



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

Análisis retrospectivo de factores de riesgo bioquímicos y clínicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa que desarrollan trombosis aguda en el Instituto Nacional de Cancerología - México

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. LUIS FELIPE RUBALCAVA LARA

DRA. KARLA ADRIANA ESPINOSA BAUTISTA

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

1. Marco teórico
2. Justificación
3. Pregunta de investigación
4. Hipótesis
5. Objetivos
6. Diseño del estudio
7. Población
8. Metodología
9. Variables
10. Tamaño de muestra
11. Consideraciones éticas
12. Consideraciones bioseguridad
13. Resultados
14. Discusión
15. Conclusión
16. Bibliografía

1. Marco teórico

Históricamente, la leucemia aguda linfoblástica ha presentado un peor pronóstico en pacientes no pediátricos, sin embargo, desde la inclusión de esquemas basados en l-asparaginasa en el grupo de “Adolescentes/ adultos jóvenes”, se ha apreciado un aumento en las respuestas completas y en la supervivencia libre de enfermedad [1]. Este beneficio en la respuesta se ha visto acompañado de un aumento de efectos adversos por el uso de l-asparaginasa. Uno de los más reportados es la trombosis, siendo la incidencia entre 34-43% [2,3].

Como Fulcher y Carrier [4] mencionan en su revisión, la fisiopatología entre la relación de la l-asparaginasa y el riesgo aumentado de trombosis es compleja y aún pendiente de entender en su totalidad. En gran medida, se ha asociado la deficiencia de antitrombina con el aumento en el riesgo de presentar eventos tromboticos. Es por esto que diversos estudios han intentado dar un tratamiento profiláctico al administrar heparina de bajo peso molecular (con la intención de amplificar el remanente de antitrombina presente en sangre) o reponiendo directamente los niveles con uso de antitrombina recombinante [5]. En este sentido, el estudio PARKAA [6] sugirió una probable disminución en incidencia de trombosis en aquellos pacientes que recibieron antitrombina profiláctica. En el ensayo THROMBOTECT [7] el uso de antitrombina o heparina de bajo peso molecular mostraron una superioridad comparados contra el control. El estudio NOPHO [8] y Sibai y cols. [9] cuestionan la utilidad de la heparina de bajo peso molecular, al reportar incidencias de trombosis similares en pacientes con y sin tratamiento preventivo.

A pesar que la deficiencia de antitrombina en uso de L-asparaginasa está ya bien descrito, existen hipótesis de mecanismos alternos que explicarían por qué el uso de antitrombina no previene la trombosis en la totalidad de este grupo de pacientes. Entre las múltiples teorías se encuentra la presencia de P-selectina, la cual se ha identificado en gránulos plaquetarios y clínicamente se ha asociado con trombosis coronarias y venosas [10-13]. La presencia del ligando-1 de P-selectina (PSGL-1) es otro mecanismo descrito, el cual está altamente expresado en leucocitos, blastos [14,15] y linfocitos CD43+ CD44+ [16].

La aplicación terapéutica de este conocimiento se ha demostrado en algunos ensayos. En población pediátrica, el grupo de Doroszko y cols. documentó niveles de P-selectina disminuidos al diagnóstico, sin embargo, al iniciar tratamientos basados en l-asparaginasa estos fueron en aumento [17]. Este aumento de P-selectina es intrínseco de los blastos y se puede llegar a potenciar con el tratamiento. Estudios experimentales con uso de aptámeros ha demostrado potencial para inhibir la activación de P-selectina, y así evitar la trombosis y fibrosis de los vasos, lo cual pudiera ser un blanco terapéutico [18].

Entre otro de los mecanismos descritos se encuentra la estimulación de expresión en monocitos [19], lo cual induce la exposición de fosfatidilserina e incrementa la generación de trombina de membrana [20]. Con base en este principio el ensayo “Vienna cancer and thrombosis study” (abreviado CATS) realizó la medición soluble en pacientes oncológicos (entre los que se incluyeron pacientes hematológicos) [21].

El factor de coagulación VIII es liberado después de la activación del Factor de von Willebrand localizado en los cuerpos de Weibel-Palade [22]. Las alteraciones de la l-asparaginasa en el factor VIII son conocidas desde la décadas de los ochentas, cuando Casonato y cols. [23] analizaron el antígeno asociado a factor VIII (VIII:Ag), cofactor de ristocetina asociado a factor VIII (VIII:RCoF) y la actividad coagulantes del factor VIII (VIII:C). En su estudio se apreció que el VIII:C aumentó significativamente después de la segunda semana de exposición a l-asparaginasa y alcanzó una elevación estadísticamente significativa a la quinta semana. En estudios fisiológicos más actuales, se han descrito disminuciones de factores de coagulación VIII [24], manteniendo el riesgo trombótico, debido a reducciones aún más marcadas de otros factores anticoagulantes:

- Reducciones de antitrombina de 120% a 59% a la cuarta dosis de l-asparaginasa en el estudio CAPELAL [25].
- Disminución del 50% de la concentración basal de proteína C con una sola aplicación de l-asparaginasa, acompañado de una disminución similar de proteínas S después de la segunda dosis [26].

