



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS

**“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE 0 A 18 AÑOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 2014 A
2019”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DR. EDUARDO ROBERTO CABALLERO LUGO

TUTOR DE TESIS

DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO



CIUDAD DE MEXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE 0 A 18 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 2014 A 2019”

**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO**

INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
III.	MARCO TEÓRICO.....	7
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	14
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
VI.	HIPÓTESIS.....	16
VII.	OBJETIVO GENERAL.....	17
VIII.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
IX.	MATERIALES, MÉTODOS Y DISEÑO.....	18
X.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	20
XI.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
XII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
XIII.	RESULTADOS.....	23
XIV.	DISCUSIÓN.....	29
XV.	CONCLUSIONES.....	31
XVI.	BIBLIOGRAFIA.....	32
XVII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
XVIII.	ANEXOS	37

I. RESUMEN

INTRODUCCION: El tromboembolismo es una complicación reconocida del cáncer en adultos desde hace varios años. Se ha reconocido que del 10 al 15% de los pacientes con patología oncológica, presentarán trombosis en algún momento de su tratamiento. Existen muchos factores asociados, como agentes quimioterápicos específicos, reposo en cama prolongado, infecciones, uso de catéteres venosos centrales, uso de factores de crecimiento, etc. La fisiopatología de la trombosis en el cáncer es compleja y conlleva la interacción de factores que conduce a la triada de Virchow, desencadenando en la activación de la coagulación patológicamente. En la leucemia aguda este estado es resultado de una generación incrementada de trombina, activación de la coagulación en asociación de la presencia de blastos circulantes; siendo estas células expresantes de factor tisular (FT) y liberan la proteína procoagulante relacionada al cáncer (CPP). En un estudio realizado en Copenhague, Dinamarca en que se incluyeron 1772 pacientes de entre 1 a 45 años, que recibieron tratamiento quimioterápico basado en esquema infantil, se encontró una incidencia de trombosis de 7.9%, se identificó que el riesgo más alto se relacionaba con la edad, siendo el grupo de 10 años o más el que contaba con un mayor riesgo relativo.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de trombosis venosa y arterial sintomática, en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante el período de Enero del 2014 a Julio del 2019. Describir las características de los pacientes que presentaron trombosis con diagnóstico de Leucemia Aguda. Conocer la fase de tratamiento en que se presentó más esta complicación. Describir el tratamiento recibido posterior a presentar trombosis.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, retrolectivo, comparativo, tipo de muestra heterodémica, con muestreo no probabilístico por conveniencia, histórico y abierto a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años,

con diagnóstico de trombosis y leucemia aguda del departamento de Hematología Pediátrica en el Instituto Nacional de pediatría de enero 2014 a julio 2019. El análisis estadístico se llevara a cabo usando el software electrónico SPSS versión 21, Para los datos demográficos de los pacientes se utilizará estadística descriptiva, utilizando medias y desviación estándar para las variables cuantitativas, y proporciones para las variables cualitativas.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 891 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, se eliminaron 31 expedientes cuyo diagnostico no correspondió al anterior mencionado. En el 1% (9) se corroboró la presencia de trombosis venosa o arterial sintomática. De estos el 77.7% fueron del genero masculino, y 22.3% femenino. Solo 2 pacientes (22.2%) presentaban elevación discreta del dimero D al diagnostico y 2 pacientes mas presentaban hipofibrinogenemia, ninguno tenia alteraciones de los tiempos de coagulación para la edad. El 55.5% de los pacientes correspondieron a Leucemia linfoblastica aguda de precursores B, , el 33.3% correspondió a precursores T y 11.11% leucemia aguda bifenotipica (1 paciente). No se encontró ningún paciente con estirpe mieloide. 77.7% de los pacientes presentaron la trombosis en fase de inducción a la remisión. Y la infección grave se documento en el 33.3% de los casos. La terapia se inicio predominantemente con Enoxaparina subcutánea y posteriormente se cambio acenocumarina, recibéndola por un promedio de 7.4 meses, pero con un intervalo de entre 1 a 24 meses. Se documento retrombosis en el 22.2% de los pacientes. Y 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas no atribuibles a la trombosis.

CONCLUSIÓN: La prevalencia de trombosis en pacientes con leucemia aguda menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría fue del 1%. No se encontró un factor de riesgo predominante en estos pacientes, sin embargo el 88% de los mismos fueron mayores de 8 años, ninguno menor a 3 años, en la mayoría de los mismos habían recibido al menos 3 dosis de L-asparaginasa, y aproximadamente la mitad de los mismos se les coloco catéter venoso central. El tratamiento fue exitoso con heparina convencional y/o enoxaparina y al menos recibieron 3 meses del mismo. No encontramos justificación para el uso de profilaxis antitrombotica en estos pacientes debido al riesgo de sangrado.

II. INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo es una complicación reconocida del cáncer en adultos desde hace varios años. Se ha reconocido que del 10 al 15% de los pacientes con patología oncológica, presentarán trombosis en algún momento de su tratamiento. Existen muchos factores asociados, como agentes quimioterápicos específicos, reposo en cama prolongado, infecciones, uso de catéteres venosos centrales, uso de factores de crecimiento, etc. La fisiopatología de la trombosis en el cáncer es compleja y conlleva la interacción de factores que conduce a la triada de Virchow, desencadenando en la activación de la coagulación patológicamente. En la leucemia aguda este estado es resultado de una generación incrementada de trombina, activación de la coagulación en asociación de la presencia de blastos circulantes; siendo estas células expresantes de factor tisular (FT) y liberan la proteína procoagulante relacionada al cáncer (CPP). En un estudio realizado en Copenhagen, Dinamarca en que se incluyeron 1772 pacientes de entre 1 a 45 años, que recibieron tratamiento quimioterápico basado en esquema infantil, se encontró una incidencia de trombosis de 7.9%, se identificó que el riesgo más alto se relacionaba con la edad, siendo el grupo de 10 años o más el que contaba con un mayor riesgo relativo.

