárea cuando hay enfermedad cervical invasiva, con cesárea corporal para evitar el riesgo de extender la histerotomía al cérvix y la consecuente laceración tumoral, con contaminación de la cavidad abdominal. El parto vaginal está contraindicado en pacientes con cáncer cervical invasivo, ya que supone riesgo materno y fetal. Además del riesgo de sangrado tumoral y obstrucción del canal del parto, la literatura describe 20 casos de implantación en una laceración del canal del parto o episiotomía con desenlace fatal en la mayoría de los casos. Arakawa et al. reportaron dos casos de niños que desarrollaron carcinoma escamocelular de pulmón tras un parto vaginal en una paciente con la misma neoplasia en el cérvix uterino. En pacientes tratadas con conización de márgenes libres y sin evidencia de enfermedad cervical, el modo de parto es por indicación obstétrica (6,22,25,26).

Sin embargo, dependiendo del tamaño y la ubicación del tumor, el cáncer de cuello uterino puede determinar la vía de parto (6,22,25).

Los estudios no han demostrado diferencias en el pronóstico oncológico de las mujeres con cáncer de cuello uterino diagnosticado durante el embarazo en comparación con el de las mujeres no embarazadas. El creciente número de pacientes embarazadas tratadas por una neoplasia y el seguimiento de los hijos resultantes de estos embarazos generan seguridad en el uso de diversos medicamentos quimioterapéuticos durante el embarazo. Esto se ha reflejado en un mayor número de embarazos llevados a término y mejores resultados en el desarrollo neonatal y neuropsicomotor de estos niños (22,25).

Efectos de la quimioterapia en el feto

El efecto de la quimioterapia sobre el feto depende de la dosis de fármacos transferidos al feto por las mujeres embarazadas que reciben quimioterapia durante el embarazo. Calsteren y cols. estudiaron el transporte placentario de fármacos quimioterapéuticos comúnmente utilizados en modelos de babuinos preñados. Los resultados mostraron que la concentración media de carboplatino en el plasma fetal de babuinos fue del 57,5% del cuerpo materno; además, la concentración de paclitaxel en la sangre del cordón umbilical fetal fue del 15%

del cuerpo materno después de 3 horas de infusión de paclitaxel; después de la transfusión de docetaxel, la concentración de docetaxel en la sangre del cordón umbilical fetal fue del 5% al 50% del plasma materno, mientras que después de 26 horas, la concentración de ambos fue alta. La tasa de transmisión transplacentaria de trastuzumab disminuyó del 85% al 3% a las 2 y 26 horas después de la inyección de trastuzumab. Kohler y cols. sugirieron que podría haber un mecanismo de filtración placentaria de platino porque las concentraciones de platino en la sangre del cordón umbilical fetal y el líquido amniótico fueron del 23% al 65% y del 11% al 24% de la sangre materna, respectivamente. La quimioterapia puede actuar directamente sobre el feto en crecimiento, o actuar indirectamente sobre el feto en crecimiento a través de la placenta. Después del desarrollo de los órganos fetales, la quimioterapia puede afectar los ojos, los genitales, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central del feto. La supresión inducida por la quimioterapia de la médula ósea materna y fetal también puede provocar anemia, que a su vez afecta el crecimiento fetal (27).

El tratamiento definitivo dependerá del deseo reproductivo del paciente. Se pueden ofrecer opciones de tratamiento para preservar la fertilidad a pacientes con estadio hasta IB1 y las opciones quirúrgicas son la conización o la traquelectomía radical con o sin linfadenectomía. El momento ideal para la cirugía es de cuatro a seis semanas después del parto. Pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico: La histerectomía extrafascial o radical y la linfadenectomía pélvica se pueden realizar inmediatamente después de la cesárea o seis semanas después. La decisión sobre el mejor momento para el tratamiento quirúrgico definitivo debe ser individualizada, teniendo en cuenta la biología del tumor, el riesgo quirúrgico de la paciente y la experiencia del cirujano. La histerectomía inmediatamente después de la cesárea se asocia con mayor pérdida de sangre y complicaciones perioperatorias, como infección de la herida quirúrgica e infección del tracto urinario. Además, la biopsia del ganglio linfático centinela no es factible en este escenario. Esperar seis semanas después del parto podría permitir esta evaluación ganglionar menos mórbida (22,25,28).

Las pacientes con indicación de quimiorradioterapia pueden iniciar el tratamiento dos semanas después del parto (22,25).

Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de Salud, la tasa de supervivencia relativa a 5 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino temprano es de aproximadamente el 91%, y la de todas las pacientes con cáncer de cuello uterino es del 67%. Sin embargo, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia provocarán insuficiencia o fallo ovárico, lo que provocará síntomas climatéricos tempranos en mujeres jóvenes, como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y otras enfermedades crónicas, y el riesgo de muerte aumentará significativamente (28).

2.3 Cánceres hematológicos

La aparición de neoplasias hematológicas durante el embarazo es un evento poco frecuente pero potencialmente mortales, con incidencias que oscilan entre 4,0 y 15,8 casos por cada 100 000 embarazos. Las tasas de incidencia fueron 4,13 por 100 000 para neoplasia maligna hematológica durante el embarazo y 9,53 por 100 000 embarazos para neoplasia maligna hematológica en el período posterior al embarazo. En grupo son la segunda causa de cáncer en el embarazo, después de los de origen ginecológico. De las neoplasias hematológicas, más comunes asociados con el embarazo son los linfomas (1:1000–6000; 39,5%) y las leucemias (1:75000–100000; 21,6%), el linfoma no Hodgkin agresivo de células B (11,6%), la neoplasia mieloproliferativa (8,7%), el síndrome mielodisplásico o leucemia mielomonocítica crónica (5,1%), el linfoma no Hodgkin indolente (3,4%), otros linfomas (7,7%) y otras neoplasias malignas hematológicas (2,4%). La incidencia general de neoplasias hematológicas fue menor durante el embarazo que durante el período posterior al embarazo (6,29-32).

En el grupo de neoplasia hematológica durante el embarazo, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 30,0 años (26,0-34,0 años). La mediana de edad gestacional en el momento del diagnóstico fue de 25,0 semanas (15,1-32,4 semanas). La distribución de diagnósticos en los trimestres del embarazo fue de 20,3% en el primer trimestre, 33,7% en el segundo trimestre y 46,0% en el tercer trimestre. El diagnóstico de neoplasia maligna hematológica condujo a la interrupción del embarazo en el 19,4%, de los cuales 57,5% fueron en el primer trimestre, 41,3% en el segundo trimestre y 1,2% en el tercer trimestre (30).

Diagnóstico y estadificación durante el embarazo

El diagnóstico generalmente se realiza con un hemograma completo anormal que se realiza en la primera visita prenatal, sin embargo, puede complicarse el diagnóstico por el hecho de que muchos síntomas de malignidad son similares a los síntomas del embarazo, como náuseas y vómitos, dolor abdominal, anemia y fatiga. Además, los cambios fisiológicos del embarazo y las alteraciones que acompañan a los valores de laboratorio comúnmente utilizados también pueden complicar el diagnóstico de malignidad, por ejemplo, los niveles de hemoglobina y hematocrito suelen ser más bajos, y la fosfatasa alcalina y el lactato deshidrogenasa (LDH) suelen ser más altos durante el embarazo. La confirmación del diagnóstico se realiza con una biopsia de médula ósea. Se consideran como procedimientos seguros durante cualquier etapa del embarazo, la biopsia con aguja gruesa o por escisión y la biopsia de médula ósea (MO) (6,29,33).

El linfoma suele presentarse como una linfadenopatía indolora. La evaluación debe incluir una radiografía de tórax y una resonancia magnética del tórax, el abdomen y la pelvis, y el diagnóstico definitivo se realiza mediante una biopsia de ganglio linfático. La leucemia aguda, que incluye la leucemia mieloide aguda

y la leucemia linfocítica aguda, representa el 90% de todas las leucemias diagnosticadas durante el embarazo. Los síntomas que se presentan suelen estar relacionados con la pancitopenia y sus complicaciones, e incluyen debilidad y fatigabilidad fácil, infecciones y/o hallazgos hemorrágicos como sangrado gingival, equimosis y epistaxis. La leucemia se diagnostica mediante biopsia de médula ósea, que no debe retrasarse debido al embarazo si hay un alto índice de sospecha (33).

La tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) no deben realizarse para la estadificación del linfoma durante el embarazo debido al riesgo de exposición a la radiación del feto. La ecografía se puede utilizar de forma segura durante el embarazo, mientras que la radiografía simple de tórax se puede realizar, si es necesario, en mujeres embarazadas con protección abdominal. La resonancia magnética (MRI) debe evitarse en el primer trimestre del embarazo, mientras que puede realizarse durante el segundo y tercer trimestres si está indicada, considerando que su resultado influiría significativamente en el plan de tratamiento. El gadolinio (un medio de contraste utilizado en la MRI) no debe utilizarse en el primer trimestre, ya que atraviesa la placenta y causa malformaciones fetales. Las MRI con gadolinio se pueden utilizar durante el segundo y tercer trimestres si es indispensable el estudio (29,33).

En general, no se recomienda la gammagrafía ósea isotópica durante el embarazo, a menos que no existan otros medios para detectar metástasis óseas y los resultados alteren la estrategia de tratamiento. Por otro lado, la MRI tiene una especificidad del 91% para la detección de metástasis óseas en cánceres hematológicos (29).

Consideraciones sobre el seguimiento del embarazo y el parto

En los embarazos en curso, la evaluación seriada del bienestar y el crecimiento fetales está indicada independientemente de si la paciente está recibiendo tratamiento oncológico o ha retrasado la terapia hasta después del parto. Actualmente, la mayoría de los proveedores que atienden a mujeres embarazadas con neoplasias malignas prefieren el parto prematuro, a pesar de las consecuencias neonatales. En un estudio, la inducción del parto o el parto por cesárea primaria se realizó en >70% de los casos, y la neoplasia maligna materna (a diferencia de una indicación obstétrica) se documentó como la indicación en el 76,7%. Si se anticipa el parto antes de las 34 semanas de gestación, se deben administrar esteroides prenatales para la madurez pulmonar del feto. Si la enfermedad materna es estable, se prefiere el parto a las 37 semanas o más, y a menudo es posible (33).

La quimioterapia se debe evitar en el primer trimestre y se puede iniciar durante el segundo trimestre. Lo ideal es suspender la quimioterapia 2 o 3 semanas antes del parto para permitir la recuperación de la médula ósea materna y fetal. Se

espera que esto minimice el riesgo de infección y sepsis tanto en la madre como en el neonato. Sin embargo, debido a que puede ocurrir un parto prematuro espontáneo, especialmente después de las 34 semanas de gestación, a menudo se recomienda no administrar quimioterapia después de la semana 33 y 35 de gestación. No hay datos disponibles para determinar el posible impacto del tratamiento del cáncer materno en el desarrollo de metástasis fetales y los resultados relacionados (32,33).

Algunos cánceres pueden hacer metástasis en la placenta. Se ha descrito la transmisión transplacentaria hematológica de metástasis maternas en melanomas, cánceres hematológicos, cáncer de pulmón, mama y cuello uterino. Los dos tipos más comunes son los linfomas/leucemias y el melanoma. Estos casos son probablemente raros y están relacionados con una combinación de la barrera placentaria y la respuesta aloinmune fetal. La transmisión de cáncer de madre a feto a menudo se presenta con múltiples sitios diseminados, incluidos cerebro, hueso, hígado y pulmones, lo que sugiere una propagación transplacentaria hematológica. Isoda et al. informaron sobre una transmisión de un clon de cáncer inmunológicamente silencioso de madre a hijo de un clon de célula leucémica. La descendencia se presentó a los 11 meses de edad con una masa en la mejilla, que tenía una LLA/linfoma materno e infantil concordante con el gen de fusión BCR-ABL1. La supervivencia de células maternas en la descendencia sugiere una forma de tolerancia inmunológica de células que expresan antígenos maternos extraños, no heredados. Se cree que el feto está protegido de las metástasis por varios factores. La circulación materna y fetal están separadas por el sinciotrofoblasto (capa externa) y el citotrofoblasto (capa interna) que recubren las proyecciones vellosas y la pared capilar. La sangre materna circula en la placenta y drena hacia el espacio intervilloso donde se proyectan las vellosidades. Esta capa sincitial podría actuar como una barrera física que impide que las células maternas crucen por fagocitosis y destrucción de esas células. La gelatina de Wharton, una forma primitiva de tejido conectivo se produce entre el epitelio amniótico y los vasos umbilicales, y contiene células madre mesenquimales del cordón umbilical humano (hUCMSC) que demuestran multipotencialidad. Se ha demostrado in vivo e in vitro que estas hUCMSC suprimen la tumorigénesis. Además, se presume que existe una forma de vigilancia inmunológica (32,33).

La mayoría de los casos de afectación placentaria no se asocian con complicaciones fetales, sin embargo, la infiltración masiva puede resultar en restricción del crecimiento fetal (RCF) sobre la base de disfunción placentaria secundaria que resulta en suministros inadecuados de nutrientes y oxígeno placentarios al feto (33).

La patología placentaria relacionada con el cáncer en el embarazo o después del tratamiento del cáncer está compuesta por tres grupos de la siguiente manera: mala perfusión vascular materna no relacionada específicamente con el

tipo de quimioterapia; terapia del cáncer que resulta en daño celular placentario como lo demuestra el aumento del daño oxidativo, la apoptosis, la angiogénesis deteriorada y la genotoxicidad y, en tercer lugar, la participación de células tumorales que involucran el espacio intervilloso y ocasionalmente con invasión vellosa. Esencialmente, la patología placentaria es similar a la encontrada en mujeres embarazadas con fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), pero la evidencia sigue siendo limitada de los mecanismos exactos del daño placentario relacionado con el tratamiento (33).

Existen dos tipos principales de daño placentario. El primer tipo, la mala perfusión vascular materna que conduce a un flujo uteroplacentario anormal, generalmente se asocia con placentas expuestas al tratamiento, lo que puede provocar hipoplasia de las vellosidades distales, trombosis o inflamación que da como resultado un intercambio subóptimo de nutrientes, oxígeno y productos de desecho. El segundo tipo, el daño celular placentario, que se produce después del tratamiento de neoplasias malignas, mostró una variedad de hallazgos histopatológicos, incluida la mala perfusión, que incluye trombosis e infartos, vellosidades, respuestas inflamatorias y maduración tardía de las vellosidades, que se asoció con un embarazo pequeño para la edad gestacional y abortos espontáneos recurrentes (33).

