

do dependiendo de la localización de las lesiones, la actividad inflamatoria y del patrón clínico evolutivo.

El mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos biotecnológicos, como las moléculas anti-TNF³.

El certolizumab pegol (CDP870)⁴ es un anticuerpo monoclonal pegilado que bloquea el TNF α . Ensayos clínicos en fase II⁵ sugieren dosis de 400 mg de certolizumab para inducir respuesta terapéutica y remisión clínica, especialmente en pacientes con niveles elevados de proteína C.

Los datos más recientemente publicados son los estudios en tercera fase de investigación clínica PRECISE 1 y 2. PRECISE 1⁶ concluye que la terapia con certolizumab en pacientes con EC moderada-severa obtiene mejores tasas de respuesta en comparación con placebo, aunque no se observan diferencias significativas en las tasas de remisión.

En PRECISE 2⁷ un 47,9% de los pacientes con certolizumab tuvieron remisión clínica a la semana 26 vs el 28,6% con placebo ($p < 0,001$).

La evolución del tratamiento en nuestra paciente sugiere una pérdida de respuesta tras mejoría inicial que coincide con los resultados obtenidos por Schreiber et al⁵ en su ensayo clínico aleatorizado y comparado con placebo.

Hasta la fecha sólo se ha publicado un caso clínico de EC fistulizante tratada con certolizumab⁸, obteniendo respuesta terapéutica a los seis meses de tratamiento. En nuestro caso los resultados no fueron tan satisfactorios.

A. Planas-Giner^a, C. Salort-Llorca^a, R. Garriga-Biosca^a
y M. Esteve-Comas^b

^aServicio de Farmacia. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España. ^bServicio de Digestivo. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Bibliografía

- Kornbluth A, Salomón P, Sachar D. Enfermedad de Crohn. En: Sleisenger M, editor. Enfermedades gastrointestinales: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Panamericana; 1995. p. 1302-38.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology. 1976;70:439-44.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2004;126:1593-610.
- Sisson G, Harris A. Certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006;130:285-6.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005;129:807-18.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357:228-38.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357:239-50.

- Danese S, Stefanelli T, Omodei P, Zatelli S, Bonifacio C, Balzarini L, et al. Successful treatment of fistulizing Crohn's disease with certolizumab pegol. Inflamm Bowel Dis. 2007. DOI 10.1002/ibd.20284.

Tratamiento de linfoma difuso de células B mediastínico durante el embarazo

Este trabajo fue presentado parcialmente en formato póster en el 52 Congreso de la SEFH.

Sr. Director:

El linfoma difuso de células B (LDCB) representa el 30-40% de los LNH de adultos. Dentro de esta categoría existen distintos subtipos, siendo uno de ellos el linfoma de células B mediastínico, originalmente descrito alrededor de 1980 y recientemente introducido como una entidad aparte en la clasificación de la OMS. Representa el 5-10% de los linfomas difusos de células B. Se presenta principalmente en adultos jóvenes (alrededor de los 35 años), predominantemente en las mujeres, como es el caso posteriormente descrito. Estos pacientes presentan una enfermedad localizada en mediastino de rápido crecimiento, que puede traer como consecuencia un síndrome de vena cava superior o la invasión de estructuras adyacentes, como pulmones, pleura y pericardio. En cambio, la diseminación a distancia es rara al diagnóstico. Se diferencia del resto de los LDCB por sus rasgos fenotípicos y porque, hasta el momento, no se ha asociado con ningún tipo de virus, incluido el virus de Epstein-Barr. Como los clásicos LDCB, el linfoma mediastínico es un tumor agresivo potencialmente curable con regímenes de poliquimioterapia que contengan antraciclinas. La tarea más difícil en la actualidad es asegurar una respuesta completa cuando se detecta una masa residual después de completar la quimioterapia¹.

Se presenta un caso clínico de una mujer joven afecta de esta enfermedad en la semana 16 de gestación. Se planteó el problema de la idoneidad del tratamiento, y la elección del mismo en función de los riesgos para el feto y la madre.

Descripción del caso

Mujer de 30 años, presenta desde febrero de 2006 dolor en hombro y región escapular izquierda. En noviembre de 2006 acude a Urgencias por aparición de bultoma torácico izquierdo doloroso, sin traumatismo previo. Tras realización de punción-aspiración y posterior biopsia de lesión, se confirma el diagnóstico de LNH mediastínico de células grandes B estadio II A e inmunofenotipo: CD20 (+), CD3, CD43, CD10 y CD5 (-).

El tratamiento estándar para esta patología es quimioterapia con rituximab, vincristina, adriamicina, ciclofosfamida y corticoides (R-CHOP) a intervalos de 21 días se muestra insuficiente siendo más efectivo el MegaCHOP² (incremento de dosis de estos fármacos) u otros considerados de segunda generación,

como MACOPB. Al diagnóstico la paciente se encuentra en la decimosexta semana de gestación. Por este motivo, desde el servicio de hematología se realiza una consulta a Farmacia acerca de la idoneidad de tratamiento con MegaCHOP. Una vez consultada la bibliografía al respecto, se decide comenzar el tratamiento con R-CHOP. Debido a que se encuentra en el segundo trimestre de embarazo y que éste no cambia el pronóstico de la enfermedad, un retraso en el inicio no estaría justificado^{2,3}.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales durante la gestación está descrito en la literatura sin complicaciones para el feto^{4,5}. Asimismo, se informa a la paciente de los posibles riesgos sobre el feto y ella misma derivados de la quimioterapia: retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia y prematuridad³; siendo la infección secundaria por neutropenia la complicación severa más probable. Desde farmacia se elaboró un listado con todos los posibles fármacos utilizados como terapia de soporte y su clasificación según la FDA en el embarazo. Los fármacos considerados de mayor riesgo son los antibióticos de amplio espectro y factores de crecimiento como Eritropoyetina y factores estimulantes de granulocitos.