III. MARCO TEORICO

El tromboembolismo es una complicación reconocida del cáncer en adultos desde hace varios años; siendo las manifestaciones clínicas tan variables, desde el paciente que cursa asintomático, pasando por trombosis venosa profunda localizada (TVP), hasta coagulación intravascular diseminada (CID) ^(1,2). Se ha reconocido que del 10 al 15% de los pacientes con patología oncológica, presentaran trombosis en algún momento de su tratamiento.

Existen muchos factores asociados, como agentes quimioterápicos específicos, reposo en cama prolongado, infecciones, uso de catéteres venosos centrales, uso de factores de crecimiento, etc. que pueden incrementar el riesgo de trombosis en pacientes con patología neoplásica.

Se ha demostrado en estudios con modelos animales, la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes; lo cual en estudios posteriores de inmunohistoquímica y microscopía electrónica demostraron la presencia de fibrina alrededor de tumores sólidos, así como la presencia de micro trombos de plaquetas.⁽³⁾

Así mismo, Timp y cols. en un estudio de 2013 en países bajos, acerca de la epidemiología de la trombosis en el cáncer refieren que el riesgo del paciente adulto con enfermedad maligna de desarrollar trombosis es 7 veces mayor al de la población en general, y siendo esta complicación la segunda causa de muerte dentro de la población estudiada.⁽⁴⁾

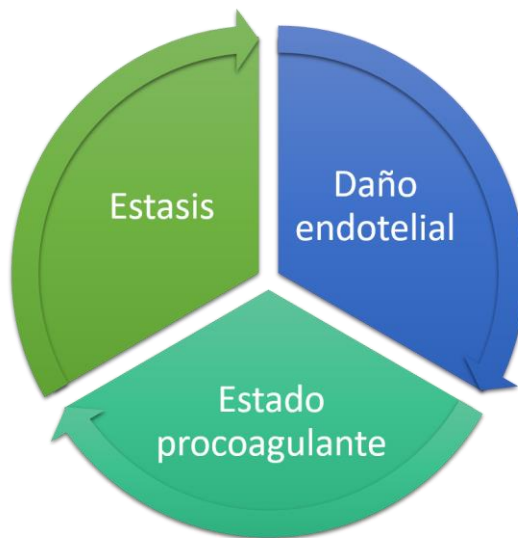
En un estudio de casos y controles se encontró que la prevalencia de trombosis es mayor en la leucemia promielocítica aguda (LPA), con una incidencia igual entre leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA). ⁽⁵⁾ Esto pudiese explicarse por la fisiopatología que se ha propuesto del desarrollo de trombosis en estos padecimientos hematológicos. En niños por una inmadurez relativa de los factores de coagulación y una al parecer mayor “tolerancia” al daño endotelial, el papel de la trombosis en el cáncer no esta bien definida y no se ha establecido un consenso en cuanto a que pacientes podrían beneficiarse de terapia trombotrófica.

Fisiopatología

La fisiopatología de la trombosis en el cáncer es compleja y conlleva la interacción de múltiples factores. Es bien reconocida la interacción de múltiples factores que conduce a la clásica triada de Virchow, que desencadena en la activación de la cascada de coagulación patológicamente, presentándose así la trombosis. ^(6,7)

En general, las células tumorales producen y liberan sustancias con actividad procoagulante y fibrinolítica, así como citocinas proinflamatorias. Además estas mismas células son capaces de adherirse a otras células sanguíneas, como monocitos y plaquetas, y así promover un estado procoagulante.

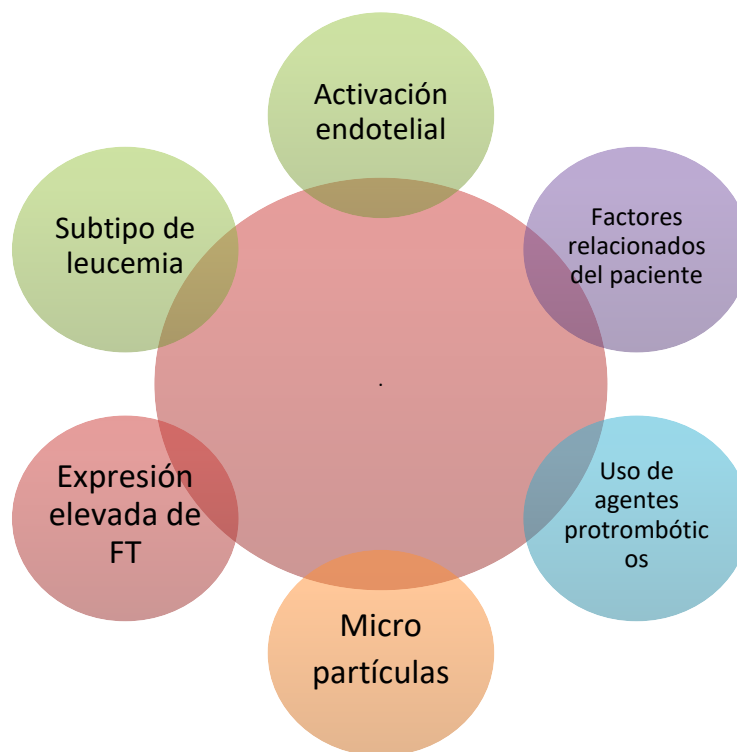
Figura 1. Triada de Virchow



En la leucemia aguda este estado es resultado de una generación incrementada de trombina, activación de la coagulación en asociación de la presencia de blastos circulantes; siendo estas células expresantes de factor tisular (FT) y liberan la proteína procoagulante relacionada al cáncer (CPP). Esta última al ser liberada tiene efecto de proteincinasa capaz de de activar el factor X de la coagulación independientemente de la presencia o no de factor VII.⁽⁷⁾

En la leucemia aguda linfoblástica el tratamiento con esteroides como parte del régimen de quimioterapia lleva a una disminución importante de la antitrombina y plasminógeno, con incremento simultáneo de los niveles de factor de von Willebrand.⁽⁸⁾ Las micro partículas se refiere a fragmentos membranales de células en la sangre periférica como resultado de la lisis de las células tumorales que favorecen la presencia de FT en la circulación con actividad procoagulante, como la fosfatidilserina.⁽⁹⁾ Siendo estas micro partículas descritas con mayor detalle en leucemias con componente monocítico y en la leucemia promielocítica aguda, sin embargo; la incidencia de estas es baja en pacientes pediátricos.⁽¹⁰⁾

