



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”**

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

PREVALENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON L-ASPARAGINASA EN SOLCA.

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR:

VALERIA NICOLE DBOUK DELGADO

TUTOR:

DRA. FANNY SOLORZANO

SAMBORONDÓN, OCTUBRE DEL 2022

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, Octubre del 2022

Doctor:

JUAN CARLOS ZEVALLOS
DECANO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UEES

Estimado Dr. Zevallos:

En calidad de tutor del alumno **VALERIA NICOLE DBOUK DELGADO** egresado de la carrera de Medicina, informo a usted que he realizado las tutorías de la tesis sobre el tema: **PREVALENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON L-ASPARAGINASA EN SOLCA.**

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Informó a usted que he cumplido con las horas establecidas en calidad de tutor asignado, para lo cual he firmado el documento de control de asesoría de tesis, detallando lo realizado con **VALERIA NICOLE DBOUK DELGADO**. El trabajo fue realizado durante el periodo de **(Febrero a Agosto del 2022)** en el Hospital de SOLCA de la Ciudad de Guayaquil.

Atentamente.



Dra. Fanny Solorzano Torres
C.I. 0908825318.
Docente - tutor
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo principalmente a Dios, y agradecerle siempre por su infinito apoyo. De igual manera, a mi mami Nachy Delgado, por ser el pilar más grande que Dios me ha dado, por su apoyo económico y moral, a mi papi Yasser Dbouk que a pesar de estar a kilómetros de mí siempre me ha apoyado no solo en lo económico sino que me ha dado la motivación para no rendirme. Quiero agradecer a mis abuelitos que están en el cielo porque sin duda alguna han bajado varias veces para abrazarme en los momentos que sentía que ya no daba más con medicina. A mis tíos Dioselina, Angel, Jenny , Carmen y Betty por apoyarme siempre. Así mismo, quiero dedicar esta tesis a mi novio por siempre confiar en mí, por su apoyo y por haber sido el mejor compañero de internado que alguien pudo tener.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. CAPÍTULO 1	7
1.1. Antecedentes.	7
1.2. Planteamiento del Problema.	9
1.3. Justificación.	10
1.4. Objetivo general.	11
1.4. Objetivos específicos.	11
1.6. Pregunta de investigación.	11
2. CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.	12
2.1. Mecanismo de acción de L- asparaginasa	16
2.2 Trombosis asociado al uso de L- asparaginasa	18
2.3 Diagnóstico	22
2.4 Manejo	24
3. CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.	26
3.1. Diseño de Investigación.	26
3.1.1. Lugar de investigación.	26
3.1.2. Diseño.	26
3.1.3. Operacionalización de variables.	27
3.2. Población y muestra.	30
3.2.1. Población.	30
3.2.2. Muestra.	30
3.2.3. Criterios de inclusión.	30
3.2.4. Criterios de exclusión.	30
3.3. Métodos e instrumentos.	31
3.3.1. Procedimiento.	31
3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.	31
3.3.3. Recursos materiales.	32
3.3.4. Análisis de datos.	33
3.4. Aspectos éticos y legales.	33
4. CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34

4.1.	Análisis de resultados	34
4.2.	Discusión de resultados	40
5.	CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
5.1.	Conclusiones	43
5.2.	Recomendaciones	44

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
-----------------------------------	-----------

ANEXOS

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE SOLICITUD POR PARTE DEL JEFE
DE DEPARTAMENTO DE DOCENCIA DEL HOSPITAL DE SOLCA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Características demográficas, clínica y bioquímica de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa. _____	32
-----------------	--	-----------

Tabla 2.	Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombosis de acuerdo al tipo de vía parenteral usada. _____	36
-----------------	---	-----------

Tabla 3.	Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombos en pacientes que presentaron dolor en miembros inferiores. _____	37
-----------------	--	-----------

Tabla 4.	Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombos en pacientes que presentaron tiempo de coagulación prolongado. _____	38
-----------------	--	-----------

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de trombosis en relación al tipo de vía parenteral usada. _____ **37**

Gráfico 2. Frecuencia de trombosis en pacientes que presentaron dolor en miembros inferiores. _____ **38**

Gráfico 3. Frecuencia de trombosis en pacientes que presentaron tiempo de coagulación prolongado. _____ **39**

1. CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno maligno caracterizado por la proliferación de células linfoides bloqueadas en una etapa temprana de diferenciación que provienen de células hematopoyéticas primitivas. y pueden invadir la médula ósea, sangre y sitios extramedulares. Es considerada como la neoplasia maligna más común en niños y adolescentes menores de 14 años , con una incidencia que abarca entre los 2 a 6 años de edad. Esta enfermedad está relacionada con ciertas complicaciones que en ocasiones llegan a desligar un buen apego terapéutico (1).