El riesgo clínico de trombosis en paciente oncológicos ha sido de gran interés. En el análisis por Van Es y cols. [27,] la comparación directa ente escalas de riesgo y el desarrollo de un evento trombótico a los 6 meses, demostró que el uso de la escala de Viena y PROTECHT discriminaban mejor entre pacientes de alto y bajo riesgo (comparadas contra Khorana y CONKO), pero su factor predictivo fue bastante pobre. Estos hallazgos generan controversia debido a que la escala de Khorana es la herramienta más utilizada para predecir el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos y es avalada por diferentes guías de práctica clínica [28, 29]. El grupo de Viena realizó un ensayo donde comparó la escala de Khorana contra una versión modificada en la cual se agregaban como variables la concentración de P-selectina y dímero D (siendo el punto de corte para riesgo de >53.1 ng/ml y >1.44 mcg/ml ó >1440 mcg/L, respectivamente). En el análisis de trombosis a 6 meses, el agregar los marcadores de bioquímicos pudo identificar 35% pacientes de desarrollaron trombosis (comparado con 17% de la escala no modificada) [30]. Sin embargo, se debe de recordar que estos estudios han

sido realizados en paciente con neoplasias sólidas y, aquellas que integran a pacientes hematológicos se centran en linfoma, por lo cual el uso de la escala de Khorana (ya sea en su versión clásica o modificada) no está validada en pacientes con leucemia [31].

Es importante resaltar que todas las escalas previamente comentadas (CATS, CONKO, PROTECHT) corresponden a versiones modificadas del cuestionario de Khorana, agregando P-selectina y dímero D (CATS), tratamiento con gemcitabina, platinos (PROTECHT), o la escala de funcionalidad de la OMS (CONKO). Un esquema más simple y que fue validado en pacientes hematológicos (nuevamente exclusivamente en linfomas) es el de MICA-CATS, donde el riesgo es determinado por sitio del tumor y concentración de dímero D [34]. Usando un normograma preestablecido y una ecuación de algoritmo (ver anexos) se logró determinar si el paciente presentaba un riesgo de trombosis >15% y por lo tanto requería de trombo profilaxis.

La concentración de L-asparaginasa se relaciona directamente con su actividad antineoplásica, como ha podido ser evidenciado en el ensayo Tsurusawa y cols. [32], donde los niveles de concentración de l-asparagina se correlacionaron con una relación inversamente proporcional con la concentración de asparagina (aun en niveles infra terapéuticos de l-asparaginasa <50U/L). Estos resultados han sido reproducidos en otros ensayos de paciente con leucemia, en el AEIOP ALL 95, posterior a la aplicación de l-asparaginasa las concentraciones de 50 mU/ml se asociaron a una disminución total de asparagina en suero y líquido cefalorraquídeo [33].

2. Justificación

El reporte de trombosis en la población del Instituto Nacional de Cancerología asociado a l-asparaginasa es del 13%, sin embargo, no se han analizado los factores de riesgo que predisponen a desarrollar esta complicación como han hecho otros grupos [2,3]. Debido a la falta de un consenso internacional en el tratamiento preventivo de los pacientes con LAL y uso de l-asaparginasa lo más conveniente es identificar todos los factores de riesgo [17,20], con la intención de poder diseñar una escala de riesgo basada en los factores que se logren identificar de los pacientes previamente tratados en nuestra institución.

3. Pregunta de investigación

¿Qué factores de riesgo (antecedentes, clínicos, bioquímicos, per se de la enfermedad o per se del tratamiento) conllevan mayor significancia para predecir el desarrollo de trombosis de los pacientes que reciben tratamiento de inducción con L-asparaginasa en leucemia linfoblástica aguda?

4. Hipotésis

Los factores con significancia estadística asociados a trombosis en pacientes en fase de inducción con leucemia linfoblástica serán probablemente aquellos que han sido previamente identificados en escalas de riesgo previas. Sin embargo, el uso de L-asparaginasa y porcentaje de blastos serán factores únicos para este tipo de población.

5.Objetivos

Objetivo primario

Describir las características de la población que desarrolla trombosis en pacientes con leucemia aguda linfoblástica que reciban tratamiento de inducción con L-asparaginasa .

6.Diseño del estudio

Se plantea un estudio retrospectivo, observacional, transversal.