La placenta actúa como barrera entre la madre y el feto, protegiéndolo de los efectos directos de la quimioterapia. El grado de transferencia placentaria varía considerablemente de un fármaco a otro. Se desconocen los efectos de las nuevas terapias biológicas o dirigidas (33).

En este momento, la exposición prenatal al tratamiento del cáncer no ha demostrado definitivamente un deterioro del desarrollo cognitivo, cardíaco o general en la primera infancia. Se necesitan estudios longitudinales más largos para evaluar el desarrollo de efectos neurocognitivos sutiles (33).

En el caso de las mujeres que requieren quimioterapia o terapia hormonal después del parto, la lactancia materna está contraindicada. La recomendación para planificar un futuro embarazo es esperar al menos un intervalo libre de enfermedad de 2 años después del tratamiento, ya que este es el período de tiempo más probable para una recurrencia. Sin embargo, debido a que la supervivencia general se predice por el intervalo libre de enfermedad de 5 años, se debe alentar a las pacientes a retrasar el embarazo durante 5 años si es posible (32).

Tratamiento del cáncer en el embarazo

El tratamiento óptimo implica equilibrar el beneficio del tratamiento para la madre y minimizar el daño al feto. Este equilibrio depende de la extensión de la enfermedad, el tratamiento recomendado y la edad gestacional en la que se considera el tratamiento. Tanto la cirugía como la quimioterapia son

generalmente seguras durante el embarazo, mientras que la radioterapia está relativamente contraindicada. La quimioterapia suele ser necesaria durante el embarazo en función del estado de la enfermedad materna. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos se clasifican en la categoría D del embarazo. El impacto de la quimioterapia durante el embarazo está directamente relacionado tanto con la edad gestacional en el momento de la exposición (vulnerabilidad fetal) como con el agente específico utilizado (30,32).

El tiempo entre la concepción y aproximadamente 10 días después de la concepción se llama el período de "todo o nada", lo que significa que, si hay exposición a un agente quimioterapéutico o cualquier otra agresión nociva pero el embrión sobrevive, probablemente no habrá efectos adversos. Desde los 10 días después de la concepción hasta las 8 semanas de gestación, el período principal de organogénesis, la exposición a agentes quimioterapéuticos puede resultar en malformaciones congénitas importantes; hasta el 16% de los fetos expuestos a quimioterapia durante el primer trimestre nacen con una malformación congénita. Aunque la exposición a la quimioterapia en el segundo y tercer trimestre se considera relativamente segura porque la mayoría de los órganos se han formado, ciertos sistemas siguen siendo vulnerables (por ejemplo, los sistemas nervioso central y hematológico), y el crecimiento del tejido puede verse afectado negativamente (PEG o RCF). Las complicaciones que se han informado después de la exposición prenatal en el segundo y tercer trimestre incluyen parto prematuro, restricción del crecimiento y muerte fetales. Afortunadamente, los datos clínicos disponibles sugieren que la mayoría de los fetos expuestos a quimioterapia a partir del segundo trimestre no experimentan complicaciones significativas a largo plazo. Sin embargo, si se predice que la supervivencia materna no se verá afectada, el inicio de la quimioterapia debe retrasarse si es posible. Independientemente de cuándo se inicie la quimioterapia, el cálculo de la dosis debe seguir los procedimientos estándar aplicados fuera del contexto del embarazo, con el conocimiento de que la farmacocinética de algunos medicamentos puede alterarse debido al embarazo. Finalmente, dado que hay datos limitados sobre la quimioterapia de agente único, es difícil comparar los resultados adversos en el embarazo relacionados con la quimioterapia de agente único versus la quimioterapia de agentes múltiples (30,32).

Hay datos limitados disponibles sobre la seguridad de administrar agentes dirigidos a pacientes embarazadas. Además, los agentes dirigidos son un grupo heterogéneo de fármacos, lo que dificulta la generalización. Por ejemplo, los agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales son moléculas grandes que requieren transporte activo a través de la placenta para llegar al feto, y se ha demostrado que esto no ocurre antes de las 14 semanas de gestación. Esto sugiere que es poco probable que la exposición a anticuerpos monoclonales durante el primer trimestre tenga un efecto adverso, mientras que la exposición

en el segundo y tercer trimestre puede ser perjudicial. En general, se ha observado que la tasa de resultados adversos de los anticuerpos monoclonales es tan alta como el 40%. Por el contrario, los agentes de moléculas pequeñas, como los inhibidores de la tirosina quinasa, pueden atravesar la placenta durante todo el embarazo, y deben evitarse en el primer trimestre, de manera similar a la quimioterapia estándar (32).

El régimen de quimioterapia sistémica estándar para el linfoma de Hodgkin es doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina y dexametasona (ABVD o quimioterapia similar). Dependiendo de la edad gestacional en el momento del diagnóstico y del estadio de la enfermedad, se recomienda este mismo régimen en la paciente embarazada. Otra opción que se suele llevar a cabo durante el embarazo es la terapia de mantenimiento con vincristina sola. Si el diagnóstico se realiza a principios del primer trimestre, el tratamiento debe retrasarse hasta el segundo o tercer trimestre, cuando los efectos teratogénicos de la quimioterapia son mínimos. En el segundo y tercer trimestre, la quimioterapia sistémica conlleva un riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro. Si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre del embarazo, es posible que la mujer posponga el tratamiento hasta después del parto, a menos que la carga de la enfermedad sea alta o se piense que la progresión es inminente. (6,31,32).

Debido a la naturaleza agresiva de la leucemia, el tratamiento debe comenzar de inmediato, independientemente de la edad gestacional. Esto puede requerir una recomendación de interrupción si se diagnostica leucemia en el primer trimestre o parto prematuro planificado si se diagnostica en el tercer trimestre. Las pacientes con leucemia mieloide aguda deben ser incluidas en un ensayo clínico para el tratamiento o comenzar con citarabina con un antibiótico antraciclina (p. ej., idarrubicina o daunorrubicina). Con esta combinación la tasa de respuesta completa es del 87% y es similar a la de las mujeres no embarazadas. La leucemia linfoblástica aguda se trata con una combinación de agentes quimioterapéuticos más un inhibidor de la tirosina quinasa según el subtipo citogenético y molecular. Debido al riesgo subyacente de trombocitopenia y coagulopatía intravascular diseminada en estas pacientes, se debe tener especial precaución y considerar el momento del parto. (6,31,32).

Cada vez hay más conocimiento sobre el efecto del tratamiento del cáncer durante el embarazo, y sigue siendo en general tranquilizador, lo que se traduce en una disminución de las interrupciones e inducciones del embarazo en una etapa de prematuridad neonatal y en un inicio más frecuente del tratamiento durante la segunda mitad de la gestación. El momento preciso del tratamiento, la duración de la exposición del feto y la placenta al tratamiento y el momento de la inducción siguen siendo un equilibrio delicado que requiere el consenso de expertos multidisciplinarios. Los neonatos expuestos en el útero a agentes quimioterapéuticos, en particular a la quimioterapia basada en platino, son más

a menudo PEG en un 7-28 % en comparación con los controles no expuestos (8,6%) (31,33).

Las morbilidades maternas más comunes son: transfusiones de productos sanguíneos (17,7), sepsis (6,4%), preeclampsia (4,3%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (4,0%), desnutrición (4,0%), coagulación intravascular diseminada (3,1%), y trombosis (1,6%). El riesgo de morbilidad materna severa es de 5,3% y el de ingreso a terapia intensiva de 30,8% (30,31).

Las complicaciones obstétricas más frecuentes son: cesárea (41,8%), parto prematuro inducido (18,3%), parto prematuro espontáneo (13,7%), hemorragia posparto (10,1%), corioamnionitis (1,2%) (30,31).

En cuanto a la morbilidad fetal, el riesgo de mortinatos es del 0,6%, una edad gestacional media al momento del nacimiento de 36 semanas (DE 3,6), siendo prematuros tardíos el 35,4% y prematuros tempranos el 9,8% (30).

El pronóstico de la mayoría de las mujeres embarazadas con neoplasias hematológicas es similar al de las mujeres no embarazadas. La estrategia de tratamiento debe tener en cuenta la gravedad de la neoplasia, la teratogenicidad de los fármacos eficaces disponibles y la necesidad de continuar el embarazo. Durante el primer trimestre, si es necesaria la quimioterapia, generalmente está indicada la interrupción del embarazo. El pronóstico de las pacientes que reciben quimioterapia en el segundo o tercer trimestre suele ser bueno (29,31).

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia general entre los grupos de neoplasias hematológicas durante y después del embarazo en todos los tipos de neoplasias hematológicas (30,31).

La supervivencia global a los 5 años para las mujeres diagnosticadas durante el embarazo y después del embarazo fue del 91,2% (IC del 95% 88,5-94,1) y del 90,3% (88,4-92,3) para todas las neoplasias hematológicas combinadas, del 99,2% (97,6-100,0) y del 98,5% (97,3-99,7) para el linfoma de Hodgkin, del 95,8% (90,3-100,0) y del 91,8% (87,4-96,3) para el linfoma no Hodgkin agresivo de células B, del 74,7% (66,1-84,5) y del 70,9% (63,6-79,0) para la leucemia aguda, del 79,7% (63,7-99,6) y del 71,9% (59,1-87,6) para el linfoma de células asesinas naturales. o linfoma no Hodgkin de células T, 91,7% (77,3–100,0) y 98,0% (94,2-100,0) para linfoma no Hodgkin indolente, 97,2% (91,2–100,0) y 84,2% (IC del 95% 69,3–100,0) para neoplasia mieloproliferativa, 90,5% (78,8–100,0) y 88,9% (70,6–100,0) para síndrome mielodisplásico o leucemia mielomonocítica crónica, y 70,0% (42,0–100,0) y 72,1% (53,9–96,4) para mieloma (30,31).

La tasa de incidencia de muertes asociadas al embarazo fue de 29,06 por 1000 embarazos (30,31).

3. Restricción del crecimiento fetal

La restricción del crecimiento fetal, también conocida como restricción del crecimiento intrauterino, es una complicación frecuente del embarazo que se ha asociado con una variedad de resultados perinatales adversos. No existe consenso sobre la terminología, la etiología y los criterios de diagnóstico de la restricción del crecimiento fetal, y existe incertidumbre sobre el tratamiento óptimo y el momento del parto para el feto con restricción del crecimiento. Un desafío adicional es la dificultad para diferenciar entre el feto que es constitucionalmente pequeño o pequeño para la edad gestacional y que está cumpliendo con su potencial de crecimiento y el feto pequeño que no está cumpliendo con su potencial de crecimiento debido a una condición patológica subyacente (34,35).

3.1 Definiciones

La restricción del crecimiento fetal (RCF) se define a menudo como un peso fetal estimado o una circunferencia abdominal inferior al décimo percentil para la edad gestacional según la evaluación ecográfica prenatal, lo que se traduce como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento predeterminado genéticamente, debido a varios trastornos de la unidad feto-placentaria-materna (34-39).

Por otra parte, el término pequeño para la edad gestacional (PEG) se utiliza para describir a un recién nacido cuyo peso al nacer es inferior al percentil 10 para la edad gestacional, siendo la mayoría fetos pequeños constitucionalmente sanos, cuya pequeñez es simplemente el resultado de su potencial de crecimiento predeterminado (34-39).

Además, la **RCF** se clasifica unánimemente como de **aparición temprana** cuando ocurre antes de las 32 semanas de gestación y de **aparición tardía** cuando se diagnostica después de esta edad gestacional, ya que un estudio de cohorte de 656 embarazos mostró que el uso de un punto de corte de 32 semanas de gestación maximiza las diferencias en las etiologías subyacentes, los patrones de deterioro Doppler, las morbilidades asociadas y los resultados del embarazo entre la RCF temprana y tardía (36-39).

En caso de peso fetal medio por debajo del tercer percentil, la **RCF** se caracteriza como **grave**, ya que dichos fetos tienen un mayor riesgo de muerte fetal; en los recién nacidos a término, un peso al nacer igual o inferior al tercer percentil se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad neonatal (37,39).

3.2 Crecimiento intrauterino normal

El ritmo de crecimiento intrauterino normal (40):

- 5 g/día en las semanas 14-15 de gestación
- 10 g/día en la semana 20 de gestación
- 30-35 g/día en las semanas 32-34 de gestación

La media de la ganancia de peso semanal tiene su pico a las 32-34 semanas de gestación en alrededor de 230-285 g, tras lo cual se reduce, hasta la ausencia de ganancia de peso, o incluso la pérdida de peso, a las 41-42 semanas (40).

El crecimiento intrauterino normal tiene lugar en tres fases (40):

1. La primera fase se caracteriza por la hiperplasia celular y tiene lugar en la primera mitad del embarazo.
 - a. Durante la misma, la mayor parte del crecimiento es consecuencia de la división celular.
2. La segunda fase se caracteriza tanto por la hiperplasia como por la hipertrofia celular.
3. La fase final (las últimas 6-8 semanas de embarazo) se caracteriza por el crecimiento hipertrófico.

3.3 Patrones de crecimiento anómalo/ perturbaciones en el crecimiento/ restricción en el crecimiento

3.3.1 Restricción de crecimiento intrauterina asimétrica

Típicamente se manifiesta como un feto con un perímetro cefálico con un percentil desproporcionalmente alto comparado con el percentil del peso.

La desaceleración del crecimiento fetal en un patrón asimétrico tiende a manifestarse en el tercer trimestre (en particular, el período de crecimiento fetal más rápido), cuando las mediciones prenatales en las exploraciones de crecimiento muestran una circunferencia abdominal baja, mientras que la circunferencia de la cabeza, el diámetro biparietal y la longitud del fémur a menudo mantenerse dentro de los rangos normales.

Representa el 70 % al 80 % de las perturbaciones del crecimiento puede deberse a factores maternos, ambientales y/o placentarios que resultan en insuficiencia placentaria (35,39).

3.3.2 Restricción de crecimiento intrauterina simétrica

Se caracteriza por un feto con medidas antropométricas proporcionalmente bajas de circunferencia de la cabeza, peso y longitud.

Representando el 20%-30% de las perturbaciones del crecimiento, la baja tasa de crecimiento a menudo se detecta precoz en el embarazo.

Se observa en asociación con etiologías fetales, como trastornos genéticos o cromosómicos e infecciones tempranas del embarazo ("TORCH" y paludismo).

A veces, la desnutrición materna severa que se extiende desde el primer trimestre hasta el final del embarazo puede resultar en un patrón simétrico.