La trombosis es una complicación potencial durante el curso del tratamiento de la LLA infantil con una incidencia máxima del 37% tomando en consideración las diferentes poblaciones de pacientes y protocolos de tratamiento (2). La Asparaginasa (ASP) es un tratamiento quimioterapéutico usado en la LLA que podría alterar el estado normal de la coagulación debido a que produce una disminución en los niveles de ciertos factores de la coagulación que en definitiva podría provocar eventos trombóticos y anomalías en las pruebas de coagulación (3).

Un estudio de cohorte realizado en el presente año inscribió a 40 pacientes pediátricos con LLA y los dividió en dos grupos mediante aleatorización simple. En el grupo A , 20 pacientes recibieron asparaginasa pegilada (PEG- ASP) y en el grupo B , otros 20 recibieron L- asparaginasa (L-ASP) durante el tratamiento de inducción. Los resultados demostraron que los factores anticoagulantes disminuyen de manera significativa después de consumir ambos fármacos. Las pruebas de tiempo de protrombina e INR del grupo que tomó L- asparaginasa disminuyeron significativamente. Además, el efecto negativo de L-ASP

sobre los factores anticoagulantes fue más prominente y marcado que en aquellos que usaron PEG-ASP (3).

En el año 2021, un estudio retrospectivo realizado por Schmidt M. analizó las historias clínicas de 165 pacientes diagnosticados con LLA en el St. Maria Iasi Children 's Hospital de 2010 a 2019 tratados con asparaginasa. Se encontró que existía toxicidad asociada a la ASP incluyendo hiperglucemia, osteonecrosis, pancreatitis y trombosis. Un 2,4% de pacientes presentaron trombosis y el 1,2% trombosis cerebral (4).

El Dr. Rajesh Kashyap, 2020, realizó un análisis retrospectivo que evaluó a una población de 92 pacientes con edades que comprenden entre 1 a 18 años con LLA. El propósito de este estudio fue encontrar la tasa de incidencia y los factores de riesgo de trombosis venosa del seno cerebral en pacientes que recibían el protocolo terapéutico de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) , el cual incluye asparaginasa entre sus componentes terapéuticos. Este estudio determinó que el seno sagital superior fue el sitio más frecuente de trombosis y que los eventos de trombosis venosa del seno cerebral estaban relacionados con el uso de L-ASP y esteroides (5).

Un estudio realizado el 2019 por parte del Centro de Investigación de oncología, hematología e inmunología pediátrica de Bielorrusia., incluyó 592 pacientes con LLA que recibieron ASP como uno de los componentes quimioterapéuticos. Los resultados demostraron que la tasa de detección acumulada de trombosis en pacientes con un régimen de 25.000 UI de L-ASP posterior a la inducción fue del 14,7 % que fue mayor que cuando se usó L-ASP en otros regímenes de dosificación (6).

De la misma manera, un estudio retrospectivo llevado a cabo en India por la Dra. Payal Malhotra en el 2018 con 500 pacientes con LLA. En este estudio se utilizó el protocolo de tratamiento BFM que incluye 4 drogas de inducción/reinducción (vincristina, daunorubicin, L-asparaginase,

y corticoides) . Tal estudio tuvo como conclusión que la incidencia de trombosis venosa del seno cerebral asociado con L-ASP fue de 1,5% con una alta tasa de letalidad de 28%. Además , se señaló que la reexposición a L-ASP es segura con profilaxis con heparina (7).

Por último , en el año 2017 en Líbano se realizó un estudio retrospectivo enfocado en los factores de riesgo asociados a trombosis venosa del seno cerebral en pacientes con terapia para LLA. Para este estudio se utilizó una población de 209 pacientes con un rango de edad de 1-21 años, entre 2002 y 2015; de toda esta población, 13 de sus 209 pacientes tratados con el protocolo de tratamiento St. Jude Total XV modificado , en el cual incluye L-ASP, desarrollaron trombosis venosa del seno cerebral con una tasa de incidencia del 6,2%. En conclusión , el tratamiento intensivo post inducción de L-ASP y dexametasona para pacientes de riesgo intermedio/alto fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis venosa del seno cerebral (8).