De diciembre de 2006 a marzo de 2007 fueron administrados seis ciclos de quimioterapia. Con la primera dosis de rituximab fue necesaria una interrupción temporal por aparición de dificultad respiratoria que cedió con hidrocortisona. La paciente permaneció afebril, sin necesidad de terapia antibiótica durante los seis ciclos de tratamiento. Preciso eritropoyetina entre el cuarto y sexto ciclo así como pegfilgrastim en el sexto. En los dos últimos ciclos, se objetivó un crecimiento de la masa de la pared torácica los días previos a la administración de la quimioterapia. Por este motivo se llevó a cabo una tomografía axial computarizada (TAC) torácica, donde se encontró persistencia de la masa, aunque con ligera disminución de tamaño. Ante la sospecha de falta de eficacia del tratamiento y la imposibilidad de realizar una tomografía por emisión de positrones (PET) durante la gestación para verificarlo, se realizó la inducción del parto por Obstetricia transcurridos quince días del fin de tratamiento cuando contaba con 36 semanas de gestación. El estado del neonato fue bueno, sin malformaciones, pesó 2.170 g obteniendo puntuaciones en la escala APGAR de 9 al primer minuto y 10 a los cinco minutos. Se realizó una PET una semana después. En ésta, se detectó masa mediastínica hipercaptante con áreas heterogéneas. Por ello, se decidió interrumpir el tratamiento inicial y pasar a tratamiento de segunda línea.

La paciente refería ligero crecimiento de bultoma a nivel de la pared torácica, encontrándose por lo demás asintomática. Se inicia tratamiento de 2.ª línea con rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido (R-ICE), objetivándose remisión parcial tras el 2.º ciclo. Tras el 3.º ciclo de R-ICE se deriva para trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (TASPE) en junio de 2007. Tras este procedimiento, el linfoma se encontraba en remisión completa. Transcurridos 7 meses después del trasplante y 9 meses del nacimiento, tanto la madre como el lactante se encuentran en un aparentemente perfecto estado de salud.

Discusión

La coexistencia de embarazo y LNH no es frecuente⁶. El tratamiento óptimo para LNH durante el embarazo no está claramente definido debido a los potenciales efectos teratogénicos derivados de la quimioterapia convencional, sobre todo en el primer trimestre. En la bibliografía se describen tratamientos satisfactorios con R-CHOP después del primer trimestre de embarazo sin perjuicio en el desarrollo posterior del neonato^{2,7}. El tratamiento después del primer trimestre, cuando el desarrollo estructural es completo, es razonablemente más seguro y apropiado que posponer dicho tratamiento durante varias semanas o meses hasta el parto, al menos en los linfomas más agresivos. La quimioterapia después del primer trimestre se ha asociado con ligeros incrementos en la incidencia de parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal y, cuando se administra inmediatamente antes del parto, mielosupresión transitoria^{1,8}. Sin embargo, los resultados a largo plazo de los niños de mujeres que recibieron quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre fueron, generalmente, buenos, con funciones físicas y cognitivas normales en un rango de 3-29 años⁷. De todas formas, siguen siendo necesarios más estudios a largo plazo para comprobar la función gonadal y el riesgo de cáncer en estos niños.

**L. Arteche Eguizabal^a, J. M. Argüñano Pérez^b,
F. Becerril Moreno^c y J. González Arnáiz^d**

^aServicio de Farmacia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España. ^bServicio de Hematología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España. ^cServicio de Farmacia. Hospital Can Misses. Ibiza. Islas Baleares. España. ^dServicio de Farmacia. Hospital de Santa Marina. Bilbao. Vizcaya. España.

Bibliografía

1. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: an update. Hematology (EHA Educ Program). 2005;1:151-5.
2. Decker M, Rothermundt C, Hollander G, Tichelli A, Rochlitz C. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. Lancet Oncol. 2006;7:693-4.
3. Resnik R. Cancer during pregnancy. N Eng Jour Med. 1999;341:120-1.
4. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined Rituximab chemotherapy during pregnancy. J Clin Oncol. 2001;19:3439.
5. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger M K, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. Haematologica. 2006;91:1426-7.
6. Barnes MN, Barrett JC, Kimberlin DF, Kilgore LC. Burkitt Lymphoma in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 1998;92:675-6.
7. Avilés A, Neri N. Haematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma. 2001;2:173-7.
8. Guven S, Ozcebe OI, Tuncer ZS. Non-Hodgkin's Lymphoma complicating pregnancy: a case report. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26:457-8.