7.Población

Hombres y mujeres entre 15 y 45 (debido a que este es el rango de edad en el cual los pacientes pueden ser candidatos a uso de tratamiento basados en L-asparaginasa) años con diagnóstico de primera vez de leucemia linfoblástica aguda que reciban tratamientos basados en l-asparaginasa.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de novo.
- Edad de 15 a 45 años.
- Diagnostico compatible con leucemia linfoblástica por citometría de flujo.
- Haber recibido un tratamiento de inducción con L-asparaginasa en el INCAN.
- Desarrollo de trombosis venosa o arterial durante su tratamiento de inducción.

Criterios de exclusión:

- Leucemias de fenotipo mixto.

- Uso de anticoagulantes activos por trombosis previa.
- Portador de válvula mecánica cardíaca.
- Seropositivo para VIH.
- Mayores de 45 años

8. Metodología y análisis de datos

Se recabarán a los pacientes desde 2018 al 2021, que hayan sido tratados por leucemia linfoblástica aguda y que cumplan con los criterios de inclusión. Al contar con los pacientes candidatos a ser agregados al análisis se realizará una tabla de recolección de datos. Se construirá una base de datos con la información recabada en el programa SPSS versión 20.0. Se realizará un análisis descriptivo de los datos calculando medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartilar) de acuerdo al comportamiento de los datos.

Se realizará pruebas de estadística inferencial χ^2 de Pearson y prueba exacta de Fisher. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativo cuando $p < 0.05$

Se requiere de regresiones ajustadas por múltiples variables, por lo que se usará una covariable por cada 10 sujetos requeridos en el estudio, debido a que el tamaño de muestra es de 40. Se usarán 4 covariables: edad, trombosis previa, índice de masa corporal y género.

9. Variables:

-Independientes:

- **Género:** variable categórica, designada como hombre o mujer.
- **Edad:** variable dimensional continua, medida en años desde el nacimiento.
- **Índice de masa corporal:** Variable cuantitativa, basada en la relación entre peso y talla al diagnóstico.
- **Comorbilidades:** pacientes con diabetes mellitus o hipertensión.
- **Trombosis venosa previa:** Evento demostrado de oclusión vena que debió de suceder antes del inicio de la enfermedad, variable categórica.
- **Trombosis arterial previa:** Evento demostrado de oclusión vena que debió de suceder antes del inicio de la enfermedad, variable categórica.
- **Diagnóstico de trombofilia:** Situación clínica demostrada que predisponga al paciente a presentar eventos de trombosis, entendiéndose deficiencia de proteína C o S, factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípidos. Variable categórica.

- **Ingesta de estatinas:** variable categórica que involucra la ingesta de algunos de los siguientes medicamentos: pravastatina, simvastatina, rosuvastatina o atorvastatina.
- **Tabaquismo:** Variable categórica, usando definición operativa de la OMS: cualquiera con uso ocasional o diario de productos derivados del tabaco.
- **Hemoglobina al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en g/l por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad
- **Leucocitos absolutos al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en $10^9/L$ por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad
- **Plaquetas al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en $10^9/L$ por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad.
- **Neutrófilos totales al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en células /ml por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad.
- **Monocitos totales al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en células/ml por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad.
- **Blastos en médula ósea al iniciar inducción:** Variable cuantitativa, medida en células/ml por equipo estandarizado al diagnóstico de la enfermedad.
- **Fibrinógeno:** Variable cuantitativa, medida en mg/dl por equipo estandarizado, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Dímero D al diagnóstico:** Variable cuantitativa, medida en mcg/ml por equipo estandarizado, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Proteína C reactiva:** Variable cuantitativa, medida en mg/L, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Creatinina:** Variable cuantitativa, medida en mg/dl, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Albúmina:** Variable cuantitativa, medida en mg/dl, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Colesterol total:** Variable cuantitativa, medida en mg/dl, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Triglicéridos:** Variable cuantitativa, medida en mg/dl, al diagnóstico de la enfermedad.
- **Estirpe:** Variable categórica, definida por origen celular de leucemia, siendo las opciones B o T.
- **Cariotipo de alto riesgo:** Variable categórica, definida por citogenética compatible con: Hipodiploide, complejo (≥ 5 alteraciones), $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$, translocaciones del $MLL/11q23$, casi haploides (< 30 cromosomas), Casi triploides (60-78 cromosomas), $iAMP21$, $t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF$.
- **CD20+:** Variable categórica, definida por presencia de este marcador en $> 20\%$ de las células leucémicas.
- **Infiltración a sistema nervioso central:** Variable categórica, definida por detección de blastos en citometría de flujo o por citología con > 5 leucocitos/mcL y un blasto inequívoco al diagnóstico.
- **Actividad extramedular:** Variable categórica, definida por detección por biopsia de infiltración en tejido ajeno a la médula ósea o sistema nervioso central.
- **Tumoración voluminosa:** Variable categórica, definida por tumoración mayor a 10 cm.

