



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"**

**"PREVALENCIA DE TROMBOSIS RELACIONADA A
CATÉTER EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LEUCEMIA AGUDA"**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. RAÚL MARTINEZ CASTRO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:

HEMATOLOGÍA

ASESORES:

**DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS
DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA**



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2016



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
ASESOR DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS
ASESOR DE INVESTIGACIÓN
MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI
Correo electrónico: dr.ramosblas@gmail.com



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **19/02/2016**

DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE TROMBOSIS RELACIONADA A CATETER EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-25

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVOS.....	14
HIPÓTESIS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
ASPECTOS ÉTICOS.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	41
ANEXOS.....	44

1. Datos del Alumno (Autor)	1. Datos del Alumno
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o Escuela: Carrera: No. De cuenta:	Martínez Castro Raúl 2221 82 60 53 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Hematología 513231915
2. Datos del Asesor	2. Datos del Asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Ramos Blas Gustavo Jony
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título: Subtítulo: No. De páginas:	“PREVALENCIA DE TROMBOSIS RELACIONADA A CATÉTER EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA” Páginas 43
Año: Número de registro:	2016 R-2016-3601-25

RESUMEN

“PREVALENCIA DE TROMBOSIS RELACIONADA A CATÉTER EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA”

Antecedentes: La trombosis relacionada a catéter es una complicación relacionada al manejo de pacientes con leucemia aguda relativamente frecuente (0% a 66% de acuerdo con lo reportado en la literatura), aunque esta condición podría estar subdiagnosticada al existir casos asintomáticos.

Objetivo: Determinar cuál es la prevalencia de trombosis relacionada a catéter en la población de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoide y mieloide) que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Se revisaron los censos del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se seleccionaron a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de leucemia aguda y que cumplieron con los criterios de inclusión, dentro del periodo de tiempo comprendido de enero 2015 a diciembre de 2015. Se buscó trombosis relacionada a catéter mediante la elaboración de ultrasonido doppler dúplex de aquéllos pacientes que cuentan con dispositivos endovasculares de larga permanencia.

Recursos e infraestructura: El servicio de Hematología de la UMAE Especialidades del CMN Siglo XXI cuenta con uno de los servicios más grandes encargados de pacientes con diagnóstico de leucemias agudas en el país, asimismo, se cuenta con la infraestructura para la realización de ultrasonido doppler dúplex en la búsqueda de trombosis relacionada a catéter.

Experiencia del grupo: El grupo de hematólogos responsables de la presente investigación y los radiólogos que participarán en la elaboración de los estudios paraclínicos, cuentan con la experiencia en el manejo de pacientes con leucemia.

Tiempo a desarrollarse: El presente estudio de investigación se desarrolló de enero a Diciembre de 2015.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas son malignidades hematopoyéticas clonales que tienen su origen en la médula ósea y los pacientes pueden presentar un amplio espectro de alteraciones hemostáticas que se traducen en un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Se definen como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en la médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos).¹

El diagnóstico de leucemias agudas se realiza mediante el examen de sangre periférica y médula ósea, al demostrarse la presencia de más de 20% de blastos de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008.¹

En cuanto a la etiopatogenia se han descrito ciertas cromosomopatías, radiaciones ionizantes, fármacos mielotóxicos (fenilbutazona, cloranfenicol y citostáticos), virus y ciertos factores genéticos (inactivación de genes supresores, activación de oncogenes), entre otros.²

CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS PROPUESTA POR LA OMS 2008:¹

1.1 Leucemias agudas mieloides

1.1.1 Leucemias mieloides agudas con anomalías citogenéticas recurrentes.

1.1.2 Leucemias mieloides agudas con rasgos mielodisplásicos severos multilíneaje previos a toda terapéutica.

1.1.3 Leucemias mieloides agudas relacionadas con la terapéutica.

1.1.4 Leucemias mieloides agudas referidas en la clasificación FAB (M0 a M7) incluyendo la leucemia aguda de basófilos, la panmielosis con mielofibrosis y las leucemias agudas bifenotípicas.

1.2 Leucemias agudas linfoides

1.2.1 Leucemia linfocítica aguda de precursores de célula B.

1.2.2 Leucemia linfocítica aguda de precursores de célula T.

1.2.3 Leucemia de Burkitt.

Desde el punto de vista clínico, las leucemias agudas se presentan con síntomas constitucionales (astenia, debilidad, pérdida de peso, diaforesis); síntomas infiltrativos por desplazamiento de la serie roja (anemia), de la serie blanca con infecciones y fiebre, de la serie plaquetaria con síndrome hemorrágico (púrpura, epistaxis, gingivorragias, etc.); síntomas por infiltración de algún órgano o tejido (hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrofia gingival, infiltración a piel, infiltración a sistema nervioso central (SNC), adenomegalias, dolor óseo. Otros datos clínicos es la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) que se presenta con mayor frecuencia en la leucemia promielocítica, agravando así la tendencia hemorrágica por la trombocitopenia.^{1,3,4}

En estos pacientes, la incidencia de trombosis oscila entre 2 y 36% de acuerdo con diversas series. Al diagnóstico, la incidencia de trombosis venosa se estima en un rango de 1.4 – 9.6% y esta incidencia se incrementa a 1.7 – 12% durante el tratamiento de inducción a la remisión.^{5,6,7,8}

Las variaciones en la presentación de los eventos de trombosis depende de diversos factores, dentro de los que se encuentran el tipo de estudio (prospectivo vs retrospectivo), la administración de quimioterapia, el subtipo de leucemia, la presencia de trombofilia asociada, entre otros.^{5,6,9}

Los aspectos relevantes relacionados con la fisiopatología de la trombosis asociada a leucemia han sido previamente descritos por diferentes grupos de estudio. La tendencia hemorrágica asociada a alteración en la vía fibrinolítica a través de la sobre regulación de la anexina 2 ha sido descrita en pacientes con leucemia promielocítica aguda, y esta alteración se resuelve al iniciar tratamiento con ácido holo-transretinoico (ATRA). Un incremento en la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina – 1 que de manera subsecuente actúan en el endotelio liberando factor tisular e inhibidor del activador del plasminógeno, son algunas de las anormalidades involucradas en la patogénesis de la trombosis en cáncer. La falla en la inactivación de los cofactores V y VIII asociada a una disminución en la trombomodulina endotelial, parte del sistema de proteína C, ha sido también reportado como un factor predisponente para trombosis en cáncer. Se ha postulado que la quimioterapia de inducción daña directamente el

endotelio y promueve un estado procoagulante en respuesta a la liberación endotelial de citocinas.^{10,11,12,13}

Particularmente en leucemia aguda linfoblástica, L-asparaginasa reduce los niveles de factores de coagulación VIII, XI, fibrinógeno y factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) que promueven la hemorragia. L-asparaginasa también reduce los niveles de factores de las proteínas anticoagulantes naturales (C, S, antitrombina) y plasminógeno, lo cual favorece trombosis e incluso coagulación intravascular diseminada. Dicho efecto parecería estar incrementado por el uso concomitante con esteroides.^{11,12}

El empleo de dispositivos endovasculares, específicamente los catéteres venosos centrales, está bien demostrado como un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis. Otras variables potenciales que se han propuesto son el número de leucocitos mayor de $11 \times 10^9/L$, una cuenta plaquetaria mayor de $350 \times 10^9/L$, los niveles de factor tisular, dímero D, proteína C reactiva y las concentraciones de P-selectina soluble.^{12,14}

Existen dos tipos de accesos venosos de larga duración:¹⁴

1. Modelo Hickman: catéter de doble luz que se inserta en subclavia o yugular con la punta en la aurícula derecha, y siguen un trayecto subcutáneo hasta su exteriorización.
2. Modelo Port-a-cath: catéter conectado a un reservorio de plástico o titanio biocompatible con un diafragma de silicona, que se coloca en el tejido subcutáneo. Para su utilización es necesario puncionar la membrana de silicón con una aguja especial (aguja de Huber).