En ocasiones, trastornos placentarios de larga duración, originados al comienzo del embarazo, pueden traducirse en anomalías simétricas del crecimiento, y

patrones asimétricos de crecimiento que se observan por primera vez al final del segundo trimestre, o a principios del tercero, pueden adoptar un aspecto más simétrico con el paso del tiempo.

“Los patrones de crecimiento anómalo convergen, especialmente tras una carencia nutricional prolongada del feto” (35,39).

3.4 Etiologías y fisiopatología de RCIU

Los mecanismos comparten la misma vía común que da como resultado un suministro subóptimo de nutrientes y/o oxígeno al feto.

En el caso de anomalías cromosómicas, se supone que el crecimiento fetal deficiente se debe a la disminución del número de células fetales y al crecimiento celular deficiente.

Cabe señalar que el crecimiento fetal también depende de varias hormonas, incluidas la insulina, las hormonas tiroideas, las hormonas suprarrenales y las hormonas pituitarias.

La insuficiencia placentaria es la principal causa de RCIU, a menudo resulta de una interrupción en la vascularización temprana normal de la placenta, específicamente, la remodelación incompleta de la arteria espiral da como resultado una invasión superficial de la vasculatura placentaria, esta invasión deficiente contribuye a que estos vasos no se conviertan adecuadamente en vasos de baja resistencia, lo que limita el flujo de sangre al feto.

Las causas fetales representan el 20% de los casos de RCIU (el 50% de los fetos con trisomía 13 o 18 tienen evidencia de RCIU).

Las causas infecciosas: representan del 5%-10% de los casos de RCIU. (la malaria representa la mayor parte de la carga global de RCIU).

Causas ambientales:

- La exposición a teratógenos:
 - antiepilépticos (p. ej., ácido valproico)
 - agentes antitrombóticos (p. ej., warfarina)
 - agentes quimioterapéuticos/antineoplásicos (p. ej., ciclofosfamida).
- El abuso de sustancias
 - El consumo de tabaco se asocia con un riesgo 3,5 veces mayor de PEG
 - El riesgo de PEG con el consumo de alcohol aumenta incluso con la ingesta de 1 o 2 bebidas al día.
 - El consumo de cocaína, heroína y narcóticos está asociado con RCIU.
- Los fetos de gestantes en altitudes más altas tienen menos probabilidades de alcanzar su potencial de crecimiento, en comparación con sus contrapartes al nivel del mar (34-37,39,40).

4. Circulación feto – placentaria

Las tres derivaciones fetales son:

- El CV que conecta la porción intraabdominal de la vena umbilical con la vena cava inferior.
 - El flujo del conducto venoso es regulado por el sistema simpático, el NO y las prostaglandinas; el flujo aumenta en caso de hipoxemia y de policitemia.
- El agujero oval permite a la sangre oxigenada que procede de la vena cava inferior llenar la aurícula izquierda.
- El conducto arterial dirige el flujo ventricular derecho hacia la aorta descendente:
 - El flujo en el conducto arterial depende de la relación entre las RVP y las RVS.
 - Las RVP se encuentran muy elevadas durante la vida fetal debido a una PO₂ alveolar y arterial pulmonar baja, una ausencia de interfase gas-líquido y a la producción preferente de mediadores vasoconstrictores.
 - En cambio, las RVS están bajas debido a la circulación placentaria. Dado que las RVP se encuentran más elevadas que las RVS, el 80% del flujo ventricular derecho atraviesa el conducto arterial para sumarse al flujo sanguíneo de la aorta descendente.

Durante la vida fetal, el flujo aórtico es la suma de los flujos de los VD e VI (flujo cardíaco combinado), debido a que el VD drena hacia la aorta a través del conducto arterial.

La contribución del VD al flujo cardíaco es mayor que la del VI.

La hipoxia fetal eleva las resistencias vasculares posductales y reduce las resistencias vasculares preductales.

La circulación placentaria no se dispone en serie, tal como lo hace la circulación pulmonar después del nacimiento, sino en paralelo.

Así, el ventrículo derecho expulsa más sangre desoxigenada que el ventrículo izquierdo; es este flujo de sangre desoxigenada es el que irriga la placenta.

El flujo más oxigenado del ventrículo izquierdo irriga los territorios preductales (circulación cerebral y coronaria).

Debido a las derivaciones por el agujero oval y el conducto arterial, las presiones auriculares, ventriculares y arteriales (pulmonar y aórtica) durante la vida fetal son idénticas.

La adecuación entre consumo de O₂ y suministro de O₂ en cada tejido está asegurada por la adaptación de las resistencias vasculares individuales de los tejidos, lo que contribuye a una redistribución del flujo sanguíneo.

Múltiples mecanismos explican esta redistribución:

- la liberación local de mediadores vasoactivos (óxido nítrico, endotelina, trifosfato de adenosina) regula los flujos sanguíneos regionales.
- la respuesta refleja simpática provoca una disminución de la capacitancia vascular y, en consecuencia, eleva la precarga y la poscarga ventriculares (activación de los receptores α -adrenérgicos).
- la respuesta humoral es responsable de la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona y de la liberación de vasopresina.
 - La angiotensina I induce una vasoconstricción arterial y libera aldosterona.
 - La aldosterona y la vasopresina aumentan la reabsorción de agua y de sodio.

El conjunto de esos mecanismos permitirá la regulación, fisiológica de la función circulatoria y la adaptación, a las situaciones de estrés hipóxico.

La hipoxia o una combinación de estos factores y/o como expresión de la dilatación progresiva del conducto venoso para aumentar el suministro de sangre oxigenada directamente a la circulación sistémica.

“La capacidad del feto para adaptarse a la hipoxia es muy elevada” (41).

5. Fisiología cardíaca fetal

En el feto, los 2 ventrículos y sus respectivas salidas arteriales, arcos aórtico y pulmonar, están dispuestos en “paralelo”.

El volumen sistólico que genera cada ventrículo está determinado principalmente por las propiedades miocárdicas (distensibilidad y contractilidad) y las condiciones de carga (precarga y poscarga).

Las presiones auricular y ventricular entre las circulaciones dispuestas en paralelo son similares, pero existen diferencias sustanciales entre los ventrículos:

Ventrículo izquierdo: Posee forma elipsoide, posee una serie de capas musculares longitudinales, circunferenciales y oblicuas; su geometría de fibra helicoidal permite una carga de trabajo transmural homogénea y rigidez en todas las direcciones paralelas al plano en el que se encuentran las fibras.

Ventrículo derecho: Posee forma trapezoidal contiene predominantemente miofibras paralelas en dirección longitudinal; la presión sistólica y sus velocidades tisulares longitudinales sistólica y diastólica son significativamente más rápidas.

Las consecuencias mecánicas son un VD más complaciente, genera menos fuerza, es significativamente menos resistente a los aumentos de la carga cardíaca en comparación con el VI (falta selectiva del derecho).

A pesar de la ventaja teórica de la circulación paralela prenatal, la reserva circulatoria del feto está influenciada negativamente por una variedad de factores:

- Como el feto tiene una frecuencia cardíaca en reposo fisiológicamente rápida, la reserva cardíaca para aumentar el gasto cardíaco simplemente aumentando la frecuencia cardíaca es mínima.
- El miocardio fetal genera menos fuerza contráctil y es menos complaciente, debido a una diferente estructura fetal del aparato contráctil, diferentes mecanismos de excitación y contracción, así como diferentes vías metabólicas celulares:
 - La contracción cardíaca fetal se basa casi exclusivamente en el flujo de entrada de Ca^{2+} transmembrana y en la glucosa como sustrato energético prácticamente exclusivo.

El VI bombea sangre a la porción superior del cuerpo y al cerebro a través de los troncos supraaórticos, mientras que el VD bombea sangre a las arterias pulmonares y, a través del conducto arterioso, a la porción inferior del cuerpo y a la placenta.

Los pulmones tienen una alta resistencia intraútero, [...] por ello, en el corazón fetal, la mayor parte del GC (52-65%) pasa por el VD, y a su vez, la mayor parte del GC del VD (75-90%) se dirige a través del DA hacia la circulación sistémica.

Por tanto, en el feto el VD actúa como ventrículo sistémico (42,43).

5.1 Ciclo cardiaco fetal normal

El ciclo cardiaco fetal normal consta de cinco fases:

Diástole:

1. Relajación isovolumétrica: la diástole comienza tras el cierre de las válvulas sigmoideas. Mientras el miocardio se empieza a relajar, no entra ni se eyecta sangre desde los ventrículos, por tanto, no hay cambios en el volumen ventricular y la presión intraventricular disminuye.
2. Diástole precoz: cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión auricular, comienza la fase de llenado ventricular en la que las válvulas AV se abren y entra sangre de las aurículas a los ventrículos de forma pasiva.
3. Periodo de contracción auricular: las aurículas se contraen y se completa la fase de llenado ventricular (diástole tardía).

Sístole

4. Contracción isovolumétrica: la sístole comienza con la contracción de los miocitos cardiacos, que incrementa la presión intraventricular sin que se hayan abierto las válvulas sigmoideas y, por tanto, sin que se produzcan cambios en el volumen ventricular.

5. Periodo de eyección: finalmente, cuando la presión intraventricular ha aumentado lo suficiente como para abrir las válvulas sigmoideas, se produce la eyección de sangre desde los ventrículos.

El VS: es la cantidad de sangre que el corazón eyecta en un solo latido, viene determinado tres por factores:

- la precarga
- la poscarga
- la contractilidad miocárdica.

La precarga es la presión dentro del ventrículo al final de la diástole, siendo el principal determinante del volumen ventricular y, por tanto, de la longitud que alcanzan las fibras musculares cardiacas.

A su vez, el factor que condiciona de manera más importante la precarga es el retorno venoso. Según la ley de Frank-Starling, en un corazón normofuncionante, el incremento de la longitud de las fibras musculares da como resultado una mayor fuerza de contracción.

La poscarga hace referencia a la presión contra la cual las fibras musculares cardiacas se tienen que contraer. Por tanto, un incremento de la poscarga conlleva a un menor acortamiento de las fibras musculares, dando lugar a un menor VS.

La poscarga del VI viene determinada por la presión en la aorta, y en el VD por la presión en la AP.

En el feto, la poscarga del VD está condicionada, fundamentalmente, por el lecho vascular placentario, mientras que en el VI viene dada, principalmente, por la circulación cerebral.

En los casos de RCIU por disfunción placentaria, en los que el GC combinado disminuye a causa del incremento de las resistencias a nivel placentario.

La contractilidad (capacidad de acortamiento) de las fibras musculares, controlada por el sistema nervioso simpático, tiene una relación directamente proporcional con el VS, de modo que, a mayor contractilidad, para una precarga dada, mayor VS habrá.

El fracaso cardiaco ocurre cuando el corazón es incapaz de proporcionar el flujo sanguíneo suficiente para una perfusión tisular adecuada.

Normalmente se trata de un evento tardío manifestado en forma de cardiomegalia, insuficiencia de las válvulas AV e hidrops fetal.

Sin embargo, en fases iniciales hay un **“periodo de disfunción cardiaca subclínica”** (42).

6. Flujiometría feto – placentaria

6.1 Flujiometría Doppler de arteria umbilical

La circulación de la arteria umbilical es normalmente de baja resistencia, con un aumento de la cantidad de flujo diastólico final con el avance de la gestación.

Los trazados Doppler de la arteria umbilical reflejan el estado de la circulación placentaria, y el incremento de flujo diastólico final que se aprecia con el avance de la gestación es el resultado directo de un aumento del número de vellosidades terciarias que tiene lugar con la maduración placentaria.

Las enfermedades que obliteran las pequeñas arterias musculares en los ejes de las vellosidades terciarias de la placenta dan lugar a un progresivo descenso del flujo diastólico final en los trazados Doppler de la arteria umbilical hasta llegar a apreciarse ausencia o inversión del flujo durante la diástole. La inversión del flujo diastólico en la circulación de la arteria umbilical representa un estadio avanzado de compromiso placentario y asocia con más de un 70% de obliteración arterial placentaria (44,45).

6.2 Flujiometría Doppler de arteria cerebral media (44,45)

La ACM lleva más del 80% del flujo sanguíneo cerebral.

La circulación cerebral es normalmente de alta resistencia con un flujo anterógrado continuo a lo largo de todo el ciclo cardíaco.

En presencia de hipoxemia fetal se produce una redistribución central del flujo sanguíneo, lo que ocasiona un aumento del flujo sanguíneo hacia el cerebro el corazón y las glándulas suprarrenales y una reducción del flujo en las circulaciones periférica y placentaria. Esta redistribución del flujo sanguíneo se conoce como efecto de protección cerebral y desempeña un papel esencial en la adaptación fetal a la privación de oxígeno.

El IP-ACM media disminuye progresivamente con el empeoramiento de la hipoxemia (44,45).

6.3 Flujiometría Doppler de arteria uterina

La gestación se asocia a cambios fisiológicos a nivel de la vascularización uterina, lo que ocasiona un descenso progresivo de la resistencia con el avance de la edad gestacional, esta adaptación materna a la gestación el resultado de la invasión trofoblástica de las arteriolas gestación espirales maternas durante la primera mitad de la gestación.

La presencia de una muesca en el trazado y un aumento del índice de resistencia pasadas las 22 semanas de gestación son característicos de una circulación uterina anormal.

El IP-AUs realizada a las 19 a 24 semanas de gestación puede identificar el 90 % de fetos con riesgo de RCIU con una tasa de falsos positivos del 10 %, por lo

que exámenes de detección de RCIU requeriría una evaluación posterior a las 32 o 36 semanas de gestación (44-46).

6.4 Flujometría Doppler del Ductus venoso

Se caracteriza por presentar flujo anterógrado constante compuesto por tres ondas:

- un primer pico de máxima velocidad, que corresponde a la sístole ventricular llamada onda S, que tiene relación con el flujo eyectivo del corazón
- un segundo pico durante la diástole precoz o llenado pasivo ventricular denominado onda D, que corresponde a la disminución de la postcarga del ventrículo derecho, la cual favorece su llenado
- se observa un valle correspondiente al llenado activo de los ventrículos o contracción auricular denominada onda a.

Las alteraciones del DV pueden ser consideradas cualitativa o cuantitativamente como elevación del IP sobre el percentil 95, onda a ausente o reversa.

Los valores del IP disminuyen con la edad gestacional, lo cual es consistente con la disminución de la postcarga ventricular debido a una disminución de la resistencia placentaria y a una mayor capacidad cardíaca.

Las anomalías observadas en la circulación venosa reflejan una insuficiencia cardíaca central.