Figura 2. Mecanismos relacionados con trombosis en Leucemia Aguda



Existen otros factores no relacionados con el paciente o su enfermedad de base, pero que por su tratamiento; en algunos son necesarios, como la presencia de catéteres venosos centrales, relacionados estos con trombosis, generalmente en el sitio del catéter y cursando normalmente como trombosis asintomática; describiéndose en algunas series trombosis sintomáticas en solo del 2 al 4% de los casos. ⁽¹¹⁾

En una cohorte realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubiran” se reporta en adultos una incidencia de eventos tromboticos asociados a catéter venoso central en pacientes con leucemia aguda del 4.4%.⁽¹²⁾

El uso de quimioterapia se ha relacionado con estados protromboticos, en lo particular el uso de L-asparaginasa, en leucemia aguda, con el efecto directo en el desarrollo de trombosis venosa arterial es bien reconocida. ^(13,14)

Tabla 1. Factores de la coagulación afectados por L-asparaginasa

Depletados	Incrementados
Factor XI, IX, VIII, VW, V, X, II, fibrinogeno, antitrombina, cofactor II de la heparina, proteina C, proteina S, plasminogeno, α 2-antitripsina.	Factor VII, activador tisular del plasminogeno, inhibidor 1 de la activación del plasminogeno.

Tomado de Guzman y cols ⁽¹⁵⁾

Este efecto secundario no deseado se da por un aumento importante de factores de la coagulación protrombóticos y una disminución de proteínas reconocidas como anticoagulantes naturales, creando un desbalance que lleva a un estado protrombóticos *per-se*. Esto se explica debido a una producción anómala de proteínas debido a la depleción de asparagina, con una disminución de la albúmina, insulina, componentes del complemento, y la mayoría de los factores involucrados en la coagulación y la fibrinólisis. (Tabla 1). Se ha demostrado además, *in vitro* un efecto directo de la asparaginasa como agonista en la activación plaquetaria. Siendo estos efectos transitorios y reversibles al cabo de 2 semanas posterior a su administración. ⁽¹⁶⁾

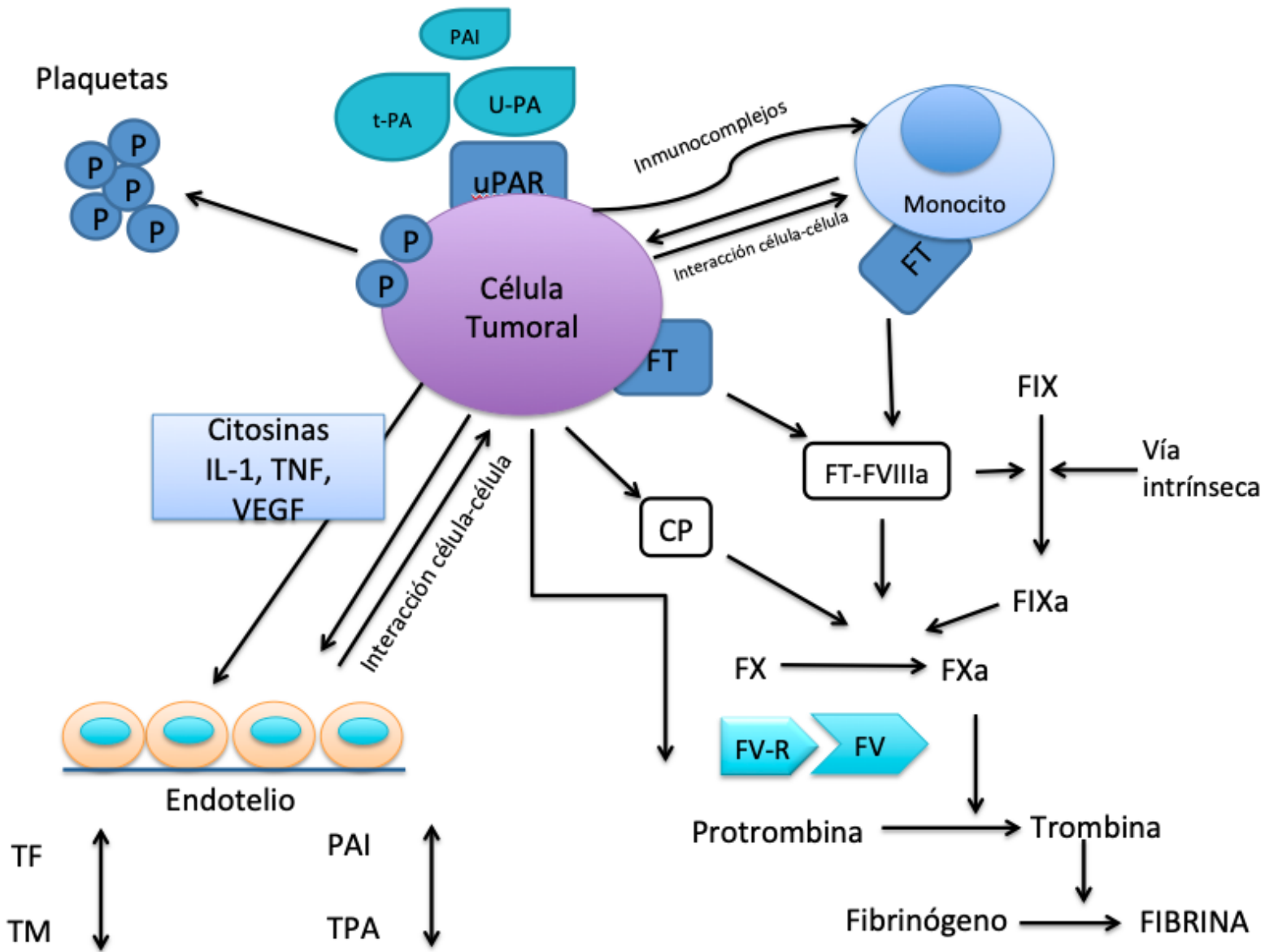
Rol de la célula tumoral

Existe extensa literatura que describe la actividad procoagulante de la célula tumoral, debido a la expresión de las moléculas, que con mayor frecuencia se asocian con trombosis son FT y CPP. El FT es una proteína de 47kDa, que se une a una glicoproteína transmembrana para formar un complejo con el factor VII, dicho complejo activa al factor IX y al factor X.