Complicaciones del catéter:^{14,15,16,17,18}

- a) Infección. En todo enfermo que acude por fiebre debemos descartar infección del orificio de salida, infección del túnel subcutáneo y sepsis relacionada con el catéter, que es la complicación más grave y potencialmente peligrosa.
- b) Oclusión del catéter. La causa más frecuente de oclusión es la formación de un trombo intraluminal. Otras posibilidades son la malposición de la punta, trombosis venosa asociada; una vez excluidas ambas se puede conseguir de nuevo la repermeabilización con diversos agentes de trombolisis (urocinasa,

estreptocinasa, alteplase) que se infunden y mantienen en el catéter de 30 minutos a 2 horas, aspirando luego con una jeringa hasta desobstruir, pudiéndose repetir la maniobra. La trombosis venosa relacionada con el catéter está basada en la sospecha clínica (tumefacción del brazo, dolor y circulación colateral visible en la pared torácica), siendo la flebografía la prueba de confirmación. El tratamiento trombolítico desobstruye el catéter en el 80% de los casos.

- c) Neumotórax: Se puede presentar con una frecuencia de entre 1 al 6% variando según la experiencia del operador. Esta lesión se produce cuando ocurre entrada de aire en el espacio pleural por lesión durante las maniobras de venopunción subclavia o yugular. Puede ser inmediato o presentarse en un periodo de 48hrs o más. Se recomiendan controles radiográficos seriados, ya que en pacientes oncológicos se puede llegar a presentar hasta 6 días después de la punción. El manejo va basado en el porcentaje del tamaño del neumotórax, si este es menor del 30% puede ser manejado con altos flujos de oxígeno por puntas nasales. Si es mayor del 30% se recomienda ser drenado por sonda endopleural y vigilar reexpansión del tejido pulmonar.

En realidad los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa. La prevalencia depende de los factores relacionados con la neoplasia, como el tipo histológico, el estadio (en caso de neoplasias sólidas) y con mucha importancia el empleo de catéteres venosos centrales, asimismo el tratamiento de quimioterapia y si fue sometido a alguna cirugía reciente. Otros factores importantes son los factores protrombóticos generales modificables como el sedentarismo, obesidad y comorbilidades, no modificables como la edad y el sexo.^{8,19,20}

El tratamiento de individuos con trombosis venosa debe ser personalizado e integral y depende tanto del riesgo de trombosis como de hemorragia.^{21,22}

La asociación entre Leucemias agudas y trombosis es muy estrecha. Los pacientes con cáncer tienen entre cuatro y seis veces mayor riesgo de trombosis comparados con los pacientes que no tienen cáncer. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) que incluye Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolia Pulmonar (TEP) son la

segunda causa de muerte en pacientes con cáncer y representa cerca del 10% de las defunciones en estos pacientes. La verdadera prevalencia quizá está subestimada debido a que muchos casos no son aparentes clínicamente, se calcula que sólo 33% a 40% de estas trombosis son sintomáticas.^{5,6,10}

La incidencia de trombosis venosa en individuos con cáncer ha aumentado en los últimos años y esto debido a la utilización de fármacos trombogénicos. La trombosis venosa en tumores sólidos es un indicador de neoplasia más agresiva. Existen pocos estudios publicados sobre el valor pronóstico de la trombosis venosa en neoplasias hematológicas; sin embargo parece ser que este tipo de neoplasias se comportan de manera diferente a tumores sólidos. No está clara la relación entre trombosis asociada a catéter venoso central y la supervivencia de los pacientes con Leucemias agudas. La trombosis asociada a catéter venoso central en general no impacta en la supervivencia.^{6,10,23}

La incidencia de trombosis venosa sintomática y asintomática asociada a catéter venoso central varía entre 0% a 25% y entre 12 a 66%, respectivamente. Ocurre principalmente en los primeros meses después de la colocación del catéter venoso central, sin embargo a pesar del alto riesgo de trombosis, la profilaxis con dosis bajas de antagonistas de la vitamina K o dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular no han demostrado ser eficaces.^{6,10,18,23,24}

Para reducir el riesgo de trombosis asociada a catéter venoso central, se recomienda colocar la punta del catéter venoso en la región de unión de la vena cava superior con la aurícula derecha, así como su localización en vena subclavia o yugular derechas en lugar de izquierdas cuando esto sea posible. Las infecciones del catéter aumentan el riesgo de trombosis. Si la infección se encuentra localizada se puede intentar tratamiento con antibióticos sin quitar el catéter si este es indispensable para el tratamiento oncológico.^{14,15,16}

Se recomienda el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis documentada, asociada a catéter venoso central. La trombosis asociada al catéter venoso no es indicación para retirarlo. A pesar de que el tratamiento aceptado como estándar para pacientes con cáncer y TVP de extremidades inferiores o Tromboembolia Pulmonar es

la Heparina de bajo peso molecular por seis meses, no existe información sobre la ventaja del uso de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) por tiempo prolongado comparado con la Heparina No Fraccionada (HNF) inicial seguidas de Anticoagulantes Orales (AO) con INR entre dos y tres veces en pacientes con trombosis asociada a catéter venoso central. Cualquiera de estas dos opciones es aceptable. Sin embargo, el costo de las heparinas por seis meses es alto. El anticoagulante oral se mantiene por el tiempo que el paciente tenga colocado el catéter venoso central y por cuatro a seis semanas después de retirarlo.^{14,15,16,17,21,22,25}

Los síntomas en la trombosis asociada a catéter venoso central varía y esta es mayor durante los primeros meses después de la colocación. Los síntomas son: dolor que puede localizarse en el cuello, región supraescapular, región anterior del tórax y extremidades superiores con o sin edema de tejidos blandos. Se debe tener una alta sospecha y confirmar el diagnóstico de trombosis aguda con Ecografía Doppler.^{14,18,26}

Se recomienda la utilización de anticoagulación para tratar a pacientes con trombosis, aunque esta recomendación no está del todo generalizada para los pacientes con leucemias agudas. Las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante son: hemorragia intracraneal reciente, lesiones o procedimientos a nivel de sistema nervioso central y/o trombocitopenia menor de $50,000\mu/L$, disfunción plaquetaria o coagulopatía; estas condiciones están exageradas en los pacientes con leucemias agudas, toda vez que muchos de ellos tienen alteraciones en la coagulación por la enfermedad de base, así como alteraciones numéricas en las cifras de plaquetas por el tratamiento antineoplásico y por el proceso infiltrativo de la leucemia a nivel de la médula ósea, lo cual repercute en una hematopoyesis ineficaz y, a su vez, en una dificultad para el empleo de terapia antitrombótica en estos enfermos.^{6,15,16,17}

El uso de dispositivos intravenosos, particularmente catéteres venosos centrales, ha sido asociado con el desarrollo de eventos tromboticos que principalmente envuelven trombosis en el sitio de inserción del catéter. La frecuencia de trombosis asintomáticas relacionadas a catéter venoso central es cerca del 20% en algunas series y del 2 al 4%

eventos asintomáticos son descritos. El mecanismo patogénico de trombosis en asociación con el uso de catéteres endovenosos es explicada por varios factores: daño endotelial por la presencia de cuerpo extraño en la luz del vaso, daño tóxico directo al endotelio por los tratamientos de quimioterapia administrados por el mismo catéter, asimismo por el tipo de catéter empleado. En pacientes con Leucemias Agudas se ha concluido que el uso de estos catéteres intravenosos en conjunto con edad avanzada y la presencia de otras comorbilidades, es un factor predisponente en el desarrollo de trombosis en ambos tipos de leucemias agudas, tanto en linfoides como mieloides.^{5,6,15,27,28}