La ausencia o la inversión de la onda a por un conducto venoso es un signo de acidemia o muerte inminente, generalmente en los siguientes 7 días.

Las anomalías del espectro Doppler del conducto venoso aparecen cuando los mecanismos de adaptación son superados.

En una primera fase el incremento de la presión de fin de diástole (aumento de la precarga) se traduce en una reducción de flujo de la onda A.

En la fase «preterminal», en caso de hipoxia y de acidosis del miocardio, se produce una dicotomía de las ondas S y D y una inversión de la onda A.

El Doppler del conducto venoso es el mejor parámetro correlativo a la hipoxia (44,45,47).

6.5 Secuencia temporal de las anomalías del flujo en el Doppler en las circulaciones arterial y venosa

Se observan cambios, primero, en la arteria umbilical (reducción del flujo diastólico final) y, a continuación, en la arteria cerebral media (aumento del flujo diastólico final). A esto siguen alteraciones en la circulación venosa, incluidos el conducto venoso (anomalías en la porción auricular del flujo) y la vena umbilical (flujo pulsátil) (40).

7. Fases de redistribución circulatoria fetal – hemodinamia fetal

7.1 Etapa de incremento de la impedancia umbilico – placentaria

La reducción del flujo umbilical suele ser el primer signo objetivo del inicio de un sufrimiento fetal crónico promovido por una lesión placentaria.

El incremento de las resistencias umbilicales es el primer signo hemodinámico observable cuando existe una lesión placentaria con afección de la microcirculación vellositaria.

Es posible observar valores patológicos de los IP cerebrales antes de la alteración de la perfusión umbilical, cuando la causa del sufrimiento fetal reside en un trastorno del medio interno materno (hipoxemia por patología cardiorrespiratoria materna, déficit grave de determinados nutrientes, anemia grave, o de su hemodinamia [crisis hipertensivas de causa renal o endocrina]), puede que, incluso en estos casos, la conductancia umbilical esté incrementada (44).

7.2 Etapa de redistribución circulatoria sin centralización

Ante el incremento progresivo de la impedancia umbilicoplacentaria, el feto pone en marcha los primeros mecanismos defensivos hemodinámicos son de tres órdenes:

- incremento del flujo a través del venoso ductus
- modificaciones en la precarga ventricular
- cerebral “brain sparing effect”.

Todo ello constituye lo que se ha dado en llamar **precentralización**.

La hipoxemia incrementa el retorno a través del ductus gracias a un doble mecanismo:

- incremento de la resistencia de la vascularización portal hepática
- vasodilatación del ductus.

Este shunt puede retrasar durante semanas la necesidad de centralización del flujo.

La disminución de la perfusión del lóbulo hepático derecho da como consecuencia de una desaceleración y estabilización del crecimiento de los parámetros abdominales.

La mayoría de los parámetros del perfil biofísico, incluido el estudio cardiotocográfico, son normales.

El aumento de las resistencias umbilicales condiciona un descenso del retorno venoso procedente de la VCI con un decremento de la precarga ventricular.

La precarga del VD disminuye como consecuencia de la disminución del flujo procedente de la VCI, y de la más significativa reducción de la vena hepática derecha, la precarga del VI se mantiene o incluso se incrementa como consecuencia del aumento de la proporción de sangre procedente del ductus esta forma, se facilita la llegada de sangre al cerebro (44).

7.3 Etapa de centralización inicial

La disminución de la pO₂ en la vena umbilical condiciona que el feto, al efecto de preservar de la hipoxia sus estructuras más nobles, efectúe una redistribución de su flujo.

Esta redistribución consiste en una centralización circulatoria con vasodilatación selectiva de ciertos órganos, como el cerebro, el corazón o las suprarrenales, y una vasoconstricción de otros territorios, como el pulmón, el intestino, la piel, el riñón o el esqueleto.

Se detecta un descenso de los IP en las arterias cerebrales que evidencia un proceso de vasodilatación en esta zona.

El fenómeno de “brain sparing”, precede en varias semanas a la aparición de deceleraciones tardías en el registro de la de la frecuencia cardíaca fetal.

En caso de hipoxemia, la proporción del flujo sanguíneo de la vena umbilical que atraviesa el conducto venoso se incrementa, ya sea por el aumento de la presión venosa central o por la vasodilatación secundaria a la redistribución vascular.

Así, en caso de insuficiencia placentaria crónica, este mecanismo de adaptación podría permitir el mantenimiento del flujo sanguíneo hepático y la conservación de las funciones del hígado, prioritarias en el transcurso del desarrollo fetal.

En esta fase no existen cambios en el espectro Doppler del conducto venoso (41,44).

7.4 Etapa de centralización avanzada

IP ACM alcanza sus valores más bajos; se correlaciona con una diástole cero de AU.

La etapa avanzada de la centralización se asiste a un descenso progresivo de la movilidad corporal fetal, así como de los movimientos respiratorios.

Indicativa de la **descompensación de un sufrimiento fetal crónico** (44).

7.5 Etapa de centralización terminal

La centralización progresiva del flujo motiva una alteración de la poscarga ventricular.

Se añaden en esta fase los signos de insuficiencia cardíaca.

Por ello, la poscarga del ductus VD está condicionada por la resistencia vascular de los territorios periféricos, entre los que el territorio umbilical tiene un papel dominante (44).

7.6 Etapa de descentralización circulatoria

Aparición de edema cerebral secundario a él cumulo de ácido láctico, resultado del metabolismo anaerobio sostenido que altera la permeabilidad de la membrana celular, incrementa la presión osmótica intracelular y, finalmente conduce a edema; por último, muerte celular.

La restauración circulatoria, que alterna según las áreas con el fenómeno de no reflow, propicia la liberación y la llegada de gran cantidad de radicales libres, que llevan a la muerte neuronal secundaria, a las lesiones de cavitación o a la muerte fetal por fallo multisistémico (44).

8. Restricción de crecimiento temprano y tardío

Se ha sugerido que la RCIU debe clasificarse de manera amplia, según la edad gestacional en el momento del diagnóstico, en RCIU de inicio temprano (<32 semanas) y RCIU de inicio tardío (≥32 semanas).

El fundamento de esta clasificación se basa en las diferencias entre estos dos fenotipos de RCIU en cuanto a gravedad, historia natural, hallazgos Doppler, asociación con complicaciones hipertensivas, hallazgos placentarios y tratamiento.

Criterios diagnósticos:

Restricción de crecimiento intrauterino temprana: embarazo <32 sdg en ausencia de anomalías congénitas más:

1. CA o PEF < 3 percentil
2. CA o PEF < 10 percentil y uno de los siguientes:
 - a. IP-AUs > 95 percentil
 - b. IP-AU > 95 percentil

Restricción de crecimiento tardía: embarazo >32 sdg en ausencia de anomalías congénitas más:

1. CA o PEF < 3 percentil
2. Al menos dos de los siguientes:
 - a. CA o PEF < 10 percentil
 - b. ICP < 5 percentil
 - c. IP-AU > 95 percentil

La RCIU temprano suele ser más grave y es más probable que se asocie con un Doppler anormal de la arteria umbilical que la RCIU de inicio tardío.

En caso de RCIU temprano, el deterioro fetal se anuncia por un aumento progresivo de la impedancia de la AU, expresada como IP.

El Doppler del ductus venoso posee valor como pronóstico y de monitoreo en casos de RCIU temprana.

La RCIU de aparición temprana suele ser más fácil de detectar y la evolución natural tiende a seguir una secuencia predecible de cambios Doppler en la arteria umbilical y el conducto venoso.

La RCIU tardía es más común y se ha asociado con Doppler normal de la arteria umbilical.

El diagnóstico de RCIU de aparición tardía se basa principalmente en cambios adaptativos en la circulación cerebral (“redistribución” o “efecto preservador del cerebro”), que se refleja en una baja resistencia al flujo en la arteria cerebral media, generando así una proporción cerebroplacentaria.

Los estudios Doppler de arteria umbilical y conducto venoso suelen ser normales en los casos de RCIU tardía.

En caso de RCIU tardío, el deterioro es mucho más sutil y se caracteriza por una leve elevación del IP-AU, una disminución de la IP-ACM o ambas (ICP).

La alteración de la forma de onda Doppler AU es poco común en casos de RCIU tardío no predice con precisión los resultados adversos del embarazo. Por lo tanto, la evaluación de la redistribución del flujo sanguíneo cerebral juega un papel importante para identificar y monitorear fetos con RCIU tardío expuestos a disfunción placentaria e hipoxemia:

- RCIU Temprana: Requiere una evaluación Doppler de la AU y del ductus venoso Doppler y aumentar la frecuencia de vigilancia cuando hay evidencia de disfunción cardiovascular progresiva para informar las decisiones.
- RCIU Tardía: Se requiere un examen Doppler de la arteria cerebral media y la consideración de su relación con la UA para tomar decisiones (36-39).

9. Ecocardiografía básica

El momento óptimo para exploración ultrasonográfica cardíaca idealmente debe ser entre las 18 y 20 semanas de gestación.

La sensibilidad de detección de cardiopatías congénitas es de un 55-65% con una evaluación de cuatro cámaras e incrementa a un 80-84 % si se evalúa el tracto de salida.

La exploración cardíaca fetal básica consiste en: vista de cuatro cámaras, TSVI y TSVD (48).

10. Ecocardiografía avanzada

La exploración cardíaca fetal complejo: añade vista del arco aórtico, vista bicava, 3VV, 3VT e integridad diafragmática; así como estudios de la funcionalidad cardíaca fetal.

Los parámetros que permiten valorar la función sistólica son: el VS, el GC, la FE, la FA, el desplazamiento o excursión máxima del anillo mitral y tricúspide y el Tei-Index o el MPI (48,49).

10.1 Flujometría Doppler de válvulas auriculoventriculares (tricúspide)

Los trazados Doppler a través de las válvulas auriculoventriculares son de morfología bicúspide.

El primer pico (onda E) se corresponde con el llenado ventricular precoz de la diástole, mientras que el segundo pico (onda A) se corresponde con la sístole o la contracción auriculares.

Onda E: es la velocidad del movimiento del anillo valvular durante la diástole precoz alejándose del ápex. Corresponde con la función diastólica, y parece ser menos dependiente de la precarga que el cociente E/A. Puede combinarse con la valoración del flujo a través de las válvulas AV mediante Doppler convencional empleando el cociente E/E' que parece ser un parámetro más sensible de disfunción diastólica y que, en condiciones normales, disminuye con la EG por el mayor incremento de E' que de E a medida que avanza la gestación.

Onda A: es la velocidad del movimiento del anillo valvular asociado a la contracción auricular, alejándose también del ápex. Parece ser más sensible que el perfil del flujo a través de las válvulas AV a la hora de detectar una disfunción mecánica auricular.

A diferencia de lo que ocurre en la vida posnatal, la velocidad de la onda A es mayor que la de la onda E en el feto. Esto resalta la importancia del papel que desempeña la sístole auricular en el llenado ventricular en el feto.

El índice E/A aumenta con el avance de la gestación y refleja la función diastólica ventricular.

El cociente E/A es un índice de la precarga y la distensibilidad ventriculares.

En general el miocardio fetal es más rígido predominio Doppler del llenado activo ventricular (onda A) respecto del llenado precoz pasivo (onda E), menos eficiente en la utilización de los mecanismos de relajación activa, y desarrolla menor tensión sistólica respecto del miocardio adulto.

El gasto cardíaco combinado biventricular normal se afecta ante cambios significativos de precarga (llenado ventricular alterado), poscarga (incremento de impedancia a la eyección) y deficiente contractilidad intrínseca del miocardio.

De modo que cualquier factor que incremente el esfuerzo sistólico ventricular (aumento de la resistencia placentaria, oclusión prematura del ductus arterioso) puede limitar la capacidad funcional (42,45,49).

11. Estadios de restricción de crecimiento:

Criterios diagnósticos:

11.1 Estadío I: Alguno de los siguientes criterios

11.1.1 PEF <p3

11.1.2 ICP <p5 (en dos ocasiones > 12h)

11.1.3 IP ACM <p5 (en dos ocasiones > 12h)

11.1.4 IP medio AUt > p95

11.2 Estadío II: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:

11.2.1 UA-AEDV (> 50% de ciclos en asa libre en ambas arterias y en dos ocasiones > 12h)

11.3 Estadío III: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:

11.3.1 Arterial: Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (en >50% ciclos, en las 2 arterias y en dos ocasiones separadas >6-12h)

11.3.2 Venoso: IP DV > percentil 95 o flujo diástólico ausente DV o pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente (en dos ocasiones separadas >6- 12h)

11.4 Estadío IV: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:

11.4.1 Flujo diastólico reverso en el DV (en dos ocasiones separadas >6-12h)

11.4.1 Variabilidad RCTG patológica:

11.4.1.1 *Variabilidad a corto plazo en RCTG computerizado de 1h: <2.6 ms entre las 26 y las 28+6 semanas <3ms a partir de las 29 semanas (50).

12 Insuficiencia cardiaca fetal

12.1 Insuficiencia cardíaca univentricular

A pesar de las limitaciones funcionales del corazón inmaduro, la circulación fetal paralela es un arreglo notablemente flexible y adaptativo.

Si se reduce el volumen sistólico de un ventrículo y el ventrículo contralateral puede aumentar su trabajo de forma compensatoria.

Esto permite la supervivencia en el útero hasta el nacimiento con un solo ventrículo funcional, no así el gasto cardiaco puede insuficiente (43).

12.2 Insuficiencia cardíaca biventricular

La disfunción cardíaca grave conduce a una cascada de respuestas cardiovasculares adaptativas para mejorar el flujo de avance y la perfusión a órganos que son críticos.

El aumento carga de volumen crónica del ventrículo funcionalmente único, estira la pared ventricular y provoca una remodelación excéntrica.

La disfunción cardíaca iniciará, una cascada de mecanismos de compensación fetal secundarios potencialmente perjudiciales.

La perfusión renal reducida activa el sistema renina-angiotensina, provocando retención de agua y sal.

El aumento de la tensión de la pared da como resultado una remodelación e hipertrofia cardíacas (los miocitos cardíacos aumenten en tamaño y número), lo que aumenta el consumo de oxígeno del miocardio y puede inducir fibrosis miocárdica, empeorando así el rendimiento del miocardio.

Para superar la reducción de la distensibilidad ventricular, la presión de llenado telediastólica y, en consecuencia, la presión venosa central hidrostática aumentarán para mejorar el gasto cardíaco. Posteriormente, se libera péptido natriurético auricular, que reduce la presión arterial a través de efectos relajantes sobre los músculos lisos vasculares y aumenta la permeabilidad capilar.