- **Estancia en UCI:** Variable categórica. Definida por necesidad de permanecer con tratamiento y vigilancia en una unidad de cuidados intensivos por mínimo 24 horas.
- **Esquema:** variable categórica con base en combinación e intensidad de quimioterapias.
- **Uso de prefase:** Variable categórica, definida por uso de 4 días de esteroide previos al inicio de inicio de quimioterapia.

-Dependientes:

- **Trombosis:** proceso vascular isquémico venoso en región proximal de extremidades, tromboembolia pulmonar o circulación cerebral.
- **Trombosis temprana:** Proceso isquémico demostrado en los primeros 29 días de iniciar quimioterapia de inducción.
- **Trombosis tardía:** Proceso isquémico demostrado del día 30 al 90 de haber sido iniciada la quimioterapia.

10. Tamaños de la muestra

En el servicio de leucemias linfoblásticas agudas del Instituto Nacional de Cancerología existe una población nueva de pacientes en rango adolescente/adulto joven de 45 pacientes/año. Se considerará la incidencia de trombosis en pacientes con uso de l-asparaginasa descrita por Grace et al. [2] de 34%. Utilizando una fórmula para calcular un tamaño de muestra para proporciones en población finita, para un error tipo 1 de 0.05, con intervalo de confianza de 95% se requiere una población de 41 sujetos.

Calculado usando RaoSoft® Sample Size Calculator 2004.
(<http://www.raosoft.com/samplesize.html>)

11. Consideraciones éticas

El presente protocolo y el consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

12. Consideraciones de bioseguridad

La maniobra propuesta por el estudio no modifica la práctica y seguimiento habitual de la población de estudio, no se administra ningún fármaco o maniobra invasiva.

13. Resultados

Se recabaron durante un espacio de 4 años un total de 44 eventos de trombosis en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron inducción con esquema basado en l-asparaginasa. Del total de los eventos 35 fueron trombosis tempranas y 9 fueron tardías. Dentro de las características epidemiológicas (tabla 1) se puede apreciar una mediana de edad de 27 años, el IMC dentro de los rangos normales con una mediana de 23. La mediana para hemoglobina, leucocitos y plaquetas fue de 8 g/dl, $11 \times 10^9/L$ y $37.5 \times 10^9/L$, respectivamente. La mediana de blastos en médula ósea al diagnóstico fue de 83%. La mediana para fibrinógeno fue normal en 344 mg/dl. Fue llamativo la presencia de dímero D elevado con una mediana en 3034 mg/dl. La mediana de PCR y creatinina sérica fue de 5.4 mg/l y 0.7 mg/dl, respectivamente. Fue también llamativo que, a pesar de tener una población relativamente joven, con la mediana de esta población en un IMC normal, la mediana de triglicéridos al diagnóstico se encontró en 192 mg/dl.

Tabla 1.

Variable	Mediana (mínimo – máximo)	Promedio (desviación estándar)
Edad	27 (16 – 45)	27.91 (7.5)
IMC	23 (15 - 40)	24.25 (5.2)
Hemoglobina	8 (3 - 19)	8.9 (3.6)
Leucocitos	11 (1 - 565)	62 (123.5)
Plaquetas	37.5 (1 - 454)	87 (114)
neutrófilos	0.7 (0 - 9.4)	1.9 (2.4)
Monocitos	0.1 (0 - 55)	2.7 (8.9)
Blastos	83 (1 - 98)	68.7 (27.93)
fibrinógeno	344 (65 - 659)	344 (152)
Dímero D	3034 (270 – 47772)	6138 (10093)
Proteína C reactiva	5.7 (0.5 – 43)	9.1 (10.6)
Creatinina	0.7 (0.3 – 2.5)	0.7 (0.3)
Albúmina	3.9 (2 – 4.9)	3.7 (0.7)
triglicéridos	192 (69 – 349)	191 (71)

Al comparar las características epidemiológicas entre aquellos pacientes que presentaron trombosis temprana contra trombosis tardía, estas son bastantes similares. Sin embargo, existen algunas divergencias que es notorio mencionar, en el caso de los pacientes que presentaron trombosis tardía estos tuvieron una mediana mayor de edad, dímero D y triglicéridos.

Tabla 2.