1.2. Planteamiento del Problema.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación maligna y la proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares (1).Según la OMS, la leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más común a nivel mundial representando alrededor de 25% de los diagnosticos de cancer en niños menores de 15 años (2). Se consideraba fatal hace 30 años, pero actualmente su tasa de sobrevida supera el 70% permitiendo que la mayoría de pacientes logre una recuperación exitosa (2).

La L-asparaginasa es una quimioterapia utilizada en niños con leucemia linfoblástica aguda, lo que ha contribuido a una mejora significativa de los resultados de la terapia y ha permitido lograr una remisión completa en aproximadamente el 90% de los pacientes (3). Sin embargo, este fármaco se ha asociado a la aparición de tromboembolismo

venosos (TEV), de manera que puede causar una morbilidad significativa, secuelas neurológicas y peores resultados durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (3). Este efecto adverso puede provocar el retraso en la administración o incluso la interrupción de L- asparaginasa (4). La suspensión terapéutica provocada por el efecto protrombótico se ha asociado claramente con un mayor riesgo de recaída leucémica (48).

1.3. Justificación.

Considerando que el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) indica que en Ecuador el 2019 se catalogó a la neoplasia maligna del tejido linfático hematopoyético como la sexta causa de muerte en niños y niñas de 0 a 11 años (5), se planea realizar este estudio con la finalidad de obtener datos otorgados por el Hospital Oncológico de SOLCA que ayuden a conocer la prevalencia de eventos tromboembólicos en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son tratados con L- asparaginasa, considerando que no hay investigaciones suficientes relacionadas al tema en el país. Los resultados obtenidos por parte de este estudio tienen como finalidad mejorar las medidas preventivas y profilácticas para disminuir el riesgo de lesiones localizadas o sistémicas producto de los efectos adversos tromboembólicos de L-asparaginasa.

De acuerdo a las prioridades de investigación decretadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador esta investigación se encuentra dentro del área de investigación de neoplasias, en el área número 4 (46). De igual manera, el presente estudio conforma parte de la línea de investigación de salud pública según la UEES (47).

1.4. Objetivo general.

Determinar la prevalencia de trombosis en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa en SOLCA durante el periodo 2016 al 2020.

1.5. Objetivos específicos.

1. Categorizar las características demográficas, clínica y bioquímicas de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa
2. Identificar la frecuencia de trombosis de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa y el uso de implantofix y/o catéter venoso central
3. Analizar los signos de alarma clínicos y bioquímicos relacionados con el desarrollo de trombosis de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa

1.6. Pregunta de investigación

1. ¿ Existe relación entre el uso de L-asparaginasa y el desarrollo de trombosis en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda?

2. CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

A pesar de ser una enfermedad rara, la LLA es la neoplasia infantil más frecuente comprendiendo un 75-80% de los casos de leucemia y 25% de todas las neoplasias malignas en los infantes (9). A pesar de que su incidencia ha ido en ascenso paulatinamente desde 1975, la mortalidad por cáncer infantil tuvo un descenso en más del 50% entre 1975 y 2010 (10). La tasa de supervivencia para esta enfermedad aumentó a 5 años durante el periodo de tiempo mencionado, pasando de 60% a 90% en niños menores de 15 años y del 28% a 75% en adolescentes de 15 a 19 años (11). Estas ganancias sustanciales en la supervivencia se deben en gran parte al mayor uso de la terapia intensa y prolongada con asparaginasa (12).

La LLA es una enfermedad maligna de la médula ósea en la que los precursores linfoides proliferan y empiezan a reemplazar las células hematopoyéticas normales de la médula (13). El sello distintivo de la LLA son las anomalías cromosómicas y las alteraciones genéticas involucradas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides (14).

La etiología de esta patología no es cien por ciento conocida, pero a pesar de esto se atribuye su desarrollo a ciertos factores ambientales como la exposición al benceno, radiación ionizada o exposición previa a quimioterapia o radioterapia. De igual manera, tiene cierta relación con alteraciones genéticas ya que ciertos estudios genómicos han demostrado

que las variantes ARD5B, IKZF1 y CDKN2A están relacionadas con un mayor riesgo de LLA. Debido a que no se ha catalogado como una enfermedad familiar o hereditaria, no se han desarrollado programas que ayuden con la detección a temprana edad de la infancia (15).