Cualquier condición intrauterina que provoque un aumento mínimo en la presión venosa sistémica aumenta el desplazamiento del líquido extravascular, reduce el volumen de sangre circulante y disminuirá de manera crítica el drenaje linfático.

La congestión venosa, el drenaje linfático reducido y un bajo gasto cardíaco explican el desarrollo de hidropesía fetal.

En una etapa terminal, la perfusión tisular baja conduce a una acidosis progresiva y muerte del feto (43).

13 Perfil cardiovascular fetal

La puntuación del perfil cardiovascular es un sistema de puntuación que se utiliza para clasificar la gravedad de la insuficiencia cardíaca fetal.

La puntuación se basa en el resultado de cinco parámetros ecográficos:

1. Derrames en la cavidad
2. Doppler venoso
3. Relación del área cardiotorácica (CTR)
4. Función cardíaca
5. Doppler AU.

La gravedad de la IC se clasifica en una escala de 10 puntos y se deducen 1 o 2 puntos por anomalías de cada marcador componente.

El grado de la falla se califica como:

- Ausente (10 puntos)
- Leve (8 o 9 puntos)
- Moderado (6 o 7 puntos)
- Severo (<5 puntos)

Se reduce un punto de la puntuación en caso de:

- Derrame aislado
- Inversión de flujo de onda a del DV
- CTR de 35%–50%;
- Insuficiencia tricuspídea holosistólica o SF <28%
- Ausencia de flujo AU telediastólico.

Se reduce dos puntos de la puntuación en caso de:

- Edema cutáneo
- Flujo UV pulsátil
- CTR >50 %
- Regurgitación mitral holosistólica o flujo de entrada AV monofásico
- Inversión del flujo AU al final de la diástole.

Si bien el perfil cardiovascular es una herramienta útil para clasificar la gravedad de la insuficiencia cardíaca fetal, el valor predictivo depende de los mecanismos de disfunción (51,52).

14 Monitorización hemodinámica en restricción de crecimiento

Las indicaciones absolutas para el parto, independientemente de la edad gestacional, incluyen el perfil biofísico o anomalías RTCG/PSS (variabilidad reducida y/o desaceleraciones tardías repetitivas), o preeclampsia grave con hipertensión no controlada, síndrome HELLP u otros tipos de daño de órganos terminales.

En casos de PEG leve sin anomalías adicionales (estudios de líquidos y Doppler normales), el parto puede diferirse hasta las semanas 37 a 39. Hasta entonces, la monitorización debe incluir Doppler de la arteria umbilical y de la arteria cerebral media con un intervalo de 1 a 2 semanas. Para el PEG a término (≥ 37 semanas), se puede considerar la monitorización con RTCG/PSS y/o perfil biofísico 1 a 2 veces por semana, además de los estudios Doppler.

En casos de PEG grave sin anomalías adicionales, el parto puede diferirse hasta las 36 a 38 semanas. Hasta entonces, la monitorización debe incluir Doppler de la arteria umbilical y de la arteria cerebral media 1 o 2 veces por semana. Para PEG grave a término (≥ 37 semanas), se puede considerar la monitorización con RTCG/PSS y/o perfil biofísico 1 a 2 veces por semana, además de los estudios Doppler.

En casos de RCIU con cambios Doppler tempranos, el parto puede diferirse hasta las 34 a 37 semanas. Hasta entonces, el seguimiento debe incluir RTCG/PSS y/o perfil biofísico dos veces por semana y Doppler 1 o 2 veces por semana.

En casos de RCIU con arteria umbilical sin velocidad telediastólica, el parto puede diferirse hasta las 32 semanas. Hasta entonces, se recomienda la monitorización hospitalaria con RTCG/PSS y/o perfil biofísico 1-2 veces al día y Doppler 3 veces por semana.

En casos de RCIU con velocidad diastólica final invertida de la arteria umbilical, el parto puede diferirse hasta las 30 semanas. Hasta entonces, se recomienda monitorización hospitalaria con RTCG/PSS y/o perfil biofísico dos veces al día y Doppler diario.

En casos de RCIU con conducto venoso Doppler anormal, se puede recomendar el parto a las 26-30 semanas. El momento debe individualizarse en función de los resultados neonatales locales. Se recomienda una monitorización hospitalaria intensiva con RTCG/PSS y/o perfil biofísico dos veces al día y Doppler diario. Antes de las 26 semanas se recomienda una toma de decisiones cuidadosa y compartida con los padres y el equipo de neonatología.

Las visitas de seguimiento para control de estudio Doppler se adaptarán al grado de afectación fetal:

- PEG: cada 2-3 semanas
- CIR estadio I: cada 1-2 semanas
- CIR estadio II: cada 2-4 días
- CIR estadio III: cada 24-48 horas
- CIR estadio IV: cada 12 a 48 horas

Finalización de la gestación:

- PEG: Finalización a partir de las 40 semanas (no contraindicado parto vaginal).
- RCIU I: Finalización a partir de las 37 semanas (no contraindicado parto vaginal).
 - Si IP ACM $\leq$ p5 el riesgo de cesárea urgente es del 50%.
- RCIU II: Finalización a partir de las 34 semanas (cesárea electiva).
- RCIU III: Finalización a partir de las 30 semanas (cesárea electiva).
- RCIU IV: Finalización a partir de las 26 semanas (cesárea electiva).

En aquellos casos con un Doppler del DV patológico y un Doppler de AU normal, se procederá a la finalización de la gestación a partir de las 34 semanas (35-40,50).

15 Generalidades de medicamentos antineoplásicos

Los fármacos antineoplásicos, solos o en combinación, pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer para lograr:

- Quimioprevención (para prevenir o suprimir la carcinogénesis en personas muy susceptibles a ciertos tipos de cáncer)
- Curación (todas las células cancerosas destruidas, la expectativa de vida sin cambios)
- Control (prevenir o ralentizar el crecimiento de un tumor para prolongar la supervivencia)
- Paliación (control de los síntomas).

Varios términos describen el papel de los agentes antineoplásicos en el control del cáncer:

- Inducción: terapia inicial administrada con el objetivo de lograr una citorreducción significativa y, idealmente, una remisión completa de la enfermedad.
- Consolidación/intensificación: administrada después de la inducción para prolongar la ausencia de enfermedad y la supervivencia general. Mientras que la terapia de consolidación utiliza los mismos agentes que la terapia de inducción, la terapia de intensificación utiliza agentes que no presentan resistencia cruzada a la terapia de inducción.
- Tratamiento adyuvante: agentes antineoplásicos utilizados junto con otra modalidad de tratamiento, es decir, bioterapia, radioterapia o cirugía, y cuyo objetivo es tratar las micrometástasis y prevenir la recurrencia local.
- Tratamiento neoadyuvante: uso de agentes antineoplásicos para reducir el tamaño de un tumor antes del tratamiento definitivo.
- Terapia de mantenimiento: terapia prolongada de dosis baja administrada para extender la duración de la remisión y lograr la curación.
- Terapia primaria: agentes antineoplásicos administrados como terapia definitiva.
- Terapia combinada: uso de dos o más agentes para tratar la enfermedad.
- Terapia mieloablative: prepara a los individuos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Terapia de rescate: agentes administrados después del fracaso de otros tratamientos para controlar la enfermedad o proporcionar paliación.

Los agentes antineoplásicos también se dividen tradicionalmente por su origen o mecanismo de acción. Los grupos principales incluyen:

- Agentes alquilantes y similares
- Antimetabolitos
- Antibióticos antitumorales
- Alcaloides vegetales
- Agentes diversos
- Agentes hormonales (53).

VI. Planteamiento del problema

La CREHER fundada desde 2016 en el HRAEI, es de las pocas clínicas a nivel mundial donde se lleva a cabo un control prenatal de pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, quienes reciben tratamiento oncológico de su padecimiento de base durante el embarazo, lo que expone a los fetos a agentes externos que pueden condicionar alteraciones en su crecimiento, en la función placentaria, así como la hemodinamia fetal, pudiendo inclusive afectar la función cardíaca en estadios avanzados, condiciones que se pueden monitorizar con estudios no invasivos de imagen como son la flujometría feto placentaria y la ecocardiografía fetal (perfil cardiovascular); estudios que nos permiten detectar un estadio de descompensación hemodinámica temprana y tomar decisiones precoces previniendo posibles desenlaces negativos de continuar con la gestación.

Las pautas de monitorización fetal en caso de fetos con restricción de crecimiento intrauterino temprano se han ido actualizando conforme el tiempo, pudiendo secuenciar los estadios de descompensación hemodinámica fetal, que, en casos de restricciones tempranas, permite al feto activar mecanismos de adaptación que aumentan su “tolerancia” a la hipoxia crónica, llegando a estadios que en fetos con restricción tardía pudieran culminar “exitus” fetal.

Estos estadios de descompensación en etapas avanzadas pueden culminar con insuficiencia cardíaca fetal, la cual da datos ultrasonográficos tempranos de disfunción cardíaca “subclínica”, identificables en el perfil cardiovascular fetal.

VII. Justificación

“De no existir una indicación materna, es el estadio hemodinámico fetal la pauta principal que determina el momento de la resolución del embarazo”.

VIII. Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento de la hemodinamia fetal en las mujeres que reciben tratamiento de las neoplasias hematológicas malignas durante el embarazo y que desarrollan restricción del crecimiento fetal?

IX. Objetivo general

Identificar las diferentes etapas de redistribución circulatoria de los fetos afectados por restricción en el crecimiento en gestantes con neoplasias malignas antes de la resolución del embarazo.

X. Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de RCIU en las mujeres con cáncer que recibieron tratamiento antineoplásico durante el embarazo del grupo de estudio de la CREHER.

Determina el promedio de edad gestacional en la que se interrumpen los fetos del grupo de estudio de la CREHER.

Determinar la edad gestacional promedio de identificación de perturbación del crecimiento en caso de un PEF por debajo del 10 para edad gestacional y un PEF por debajo del percentil 1 para edad gestacional de los fetos del grupo de estudio de la CREHER.

Determinar el promedio y el intervalo máximo de tiempo que se dice prolongar la gestación una vez se identifica una perturbación en el crecimiento fetal de acuerdo con un PEF por debajo del percentil 10 para gestacional y de acuerdo con un PEF por debajo del percentil 1 para edad gestacional los fetos del grupo de estudio de la CREHER.

Mencionar las indicaciones de interrupción del embarazo en el grupo de estudio

Describir las complicaciones maternas y fetales asociadas al grupo de estudio.

Enunciar el tipo de cáncer tratados en la CREHER en el periodo y grupo del estudio.

Referir los grupos de medicamentos antineoplásicos ministrados durante la gestación en el grupo de estudio.

Determinar la frecuencia de cada una de las fases de redistribución circulatoria fetal en fetos afectados por RCIU del grupo de estudio de la CREHER.

Identificar alteraciones en el perfil cardiovascular fetal en fetos expuestos a medicamentos antineoplásicos del grupo de estudio de la CREHER.

Determinar la frecuencia de oligohidramnios asociado a una de las fases de redistribución circulatoria fetal y/o RCIU en los fetos del grupo de estudio de la clínica CRHER

Determinar la frecuencia de RCIU temprana y tardía en fetos con RCIU del grupo de estudio de la clínica CRHER

XI. Hipótesis

El tratamiento de las neoplasias malignas produce redistribución circulatoria en fetos afectados por RCIU.

XII. Metodología

1. Tipo de estudio

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, longitudinal, cuantitativo.

2. Marco muestral

Este trabajo recaba datos de las pacientes embarazadas con diagnóstico de enfermedades hemato-oncológicas, que recibieron tratamientos antineoplásicos durante la gestación y llevaron control prenatal en la CREHER del HRAEI durante el periodo enero 2021- enero 2024.

A través del expediente médico electrónico del HRAEI, se recabaron variables de las pacientes que llevaron su control prenatal en la CREHER, algunas de ellas describen las características sociodemográficas generales de las mismas como son:

- Diagnóstico hemato-oncológico materno
- Fecha de resolución del embarazo
- Edad gestacional al momento resolución del embarazo
- Indicación de resolución del embarazo: las cuales se agruparon en dos grupos
 - Causas maternas
 - Causas fetales
- Peso al nacer

Así como otras variables clínicas que toman relevancia a la hora de la toma de decisiones del momento óptimo de la resolución del embarazo como son:

- Complicaciones maternas durante la gestación
- Quimioterapia aplicada durante el embarazo
- Semanas de aplicación de quimioterapia
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de un percentil de peso <10
- Total, de días con peso < percentil 10
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de un percentil de peso <1
- Total, de días con peso < percentil 1

Por último, se recabaron los reportes de ultrasonidos realizados durante la vigilancia y el control prenatal de las pacientes organizando las siguientes variables:

- Edad gestacional y fecha del ultrasonido utilizado para datar la gestación
- Fecha de realización de ultrasonidos de control
- Edad gestacional estimada datada y edad gestacional por fetometría promedio al momento de los ultrasonidos de control
- Peso fetal y percentil para edad gestacional
- ILA
- Flujiometría Doppler feto placentaria con los siguientes datos
 - ICP
 - IP-ACM

- IP-AU
- IP-AUD
- IP-AUI
- IP-AUs
- Puntuación de perfil cardiovascular Hutha
- Semanas de realización del perfil cardiovascular

De acuerdo con los hallazgos encontrados en la fetometría de los ultrasonidos realizados en el control prenatal de las pacientes, se utilizaron los siguientes criterios como indicación para realización de una flujometría Doppler feto placentaria por sospecha de perturbación en el crecimiento:

- <10 percentil de peso para edad gestacional
- <10 percentil de circunferencia abdominal para edad gestacional
- <3 percentil de peso para edad gestacional

Criterios que siguen las recomendaciones de las guías ISUOG del consenso Delphi 2022 y el Protocolo: Defectos del crecimiento fetal del Centro de Medicina Fetal del Hospital Clinic de Barcelona.

Una vez realizada la flujometría Doppler feto placentaria, de acuerdo los hallazgos de los espectros vasculares de las arterias uterinas, umbilicales y cerebral media, se utilizaron los criterios de las guías ISUOG del consenso Delphi 2022 para definir RCIU temprana y tardía, así como la etapificación de las seis fases del proceso de redistribución circulatoria fetal de acuerdo las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO):

1. Etapa de incremento de la impedancia umbilicoplacentaria
2. Etapa de redistribución circulatoria sin centralización
3. Etapa de centralización inicial
4. Etapa de centralización avanzada
5. Etapa de centralización terminal
6. Etapa de descentralización circulatoria

Una vez identificada la fase de redistribución circulatoria fetal, se una hizo monitorización seriada con ultrasonido obstétrico con fetometría, peso estimado, valoración de ILA y flujometría Doppler feto placentaria de acuerdo con las recomendaciones de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2021: “Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction”.