Variable	Trombosis temprana		Trombosis tardía	
	Mediana (mínimo – máximo)	Promedio (desviación estándar)	Mediana (mínimo – máximo)	Promedio, desviación estándar
Edad	27 (16 -45)	27.4 (7.4)	30 (19 – 41)	29.7 (7.7)
IMC	23 (15 – 40)	24.14 (5.4)	23 (19 – 32)	24.6 (4.5)

Hemoglobina	8.5 (3 – 16)	8.9 (3.5)	8 (5.7 – 19)	8.6 (4.0)
Leucocitos	11 (1 – 565)	61 (124)	15 (1 – 398)	66 (127)
Plaquetas	33 (1 – 454)	91 (118)	42 (6 – 325)	69 (98)
neutrófilos	0.8 (0 – 7.3)	1.9 (2.2)	0.3 (0 – 9.4)	1.7 (3.2)
Monocitos	0 (0 – 55)	2.5 (9.7)	0.7 (0 – 12)	3.3 (4.9)
Blastos	80 (1 – 98)	68 (27)	84 (20 – 95)	71 (29)
Fibrinógeno	346 (65 – 659)	351 (165)	342 (192 – 425)	316 (79)
dímero D	2030 (270 – 47772)	6226 (11181)	4797 (1214 – 13666)	5809 (4712)
Proteína C reactiva	5.7 (0.5 – 43)	9.5 (11.6)	4.2 (0.5 – 17)	7.3 (6.3)
Creatinina	0.6 (0.3 – 2.5)	0.7 (0.4)	0.7 (0.4 – 1.2)	0.7 (0.2)
Albúmina	3.9 (2 – 4.9)	3.7 (0.7)	3.9 (3.1 – 4.6)	3.9 (0.6)
triglicéridos	183 (69 – 349)	183 (75)	231 (126 – 300)	218 (57)

Se realizó un análisis de normalidad de con prueba de D'Agostino & Pearson para determinar la distribución gaussiana en las variables cuantitativas. La edad, IMC, hemoglobina, fibrinógeno, albúmina y triglicéridos demostraron una distribución normal (tabla 3).

Tabla 3.

	Valor de P	Prueba de normalidad (<0.05)
Edad	0.22	Si
IMC	0.05	Si
Hemoglobina	0.06	Si
Leucocitos	<0.0001	No
Plaquetas	<0.0001	No
Neutrofilos	<0.0001	No
Monocitos	0.0011	No
Blastos	<0.0001	No
fibrinógeno	0.03	Si
Dimero D	0.5	No
Proteína C reactiva	<0.0001	No
Creatinina	<0.0001	No
Albúmina	0.1	Si
triglicéridos	0.6	Si

En las variables cuantitativas con distribución normal se realizó una prueba de T de Welch, debido al número pequeño de casos, para obtener un T exacta y evitar el uso de T estimada. En las pruebas realizadas a las variables con distribución normal, ninguna demostró significancia estadística (tabla 4).

Tabla 4.

	P	Significancia estadística (<0.05)
Edad	0.43	No

IMC	0.40	No
Hemoglobina	0.6	No
fibrinógeno	0.5	No
Albúmina	0.45	No
triglicéridos	0.18	No

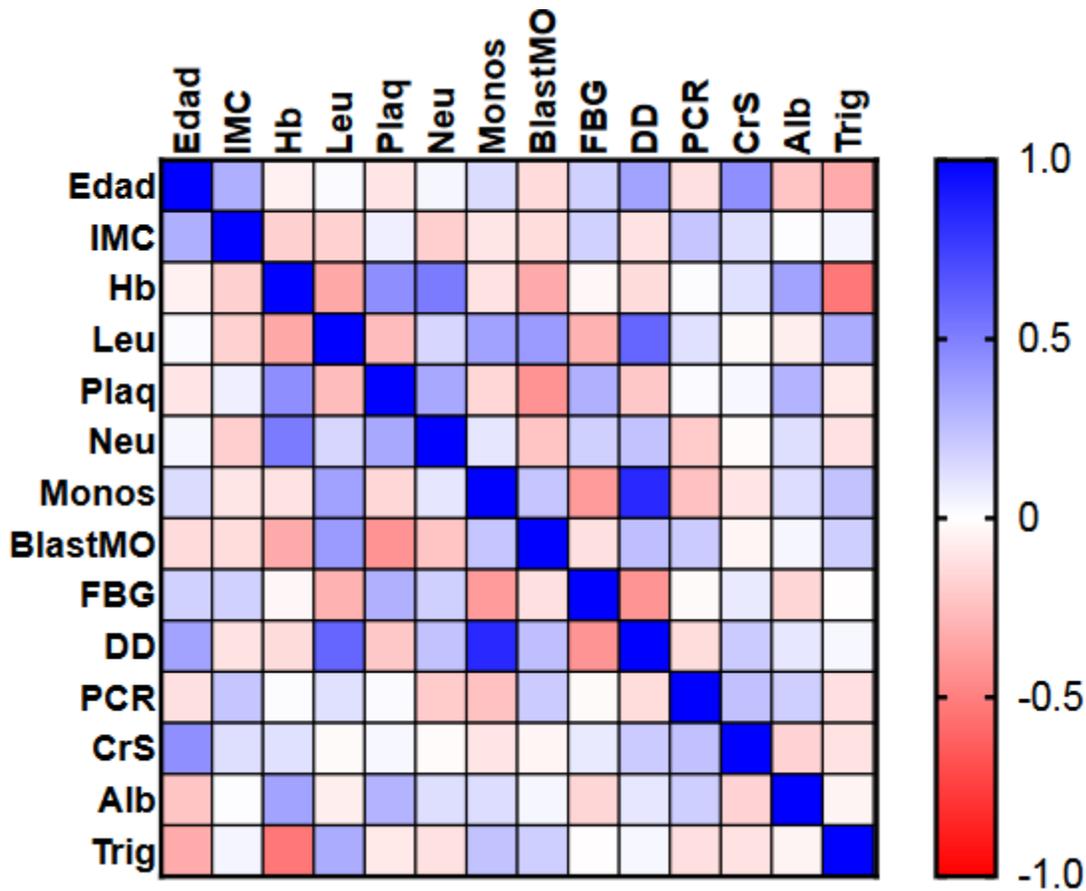
En aquellas variables cuantitativas que no mostraron una distribución normal se realizó una prueba de Mann-Whitney, en ninguna de estas variables se encontró un P con significancia estadística (tabla 5).