La CPP, es una proteína de 68 kDa con actividad cistein proteasa que activa directamente al factor X, sin requerir unirse a factor VII. Esta proteína se encuentra principalmente en tejido maligno y fetal humano. Se han descrito muchas otras proteínas procoagulantes propias del tejido canceroso, como el receptor de factor V asociado a gránulos de células plasmáticas en mieloma, con actividad parecida a factor XIII, que permite el ensamblaje del complejo protrombinasa llevando a la producción de fibrina. ⁽¹⁷⁾

En años recientes, algunos estudios se han enfocado en la expresión de la CPP en células leucémicas, encontrando su expresión en blastos de leucemias mieloides de distintos fenotipos, con una gran expresión en cultivos celulares obtenidos de pacientes con leucemia promielocítica aguda, demostrando así la mayor expresión de estas moléculas en ese tipo particular de leucemia, correlacionándose con la clínica ya reportada previamente. ^(7, 18)

Figura 3. Vías de interacción de las células tumorales con la cascada de coagulación



Adaptado de Falanga y cols. (20)

La mayoría de las células tumorales expresan en su superficie las moléculas necesarias para la regulación de la vía fibrinolítica, se ha encontrado en estudios que la expresión de factores como la proteína tipo urocinasa y el activador tisular del plasminógeno se encuentran sobrepresado en células leucémicas. ⁽¹⁹⁾

La expresión de este tipo de moléculas explicaría la relación entre estas dos entidades nosológicas, la leucemia aguda y la trombosis, poniendo en riesgo de presentar la segunda a todos los pacientes con un proceso neoplásico hematológico. Abriendo nuevas interrogantes acerca de que tipo de paciente con LA se encuentra en mayor riesgo y quien se beneficiaría del uso de tromboprolifaxis; sin que el uso de esta misma genere un riesgo de sangrado grave, sobre todo en periodos de nadir de quimioterapia, cuando estos pacientes cursan con trombocitopenia por mielosupresión.

Un estudio realizado por Shilpa y cols, en 2015 hace un esfuerzo por crear una escala de riesgo para niños gravemente enfermos, con riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP), en el que analizaron una serie de 57 niños admitidos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos que desarrollaron TVP con 171 controles, en los que encontraron como factores de riesgo más asociados, la presencia de catéter venoso central con una OR 57.5 p <0.001, permanencia de más de 4 días en unidad de cuidados intensivos OR 70.0 p <0.001 y la presencia de infección grave con OR12.4 p<0.001, en esta escala no se incluyeron pacientes con diagnósticos onco-hematológicos. ⁽²¹⁾

En un estudio realizado en Copenhague, Dinamarca en que se incluyeron 1772 pacientes de entre 1 a 45 años, que recibieron tratamiento quimioterápico basado en esquema infantil, se encontró una incidencia de trombosis de 7.9%, siendo el 92% de estas definida como sintomática, se identificó que el riesgo mas alto se relacionaba con la edad, siendo el grupo de 10 años o más el que contaba con un mayor riesgo relativo.⁽²²⁾

IV. JUSTIFICACION

Hasta el momento no existe una asociación clara entre la leucemia y otros factores de riesgo en los pacientes pediátricos que pudieran llevar a la trombosis, con consecuencias tan graves como la muerte o la suspensión de la asparaginasa, medicamento pilar en el tratamiento de la leucemia aguda, así mismo no existe un consenso en qué pacientes podrían beneficiarse de tratamiento trombotoprolíptico al diagnóstico de proceso neoplásico.

En el servicio de Hemato-oncología del Instituto Nacional de Pediatría se atienden aproximadamente 120 nuevos casos de Leucemia aguda por año, por lo que cuenta con una población digna de estudio con este diagnóstico, para conocer la prevalencia de esta complicación; de manera que podría dar un panorama general de lo que sucede en la población latinoamericana respecto a este tema.

V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombosis venosa o arterial, es una patología que puede tener implicaciones en la calidad de vida de los niños que puede ir desde la limitación funcional de alguna extremidad, hasta implicaciones mas serias y que ponen en riesgo la vida como el tromboembolismo pulmonar y el evento vascular cerebral. En pacientes con un proceso neoplásico, como la leucemia aguda, esta complicación puede significar la suspensión de medicamentos antineoplásicos relacionados con la trombosis como la L-asparaginasa, disminuyendo así su pronóstico y sobrevida.

Es conocido que la población latina, por múltiples factores incluyendo el genético tiene menor éxito en la sobrevida libre de enfermedad cuando de leucemia aguda hablamos. Esto se ha asociado a distintos factores genéticos y demográficos. Por lo que el encontrar una complicación de la administración de fármacos antineoplásicos en el tratamiento que lleve a su suspensión es un tema a tomarse en cuenta, debido a las implicaciones en pronóstico que pudiera conllevar.

En este contexto, el conocer los factores de riesgo que llevan a un paciente a presentar esta complicación en nuestro medio es de suma importancia, así como inducir que grupo de pacientes podrían beneficiarse de una terapia tromboprolifáctica y en que momento del tratamiento instaurarla podría mejorar el tratamiento integral de este tipo de pacientes. Siendo este estudio un posible referente de trabajos posteriores en poblaciones pediátricas de nuestra región continental.

VI. HIPOTESIS

La incidencia de trombosis en pacientes hemato-oncológicos pediátricos es menor a la reportada en series de pacientes adultos, los principales factores de riesgo es la presencia de catéter venoso central y las infecciones graves.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1.- ¿Cuál es la frecuencia de trombosis en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda valorados en el servicio de hemato-oncología pediátrica del instituto nacional de pediatría?
- 2.- ¿Cuáles son las características de los pacientes que presentaron trombosis con diagnóstico de Leucemia Aguda?
- 3.- ¿ En que fase de tratamiento en que se presentó más esta complicación?
- 4.- ¿Cual fue el tratamiento que recibieron estos pacientes posterior a presentar trombosis?