Los estudio de población pediátrica han identificado a ciertos síndromes genéticos como predisponentes de esta enfermedad, tal y como son el síndrome de Down , la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen (16). De estas enfermedades asociadas que se acaban de mencionar ,1 de cada 8 pacientes con síndrome de Bloom tiene un riesgo de presentar esta enfermedad en un intervalo menor a los 30 años de edad. Mientras que 1 de cada 12 personas con anemia de Fanconi la desarrollan en un intervalo de edad menor a los 16 años aproximadamente. Por último, en el caso de pacientes con síndrome de Down se estima que 1 de cada 95 pacientes tienden a desarrollar LLA en un lapso menor a los 10 primeros años de vida (17).

Existen ciertas consideraciones genéticas que deben ser tomadas en cuenta como en el caso de gemelos idénticos, en el cual si uno de los dos gemelos desarrolla leucemia durante los primeros 5 años de vida, el riesgo de que el otro gemelo desarrolle esta enfermedad es del 20%. Sin embargo, en una gran parte de los casos, aparece como una neoplasia de novo en personas que previamente han estado sanas (16).

Su fisiopatología radica en la detección de las células precursoras linfoides en una etapa temprana de su desarrollo. Dicha detención es causada por una expresión anormal de genes que por lo general ocurre debido a translocaciones cromosómicas o por alteraciones cuantitativas a nivel cromosómico. Estos linfoblastos anormales empiezan a proliferar provocando la reducción de los componentes normales de la médula ósea , productoras de otras líneas de células sanguíneas como los glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos (18).

Este conjunto de acontecimientos da como resultado anemia, trombocitopenia y neutropenia, que por lo general no disminuye tanto como en la leucemia mieloide aguda. Del mismo modo, puede existir una infiltración de los linfoblastos en áreas extramedulares , particularmente en el hígado , el bazo y los ganglios linfáticos, lo que provoca el agrandamiento de dichos órganos (18).

Con los regímenes actuales de quimioterapia multi farmacológica, el pronóstico y expectativa de vida para los niños con LLA han mejorado significativamente , con tasas de supervivencia general de más del 90% en comparación con la década de los 60s en la que la tasa de supervivencia era menor al 30%. Este aumento substancial está relacionado con el incremento del uso de la terapia intensa y prolongada con asparaginasa (19).

En el 2021, en el centro de cáncer infantil del Líbano, se realizó una revisión retrospectiva de pacientes pediátricos tratados para LLA. El protocolo terapéutico adoptado fue el St. Jude Total XV con modificaciones mínimas. En la fase de inducción, la cual duró 6 semanas, se administró 40 mg/m²/día de prednisona oral; 10.000 unidades/m²/dosis de L-ASP durante las primeras 2 semana; 25 mg/m² de daunorrubicina los días 1 y 8; 2 mg/m² de vincristina los días 1,8,15 y 22; 1000 mg/m² de ciclofosfamida por goteo intravenoso una vez al día en el día 22; 60 mg/m² de mercaptopurina por vía oral una vez al día y 8 dosis de citarabina de 75 mg/m² intravenoso en bolo durante la cuarta y quinta semana (8).

La fase de consolidación consistió de 8 semanas con infusión intravenosa de 24 horas de metotrexato en una dosis de 2,5 g/m² para pacientes de bajo riesgo y de 5 g/m² para pacientes de moderado y alto riesgo cada dos semanas por cuatro dosis junto con 6 mercaptopurina (50 mg/m²) por vía oral una vez al día (8).

Sin embargo, el empleo de asparaginasa está asociado con una serie de toxicidades que pueden provocar el desapego terapéutico por parte de los pacientes. Se ha demostrado que no recibir el régimen terapéutico completo con asparaginasa debido a sus efectos adversos , está asociado con malos resultados en niños con LLA (19).

2.1 Mecanismo de acción de L-asparaginasa

El sustrato de la L-asparaginasa, L-asparagina, es un miembro del grupo de aminoácidos amida y es un nutriente fundamental para las células tumorales. Debido a que las células cancerosas tienen una alta tasa metabólica y de proliferación, se requiere un nivel elevado de este aminoácido (21). La administración de asparaginasa cataliza la desaminación de asparaginasa en ácido aspártico y amonio, reduciendo de esta manera las concentraciones plasmáticas de asparaginasa (19). El descenso resultante de este aminoácido engloba su impacto afectando la viabilidad de las células cancerosas sin alterar las células normales. Las células sanas crean asparaginasa a partir de la asparagina sintetasa y de esa manera logran mantener los niveles normales de asparaginasa aun cuando esta está disminuida a nivel circulatorio (20).