Se ha encontrado importante correlación con la cifra plaquetaria y la trombosis relacionada a catéter en pacientes con leucemias agudas. En la mayoría de los casos van de la mano con el comienzo del tratamiento de inducción a la remisión; una causa que explica este fenómeno, es un estado hipercoagulable debido a la expresión de factor tisular por las células leucémicas. En pacientes con trombosis de catéter venoso central que son sometidos a quimioterapia, el desarrollo de trombosis puede ir relacionada a la presencia de infección, mecanismo que activa la coagulación. Por lo tanto, la sepsis grave junto con la infección del catéter, son factores de riesgo importante para el desarrollo de la trombosis.^{27,28,29,30,31,32,33}

En pacientes con leucemias agudas, las alteraciones de la coagulación, que incluyen tanto hemorragias como trombosis son parte de un amplio espectro de manifestaciones que pueden presentarse ambos al diagnóstico o durante el curso de su evolución. La incidencia de estos eventos se ha reportado por muchos autores en un rango de 1-36%.^{4,11,12,34} La fisiopatología de la trombosis en leucemias agudas es en general compleja y multifactorial e incluye una fuerte cantidad de factores que contribuyen al estado procoagulante como lo es el cáncer, además de la síntesis de factores de la coagulación por los blastos circulantes, macropartículas celulares, uso de dispositivos endovasculares (catéteres), tipo de quimioterapia. Recientemente el manejo de estas entidades recae en el uso de heparinas, seguida por el uso de antagonistas de la vitamina K por 3 a 6 meses.^{6,24,25,32,35}

JUSTIFICACIÓN

La trombosis relacionada a catéter es una complicación reportada en la literatura con una frecuencia entre el 8 y 10% de los casos.

En nuestro medio esa condición no está del todo demostrada, toda vez que no existen estudios al respecto.

Está bien demostrado que el cáncer es una condición que favorece el desarrollo de trombosis; esto, aunado a el tratamiento activo con quimioterapia y a la presencia de un dispositivo endovascular (catéter venoso central), se convierte en una condición de riesgo alto para complicaciones trombóticas.

En estudios realizados en población caucásica, se ha demostrado que la trombosis relacionada a catéter es la principal complicación trombótica en pacientes con leucemia (53.3% de los casos); sin embargo, en un estudio nacional se demostró que esta condición es sólo del 4.4%. Esta discordancia podría explicarse por la situación de que no todos los casos de trombosis relacionada a catéter son sintomáticos, o bien por el tipo de estudios realizados (prospectivos versus retrospectivos).

El conocer la prevalencia de trombosis relacionada a catéteres en la población con leucemias agudas puede incidir en el manejo de estos enfermos, toda vez que se podrían implementar medidas de tromboprofilaxis primaria y con ello evitar cambios repetitivos de los dispositivos endovasculares que conllevan un riesgo para los pacientes con la presencia de complicaciones relacionadas a la colocación de los mismos y un incremento en los costos de atención médica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de trombosis relacionada a catéter en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que son atendidos en el servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar cuál es la prevalencia de trombosis relacionada a catéter en la población de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoide y mieloide) que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar cuál es la leucemia aguda más relacionada a trombosis en dispositivos endovasculares.
2. Determinar la correlación entre el estado clínico de la leucemia aguda y la prevalencia de trombosis relacionada a catéter.
3. Determinar la utilidad del dímero D como marcador diagnóstico para trombosis relacionada a catéter.
4. Establecer un programa de manejo profiláctico de pacientes para reducir la prevalencia de trombosis relacionada a catéter.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL:

La prevalencia de trombosis relacionada a catéter en la población de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoide y mieloide) que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI es mayor que la reportada en la literatura.

HIPÓTESIS NULA:

La prevalencia de trombosis relacionada a catéter en la población de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoide y mieloide) que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI es igual o menor que la reportada en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Transversal, observacional, descriptivo y retro prospectivo.

2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se revisarán los censos del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se seleccionarán a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de leucemia aguda y que cumplan con los criterios para trombosis relacionada a catéter dentro del periodo de tiempo comprendido de enero 2010 a diciembre de 2014.

3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SEGÚN METODOLOGÍA.

A) VARIABLE INDEPENDIENTE:

- **Trombosis relacionada a catéter.**

Definición conceptual: Presencia de edema y/o dolor en el sitio de inserción del catéter asociada al desarrollo de un coágulo, demostrado por estudio de ultrasonido, flebografía u otro método de imagen. En otros casos, el diagnóstico puede establecerse sólo por estudios de imagen en pacientes asintomáticos.

Definición operativa: estudio de imagen positivo (ultrasonido, flebografía, etc.) para la presencia de trombosis (coágulo) en el sitio de inserción del catéter (trayecto del mismo) en pacientes con o sin síntomas de trombosis (edema y/o dolor en el sitio de colocación del catéter).

Tipo de variable: Categórica nominal.

B) VARIABLES PENDIENTES:

- **Leucemia aguda linfoblástica.**

Definición conceptual: de acuerdo con la OMS 2008, las leucemias agudas linfoides son malignidades hematológicas caracterizadas por la presencia de más de 20% de blastos en sangre o médula ósea y que tienen la capacidad de infiltrar otros tejidos (sistema nervioso central, testículo, ganglios linfáticos) y que sin tratamiento llevan a la muerte en días o semanas.

Definición operativa: presencia de más de 20% de blastos demostrables por inmunofenotipo característico para linaje B o T, así como citogenética o PCR para alteraciones citogenéticas características (BCR/ABL, t(4;14), hipo o hiperdiploidias, etc.)

Tipo de variable: Categórica nominal.

- **Leucemia aguda mieloblástica.**

Definición conceptual: de acuerdo con la OMS 2008, las leucemias agudas mieloides son malignidades hematológicas caracterizadas por la proliferación de células inmaduras (Blastos mieloides) que infiltran la médula ósea, pasan a la sangre y pueden infiltrar otros tejidos; sin tratamiento, llevan a la muerte en días o semanas.

Definición operativa: más de 20% de blastos mieloides demostrados por inmunofenotipo característico y por citogenética o PCR para alteraciones genéticas características (PML/RARA, inv 16, t(16;16), t(8;21), etc.)

Tipo de variable: Categórica nominal.

- **Quimioterapia activa.**

Definición conceptual: fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de malignidades hematológicas (leucemias agudas, en este caso particular).

Definición operativa: esquemas diversos de quimioterapia empleados para el tratamiento de pacientes con leucemias agudas; dichos tratamientos varían dependiendo de la fase de manejo de la enfermedad (inducción, consolidación, mantenimiento, recaída) y del tipo de leucemia (mieloide o linfóide), para el presente

estudio se consideraron los siguientes esquemas: Hyper-CVAD, protocolo institucional (OPAL) para las leucemias linfoides; 7+3 (citarabina + daunorrubicina o idarrubicina) para las leucemias mieloides; ATRA + Idarrubicina para las leucemias promielocíticas. Los esquemas de segunda línea consistieron en: 3+3, 4+2 (combinación de dosis alta de citarabina y algún antracíclico) o esquema FLAG-Ida (fludarabina, dosis altas de citarabina e idarrubicina).

Tipo de variable: Dicotómica

- **Enfermedad activa.**

Definición conceptual: presencia en sangre o médula ósea de más de 20% de blastos (mieloides o linfoides).

Definición operativa: frotis de sangre periférica o médula ósea en donde se demuestre la presencia de más de 20% de blastos (mieloides o linfoides).

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Síndrome de lisis tumoral.**

Definición conceptual: complicación relacionada a las leucemias agudas o al tratamiento y que se caracteriza por alteraciones electrolíticas, deterioro neurológico y falla renal.

Definición operativa: se define cuando se presentan 4 o más de las siguientes alteraciones: hiperkalemia (potasio sérico > 4.5 mEq/L), hiperuricemia (ácido úrico > 5.5 mg/dL), hiperfosfatemia (fósforo sérico > 4.3 mg/dL), hipocalcemia (calcio sérico < 8 mg/dL), incremento en los niveles de DHL, incremento en la creatinina sérica por encima del límite normal. Lo anterior aunado a alteraciones neurológicas.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Elevación de deshidrogenasa láctica (DHL).**

Definición conceptual: Incremento en la actividad enzimática de la Lactato Deshidrogenasa como marcador de actividad tumoral.