VIII.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de trombosis venosa y arterial sintomática, en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda tratados en el servicio de Hemato-oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el período de Enero del 2014 a Julio del 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características de los pacientes que presentaron trombosis con diagnóstico de Leucemia Aguda.
- Conocer la fase de tratamiento en que se presentó más esta complicación.
- Describir el tratamiento recibido posterior a presentar trombosis.

IX. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

- Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, retrolectivo, comparativo, tipo de muestra heterodémica, con muestreo no probabilístico por conveniencia, histórico y abierto a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de trombosis y leucemia aguda del departamento de Hemato-oncología Pediátricas en el Instituto Nacional de pediatría de enero 2014 a julio 2019.

LUGAR: INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

POBLACION O UNIVERSO DE ESTUDIO

- Pacientes atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica con diagnostico de leucemia aguda que presentaron trombosis durante su atención.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes pediátricos de géneros femenino y masculino de 0 a 18 de edad atendidos en el servicio de Hemato-oncología pediátricas en el periodo comprendido entre enero de 2014 a diciembre 2019 con diagnóstico de Leucemia Aguda y trombosis venosa y arterial sintomática.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expedientes clínicos que no contengan 1 o más de las siguientes características:

- Diagnóstico de Leucemia Aguda
- Diagnostico de trombosis venosa o arterial sintomática.

X. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha del procedimiento.	Cuantitativa Discreta	Meses
Sexo	División del género humano en dos grupos: mujer ó hombre.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
Tipo de Leucemia	Clasificación morfológica y/o inmunofenotípica de enfermedad clonal de la medula ósea.	Cualitativa Nominal Politómica	Linfoide células B Linfoide celulas T Mieloide M1 Mieloide M2 Mieloide M3 Mieloide M4 Mieloide M5 Mieloide M6 Mieloide M7 Bifenotípica
Uso de L-Asparaginasa	Aplicación de mas de 2 dosis de IM de L-asparaginasa	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Presencia de CVC agudo	Uso de catéter Arrow, Mahurkar ó percutáneo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Presencia de CVC permanente	Uso de permacat subclavio	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Infección grave	Sepsis, Neumonía que requiere apoyo ventilatorio, estancia hospitalaria por mas de 4 días en UTIP	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No

XI. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se procesaron en una base de datos en SPSS versión 21. Para los datos demográficos de los pacientes se utilizó estadística descriptiva, utilizando medias y máximos y mínimos para las variables cuantitativas, y proporciones para las variables cualitativas.

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

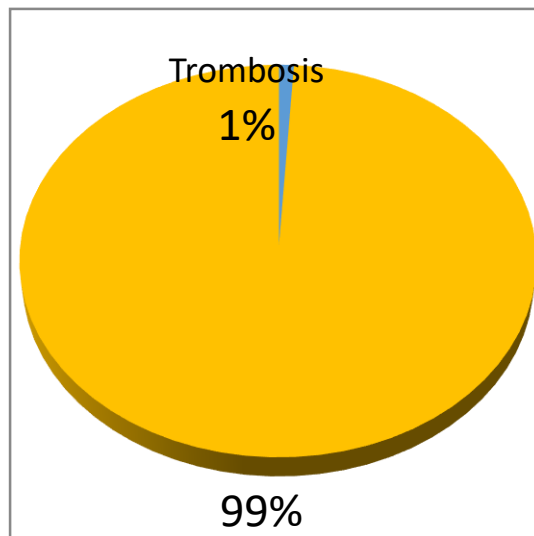
El presente estudio no implica riesgo para los participantes en el mismo debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos ya que se revisaron expedientes de los pacientes valorados en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Tomando en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por las siguientes asambleas: 18^a asamblea medica mundial, Tokio, Japón, octubre de 1983. La 41^a asamblea médica mundial celebrada en Hong Kong en septiembre de 1989. La 48^a asamblea general realizada en Sudáfrica en octubre de 1996, la 52^a asamblea general de Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, la 59^a asamblea general de Seúl, Corea en octubre de 2008 y la 64^a asamblea general realizada en el año 2013 en Fortaleza, Brasil. El estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación tomando en cuenta los artículos del 13 al 16 donde debe prevalece el criterio de respeto al ser humano en su dignidad y con protección de sus derechos y bienestar. Los investigadores nos comprometimos a guardar confidencialidad de los datos al no identificar a los pacientes en presentaciones o divulgación de resultados y utilizando un número de folio para su identificación en la base de datos. El protocolo fue sometido al comité de investigación ética del hospital para su aprobación.

XIII. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero 2014 a junio 2019 se analizaron un total de 891 pacientes que fueron valorados en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Leucemia Aguda. Esto a partir del diagnóstico de captura en el informe diario de consulta externa, interconsultas e ingresos al servicio. se eliminaron 31 expedientes cuyo diagnóstico no correspondió a leucemia aguda.