El mecanismo de inducción de la trombosis por L-ASP es probablemente complejo. Se cree que la L-ASP altera el equilibrio fisiológico que mantiene la hemostasia y las vías de anticoagulación, incluyendo la activación de plaquetas y células endoteliales. Aunque la L-ASP parece disminuir la síntesis tanto de procoagulantes como de anticoagulantes por parte del hígado, el descenso de los niveles de anticoagulantes C,S y antitrombina III contribuye a un mayor riesgo de trombosis. En un estudio retrospectivo, la mediana del nivel de antitrombina previo al tratamiento era de 120% y posterior a la cuarta infusión de L-ASP se redujo a 59% en la mitad de los pacientes (25).

De igual manera, otros estudios han demostrado que la L-ASP previene la secreción celular de proteínas y conduce a la retención de agregados de proteínas intracelulares, lo cual se encarga de disminuir de manera indirecta los niveles plasmáticos de dichas proteínas. La L-ASP también puede incrementar la agregación plaquetaria como respuesta al difosfato de adenosina, pero a pesar de eso, dicho hallazgo no es consistente. Además, existe una mayor activación endotelial al aumentar los niveles de P-selectina soluble, el antígeno del factor de Von Willebrand de alto peso molecular y el inhibidor del activador del plasminógeno. Todo este conjunto de desbalances y alteración causa la disminución de las proteínas anticoagulantes, provocan la activación plaquetaria y la activación endotelial, dando como resultado el desarrollo de la trombosis (25).

La terapia con este fármaco provoca que exista una diferencia metabólica entre las células sanas y las células leucémicas, permitiendo de esta manera que el tratamiento farmacológico con este componente tenga un objetivo selectivo causando la muerte de células leucémicas. Además, la depleción continua y prolongada de asparaginasa es óptima para promover la apoptosis de estas células malignas (20).

La asparagina tiene funciones importantes en la biosíntesis de proteínas, ADN y ARN. Las células también necesitan asparagina para

pasar por el ciclo G1 en la división celular (21). La carencia prolongada de la misma en las células conlleva a su reducción en ADN, ARN y síntesis proteica, lo cual eventualmente resulta en la iniciación de muerte celular programada (20). La incapacidad de las células leucémicas para sintetizar L-asparagina de novo está relacionada con la ausencia o presencia de niveles bajos de asparagina sintetasa (21).

2.2 Trombosis asociado al uso de asparaginasa

Actualmente, la L- asparaginasa utilizada es una gran proteína derivada de bacterias que pueden desencadenar reacciones alérgicas que se manifiestan por reacciones leves o localizadas como las erupciones cutáneas, o reacciones sistémicas graves que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Ciertos pacientes pueden incluso desarrollar anticuerpos neutralizantes sin la necesidad de estar acompañado con manifestaciones clínicas de respuestas inmunitarias (22).

Se ha asociado a la asparaginasa con una disminución en la producción del número de proteínas involucradas en la coagulación y fibrinólisis, por lo que esto puede aumentar el riesgo de trombosis o sangrados. La mayoría de los eventos traumáticos que han sido relacionados con este fármaco se han llevado a cabo durante la inducción y probablemente se ven atribuidos a múltiples factores, incluyendo el catéter venoso permanente, el tratamiento con corticoides , el tratamiento con asparaginasa y la leucemia como tal (19).

En ensayos clínicos se ha demostrado que la incidencia de trombosis sintomática varía de entre el 2 al 7% y se ha reportado en la asparaginasa derivada de E.Coli y Erwinia. La mayoría de eventos trombóticos ocurren a nivel del sistema nervioso central (58.3%) y el 28.6% de los eventos totales son clasificados como trombosis venosa central. De aquellos eventos que no ocurren a nivel del sistema nervioso central, la mayor incidencia está dada en las extremidades superiores y se clasifica como trombosis venosa profunda y por su relación con el catéter venoso central. Aquellos pacientes que se ven afectados por una trombosis venosa profunda deben ser tratados con terapia anticoagulante, de preferencia con heparina de bajo peso molecular. En caso de presentarse algún evento trombótico o hemorragio que sea clínicamente significativo, se debe suspender el uso de asparaginasa. Sin embargo, hay informes que apoyan la idea de que una vez que se hayan resuelto los síntomas clínicos de trombosis, la reexposición de asparaginasa con heparina de bajo peso molecular es segura y factible (22).