Tabla 5.

	P	Significancia estadística (<0.05)
Leucocitos	0.57	No
Plaquetas	0.7	No
neutrófilos	0.5	No
Monocitos	0.13	No
Blastos	0.8	No
Dimero D	0.5	No
Proteína C reactiva	0.5	No
Creatinina	0.6	No

Al analizar la correlación de las variables cuantitativas con el método de Pearson, el nivel de dímero D tuvo una correlación directa con el número de monocitos. Sin embargo, al realizar una prueba regresión lineal no se obtiene un número significativo, debido a los pocos casos con lo que se cuenta (figura 1).

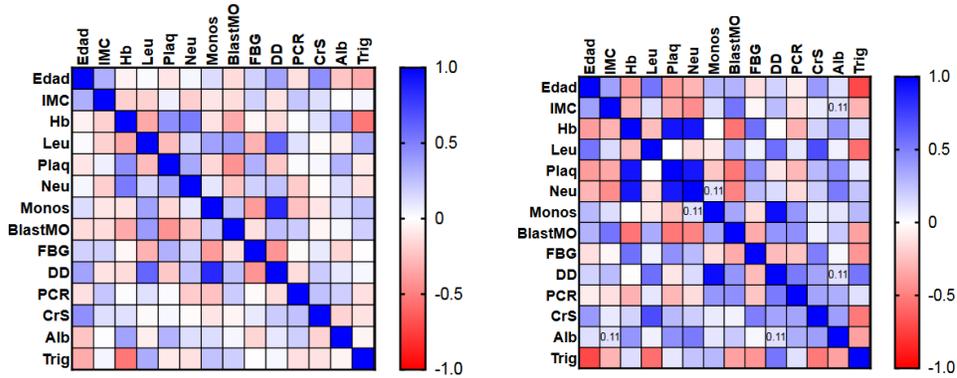
Figura 1.



Correlación de Pearson donde se aprecia en azul aquellas variables con una correlación directa, en este diagrama el nivel de dímero D presentó una correlación con los niveles de leucocitos y monocitos.

Al analizar la correlación de las variables cuantitativas en las trombosis tempranas y tardías, la correlación entre dímero D y monocitos se mantiene en aquellos casos tempranos. En la correlación de las trombosis tardías, la biometría hemática presentó una mayor importancia al existir una correlación entre el nivel de hemoglobina y plaquetas. Sin embargo, el número de casos es muy pequeño para poder sugerir que estas a su vez tengan una correlación directa con el desarrollo de trombosis (figura 2). En ambos casos la edad presentó una relación indirecta con los triglicéridos, siendo más marcada en los casos de trombosis tardía.

Figura 2.



En las variables categóricas se realizó una prueba exacta de Fisher, la presencia de cariotipo complejo presentó significancia estadística para el desarrollo de trombosis. El resto de las variables no mostraron significancia estadística (tabla 6). Al valorar a la proporción de cariotipo complejo según la temporalidad de la trombosis, aquellos con trombosis temprana lo presentaba en un 42%. En el caso de los casos de trombosis tardía, hasta un 88.8% presentó cariotipo complejo. En el caso de los esquemas de tratamiento, no existió significancia estadística, pero se pudo apreciar una tendencia donde 66.67% de las trombosis tempranas se asociaron con BFM y 62.50% de las tardías con el CALGB.