Definición operativa: Incremento de los niveles séricos de Lactato Deshidrogenasa dos o más veces por arriba del valor normal (de acuerdo con nuestro laboratorio: Superiores a 214U/L.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Leucocitosis.**

Definición conceptual: Incremento de la cifra de Leucocitos por arriba del rango normal.

Definición operativa: Incremento de la cuenta de Leucocitos en sangre periférica, que de acuerdo a los rangos utilizados por nuestro laboratorio consisten en una cuenta superior a los 10,200.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Género.**

Definición conceptual: Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

Definición operativa: Una de las dos alternativas que produce el sexo. Manera en la que una persona ejerce su sexualidad.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Alteración de pruebas de funcionamiento hepático.**

Definición conceptual: presencia de pruebas anormales de funcionamiento del hígado.

Definición operativa: se consideran pruebas de función hepática anormal cuando las transaminasas o las bilirrubinas son > 2.5 veces el límite superior.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Factores de riesgo cardiovascular.**

Definición conceptual: Son los que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular.

Definición operativa: Trastornos o conductas que aumentan la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Modificables: Colesterol elevado, tabaco, hipertensión, diabetes, sobrepeso, obesidad y sedentarismo. No modificables: Edad y género.

Tipo de variable: Dicotómica.

- **Edad**

Definición conceptual: Cantidad de años que transcurren desde el nacimiento.

Definición operativa: Tiempo en años vividos a partir del nacimiento.

Tipo de variable: Categórica nominal.

- **Hospitalización prolongada.**

Definición conceptual: período de hospitalización prolongada, sea por enfermedad o relacionado al tratamiento, que condiciona inmovilidad y/o sedentarismo (falta de actividad física regular al menos 2 veces por semana).

Definición operativa: más de 15 días de hospitalización por enfermedad o tratamiento activo con quimioterapia.

Tipo de variable: Dicotómica.

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Técnica de muestreo: No probabilístico. Se evaluaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de leucemia aguda y que reunieron los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2015.

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años) que cumplan con los criterios para definir leucemia aguda de acuerdo con la OMS 2008, hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.
- Tener catéter endovascular de larga duración.
- Contar con expediente clínico del paciente para revisión.

Criterios de no inclusión:

- Tener diagnóstico previo de trombosis.
- Estar en tratamiento anticoagulante por alguna otra causa diferente a la enfermedad de base estudiada en la presente investigación.
- No contar con catéter endovascular al momento de realizar el estudio.
- No contar con expediente clínico para revisión.
- No aceptar la realización de ultrasonido doppler dúplex para diagnóstico de trombosis relacionada a catéter.

5. PROCEDIMIENTO GENERAL:

Se revisaron los expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de tiempo enero de 2015 a diciembre de 2015, se seleccionaron aquellos con diagnóstico de ingreso de leucemia aguda (linfoblástica y mieloblástica) que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo de investigación, se recabó la información en las hojas de recolección de datos y se capturó en una base de datos diseñada para tal fin.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó estadística descriptiva con base en las variables de interés. Así para las variables categóricas se reportaron tasas o proporciones. Para variables no categóricas se midieron a través de media, moda y desviación estándar según correspondió al caso.

Se realizó análisis estadístico en programa SPSS versión 21 para Macintosh a fin de poder determinar, mediante análisis univariado y multivariado, cuáles fueron los factores relacionados a la prevalencia de trombosis en la población motivo de estudio.

Para efectos del análisis desarrollado, se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación fue elaborado con base en los lineamientos éticos estipulados en la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos y en los códigos de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia de investigación en salud.

El presente trabajo de investigación implicó un riesgo bajo (riesgo tipo II) para la población motivo de estudio, ya que involucró la toma de muestras sanguíneas para determinaciones de parámetros de coagulación y la realización de ultrasonido doppler; se creó un consentimiento informado que se hizo firmar por los individuos que aceptaron formar parte del estudio.

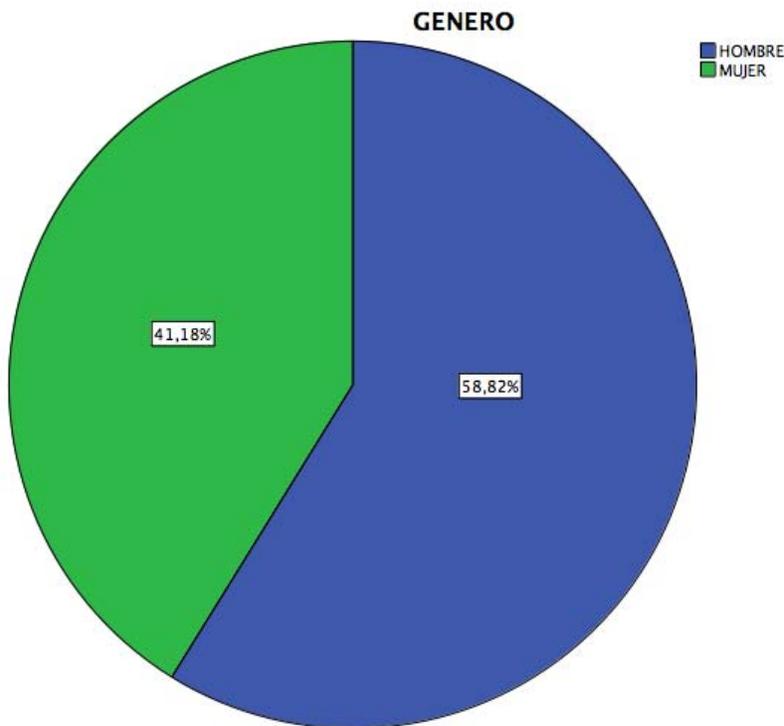
Se respetó la confidencialidad de los datos y éstos no fueron modificados, sirvieron como herramienta para el análisis que pretendió el estudio.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se encontraron 50 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, de los cuales 33 fueron excluidos del estudio por no cumplir criterios de inclusión o no tener expediente clínico completo. La causa más común de exclusión fueron expedientes incompletos.

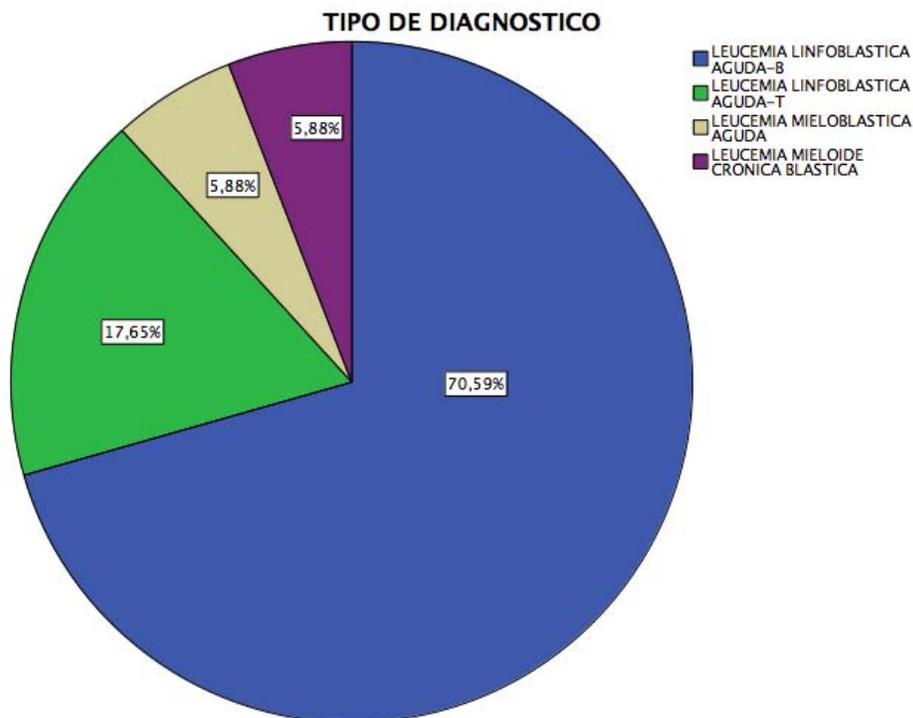
Con respecto a la población estudiada, la mediana de edad fue de 37 años (18 a 68 años); de estos, el 58.8% fueron pacientes masculinos (10 pacientes), y 41.2% femeninos (7 pacientes). Figura 1.