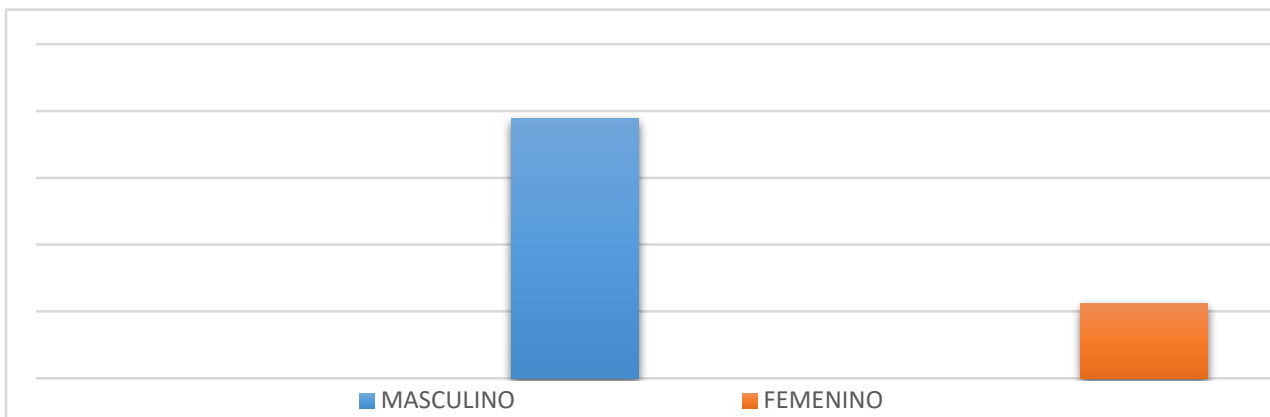
De los 860 pacientes en que se diagnosticó leucemia aguda, después de analizar sus antecedentes clínicos y los resultados de sus pruebas de coagulación en el 1% (9) se corroboró la presencia de trombosis venosa o arterial sintomática. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Prevalencia de Trombosis en Pacientes con Leucemia Aguda



De estos el 77.7% (7 pacientes) correspondieron al genero masculino, solamente 2 pacientes fueron niñas como se muestra en la **Gráfica 2**. Los pacientes se encontraron entre la edad de 2.7 a 16 años con una media de 14 años, solo dos pacientes tuvieron edad menor a 8 años.

GRAFICA 2. Prevalencia de Sexo en pacientes con Leucemia Aguda y Trombosis venosa o arterial sintomática



77.7% (7)	22.3% (2)
------------------	------------------

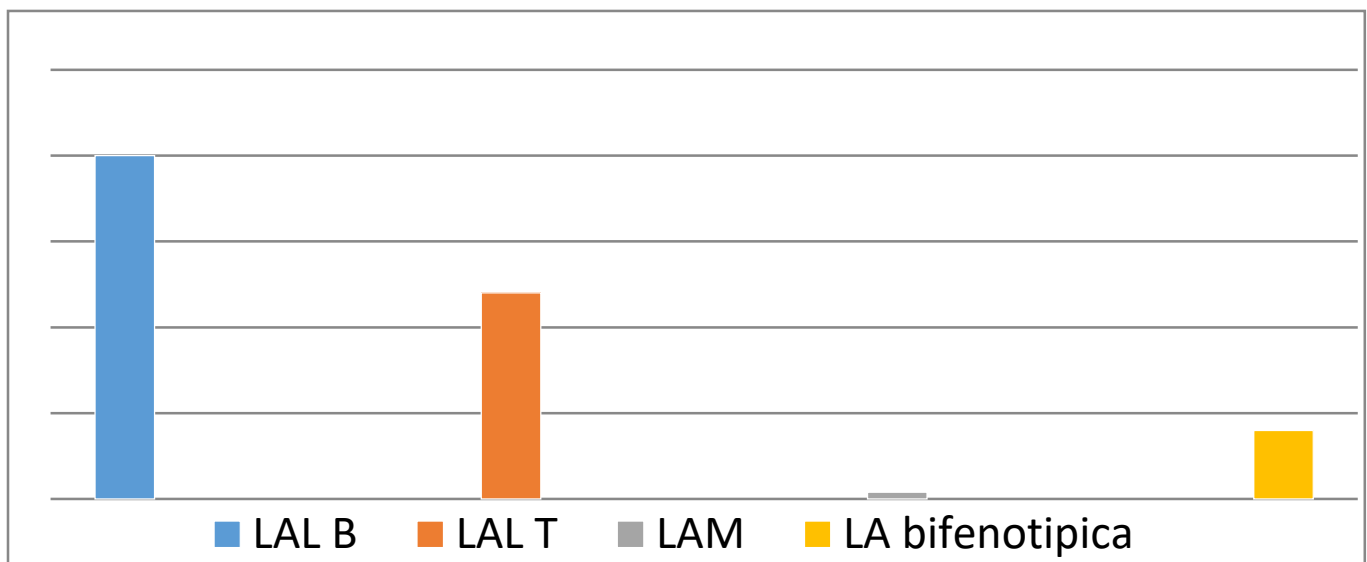
En los pacientes que presentaron trombosis, solo 2 equivalente al 22.2% presentaban elevación discreta del dimero D al diagnostico y 2 pacientes mas presentaban hipofibrinogenemia, ninguno tenia alteraciones de los tiempos de coagulación para la edad. A continuación se presenta tabla con mínimos y máximos asi como promedio de valores de pruebas de laboratorio de coagulación presentadas por estos pacientes al diagnostico de la trombosis. Tabla 1.

Tabla 1. Valores de Tiempos de Coagulación al diagnostico de trombosis en niños con LA

	Tp en seg	INR	TTPa en seg	DD en mg/ml	Fibrinogeno en mg/dL
Min	10.5	0.88	19.5	0.16	47
Max	16.4	1.42	62.5	1.99	565
p50	13.8	1.19	32.9	0.51	208.5

El 55.5% de los pacientes que presentaron trombosis tuvieron un inmunofenotipo correspondiente a leucemia linfoblástica aguda de precursores B, siendo esta patología la más frecuente en estos pacientes, seguida de 3 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores T que corresponde al 33.3% y se encontró un solo paciente con LAL bifenotípica, no se corroboró trombosis en ningún paciente con inmunofenotipo mielóide. **(Grafica 3).**

GRAFICA 3. Prevalencia de tipo de Leucemia Aguda en pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial sintomática



55.5% (5)	33.3% (3)	0% (0)	11.2% (1)
------------------	------------------	---------------	------------------

Cada uno de los pacientes que presentaron trombosis lo hicieron en distintos sitios anatómicos, no identificándose algún sitio de predilección de la trombosis y correlacionándose con el sitio de colocación de catéter venoso central, ya fuera agudo o permanente en 5 pacientes. Sin embargo por el tamaño de muestra esta asociación por sí sola no es estadísticamente significativa.