En conjunto a la etapificación de las seis fases del proceso de redistribución circulatoria fetal, se utilizó la clasificación y estadificación de la RCIU de acuerdo con el Protocolo: Defectos del crecimiento fetal del Centro de Medicina Fetal del Hospital Clinic de Barcelona

1. Estadio I
2. Estadio II
3. Estadio III
4. Estadio IV

Como complementación de la vigilancia hemodinámica fetal, así como para evaluar el comportamiento de función cardiaca fetal ante la exposición de medicamentos antineoplásicos, se realizó al menos un ecocardiograma fetal

junto con un perfil cardiovascular durante el embarazo de acuerdo con las Guías Prácticas ISUOG: evaluación ecográfica de tamizaje del corazón fetal. 2017 y la Guía de Asistencia Práctica* Guía de la exploración ecográfica del corazón” de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2020.

3. Muestra

Descripción de la muestra:

Desde su fundación en 2016 hasta enero del 2024 un total de 127 pacientes han sido atendidas en la CREHER, del periodo enero 2021-enero 2024 fueron 26 pacientes cumplen los 3 criterios de inclusión.

- pacientes de la clínica CREHER con control prenatal en el HRAEI
- pacientes de la clínica CREHER que hayan recibido tratamientos antineoplásicos durante la gestación y cuenten con perfil cardiovascular fetal y/o flujometría Doppler feto placentaria durante el embarazo.
- fetos con RCIU que cuenten con perfil cardiovascular fetal y/o flujometría Doppler feto placentaria durante el embarazo.

Limitantes para la obtención de la muestra

Un factor que dificulta la obtención de pacientes al grupo es la baja incidencia del diagnóstico de cáncer durante el embarazo, por lo mismo muchas de las pacientes son originarias de otros estados de la república, lo que hace que no completen su tratamiento en el HRAEI, perdiendo su seguimiento y su control del embarazo.

De igual manera no el 100% de las pacientes reciben tratamiento antineoplásico durante el embarazo, como ejemplo podemos mencionar como algunas de ellas son tratadas durante el puerperio, ya sea posterior a un embarazo de término/pretérmino o aborto del primer/segundo trimestre, ya que este grupo de patologías hemato-oncológicas se asocian a la pérdida temprana de la gestación, y describir la frecuencia de estas no es un objetivo de este estudio.

No todos los fetos desarrollan RCIU por lo que una monitorización seriada con flujometría Doppler feto placentaria o perfil cardiovascular siempre está indicada.

Utilizando la calculadora de muestras de Asesoría Económica & Marketing 2009, considerando el número de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión (26=100%), el número necesario a estudiar es de 25 pacientes, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%. Disponible en: https://www.corporacionaem.com/tools/calc_muestras.php

Utilizando como base la siguiente fórmula.

$$n = \frac{z^2(p*q)}{e^2 + \frac{(z^2(p*q))}{N}}$$

Ecuación estadística para proporciones poblacionales

n= Tamaño de la muestra

z= Nivel de confianza deseado

p= Proporción de la población con la característica deseada

q= Proporción de la población sin la característica deseada

e= Nivel de error dispuesto a cometer

N= Tamaño de la población

4. Criterios de inclusión

- pacientes de la clínica CREHER con control prenatal en el HRAEI
- pacientes de la clínica CREHER que hayan recibido tratamientos antineoplásicos durante la gestación y cuenten con perfil cardiovascular fetal y/o flujometría Doppler feto placentaria durante el embarazo.
- fetos con RCIU que cuenten con perfil cardiovascular fetal y/o flujometría Doppler feto placentaria durante el embarazo.

5. Criterios de exclusión

- pacientes de la clínica CREHER que no hayan llevado su control prenatal en el HRAEI
- pacientes de la clínica CREHER que no hayan recibido tratamientos antineoplásicos durante la gestación
- fetos que no cuenten con perfil cardiovascular fetal y/o flujometría Doppler feto placentaria durante el embarazo.

6. Aspectos éticos

El presente estudio, no se solicitó consentimiento informado, dado que los datos de las pacientes se obtuvieron del expediente electrónico, y toda la información personal y sensible fue manejada como confidencial, contando con la aprobación por parte de los Comités de Ética en Investigación y Bioseguridad del HRAEI.

7. Aspectos de bioseguridad

La monitorización y realización de ultrasonidos seriados durante el embarazo forma parte de los estudios rutinarios solicitados dentro de un control prenatal, sin ser un riesgo para los fetos, eso incluye la flujometría Doppler feto placentaria o el perfil cardiovascular, por lo que se cuenta con la aprobación con la aprobación por parte de los Comités de Ética en Investigación y Bioseguridad del HRAEI.

8. Recursos Humanos, financieros y materiales

Recursos humanos: se requiere personal capacitado para la realización de estudios hemodinámicos fetales como son: médico materno fetal, médico radiólogo y médico ecocardiografista fetal, recursos que ya se cuentan en el HRAEI y forman parte del grupo de trabajo que diariamente realiza estudios dentro del control de las pacientes de la CREHER.

No se requiere de apoyo de financiamiento adicional ya que los estudios se realizan con cualquiera de los equipos de ultrasonido que cuenta el HRAEI, ya sea en el área de obstetricia o imagenología.

9. Recolección y agrupación de datos:

Utilizando las variables previamente mencionadas, recabadas del expediente médico electrónico del HRAEI, se creó una base de datos en el programa Excel, ya que se trata de un estudio observacional, descriptivo, no se requirió el uso de aplicación de funciones de asociación u otras.

La base de datos consta de 3 hojas de cálculo todas de ellas enumerando e identificando cada uno de los fetos por abreviación del nombre y apellido de la madre, de cada caso se describe:

- Diagnóstico hemato-oncológico materno
- Fecha de resolución del embarazo
- Edad gestacional al momento resolución del embarazo
- Indicación de resolución del embarazo (materna o fetal)
- Indicación de resolución del embarazo
- Peso al nacer
- Complicaciones maternas durante la gestación
- Quimioterapia aplicada durante el embarazo
- Semanas de aplicación de quimioterapia
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de un percentil de peso <10
- Total, de días con peso < percentil 10
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de un percentil de peso <1
- Total, de días con peso < percentil 1

Siendo la hoja 2 y 3 de la base de datos, las que contienen los datos obtenidos de la:

- Monitorización seriados con flujometría Doppler feto placentaria y perfil cardiovascular
- Monitorización seriada de peso fetal
- Monitorización seriada de ILA

XIII. Análisis de resultados

Tabla 1: Perturbación en el crecimiento fetal

	Total	Porcentaje
PAEG	9	35%
Perturbación en el crecimiento fetal	17	65%

Debido a el conjunto de factores externos a los que se encuentran expuestos los fetos de la CREHER, hace que, con mayor frecuencia en algún momento del embarazo, los fetos presenten alteraciones/perturbaciones en el crecimiento, observado en el 65 % de los pacientes.

Tabla 2: Promedio de resultados

	Semanas de realización del Perfil Cardiovascular	Semanas de resolución del embarazo	Semanas diagnóstico de percentil de peso <10	Total, de días con peso < percentil 10	Semanas diagnóstico de percentil de peso <1	Total, de días con peso < percentil 1
Promedios	16	35	33	14	31	17

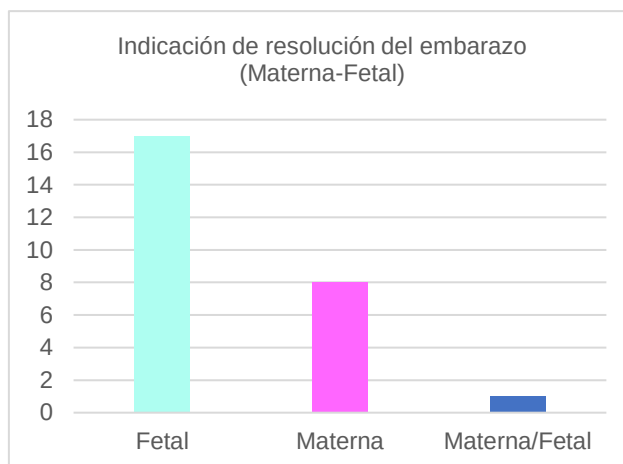
Como podemos observar el promedio de edad gestacional cuando se decide la interrupción del embarazo, de los fetos de la CREHER, se encuentra en una etapa pretérmino-tardía (35 semanas de gestación), y en caso de una perturbación del crecimiento se observó que:

- El promedio de edad gestacional donde se identificó un PEF dentro del percentil de peso < 10 para edad gestacional fue a las 33 semanas de gestación, con un promedio de prolongación del embarazo de 14 días y un intervalo máximo de 45 días
- El promedio de edad gestacional donde se identificó un PEF dentro del percentil de peso < 1 para edad gestacional fue a las 31 semanas de gestación con un promedio de prolongación del embarazo de 17 días y un intervalo máximo de 56 días

Tabla 3: Indicaciones de resolución del embarazo (Materna-Fetal)

Indicación de resolución del embarazo Materna-Fetal	Total	Porcentaje (%)
Fetal	17	65
Materna	8	31
Materna/Fetal	1	4

Gráfica 1: Indicación de resolución del embarazo (Materna-Fetal)



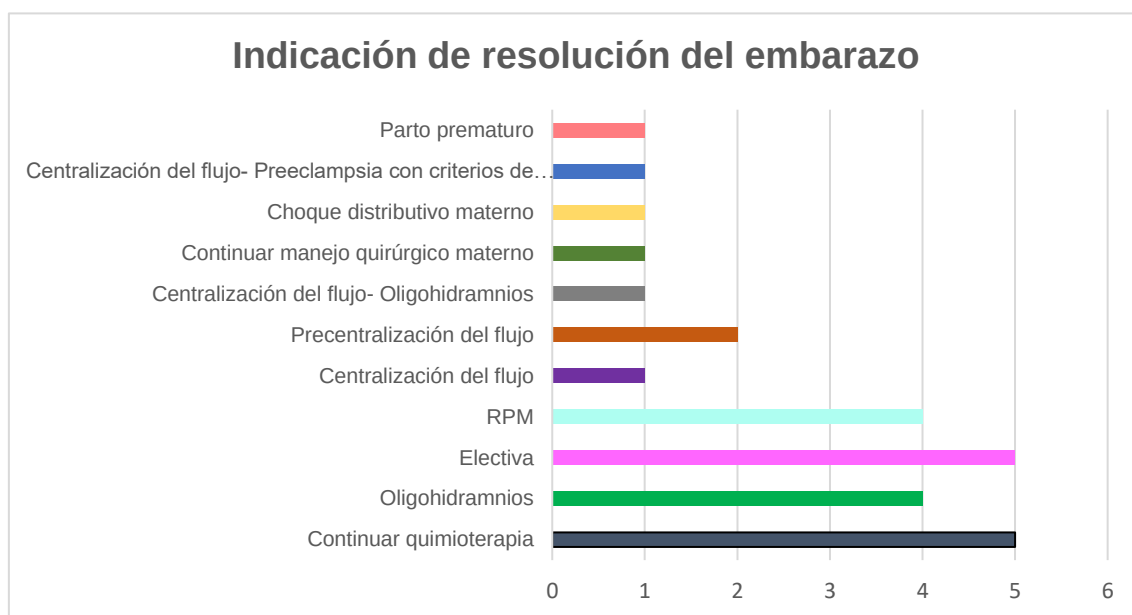
Las principales indicaciones de interrupción del embarazo de las pacientes de la CREHER son indicaciones fetales en un 65% de los casos, siendo las indicaciones maternas el motivo de interrupción del embarazo en el 31%, con un único caso donde la indicación fue tanto materna como fetal secundario a una centralización del flujo cerebral fetal, así como preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia materna.

Tabla 4: Indicaciones de resolución del embarazo

Indicación de resolución del embarazo		Total	Porcentaje (%)
Continuar quimioterapia	Materna	5	19
Oligohidramnios	Fetal	4	15
Electiva	Fetal	5	19
RPM	Fetal	4	15
Centralización del flujo	Fetal	1	4
Precentralización del flujo	Fetal	2	8
Centralización del flujo-Oligohidramnios	Fetal	1	4
Continuar manejo quirúrgico materno	Materna	1	4
Choque distributivo materno	Materna	1	4
Centralización del flujo-Preeclampsia con criterios de severidad-Eclampsia	Materna/Fetal	1	4

Parto prematuro	Fetal	1	4
------------------------	-------	---	---

Gráfica 2: Indicaciones de resolución del embarazo



Dentro de las causas maternas

El continuar con el manejo oncológico como es la ministración de los medicamentos antineoplásicos es la principal indicación materna de interrupción del embarazo debido a los riesgos que generan los efectos secundarios a corto o mediano plazo del uso de estos medicamentos, como son: decremento en la cuenta plaquetaria, leucocitaria, así como la hemoglobina y/o prolongación de los tiempos de coagulación, lo que incrementa el riesgo de complicaciones obstétricas durante la atención del parto.

Seguida de causas que condicionan o ponen en riesgo la vida materna como son los estados hipertensivos del embarazo y complicaciones infecciosas secundario al estado de inmunocompromiso debido al tratamiento de base de las pacientes (choque distributivo).

Dentro de las causas fetales:

De las causas fetales la interrupción electiva del embarazo es la indicación más común de interrupción seguida de causas obstétricas no relacionadas con alteraciones en la flujometría Doppler como es RPM y parto prematuro.

Como se discutirá más adelante el 42% de los fetos presentaron una flujometría alterada, de los cuales el 27 % presentaron estadios tempranos de precentralización del flujo cerebral, sin embargo, del total solo en el 8%, la precentralización del flujo cerebral fetal fue la indicación de la interrupción del embarazo.