Diversos factores de riesgo se han asociado al aumento de riesgo de trombosis en pacientes pediátricos con LLA. Algunos de los factores de riesgo se ven relacionados estrechamente con la enfermedad, tal como la elevación del conteo leucocitario en sangre periférica, por propiedades protrombóticas de los linfoblastos o por la terapia anti leucémica. El uso

conjunto de esteroides, asparaginasa y antraciclinas han sido asociado con un incremento de riesgo de trombosis (23).

El huésped como tal también tiene factores de riesgo que influyen en el proceso terapéutico, aumentando las posibilidades de presentarse ciertas complicaciones, estos factores incluyendo la edad avanzada, el sexo femenino, la obesidad o los estados protromboticos hereditarios pueden desempeñar un papel negativo en la etapa terapeutica del paciente (23).

La trombosis del sistema nervioso central es de alto interés debido a la mortalidad asociada incluida las secuelas neurológicas a largo plazo como el síndrome posttrombótico y el deterioro de la destreza motora fina (23). En relación al síndrome posttrombótico , se dispone de pocos datos sobre la incidencia de esta condición en pacientes con cáncer; a pesar de esto, aproximadamente 30% de los pacientes con TVP en su mayoría desarrollan posteriormente esta afección crónica y asiduamente incapacitante dentro de los 5 años subsiguientes a un incidente, de los cuales el 8,1% presenta manifestaciones postraumáticas graves (24). Los síntomas de presentación incluyen convulsiones, cefalea, postración, somnolencia y vómitos (23).

La clínica del síndrome posttrombótico comprende dolor debilitante en las extremidades inferiores, hinchazón y fibrosis. Las manifestaciones severas pueden llegar a provocar ulceración de la pierna, limitación de la

movilidad y la necesidad de atención y asistencia de enfermería a largo plazo (24). Esto puede imponer retrasos en el tratamiento o incluso puede causar el cese permanente y desapego terapéutico de asparaginasa, con un efecto negativo y altamente significativo a nivel del pronóstico (23). Como ya se ha mencionado, la depresión y disminución de asparaginasa causado por la terapia con L-ASP están ligadas a una reducción en la hemostasia de síntesis proteica. La reducción de proteínas encargadas de la inhibición de la coagulación aumentan el riesgo de TEV en pacientes pediátricos y en adultos y adolescentes jóvenes. En el caso de pacientes adultos existe un mayor riesgo de desarrollar esta complicación debido a que se conoce y como ya se ha mencionado anteriormente, a mayor edad mayor es el riesgo de presentar TEV asociado al tratamiento con L-ASP (26).

En el año 2011, Grace et al. Se realizó un estudio con la participación de 548 pacientes que comprenden un rango de edad de 0 a 50 años con LLA y que estaban siendo tratados con el protocolo Dana- Farber Cancer Institute (DFCI) . En dicho estudio, 501 pacientes eran pediátricos y 27 (5%) de ellos desencadenaron TEV. Por otra parte, 16 de 47 pacientes adultos (34%) presentaron esta complicación. Aquellos pacientes que eran mayor de 30 años ya estaban considerados con un alto riesgo de tromboembolismos venosos. Según Raetz y Salzer , 2010, esta complicación aparentemente no difiere significativamente entre los distintos tipos de asparaginasa (26).

2.3 Diagnóstico

Un análisis retrospectivo realizado en India el 2020, realizó el diagnóstico de trombosis venosa del sistema nervioso central a través de técnicas radiológicas estándar . La trombosis de los vasos cerebrales fue diagnosticada por tomografía computarizada, resonancia magnética y angiografía por resonancia magnética. Asimismo, la ultrasonografía de compresión (USC) y USG Doppler a color fueron usadas para descartar trombosis venosa profunda en extremidades inferiores. Estas evaluaciones fueron repetidas después de 3 meses de haberse aplicado el tratamiento anticoagulante en búsqueda de la resolución de la trombosis (5).

De igual manera, una revisión retrospectiva de todos los casos de trombosis cerebral asociado al tratamiento de L-ASP para pacientes con LLA que ocurrieron en un periodo de 5 años (2008-2013) en 4 hospitales de Inglaterra (University Hospital Birmingham, University Hospital Coventry, Birmingham Children's Hospital, and Heartlands Hospital), detalló los hallazgos radiológicos encontrados en este tipo de pacientes (27).