Tabla 6.

	P	Significancia estadística (<0.05)
CD20 positivo	0.6	No
Infiltración a SNC	0.9	No
Cariotipo de alto riesgo	0.02	Si
Enfermedad voluminosa	0.3	No
Estancia en UCI	0.9	No
Prefase	0.2	No
Estirpe B	0.9	No
Estirpe T	0.9	No
Género femenino	0.4	No
Género masculino	0.4	No
Esquema CALGB	0.2	No
Esquema BFM	0.2	No
Esquema PETHEMA	0.2	No

14. Discusión

Entre los múltiples factores clínicos y bioquímicos analizados en este estudio no pudimos evidenciar una significancia estadística franca en la mayoría de estos, lo cual es una situación que se ha apreciado en diferentes series y es una de las causas por lo cual aún carecemos de un plan de prevención de trombosis en pacientes con L-asparaginasa.

Sin embargo, existen varios datos que son dignos de ser mencionados y que nos podrán dirigir a nuevas investigaciones en este ámbito. En cuanto a las características poblacionales, todos eran jóvenes y el promedio se encontraba con un IMC dentro de las metas para un intervalo normal, sin embargo, el promedio de triglicéridos es alto aun antes de haber estado expuesto a tratamiento de quimioterapia. La presencia de dislipidemia por hipertrigliceridemia es bien conocida en Latinoamérica y especialmente en México donde los hábitos alimenticios con dietas hipercalóricas nos mantienen en un estado de inflamación permanente, aspecto que es también apreciable con el valor elevado de dímero D y PCR (si bien la leucemia también los puede elevar).

En cuanto a la temporalidad de las trombosis, la presentación temprana tiene un predominio abrumador sobre la tardía. Lo cual nos indica que los esfuerzos deben enfocarse a lograr una terapia de anticoagulación en los primeros 30 días de haber iniciado la quimioterapia.

Los factores clínicos carecieron de significancia estadística en el desarrollo de trombosis, pero dentro de los factores bioquímicos se apreció una posible correlación entre la concentración del Dímero D y los leucocitos (específicamente los monocitos). Esto podría tener importancia debido a que sabemos de la presencia de receptores de P-selectina y otros marcadores protrombóticos en la membrana de los leucocitos no linfoides, por lo tanto, una concentración elevada de estos pudiese asociarse a aumento de riesgo de trombosis.

Dentro de los factores bioquímicos analizados, ya se ha comentado de la correlación inversa entre edad y triglicéridos. La presencia de cariotipo de alto riesgo fue el único factor de riesgo que demostró una significancia estadística con relación a trombosis. La causa de esto no es clara, si bien los cariotipos de alto riesgo de asocian a leucemias linfoblásticas más agresivas, que esto conlleve una mayor inflamación o expresión de factores protrombóticos, hasta donde estamos actualizados no ha sido reportado. Del resto de los factores de riesgo de la leucemia aguda per se, la estirpe, concentración de blastos, infiltración extramedular o exposición a dosis altas de esteroides no demostraron una relación.

Una situación llamativa fue que no logramos demostrar si un esquema tiene mayor riesgo trombogénico, el CALGB utiliza dosis mayores al BFM y por lo tanto se esperaba que existiera una relación demostrable, no alcanzó significancia, pero las tendencias como se ha comentado previamente sugieren que pudiese existir una relación. Se requiere un mayor número de pacientes y de seguimiento para poder realizar esta comparativa debido a que la implementación del CALGB es relativamente reciente y la gran mayoría de los pacientes fue tratado con BFM.

Las principales debilidades de este estudio son su población pequeña que se recabó y que no se realizó una comparativa contra aquellos pacientes que estaban recibiendo el mismo esquema y no presentaron un episodio de trombosis. Sin embargo, consideramos que la evidencia de hipertrigliceridemia en nuestra población joven, la relación entre Dímero D y concentración de leucocitos, el cariotipo de alto riesgo como factor y la tendencia en las quimioterapias, son ejemplos de factores de riesgo que no están considerados en las actuales escalas para riesgo de trombosis.

15. Conclusión

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda son susceptibles a desarrollo de trombosis, en nuestra población el cariotipo de alto riesgo demostró una asociación. La hipertrigliceridemia en nuestra población joven obligan a realizar perfil de lípidos a todos nuestros pacientes, y un seguimiento por parte de endocrinología para valorar dislipidemias familiares y tratamientos actualizados.