Tabla 2. Sitio de trombosis en pacientes con LA y sitios de colocación de catéter central

Sitio de trombosis	Sitio de cateter agudo	Sitio de Cateter permanente
Ileaca derecha	Femoral derecha	
Femoral derecha	Femoral derecha	
Cava superior	-	Subclavia izquierda
Tibial izquierda	-	-
Humeral izquierda	-	-
Femoral izquierda	-	-
Cubital izquierda	Basilica izquierda	-
Subclavio izquierda	Subclavio derecho	Subclavio izquierdo
Yugular izquierda	-	-

Debido a que la estirpe predominante fue de precursores B y T, se encontró en los pacientes que presentaron trombosis que en 7 de ellos, correspondiente a un 77.8% se había utilizado L-asparaginasa previo a la trombosis, utilizándose entre 3 y 9 dosis previo al evento trombótico, con una media de 6 dosis de l-asparaginasa.

Estos datos se correlacionan con que la fase de tratamiento en la que mas se presento la trombosis fue en la fase de inducción a la remisión, correspondiendo esto a 7 pacientes. 1 paciente presento trombosis durante la fase de mantenimiento y 1 mas en el de Consolidación. Cabe mencionar que de los 7 pacientes que presentaron trombosis durante la fase de inducción 2 de ellos solo habían recibido tratamiento con esteroide y que se corroboró la trombosis antes de los primeros 7 días de su ingreso hospitalario y diagnostico de leucemia aguda. Estos pacientes debutaron con infección en sus primeros días de estancia hospitalaria e ingreso a unidad de cuidados intermedios, con colocación de catéter venoso central agudo.

También cabe resaltar que la presencia de infección grave inmediata previa al diagnóstico de trombosis en estos pacientes se encontró con una frecuencia del 33.3% correspondiente a 3 pacientes, los cuales tuvieron una infección que requirió su ingreso a unidad de cuidados intensivos o intermedios por al menos 4 días.

Como tratamiento inicial el 88.9% de los pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular subcutáneo cada 12 hrs según su grupo etario y peso a dosis terapéuticas; correspondiente a un numero total de 8 pacientes, por un periodo en promedio de 2.6 semanas, 1 paciente recibió como tratamiento inicial para trombosis debido a condiciones clínicas adversas heparina convencional en infusión continua a dosis terapéutica por un periodo de 9 días. Posteriormente en el 55.6% de los casos se continuo con terapia anticoagulante oral con antagonista de la vitamina K (Acenocumarina), correspondiente a 5 pacientes, y en los 4 pacientes restantes (44.4%) se continuo con tratamiento con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina). El tiempo promedio de tratamiento fue de 7.4 meses con un intervalo de entre 1 a 24 meses.

El tiempo promedio en que se inicio tratamiento y se documento resolución de la trombosis por ultrasonido Doppler fue de 4.2 meses con un intervalo de entre 1 a 12 meses.

Durante el periodo de tratamiento en 2 pacientes se documento recidiva de trombosis, presentando uno de ellos trombo embolia pulmonar a pesar de recibir tratamiento anticoagulante, otro mas presento trombosis venosa subclavia izquierda.

Durante el seguimiento 2 pacientes fallecieron, en un promedio de tiempo de 10 meses posterior a presentar evento trombotico correspondiente al 22.2% de los pacientes, 1 paciente equivalente al 11.1% no fue posible su seguimiento a largo plazo debido a que se mudo al extranjero para continuar tratamiento fuera del país. Y en 1 paciente se encontró con secuelas de la trombosis presentando paraparesia de extremidad afectada. Así solo en el 55.6% de los pacientes no se encontró secuela en el seguimiento a largo plazo.

XIV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda del servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría hospital pediátrico de tercer nivel de atención en un periodo de 6 años, con lo cual se logró estimar que la frecuencia de trombosis en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda es de 1% del total de pacientes analizados.

Esta información difiere a la documentada en la literatura internacional donde se mencionan frecuencias de entre 7.9 y hasta el 15%, sin embargo la mayoría de estos reportes incluyen a adultos mayores de 18 años y a pacientes con patologías hemato-oncológicas diferentes a leucemia aguda, hasta el momento no existe un estudio en pacientes pediatras con esta patológica hematológica exclusivamente, a diferencia del presente estudio.

Con lo que sé pudiera deducir que el riesgo de trombosis en pacientes menores de 18 años con leucemia aguda es mucho menor que en adultos o que en otras patologías oncológicas. Sin embargo debemos expresar que este es un estudio retrospectivo y que pudiera estar modificado en gran medida por el subregistro.

En cuanto a las características de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que presentaron trombosis, encontramos que la mayoría eran mayores de 8 años de edad, se encontraban en fase tratamiento de inducción a la remisión y habían recibido al menos 3 dosis de L- asparaginasa, principales factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

En el seguimiento solo 1 paciente tuvo secuelas neurológicas y de funcionalidad de la extremidad afectada por la trombosis, y se presentaron 2 muertes no relacionados con el evento agudo de trombosis, sin embargo falta relacionar si el esquema de quimioterapia fue modificado con suspensión de fármacos relacionados con trombosis y deducir si esto explicaría la recaída y posterior muerte.

Durante el tratamiento 2 pacientes presentaron recidiva de la trombosis, presentando uno de ellos tromboembolismo pulmonar, que no significo muerte de la paciente, pero si prolongación del tiempo de tratamiento anticoagulante. Esto hace considerar la importancia de medir niveles séricos de heparina y seguimiento estrecho de INR de acuerdo a fármaco anticoagulante empleado en los pacientes a fin de asegurar una anticoagulación adecuada. Por lo que el seguimiento estrecho de estos pacientes es indispensable promedio Hematólogo pediatra.

Al diagnostico no se encontró una alteración en pruebas de coagulación especifica pudiéndose encontrar dimero D levemente elevado, hiper o hipofibrinogenemia y en algunos casos TTPa y/o TP acortados. Por lo que no existe una característica en el laboratorio de coagulación de la pauta a la sospecha, por lo que el diagnóstico clínico y corroboración por ultrasonido Doppler sigue siendo la ruta diagnóstica de acuerdo con las la literatura hasta la fecha.

XV. CONCLUSION

La prevalencia de trombosis encontrada en niños atendidos con leucemia aguda en el Instituto Nacional de Pediatría fue de 1%.