De los 8 pacientes con trombosis venosa cerebral, 5 de ellos tenían diversos grados de sangrado previo al tratamiento. En uno de ellos se evidenció un efecto de masa con aumento de la presión intracraneal. En 4 pacientes a los que inicialmente se les realizó una tomografía

computarizada simple, 2 de esas exploración fueron normales y las otras 2 revelaron solo hemorragias y detección de trombosis que requirieron más imágenes (venografía por tomografía computarizada o venografía por resonancia magnética). En 1 paciente con trombosis arterial, la tomografía computarizada de cabeza no presentó alteración, mientras que la resonancia magnética reveló oclusión de la carótida izquierda (27).

Asimismo, los pacientes con trombosis deben ser sometidos a estudios de laboratorio para la detección de trombofilia hereditaria. El resto de exámenes complementarios a realizar incluye hemograma completo, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y ensayo de dímero D. En la evaluación del estado protrombótico, se debe incluir la medición de antitrombina III , la actividad de la proteína C por ensayo cromogénico y los niveles de antígeno de la proteína S libre a través de ELISA (5).

2.4 Manejo

Los pacientes oncológicos en general requieren de diversas opciones anticoagulante que pueden incluir antagonistas de vitamina K, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux y heparina no fraccionada. La mayoría de los expertos recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular con ajuste de peso. Un metanálisis de Cochrane de 16 ensayos

clínicos aleatorizados para el tratamiento de TEV en pacientes oncológicos comparó la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada, cuyos resultados demostraron que con la heparina de bajo peso molecular había una reducción de la mortalidad más no de la recurrencia en comparación a la heparina no fraccionada. Estos resultados se observaron al final de 3 meses de seguimiento (25).

En el 2003 , la Universidad McMaster publicó el ensayo CLOT, el cual buscaba determinar si la anticoagulación a largo plazo con dalteparina subcutánea brindaba utilidad en comparación con la anticoagulación oral en la población oncológica para prevenir el TEV recurrente (28). Este ensayo mostró una menor incidencia de TEV recurrente en el grupo de heparina de bajo peso molecular en relación al grupo de warfarina (25).

La HBPM también tiene la ventaja y beneficio de tener menos interacciones entre medicamentos y alimentos, además no requiere un control constante a nivel hematológico para determinar el efecto anticoagulante y es flexible en su uso durante los procedimientos invasivos debido a la vida media corta que posee. Por el contrario, los antagonistas de vitamina K pueden ser mejores agentes al momento de tomar en cuenta la farmacoeconomía de los pacientes , preferencia por un agente oral y para aquellos con insuficiencia renal (25).

Akanksha en su estudio publicado el 2019 acerca de trombosis venosa en el seno cerebral en pacientes pediátricos Indues con LLA, menciona que todos los pacientes sintomáticos de esta complicación fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) 1 mg/kg/ cada 12 horas durante las primeras 2 semanas y posteriormente una vez al día por un mínimo de 3 meses de duración. Al final de los 3 meses, los pacientes fueron nuevamente evaluados radiológicamente para la resolución de trombosis. Durante el tratamiento con HBPM, los pacientes fueron monitoreados para evitar que exista algún tipo de aparición de cualquier efecto adverso como sangrado y trombocitopenia inducida por heparina. En aquellos casos en los que se presentó trombocitopenia inducida por heparina se utilizó 0,1 mg/kg/día de fondaparinux (5).

Algo que se debe tener en consideración es que el tiempo total de duración que se desee mantener con la HBPM queda por lo general a discreción del médico de cabecera. Mientras los pacientes reciben enoxaparina es necesario realizar una transfusión de plaquetas de manera profiláctica, pero esto solo se realiza cuando el conteo plaquetario es menor a 50,000 ul. El tratamiento debe ser pausado por 24 horas antes y 6 horas después de ciertos procedimientos, especialmente de punciones lumbares (8).

3. CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de Investigación.

3.1.1. Lugar de investigación.

Este estudio se llevó a cabo en el área de oncohematología de la Fundación “Sociedad de Lucha Contra el Cáncer”, ubicado al norte de la ciudad de Guayaquil. Desde su fundación en Guayaquil el 7 de diciembre de 1951, SOLCA se ha encargado de la lucha anticancerosa en el país, siendo este uno de los principales centros de prevención, diagnóstico, tratamiento y paliación de cáncer en la República del Ecuador, a éste, acuden pacientes de todo el territorio continental e insular.