Del total de las pacientes el 65% presentaron alguna complicación durante el embarazo, en la siguiente tabla se muestran algunas de las mismas (tabla 5):

Tabla 5. Complicaciones durante el embarazo

Complicaciones durante el embarazo:	
• Bacteriemia por Staphylococcus Aureus • Monoartritis séptica por Cándida Tropicalis • Infección asociada a catéter por Acinetobacter Haemolyticus y Empedobacter Brevis • Choque séptico con foco pulmonar • Neumonía por SARS Cov-2 • Neumonía de origen fúngico • Hipertiroidismo • Edema agudo pulmonar no cardiogénico • Neumonía intrahospitalaria • Bacteriemia por Klebsiella Pneumonia • Candidemia por Cándida Glabrata • Infección de vías urinarias por Pseudomonas Aeruginosa • Neuro infección asociada al sistema de derivación ventrículo peritoneal • Mucositis • Infección por Clostridium Difficile • Bacteriemia por Stenotrophomonas Maltophilia • Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario hidrotórax derecho secundario a neumonía adquirida en la comunidad • Fascitis necrotizante de tercio proximal de miembro pélvico izquierdo • Bacteriemia por E. Colli • Choque séptico de origen urinario • Lesión renal aguda • Gastroenteritis secundaria a Clostridium Diificile • Hepatitis toxica en tratamiento • Choque hipovolémico clase III + hemorragia vítrea	

A pesar de que el 34 % de las pacientes presentaron algún grado o tipo de choque durante la gestación, solo una amerito la interrupción del embarazo por compromiso materno, secundario a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a hidrotórax derecho secundario a neumonía adquirida en la comunidad.

Tabla 6: Medicamentos antineoplásicos utilizados

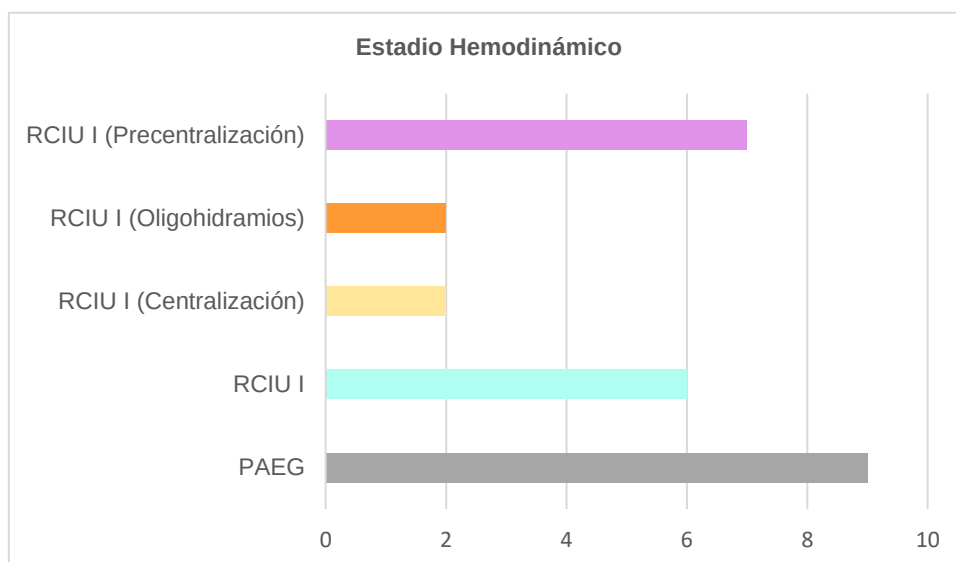
Medicamentos antineoplásicos utilizados	
• Ciclofosfamida • L-asparginasa • Mesna • Purinethol • Doxorubicina	• Etoposido • Purinethol • Rituximab • Nilotinib • Interferón

• Vincristina • Capecitabina • Midostaurina • Citarabina • Radioterapia • Cisplatino • Apatinib	• Mercaptopurina • Intefrerón alfa • Venetoclax • Azacitidin • Capecitabina • Trastuzumab • Pertuzuma
---	---

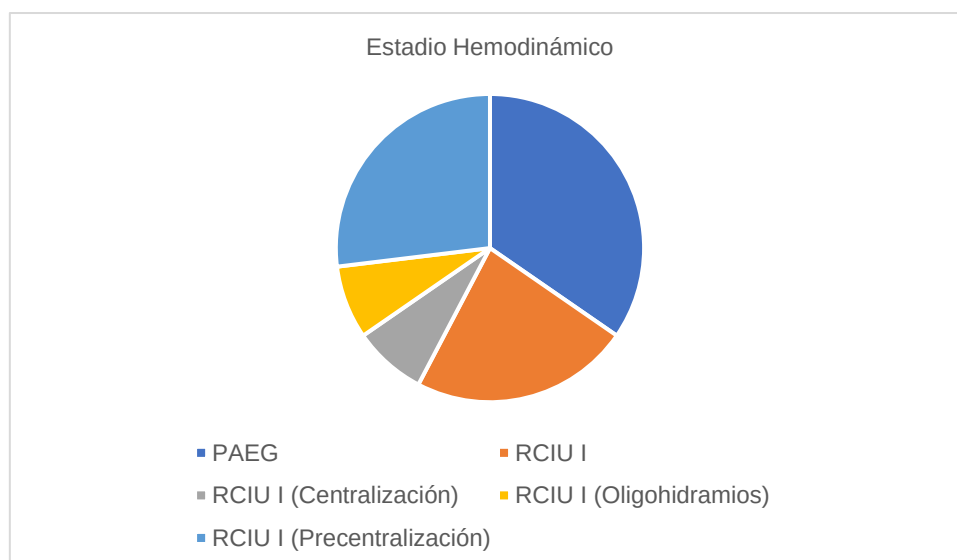
Tabla 6: Estadios hemodinámicos fetales

Estadio Hemodinámico	Total	Porcentaje (%)
PAEG	9	35
RCIU I	6	23
RCIU I (Centralización)	2	8
RCIU I (Oligohidramios)	2	8
RCIU I (Precentralización)	7	27
Flujometría alterada	11	42
Perturbación en el crecimiento	17	65

Gráfica 3: Estadios hemodinámicos fetales



Gráfica 4: Estadios hemodinámicos fetales (porcentajes)



El 42% de los fetos presentaron alguna alteración en la flujometría Doppler, siendo la detección de estadios tempranos como la precentralización del flujo cerebral, el estadio más predominante de los mismo en un 27%, donde solo el 8% continuó a un estadio más avanzado como es la centralización del flujo, debido a un mal seguimiento o apego por parte de las pacientes, con abandono del control prenatal, así como que, en ninguno de los casos se pudo identificar hallazgos de descentralización del flujo cerebral ni de falla cardíaca, por flujometría Doppler o en los perfiles cardiovasculares.

Tabla 6: Perfiles cardiovasculares fetales

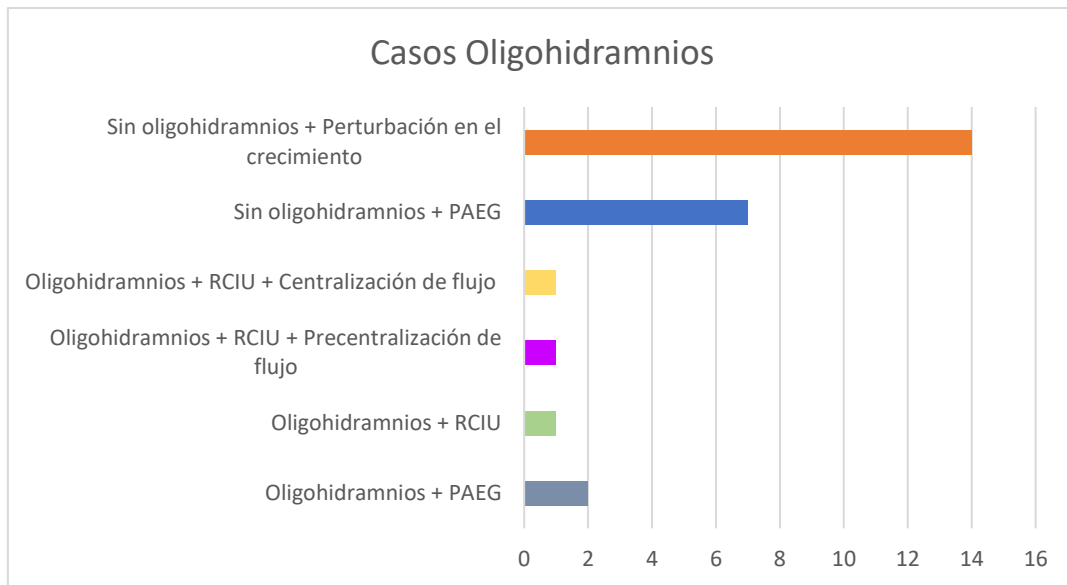
	Total	Puntuación promedio
Perfil cardiovascular fetal	16	10/10

A pesar de que la semana de gestación promedio de ministración de los medicamentos antineoplásicos fue en el segundo trimestre (25 semanas de gestación), no se encontraron alteraciones en la función cardíaca fetal en los perfiles cardiovasculares.

Tabla 7. Casos de Oligohidramnios

	Total	Porcentajes
Oligohidramnios + PAEG	2	8
Oligohidramnios + RCIU	1	4
Oligohidramnios + RCIU + Precentralización de flujo	1	4
Oligohidramnios + RCIU + Centralización de flujo	1	4
Sin oligohidramnios + PAEG	7	27
Sin oligohidramnios + Perturbación en el crecimiento	14	54

Gráfico 5: Casos de Oligohidramnios

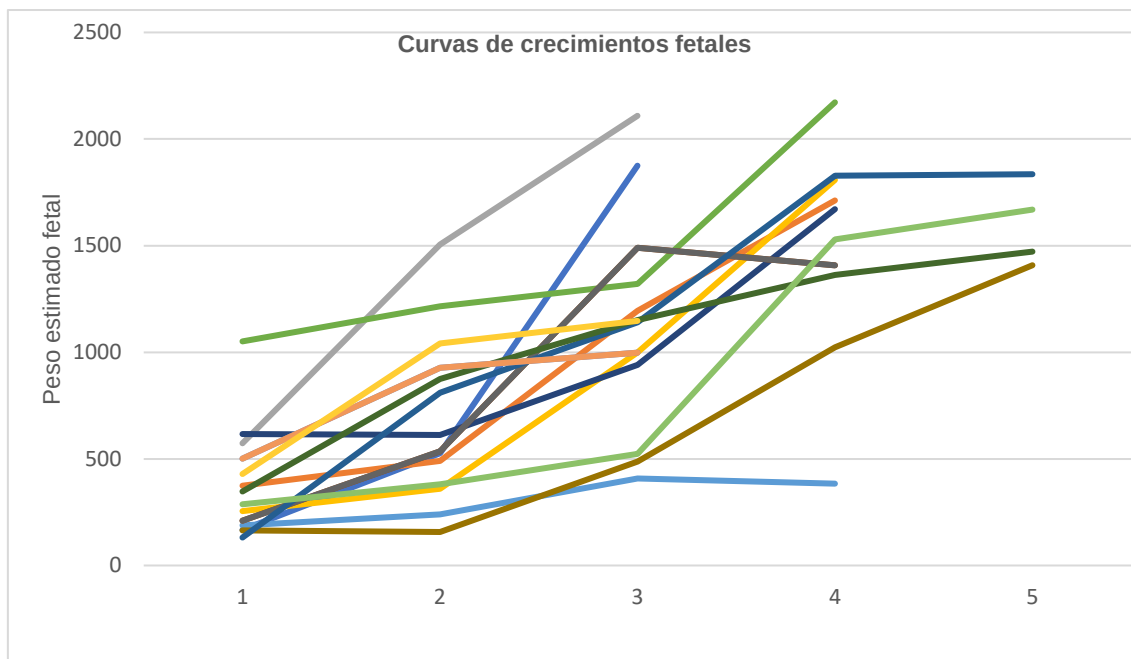


El 8% de los fetos presentaron oligohidramnios no asociado a ruptura de membranas, sin perturbación en el crecimiento, lo que sugiere datos de insuficiencia placentaria tardía, lo que se correlaciona con un adecuado peso estimado para edad gestacional y ausencia de alteraciones en la curva de crecimiento fetal.

Como se mencionó previamente el 65% de los fetos presentaron perturbación en el crecimiento de ahí:

- el 54% no presentaron oligohidramnios
- el 19 % presentaron oligohidramnios no asociado a RPM; de los 3 casos, uno de ellos presentó un percentil por debajo del percentil 3 sin alteraciones en la flujometría, y dos de ellos sí presentaron alteraciones en la flujometría Doppler: una precentralización de flujo y otro con centralización de flujo cerebral, ambos casos cumpliendo criterios de restricción de crecimiento tardía.

Gráfica 6: Curva de crecimiento fetal



De manera descriptiva se puede observar el peso estimado fetal de cada uno de los casos desde el primer momento de valoración en la CREHER, así como sus mediciones sucesivas hasta el término de la resolución del embarazo, como podemos observar la mayoría de ellos tienen una curva de crecimiento lento ascendente con una meseta o pérdida de peso en las últimas estimaciones de pesos fetales, con pesos estimados menores a 2500 gramos.

Tabla 9: RCIU temprana y tardía

	RCIU tardía	RCIU Temprana
Total	6	11
Máximo días P <10	13	56
Promedio días P <10	4,5	23,5
Mínimo días P <10	0	0
Máximo días P <3	8	45
Promedio días P <3	4,5	17,8
Mínimo días P <3	1	2

En caso de perturbaciones en el crecimiento existe una mayor incidencia fetos que cumplen criterios para RCIU temprana que tardía, así como un intervalo de tiempo de prolongación de la gestación mayor en caso de RCIU temprana que tardía.

XIV. Conclusiones

Debido a el conjunto de factores externos a los que se encuentran expuestos los fetos de la CREHER, hace que, con mayor frecuencia en algún momento del embarazo presenten alguna perturbación en el crecimiento, siendo la interrupción electiva de un embarazo pretérmino tardío el contexto clínico más común.

Uno pudiera creer que la flujometría Doppler feto placentaria alterada es la causa de interrupción del embarazo la mayoría de las veces en este tipo de fetos, sin embargo, como se observó en el estudio, las primeras fases de redistribución circulatoria fetal (pre-centralización/centralización) pueden variar y encontrarse englobadas en un estadio RCIU temprano (estadio I), y no necesariamente tratarse un estado de descompensación fetal lo que se puede observar en fetos con ILA dentro de normalidad y que persisten con poca ganancia de peso al continuar con la gestación.

Así como en el contexto de fetos con pesos estimados dentro de percentil adecuado para edad gestacional donde se identificó oligohidramnios con estadios tempranos de las fases de redistribución circulatoria fetal como es la pre-centralización de flujo, lo cual nos habla de una falla en la adaptación de un feto y que es indicación de la interrupción del embarazo.