16. Bibliografía

- [1] J.M. De Bont, B. Van der Holt, A.W. Dekker, A. van der Does-van den Berg, P. Sonneveld, R. Pieters. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands, *Leukemia*. 18(12)(2004) 2032-2035.
- [2] R.F. Grace, S.E. Dahlberg, D. Neuberg, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols, *Br. J. Haematol*. 152 (4) 2011 452-459.
- [3] H.Sibai, J.T. Seki, T.Q. Wang, et al. Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia, *Curr. Oncol*. 23 (4) e355-e361
- [4] Fulcher J, Carrier M. Thromboembolism prophylaxis during L-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia – time to reconsider current approaches? *Thromb Res*. 2020;188:100-102
- [5] W. Stock, D. Douer, D.J. DeAngelo, M. Arellano, A. Advani, L. Damon, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leul.Lymphoma*, 52 (12) (2011 Dec) 2237-2253
- [6] L.G. Mitchell, M. Andrew, K. Hanna, T. Abshire, J. Halton, R. Anderson, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and central venous line who are treated with L-asparaginase: Results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute. *Cancer*. 97 (2) (2003 Jan 15) 508-516
- [7] J. Greiner, M. Schrappe, A. Claviez, et al., THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents, *Haematologica* (September 2018).
- [8] C.U. Rank, N.Toft, R. Tuckuviene, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood*. 131 (22) (2018) 2475-2484
- [9] H. Sibai, J.T. Seki, T.Q. Wang, et al. Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr. Oncol*. 23 (4) (2016) e355-e361

- [10] Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques JV, Bainton DF. A platelet alpha granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol* 1985; 101:880-6
- [11] Blann AD. Soluble P-selectin: The next step. *Thrombosis Research*. 2014. 133(1), 3-4
- [12] Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703-8
- [13] Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, Moulakakis KG, Liapis CD. The role of soluble P-selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2014;133(1):17-24
- [14] Ley K, Laudanna C, Cybulski MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: The leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. 2007;(7):678-689
- [15] Stucki A, Rivier A-S, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: Molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood*. 2001; (97):2121-2119
- [16] Spertini C, Baisse B, Bellone M, Gikic M, Smirnova T, Spertini O. Acute myeloid and lymphoblastic leukemia cell interactions with endothelial selectins: critical role of PSGL-1, CD44 and CD43. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(9).pii: E1253
- [17] Doroszko A, Niedzielska E, Jakubowski M, Porwolik J, Turek-Jakubowska A, Szahidewicz-Krupska E, et al. Endothelial function in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) may reflect the clinical outcome. *Biomed Res Int*. 2018: 7918091
- [18] Diaz JA, Wroblewski SK, Alvarado CM, Hawley AE, Doornbos NK, Lester PA, et al. P-selectin inhibition therapeutically promotes thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to Von Willebrand factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):829-37
- [19] Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994,vol. 91 (pg. 8767-8771)
- [20] del Conde I, Nabi F, Tonda R, Thiagarajan P, Lopez JA, Kleiman NS. Effect of P-selectin on phosphatidylserine and surface-dependent thrombin generation on monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25 (pg. 1065-1070)
- [21] Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008.112(7):2703-8
- [22] Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *Journ of Thromb and Hemost*. 2005; 3: 1590 – 1596.

- [23] Casonato A, Lazzaro AR, Rosolen A, et al. Factor VIII/von willebrand factor abnormalities during l-asparaginase treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematologica*. 1988; 80(4), 190-193.
- [24] 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: 553-559.
- [25] Hunault-Berger M, Chevallier-Delain M, Bulabois CE, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with l-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica*. 2008;93:1488-1494.
- [26] Vigano D'Angelo S, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, et al. L-asparaginase treatment reduces the anticoagulant potential of the protein C system without affecting vitamin K-dependent carboxylation. *Thrombosis Research*. 1990; 59(6):985-994.
- [27] Van Es N, Di Nisio M, Buller HR. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;102(9): 1494-1501.
- [28] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6): 654-656.
- [29] Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2015: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN. J Natl Compr Cancer Netw*. 2015;13(9): 1079-1095.
- [30] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010; 116(24): 5377-5382
- [31] Mulder F, Van Es N. Clinical prediction scores for venous thromboembolism in patients with hematological malignancy. *Hematología*. 2019; 23: 325-329
- [32] Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, et al. L-asparaginase depletion levels and l-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 53(3): 204-8.
- [33] Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, et al. L-asparaginase depletion and l-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia or E. Coli L-asparaginase as first exposure. *Annals of Oncol*. 2000; 11(2): 189 – 193.
- [34] Pabinger I, Van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018; 5(7):e289-e298
- [35] Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical

patients: communications from the SSC of ISTH. *Journ of Thromb and Haem.* 2015;13(11): 2119-2126.