FIGURA 1. Distribución de pacientes del universo de trabajo de acuerdo a género.



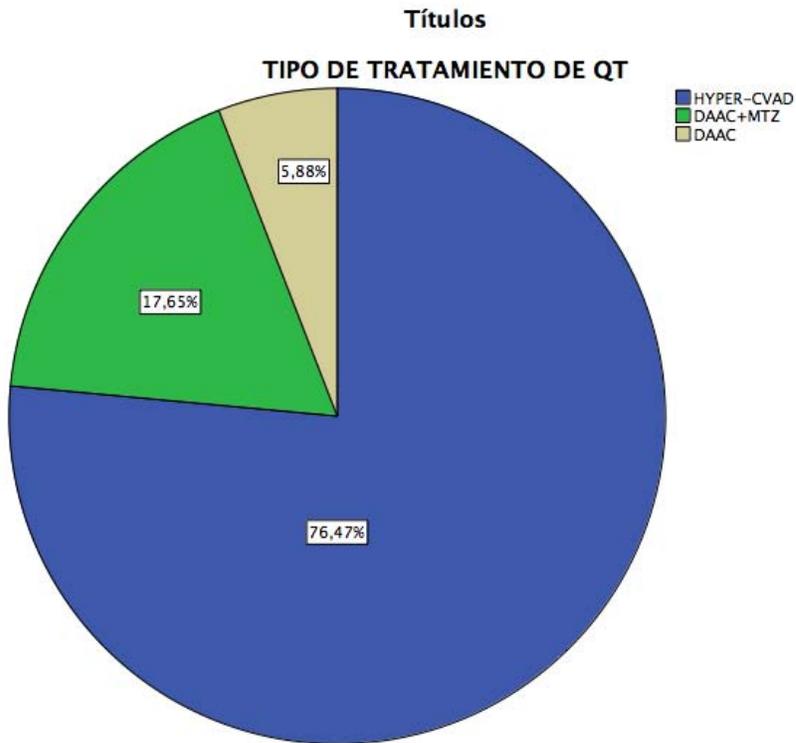
Con respecto a la población analizada, el 70.5% de los casos, correspondió a pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de estirpe B, el resto de los casos correspondió a Leucemias Linfoblásticas de estirpe T, Leucemias Mieloides Agudas y Leucemias Mieloides Crónicas en Fase blástica. Figura 2.

FIGURA 2. TIPO DE LEUCEMIA AL DIAGNÓSTICO.



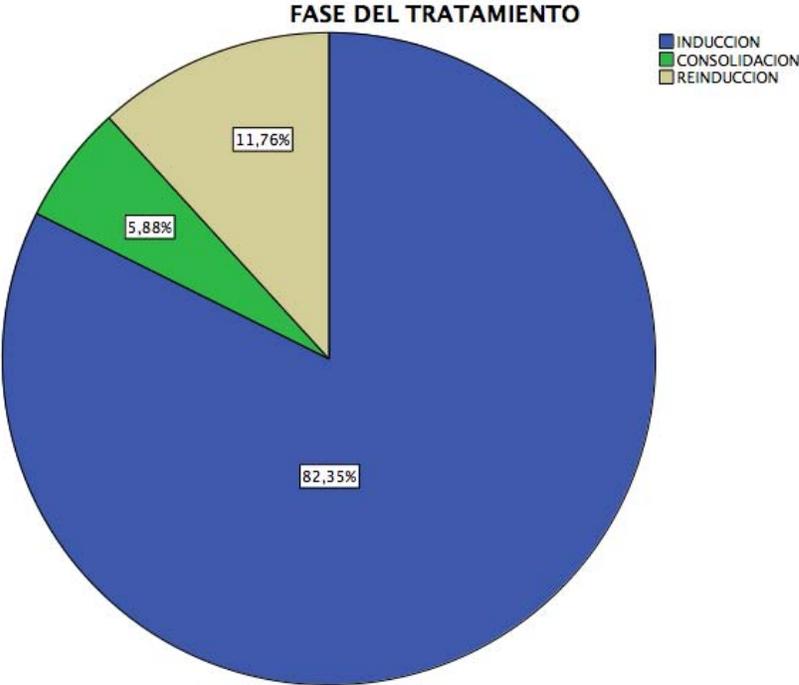
De acuerdo con el diagnóstico reportado en la población motivo de estudio, la mayor proporción correspondió a pacientes con Leucemia Linfoblástica, por lo cual los esquemas de tratamiento principales fueron encaminados a esta condición. En nuestro servicio el esquema de tratamiento para las Leucemias Linfoblásticas es Hyper CVAD (Ciclofosfamida hiperfraccionada + Vincristina + Dexametasona + Daunorrubicina, aunado a ciclos alternos de dosis altas de Arabinósido de Citosina + Metotrexate); el resto de Leucemias Agudas fueron tratadas con esquemas habituales de acuerdo a la naturaleza de las mismas (Figura 3.)

FIGURA 3. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECIBIDO



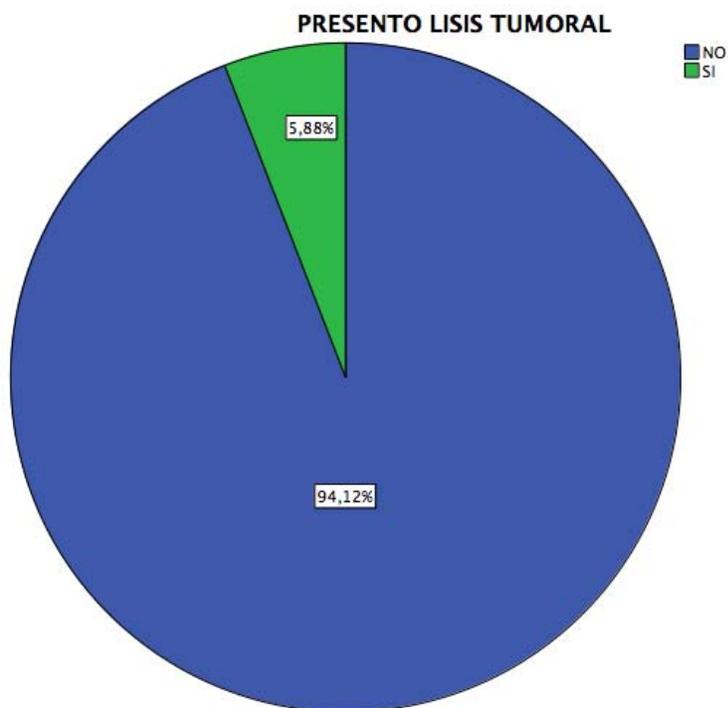
Respecto de la población motivo de estudio, el 82% se encontraba en fase de inducción a la remisión (tratamiento de quimioterapia para erradicación de la Leucemia), el resto se encontraba en otras fases (consolidación o reinducción). Figura 4.

FIGURA 4. FASE DEL TRATAMIENTO DE LA POBLACIÓN MOTIVO DE ESTUDIO.