Enfatizando que por sí solo, las alteraciones en la flujometría Doppler no debe ser el único motivo por el cual se decide la interrupción del embarazo, ya que el momento donde se presentan las alteraciones hemodinámicas, permite que a los fetos adaptarse, como lo observado en fetos con pre-centralización del flujo cerebral y aun así se opta en continuar con la gestación, similar a los casos donde las complicaciones maternas ameritaron ingreso a UCIA secundario a estados de choque y no se evidenciaron datos de descompensación hemodinámica fetal.

Sin embargo, la flujometría Doppler y el perfil cardiovascular siguen siendo el principal indicador de compensación y descompensación que podemos utilizar para la monitorización hemodinámica fetal, evaluando un contexto clínico completo.

Al mismo tiempo que se mantiene en vigilancia las condiciones fetales, la mayoría de las veces se opta por interrumpir el embarazo en el momento en el que se tengan las mejores condiciones maternas debido a los riesgos que generan los efectos secundarios a corto o mediano plazo del uso de estos medicamentos antineoplásicos.

La comprensión de las fases de redistribución circulatoria fetal aplicadas y completadas en los estadios de RCIU, comprendiendo los mecanismos de adaptación y diferenciación entre RCIU temprana y tardía nos permite prolongar la gestación y tomar la decisión del mejor momento de interrupción del embarazo buscando una ganancia de madurez fetal y no necesariamente observado en ganancia de peso.

Siempre buscando el momento ideal para la resolución del embarazo para mejorar el pronóstico del binomio materno-fetal.

XV. Bibliografía

1. Disponible en: <https://www.hraei.gob.mx/creher.html> [citado el 19 de septiembre de 2024]
2. Wolters, V., Heimovaara, J., Maggen, C., Cardonick, E., Boere, I., Lenaerts, L., & Amant, F. (2021). Management of pregnancy in women with cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 31(3), 314–322. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/ijgc-2020-001776>
3. Disponible en: <https://www.yalemedicine.org/clinical-keywords/cancer-during-pregnancy#:~:text=Cancer%20during%20pregnancy%20is%20a%20conditi,on%20in,may%20vary%20depending%20on%20the%20specific%20case.>
4. Walters, B., Midwinter, I., Chew-Graham, C. A., Jordan, K. P., Sharma, G., Chappell, L. C., Crosbie, E. J., Parwani, P., Mamas, M. A., & Wu, P. (2024). Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 8(2), 188–199. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.mayocpiqo.2024.02.002>
5. Storgaard, L., Greiber, I. K., Pedersen, B. W., Nielsen, B. B., & Karlsen, M. A. (2024). Cancer in pregnancy - The obstetrical management. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 103(4), 630–635. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/aogs.14653>
6. McCormick, A., & Peterson, E. (2018). Cancer in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 45(2), 187–200. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ogc.2018.01.009>
7. Garreffa, E., & Arora D. (2024). Breast cancer in the elderly, in men and during pregnancy. *Surgery (Oxford)*. Articles in press. Available online 18 October 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2024.09.004>
8. Javitt, M.C. Cancer in pregnancy: overview and epidemiology. *Abdom Radiol* 48, 1559–1563 (2023). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00261-022-03633-y>
9. Barrois, M., Anselem, O., Pierga, J. Y., Goldwasser, F., Bouscary, D., Alessandrini, V., Goffinet, F., & Tsatsaris, V. (2021). Cancer during pregnancy: Factors associated with termination of pregnancy and perinatal outcomes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 261, 110–115. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ejogrb.2021.04.020>
10. Fu, S., Ke, H., Yuan, H., Xu, H., Chen, W., & Zhao, L. (2024). Dual role of pregnancy in breast cancer risk. *General and comparative endocrinology*, 352, 114501. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ygcen.2024.114501>
11. Garreffa, E., & Arora D. (2024). Breast cancer in the elderly, in men and during pregnancy. *Surgery (Oxford)*. Articles in press. Available online 18 October 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2024.09.004>
12. Walters, B., Midwinter, I., Chew-Graham, C. A., Jordan, K. P., Sharma, G., Chappell, L. C., Crosbie, E. J., Parwani, P., Mamas, M. A., & Wu, P. (2024). Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 8(2), 188–199. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.mayocpiqo.2024.02.002>

13. Prousaloglou, E. M., Blanco, L. Z., Jr, & Siziopikou, K. P. (2023). Updates in the pathology of Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC). *Pathology, research and practice*, 244, 154413. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.prp.2023.154413>
14. Boere, I., Lok, C., Poortmans, P., Koppert, L., Painter, R., Vd Heuvel-Eibrink, M. M., & Amant, F. (2022). Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 82, 46–59. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001>
15. Paris, I., Di Giorgio, D., Carbognin, L., Corrado, G., Garganese, G., Franceschini, G., Sanchez, A. M., De Vincenzo, R. P., Accetta, C., Terribile, D. A., Magno, S., Di Leone, A., Bove, S., Masetti, R., & Scambia, G. (2021). Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Clinical breast cancer*, 21(1), e120–e127. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.clbc.2020.07.007>
16. Gkekos, L., Lundberg, F. E., Humphreys, K., Fredriksson, I., & Johansson, A. L. V. (2024). Worse histopathology and prognosis in women with breast cancer diagnosed during the second trimester of pregnancy. *ESMO open*, 9(4), 102972. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.esmoop.2024.102972>
17. Suelmann, B. B. M., Bakhuis, C. F. J., van Dooijeweert, C., Verloop, J., Zweemer, R., Linn, S., van der Wall, E., & van Diest, P. J. (2022). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: inferior outcome in patients diagnosed during second and third gestational trimesters and lactation. *Breast cancer research and treatment*, 192(1), 175–189. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10549-021-06471-6>
18. Choi, M., Han, J., Yang, B. R., Jang, M. J., Kim, M., Kim, T. Y., Im, S. A., Lee, H. B., Moon, H. G., Han, W., Noh, D. Y., & Lee, K. H. (2019). Prognostic Impact of Pregnancy in Korean Patients with Breast Cancer. *The oncologist*, 24(12), e1268–e1276. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1634/theoncologist.2019-0167>
19. Bounous, V. E., Minella, C., Fuso, L., Actis, S., Petroni, G., Sgrò, L. G., Borghese, M., Tomasi Cont, N., Ponzzone, R., & Ferrero, A. (2024). Impact of Pregnancy on Breast Cancer Features and Prognosis. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 31(4), 2305–2315. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/curroncol31040171>
20. Anderson, R. A., Lambertini, M., Hall, P. S., Wallace, W. H., Morrison, D. S., & Kelsey, T. W. (2022). Survival after breast cancer in women with a subsequent live birth: Influence of age at diagnosis and interval to subsequent pregnancy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 173, 113–122. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ejca.2022.06.048>
21. Shao, C., Yu, Z., Xiao, J., Liu, L., Hong, F., Zhang, Y., & Jia, H. (2020). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*, 20(1), 746. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s12885-020-07248-8>
22. Cintra, G. F., Derchain, S. F. M., Bicalho, D. S., Filho, A. L. D. S., & Primo, W. Q. S. P. (2023). Cervical cancer in pregnancy. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 45(5), 293–296. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1055/s-0043-1770142>

23. Vasques, R. B., Carramenha, L. L., Basílio, I., Leão, M. E. B., Carvalho, G. P. S. L., Amaral, R. M. C., Rezende-Filho, J., Guerra Neto, N. G. M., & Furtado, Y. L. (2020). Evaluation of uterine cervical cancer in pregnancy: A cross-sectional study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 246, 35–39. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ejogrb.2019.12.030>
24. Zagouri, F., Korakiti, A. M., Zakopoulou, R., Kyriazoglou, A., Zografos, E., Haidopoulos, D., Apostolidou, K., Papatheodoridi, M. A., & Dimopoulos, M. A. (2019). Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis. *Cancer treatment reviews*, 79, 101885. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ctrv.2019.08.001>
25. Cibula, D., Raspollini, M. R., Planchamp, F., Centeno, C., Chargari, C., Felix, A., Fischerová, D., Jahnn-Kuch, D., Joly, F., Kohler, C., Lax, S., Lorusso, D., Mahantshetty, U., Mathevet, P., Naik, R., Nout, R. A., Oaknin, A., Peccatori, F., Persson, J., Querleu, D., ... Lindegaard, J. (2023). ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 33(5), 649–666. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/ijgc-2023-004429>
26. Perrone, A. M., Bovicelli, A., D'Andrilli, G., Borghese, G., Giordano, A., & De Iaco, P. (2019). Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *Journal of cellular physiology*, 234(9), 14975–14990. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/jcp.28340>
27. Beharee, N., Shi, Z., Wu, D., & Wang, J. (2019). Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer medicine*, 8(12), 5425–5430. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/cam4.2435>
28. Ruan X. (2023). Chinese Expert Consensus on ovarian function and fertility preservation of cervical cancer in pregnancy (2023). *Frontiers in endocrinology*, 14, 1280631. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fendo.2023.1280631>
29. Mahmoud, H. K., Samra, M. A., & Fathy, G. M. (2016). Hematologic malignancies during pregnancy: A review. *Journal of advanced research*, 7(4), 589–596. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jare.2016.02.001>
30. Pinson, P., Boussaid, I., Decroocq, J., Chouchana, L., Birsén, G., Barrois, M., Tsatsaris, V., Godeberge, C., Zerbit, J., Burróni, B., Pene, F., Huynh, L., Charlier, C., Tamburini, J., Beeker, N., Collier, M., Bouscary, D., Treluyer, J. M., & Birsén, R. (2024). Maternal and obstetric outcomes in women with pregnancy-associated haematological malignancies: an observational nationwide cohort study. *The Lancet. Haematology*, S2352-3026(24)00288-6. Advance online publication. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2352-3026\(24\)00288-6](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2352-3026(24)00288-6)
31. Mills, G. S., Chadwick, V., Tang, C., Perram, J., Anderson, M. A., Anazodo, A., Kidson-Gerber, G., Shand, A., Lavee, O., Withers, B., Milliken, S., Di Ciaccio, P. R., & Hamad, N. (2023). Immunochemotherapy for life-threatening haematological malignancies in pregnancy: a systematic review of the literature and cross-sectional analysis of clinical trial eligibility. *The Lancet. Haematology*, 10(6), e458–e467. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2352-3026\(23\)00059-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2352-3026(23)00059-5)

32. Albright, C. M., & Wenstrom, K. D. (2016). Malignancies in pregnancy. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology, 33, 2–18. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004>
33. Glanc P. (2023). Fetal and placental metastases associated with maternal cancers. Abdominal radiology (New York), 48(5), 1784–1792. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00261-023-03852-x>
34. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. (2021). Obstetrics and gynecology, 137(2), e16–e28. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/AOG.0000000000004251>
35. Chew, L. C., Osuchukwu, O. O., Reed, D. J., & Verma, R. P. (2024). Fetal Growth Restriction. In StatPearls. StatPearls Publishing.
36. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E., Kapur, A., Divakar, H., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 152 Suppl 1(Suppl 1), 3–57. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ijgo.13522>
37. Giouleka, S., Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Kalogiannidis, I., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2023). Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Review of Major Guidelines. Obstetrical & gynecological survey, 78(11), 690–708. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/OGX.0000000000001203>
38. Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 56(2), 298–312. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/uog.22134>
39. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Martins, J. G., Biggio, J. R., & Abuhamad, A. (2020). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). American journal of obstetrics and gynecology, 223(4), B2–B17. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
40. Resnik, R. (2020). Restricción del crecimiento intrauterino en [Creasy & Resnik. Medicina materno-fetal](#), 47, 798-809. Elsevier España
41. Deruelle P, Storme L. Hemodinámica fetal. EMC - Ginecol-Obstet [Internet]. 2006;42(3):1–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1283-081x\(06\)47737-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1283-081x(06)47737-7)
42. De, G., & Práctica, A. (2020). Guía de la exploración ecográfica del corazón fetal Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Prog Obstet Ginecol 2020;63:365-402. Obstet Ginecol, 63, 365–402
43. Thakur, V., Fouron, J.-C., Mertens, L., & Jaeggi, E. T. (2013). Diagnosis and management of fetal heart failure. *The Canadian Journal of Cardiology*, 29(7), 759–767. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.02.001>

44. Carrera, J. M., Figueras F., Antolín, E. (2003). Hemodinamia fetal: estudio mediante Doppler. *Clin Invest Gin Obst.* 30(8):242-69
45. Sandoval, I., Véliz, R., Sepúlveda, Á., Candia, A. A., & Herrera, E. A. (2022). Utilidad de la ecografía Doppler en el diagnóstico, el pronóstico y el manejo de la restricción del crecimiento fetal: situación en Chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecologia*, 87(3). <https://doi.org/10.24875/rechog.21000011>
46. Expert Panel on Women's Imaging; Shipp, T. D., Zelop, C. M., Maturen, K. E., Deshmukh, S. P., Dudiak, K. M., Henrichsen, T. L., Oliver, E. R., Poder, L., Sadowski, E. A., Simpson, L., Weber, T. M., Winter, T., & Glanc, P. (2019). ACR appropriateness criteria® growth disturbances-risk of fetal growth restriction. *Journal of the American College of Radiology: JACR*, 16(5S), S116–S125. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.009>
47. Devaskar, S. U., & Chu, A. (2016). Intrauterine growth restriction: Hungry for an answer. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(2), 131–146. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>
48. Patel, N., Narasimhan, E., & Kennedy, A. (2017). Fetal cardiac US: Techniques and normal anatomy correlated with adult CT and MR imaging. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 37(4), 1290–1303. <https://doi.org/10.1148/rq.2017160126>
49. García Guevara C, Pérez Pedregosa J, Cazzaniga M. El diagnóstico en el feto cardíopata. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2012;10(6):324–33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1696-2818\(12\)70106-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1696-2818(12)70106-3)
50. Fetalmedicinebarcelona.org. [citado el 19 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/cir-peg.pdf>
51. Donofrio, M. T., Moon-Grady, A. J., Hornberger, L. K., Copel, J. A., Sklansky, M. S., Abuhamad, A., Cuneo, B. F., Huhta, J. C., Jonas, R. A., Krishnan, A., Lacey, S., Lee, W., Michelfelder, E. C., Sr, Rempel, G. R., Silverman, N. H., Spray, T. L., Strasburger, J. F., Tworetzky, W., & Rychik, J. (2014). Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(21), 2183–2242. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d>
52. Disponible en: <https://www.hraei.gob.mx/creher.html> [citado el 19 de septiembre de 2024]
53. EdCaN module: Fundamentals of antineoplastic agent therapy for cancer. version 2.4. Cancer Australia. 2018