No se encontró un factor de riesgo, de los reconocidos por la literatura, como único causante que se pudiera atribuir de trombosis en estos pacientes. La edad debe jugar un rol predominante para el riesgo de desarrollo de trombosis, puesto que en adultos se ha demostrado una incidencia 10 veces mayor a la encontrada en este estudio, y en series que incluyen pacientes pediátricos y adultos la prevalencia aumenta 7 veces mas; por lo que concluimos que la trombosis en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia aguda e una complicación no frecuente, que se asocia a la confluencia de múltiples factores como disparadores de inflamación que conllevan a la activación de la coagulación y un desbalance con los factores anticoagulantes fisiológicos.

La presencia de esta complicación puede ser motivo de suspensión de fármacos pilares de los esquemas de tratamiento quimioterápicos en niños, lo que puede ser un factor de riesgo para recaída y falla del tratamiento, sin embargo es necesario mayores estudios a este respecto y evaluar la posibilidad de sustitución mas que suspensión de fármacos; como el uso de fármacos inhibidores de proteosoma (Vortesomib), como últimamente se ha descrito en el tratamiento de pacientes con LA.

No esta justificado el uso de tromboprofilaxis en niños con LA, aun a pesar del uso de L- asaraginasa y empleo de catéteres venosos, el tratamiento se instaurará al presentarse la complicación y posterior a la resolución del cuadro se valorara la suspensión de la anticuagulación de manera individualizada y evaluando los factores de riesgo de cada paciente, tanto de trombosis como de sangrado.

Es necesario realizar estudios mas amplios en este tipo de pacientes, así como en pacientes con enfermedades oncológicas, que parecieran tener mas riesgo de trombosis, para determinar que pacientes pudieran ser candidatos a terapia profiláctica antitrombótica. Asi como valorar riesgos de sangrado al usarla.

La trombosis es una complicación seria, que aunque se presenta de manera no tan frecuente en niños, debe ser considerada por los médicos hematólogos y oncólogos que tratan a los niños con leucemia aguda y tras entidades oncológicas, a fin de instaurar un tratamiento optimo y oportuno a fin de reducir secuelas y complicaciones mortales.

XVI. BIBLIOGRAFIA.

1. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62: 14-31
2. Donati MB. Cancer and thrombosis: From phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995;74: 278-281
3. Oehadian, Amaylia & Iqbal, Mohammad & Sumantri, Rachmat. (2009). Deep vein thrombosis in acute myelogenous leukemia. *Acta medica Indonesiana*. 41. 200-4.
4. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-23.
5. Kwaan HC. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematology*. 2007:151-7.
6. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131:S59–62.
7. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:423–9.
8. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129:360–6.
9. Breccia M, Lo CF. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2014;133:S112–6.
10. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*. 2012;129:S132–6.
11. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129:353–9.

12. Crespo-Solis E. Thrombosis in acute leukemia. *Hematology*. 2012;17:S169–73
13. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol*. 2011;152:452–9.
14. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2013;27:553–9.
15. Guzman-Uribe P, Vargas-Ruiz AG. Thrombosis in leukemia: incidence, causes, and practical management. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(5):444. doi: 10.1007/s11912-015-0444-2.
16. De Stefano V, Za T, Ciminello A, et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost* 2015; 113. Published ahead of print. Great review about the role of L-asparaginase in the genesis of hemostatic alterations and thrombotic complications.
17. Edwards RL, Morgan DL, Rickles FR. Animal tumor procoagulants: Registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:133-138
18. Andoh K, Kubota T, Takada M, et al. Tissue factor activity in leukemia cells. Special reference to disseminated intravascular coagulation. *Cancer* 1987;59:748-754
19. Kwaan HC, Keet HN. Fibrinolysis and cancer. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:230-235

20. Falanga A. Mechanisms for hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(Suppl 3):50-60
21. Arlikar, Shilpa J. et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in critically-ill children not undergoing cardiothoracic surgery. *Thrombosis Research* , 136 ;4 : 717 – 722.
22. Rank, C. U., Toft, N., Tuckuviene, R., et al. Thromboembolism in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of NOPHO ALL2008 Protocol Treatment in Patients 1-45 Years. *Blood*, blood-2018-01-827949.

XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Búsqueda bibliográfica	X												
Marco teórico - Antecedentes		X											
Marco teórico - Planteamiento del Problema			X										
Marco teórico - Justificación y Objetivos				X	X								
Material y métodos Análisis estadístico						X	X	X					
Entrega de protocolo									X				
Procesamiento de la información										X	X		
Análisis de la información												X	
Presentación de la tesis													X

XVIII. ANEXO HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA

**“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE 0 A 18 AÑOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 2014 A
2019”**

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

Sexo: (F) (M) Edad: _____ Núm. Expediente: _____

TIPO DE LEUCEMIA AGUDA: _____

TROMBOSIS : SI _____ NO _____

SITIO DE TORMBOSIS: _____

USO DE L-ASPARAGINASA. SI _____ NO _____

NUMERO DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA RECIBIDA AL MOMENTO DE TROMBOSIS: _____

CVC AGUDO. SI _____ NO _____

CVC PERMANENTE SI _____ NO _____

PRESENTO INFECCION QUE REQUIERE HOSPITALIZACION POR MAS DE 4 DIAS O INGRESO A UTIP

SI _____ NO _____

PRUEBAS DE COAGULACION

TP _____ INR _____ TTPa _____ DD _____ FIBRINOGENO _____

TRATAMIENTO INICIAL : HEPARINA _____ HBPM _____ ACENOCUMARINA _____

TRATAMIENTO SUBSECUENTE : HEPARINA _____ HBPM _____ ACENOCUMARINA _____

TIEMPO TOTAL DE TRTAMIENTO EN MESES: _____

TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE TROMBOSIS DOCUMENTADO POR US EN MESES: _____

RECIDIVA DE TROMBOSIS: SI _____ NO _____

SITIO DE RECIDIVA _____

EL PACIENTE PRESENTO MUERTE O INCAPACIDAD _____

Realizo cuestionario: _____