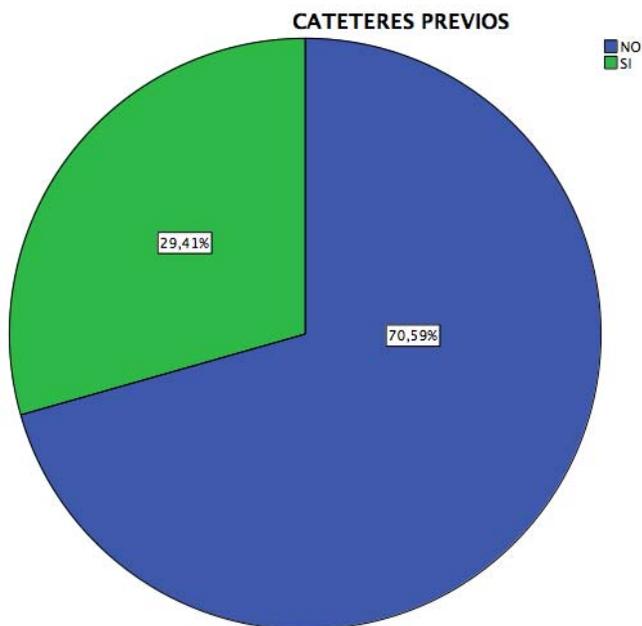
Al realizar el análisis del comportamiento inicial de nuestra población estudiada, encontramos que el 6% aproximadamente presentó síndrome de lisis tumoral al momento del diagnóstico (Figura 5)

FIGURA 5. PRESENCIA DE LISIS TUMORAL AL DIAGNÓSTICO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA



Al realizar el análisis por factores de riesgo cardiovascular que pudieran estar relacionados con el desarrollo de trombosis, encontramos que aproximadamente el 30% de pacientes tenía el antecedente de catéteres venosos centrales previos (Figura 6.)

FIGURA 6. PRESENCIA DE CATÉTERES PREVIOS EN LA MUESTRA ANALIZADA



De los factores de riesgo cardiovascular analizados, la dislipidemia y el sobrepeso fueron las variables más relacionadas con el desarrollo de trombosis. (Figura 7 y 8)

FIGURA 7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ANALIZADA.

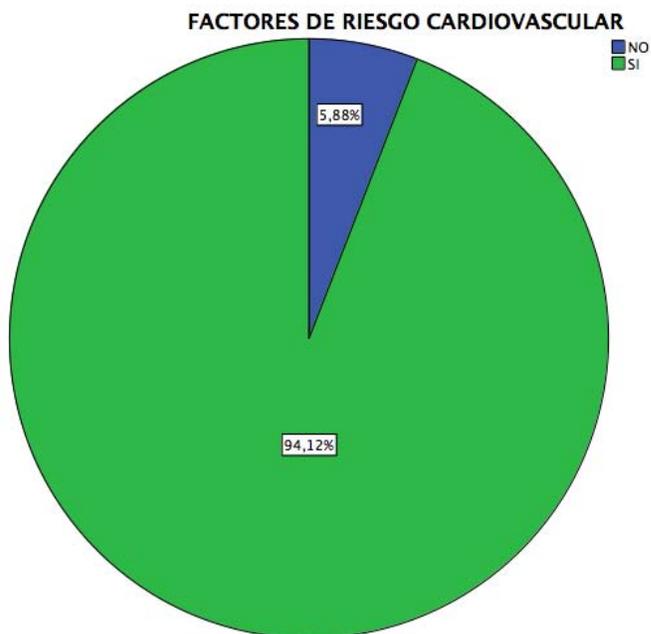


FIGURA 8. PRESENCIA DE DISLIPIDEMIA EN LA POBLACION MOTIVO DE ESTUDIO.

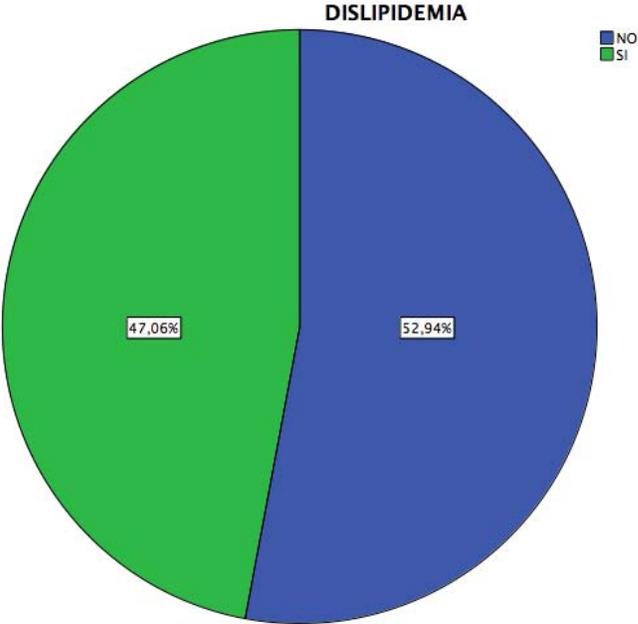
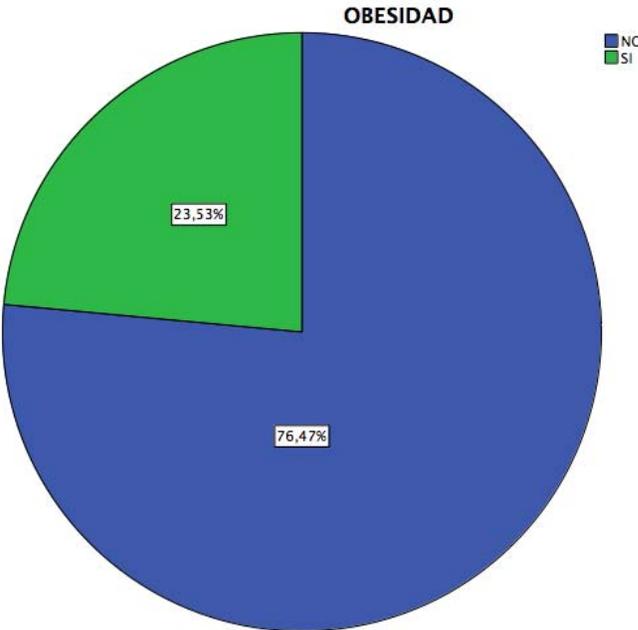
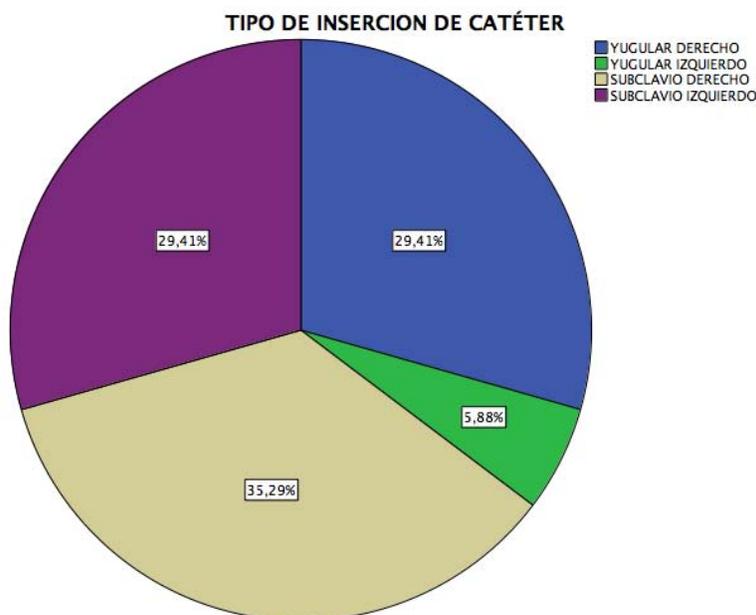


FIGURA 8. PRESENCIA DE OBESIDAD EN LA POBLACION MOTIVO DE ESTUDIO.



Con respecto al sitio de inserción del catéter venoso central, la mayoría de los pacientes (35.2%) presentó el sitio de inserción a nivel subclavio derecho, seguido de la posición subclavia izquierda y yugular derecha (29.4%, respectivamente) y con menor frecuencia a nivel yugular izquierdo (5.8%). FIGURA 9

FIGURA 9. SITIO DE INSERCIÓN DE CATÉTER VENOSO CENTRAL



Al diagnóstico de la leucemia aguda, los pacientes presentaron diversas alteraciones por laboratorio. Con respecto a los leucocitos, la media de éstos fue de 32,300 leucocitos por mm³ (500 – 399,000), la cifra de plaquetas media de la población estudiada fue de 23,000 (11,000- 147,000), la cifra media de hemoglobina fue de 7.2gr/dL (4gr/dL – 13gr/dL); la cifra de Lactato Deshidrogenasa media al diagnóstico fue de 887 (249-6403). Todos los pacientes tenían Dímero D elevado al momento del diagnóstico (> 0.5ng/mL). Todos los pacientes al diagnóstico presentaron tiempos de coagulación en parámetros normales.

Con respecto al Fibrinógeno, este factor se encontró en parámetros normales en la mayoría de los casos, e incluso elevado como reactante de fase aguda. La media para este parámetro fue de 463mg/dL (256-904mg/dL), cabe mencionar que dos pacientes no contaban con reporte de fibrinógeno al diagnóstico, ni de Dímero D.

Durante el desarrollo del estudio, se documentaron dos casos de trombosis relacionada a catéter venoso central (11.7% de la población estudiada).

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de trombosis, sin demostrar significancia estadística.

Se hizo un análisis por Chi cuadrada de Pearson, encontrando que existía significancia estadística para el tipo de Leucemia y el desarrollo de trombosis, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda de estirpe B el diagnóstico relacionado a trombosis ($p= 0.043$).

Tabla 1.

Tabla 1 de contingencia PRESENCIA DE TROMBOSIS * TIPO DE DIAGNOSTICO

Recuento

	TIPO DE DIAGNOSTICO				Total	
	LEUCEMIA LINFOBLASTI CA AGUDA-B	LEUCEMIA LINFOBLASTI CA AGUDA-T	LEUCEMIA MIELOBLASTI CA AGUDA	LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA BLASTICA		
PRESENCIA DE TROMBOSIS	NO	11	3	1	0	15
	SI	1	0	0	1	2
Total		12	3	1	1	17

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,169 ^a	3	,043
Razón de verosimilitudes	5,431	3	,143
N de casos válidos	17		

a. 7 casillas (87,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,12.

Se realizó análisis estadístico por test exacto de Fisher para tratar de establecer relación entre los factores de riesgo cardiovascular de la población a evaluar y el desarrollo de trombosis, no documentando significancia estadística ($p=0.882$). Tabla 2.

Tabla 2 de contingencia PRESENCIA DE TROMBOSIS * FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Recuento

		FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR		Total
		NO	SI	
PRESENCIA DE TROMBOSIS	NO	1	14	15
	SI	0	2	2
Total		1	16	17

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,142 ^a	1	,707		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,259	1	,611		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,882
N de casos válidos	17				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

El análisis individual mediante Chi cuadrada para establecer relación entre trombosis y datos de laboratorios (Leucocitos, plaquetas, fibrinógeno, Dímero D, niveles de DHL), así como la edad no demostró significancia estadística ($p > 0.05$). Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8

TABLA 3. TROMBOSIS Y CIFRA DE LEUCOCITOS

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,000 ^a	16	,386
Razón de verosimilitudes	12,315	16	,722
Asociación lineal por lineal	,368	1	,544
N de casos válidos	17		

a. 34 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,12.

TABLA 4. TROMBOSIS Y CIFRA DE PLAQUETAS

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,183 ^a	13	,513
Razón de verosimilitudes	9,543	13	,731
Asociación lineal por lineal	,883	1	,347
N de casos válidos	17		

a. 28 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,12.

TABLA 5. TROMBOSIS Y NIVELES DE FIBRINOGENO

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,000 ^a	13	,307
Razón de verosimilitudes	11,780	13	,546
Asociación lineal por lineal	,918	1	,338
N de casos válidos	15		

a. 28 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,13.

TABLA 6. TROMBOSIS Y NIVELES DE DIMERO D

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,000 ^a	10	,132
Razón de verosimilitudes	11,780	10	,300
Asociación lineal por lineal	,027	1	,869
N de casos válidos	15		

a. 22 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

TABLA 7. TROMBOSIS Y CIFRA DE DHL

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,183 ^a	15	,665
Razón de verosimilitudes	9,543	15	,847
Asociación lineal por lineal	,146	1	,702
N de casos válidos	17		

a. 32 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

TABLA 8. TROMBOSIS Y EDAD

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,183 ^a	13	,513
Razón de verosimilitudes	9,543	13	,731
Asociación lineal por lineal	,373	1	,541
N de casos válidos	17		

a. 28 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

DISCUSIÓN.

Este estudio muestra que la prevalencia de trombosis en población con Leucemia Aguda de nuestro universo de trabajo, es similar a lo reportado en la literatura. Nosotros demostramos en esta serie de casos una prevalencia del 11.7%.

En la literatura encontramos que la incidencia de trombosis oscila entre 2 y 36%, con variaciones en la presentación de la trombosis ya sea al diagnóstico o durante el tratamiento, reportando un incremento en el riesgo de trombosis asociado al tratamiento de inducción a la remisión.^{5, 6, 7, 8.}

En nuestro estudio no demostramos relación entre el tipo de tratamiento de quimioterapia recibida y el desarrollo de trombosis.

Es importante mencionar que este trabajo es el primero que reporta únicamente casos de pacientes con trombosis relacionada a catéter venoso central sin incluir los otros tipos de trombosis.

En un estudio mexicano⁵ se reportaron pacientes con Leucemia y trombosis en diversos sitios, no exclusivamente relacionada a catéteres venosos centrales y no demostró asociación entre el subtipo de Leucemia Aguda y el desarrollo de trombosis.

Nosotros encontramos que el subtipo de Leucemia Aguda relacionada a trombosis con dispositivo intravenoso es la Leucemia Linfoblástica Aguda de estirpe B.

En ese mismo estudio se encontró que en términos de edad y de género, las personas que desarrollan más eventos de trombosis fueron aquellas con edad mayor de 43 años y aquellas del género masculino. Por nuestra parte los dos eventos de trombosis relacionadas a catéter venoso central, se establecieron en pacientes del género masculino, uno de ellos con edad mayor de 43 años con respecto a lo mencionado en la literatura.

En diferentes estudios, se ha demostrado que el tipo de tratamiento confiere un factor adicional de riesgo para desarrollar trombosis. En la literatura se reporta que el empleo de algunos fármacos como L- Asparaginasa incrementa el riesgo de trombosis hasta 5

veces en relación con otros fármacos³⁶. Esto no fue reproducible en nuestro estudio toda vez que los tratamientos empleados no incluyeron este fármaco.

Una condición que impera en la población estudiada es el uso de dispositivos endovasculares de larga duración. En nuestra institución, los dispositivos que se emplean tradicionalmente son catéteres de dos y tres lúmenes marca "Arrow" y es poco frecuente el empleo de dispositivos tipo Porth O Cath. No sería posible predecir dado lo anterior si el riesgo de trombosis es mayor con el uso de dispositivos externos; sin embargo es muy frecuente que los pacientes presenten complicaciones relacionadas al uso de catéteres principalmente de tipo infeccioso, pero no tenemos la información precisa al respecto toda vez que no era un objetivo de este estudio.

Se han descrito otras condiciones que se han asociado al desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer. Dentro de estos factores los más importantes son: Leucocitosis, trombocitosis, edad adulta, la presencia de comorbilidades, niveles elevados de Dímero D, niveles bajo de fibrinógeno y trombofilia hereditaria^{37,38,39}. En nuestro estudio realizamos un análisis intencionado para establecer la relación de estos factores, encontrando que ninguno de los factores era significativo como factor de riesgo ($p > 0.05$). Esta condición pudiera estar relacionada con el número de pacientes y generaría la necesidad de una cohorte mayor para demostrar si es reproducible lo reportado en la literatura con la población de nuestro centro.

Especial mención merecen los factores de riesgo cardiovascular (Obesidad, sobrepeso, hábito tabáquico, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica y Dislipidemia) y su asociación con eventos de trombosis en la población general. En este estudio encontramos que los pacientes que desarrollaron trombosis del dispositivo endovascular tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los factores más relacionados fueron: Obesidad y consumo de tabaco.

Si bien el género no demostró ser significativo como factor de riesgo para el desarrollo de trombosis relacionada a catéter venoso central, los pacientes que presentaron esta complicación correspondieron al género masculino, ya que el análisis estadístico por Chi cuadrada de Pearson no demostró significancia estadística ($p=0.208$) y lo mismo cuando se aplicó la prueba exacta de Fisher ($p=0.485$).

Debido a que la mayoría de los pacientes que formaron parte del estudio, fueron diagnosticados en fecha reciente con Leucemia Aguda, no fue posible realizar un análisis de supervivencia por Kaplan-Meyer, por lo que se sugiere un estudio prospectivo a fin de demostrar la incidencia de trombosis (incluidos los casos asintomáticos) en nuestra población y determinar el impacto negativo que tiene la trombosis en la supervivencia global, tal y como lo han demostrado otros autores, como Sorensen.⁴⁰

Reconocemos que el presente trabajo de investigación tiene importantes limitantes, siendo la principal el número reducido de pacientes que hizo difícil el establecer factores de impacto para el desarrollo de trombosis relacionada a catéter, por lo que se propone una ampliación del mismo tomando a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemias Agudas, que a fin de cuentas es la principal patología por la que ingresan los pacientes al servicio de hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

CONCLUSIONES.

La trombosis continúa siendo una condición prevalente que complica diversos escenarios clínicos, generando tasas elevadas de morbimortalidad.

En este trabajo se pretendió demostrar que la prevalencia de trombosis relacionada al uso de dispositivos endovasculares era mayor a la reportada en la literatura; sin embargo solamente pudimos documentar una prevalencia del 11% que es similar a la reportada por estudios nacionales e internacionales.

Los pacientes que desarrollaron trombosis en este estudio fueron individuos asintomáticos para esta condición, por lo que consideramos que existe un subdiagnóstico de los eventos trombóticos, pero por el número limitado de pacientes creemos que no hubo un incremento en la prevalencia por lo que es necesario realizar un nuevo análisis involucrando más pacientes.

Conviene señalar también que es necesario establecer el impacto en la supervivencia que tiene la trombosis relacionada a catéter venoso central en la población con Leucemias Agudas, realizando de manera periódica estudios ultrasonográficos doppler para detectar de manera temprana los eventos trombóticos y poder implementar medidas terapéuticas para esta condición.

BIBLIOGRAFIA

1. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010;184(1-2):16-20
2. Lee YG, Kim I, Kwon JH, et al. Implications of cytogenetics for venous thromboembolism in acute myeloid leukemia. *Thromb Haemost* 2015;113(1):201-208
3. Payne J, Vora A. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2007;138(4):430-445
4. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):153-163
5. Guzmán-Urbe P, Rosas-López A, Zepeda-León J, et al. Incidence of thrombosis in adults with acute leukemia: a single center experience in Mexico. *Rev Invest Clín* 2013;65(2):130-140
6. Guzmán-Urbe P, Vargas-Ruiz A. Thrombosis in leukemia: incidence, causes, and practical management. *Curr Oncol Rep* 2015;17(5):444
7. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell L. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):103-114
8. Wun T, White R. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):9-23
9. Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res* 2014;133(suppl 2):S70-S75
10. Cesarman-Mauss G, Meillón L, Volkow P, et al. Tratamiento de cancer y thrombosis: enfoque práctico. *Rev Invest Clín* 2013;65(2):174-182
11. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):129-136
12. Langer F, Amirkhosravi A, Loges S, et al. An in vitro study on the mechanisms of coagulation activation in acute myelogenous leukemia (AML): role of tissue factor regulation by cytotoxic drugs and GM-CSF. *Thromb Haemost* 2004;92(5):1136-46
13. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. *Acta Haematol* 2013;130(1):1-6
14. Picardi M, Pagliuca S, Chiurazzi F, et al. Early ultrasonographic findings of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter femoral to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection. *Ann Oncol* 2012;23(8):2122-2128
15. Debordeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):71-80
16. Farge D, Debordeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):56-70

17. Tsakiris D, Tichelli A. Thrombotic complications after haematopoietic stem cell transplantation: early and late effects. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):137-145
18. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, et al. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99(1):38-43
19. Donati MB. Thrombosis and cancer: a personal review. *Thromb Haemost* 2007;98(1):126-128
20. Monreal M, Trujillo-Santos J. Lessons from VTE registries: the RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):25-33
21. Lee A. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):93-101
22. Kakkar AK, Macbeth F. Antithrombotic therapy and survival in patients survival in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2010;102(Suppl 1):S24-S29
23. Connolly G, Khorana A. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):35-47
24. Mousa S, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular weight heparin: preclinical evidence. *Thromb Haemost* 2009;102(2):258-267
25. Kakkar AK. Antithrombotic therapy and survival in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):147-151
26. Donatti MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):3-8
27. Foss B, Bruserud O. Platelet functions and clinical effect in acute myelogenous leukemia. *Thromb Haemost* 2008;99(1):27-37
28. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):49-60
29. Lauw M, van der Holt B, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: effect on fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost* 2013;109(4):633-642
30. Rak J, Milson C, Magnus N, et al. Tissue factor in tumour progression. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):71-83
31. Nadir Y, Brenner B. Heparanase coagulation and cancer progression. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):85-92
32. Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):61-69
33. Monreal M, Prandoni P, di Micco P, et al. Lessons learned from cancer/VTE registries: report from RIETE. *Thromb Res* 2007;120(Suppl 2):S62-S63
34. Levi M. Cancer and thrombosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1(11):668-71
35. Elice F, Rodeghiero F, Falanga A, et al. Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):115-128
36. Nowak-Göttl U, Heinecke A, Von Kries R, Nürnberger W, et al. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia. Impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res* 2001;103:165-72.

37. Connolly G, Khorana A. Emerging Risks stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl. 2): S1-S7.
38. Khorana A. Venous Thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125: 490-3.
39. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arc Int Med* 2000; 160: 3415-20.
40. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____
NSS: _____
GÉNERO: _____
DIAGNÓSTICO: _____
FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA: _____
TRATAMIENTO ACTIVO CON QT: SI _____ NO _____
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA: _____
FASE DE TRATAMIENTO:
INDUCCIÓN _____ CONSOLIDACION _____ PALIATIVO _____
PRESENCIA DE LISIS TUMORAL: SI _____ NO _____
ALTERACIÓN EN PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA: SI _____ NO _____
TIPO DE ALTERACIÓN: _____
SITIO DE INSERCIÓN DE CVC: _____
FECHA DE COLOCACIÓN: _____
COMPLICACIONES DURANTE COLOCACIÓN: NO _____ SI _____
TIPO DE COMPLICACIÓN: _____
CATÉTERES PREVIOS: SI _____ NO _____
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: NO _____ SI _____
TIPO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: _____
MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS:
FLEBOGRAFIA _____ USG DOPPLER _____
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS: _____
PARÁMETROS DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO:
LEUCOCITOS _____ PLAQUETAS _____ HEMOGLOBINA _____
FIBRINOGENO _____ DIMERO D _____ DHL _____
TP _____ TTPA _____ TT _____
PARÁMETROS DE LABORATORIO AL MOMENTO DE LA TROMBOSIS:
LEUCOCITOS _____ PLAQUETAS _____ HEMOGLOBINA _____
FIBRINÓGENO _____ DIMERO D _____ DHL _____
TP _____ TTPA _____ TT _____
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: NO _____ SI _____
OBESIDAD ___ SOBREPESO ___ TABACO ___ DISLIPIDEMIA ___ DM ___ HAS ___
HOSPITALIZACIÓN PROLONGADA: SI _____ NO _____