3.1.2. Diseño.

Se llevó a cabo un estudio longitudinal retrospectivo, de alcance tipo transversal descriptivo con datos obtenidos de SOLCA del periodo 2016 al 2020.

3.1.3. Operacionalización de variables.

Variable	Concepto	Indicador	Nivel de medición	Instrumento	Estadística
Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento (29)	0-19	Ordinal	Base de datos	Frecuencia Porcentaje Media
Género	Es el conjunto de características	Masculino Femenino	Nominal	Base Datos	Frecuencia Porcentaje

	diferenciadas de cada sociedad asignadas a hombres y mujeres por separado. (30)					Media
Intervención quirúrgica mayor a 60 minutos	Operación instrumental, total o parcial, de lesiones causadas por enfermedades o accidentes, con fines diagnósticos, de tratamiento o de rehabilitación de secuelas que haya durado más de 60 minutos. (31)	SI NO	Nominal	Base de datos	de	Frecuencia Porcentaje
Encamamiento prolongado	Descenso de la capacidad para desempeñar actividades de la vida diaria por deterioro de las funciones motoras. (32)	SI NO	Nominal	Base de datos	de	Frecuencia Porcentaje
Vía central	Es un dispositivo con forma de tubo que se coloca en una vena de gran tamaño con el objetivo de permitir el acceso al sistema venoso a profesionales de la salud. (33)	Implantofix Cateter venoso central	Nominal	Base de datos	de	Frecuencia Porcentaje
Fractura menor a 1 mes	Una fractura es una interrupción de la continuidad ósea o cartilaginosa. (34)	SI NO	Nominal	Base de datos	de	Frecuencia Porcentaje
IMC (Índice de masa corporal)	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el	Desnutrición (< 20 kg/m2) Peso normal (20-	Ordinal	Base de datos	de	Frecuencia Porcentaje

	sobrepeso y la obesidad en los adultos. (35)	24.9 kg/m ²) Sobrepeso (25-39 kg/m ²) Obesidad (> 30 kg/m ²)			
Grupo sanguíneo	Es un sistema de clasificación de la sangre humana. Alrededor de los glóbulos rojos existen unas moléculas, los antígenos, que son diferentes en cada grupo sanguíneo. (36)	A+ A- B+ B- AB+ AB- O+ O-	Nominal	Base de datos	Frecuencia de Porcentaje
Trombosis	Formación de un coágulo en un vaso sanguíneo (arteria o vena), que impide el flujo de la sangre hacia los tejidos. (37)	SI NO	Nominal	Base de datos	Frecuencia de Porcentaje
Tiempos de coagulación prolongados. (TP)	La prueba del tiempo de protrombina (TP) mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre. La capacidad de coagulación es importante para impedir el sangrado excesivo. (38)	SI NO	Nominal	Base de datos	Frecuencia de Porcentaje
Lisis tumoral	Es el cuadro clínico provocado por la liberación masiva y brusca de productos intracelulares (ácidos nucleicos, potasio y fosfatos) hacia la	SI NO	Nominal	Base de datos	Frecuencia de Porcentaje

	circulación sistémica, lo cual es consecuencia de la lisis o muerte de las células tumorales. (39)				
Sepsis	La sepsis se considera un síndrome en respuesta a una infección grave. (40)	SI NO	Nominal	Base de datos	Frecuencia Porcentaje
Presencia de dolor en miembros inferiores posterior a aplicación de asparaginas a	El dolor en los miembros puede ser constante o aparecer de forma irregular. El dolor se puede desencadenar por el movimiento o no tener ninguna relación con él. Dependiendo de la causa del dolor en la extremidad pueden existir otros síntomas, tales como calor, enrojecimiento, entumecimiento u hormigueo. (41)	SI NO	Nominal	Base de datos	Frecuencia Porcentaje

3.2. Población y muestra.

3.2.1. Población.

Pacientes pediátricos de 0 a 19 años con leucemia linfoblástica aguda tratados con L- asparaginasa en SOLCA entre el periodo 2016 al 2020.

3.2.2. Muestra.

La muestra obtenida fue de 181 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa en SOLCA durante el

periodo 2016 al 2020. La misma que cumplió de esta manera con los criterios de inclusión.

3.2.3. Criterios de inclusión.

- Presencia de leucemia linfoblástica aguda
- Pacientes pediátricos tratados con L-asparaginasa
- Expediente clínico completo

3.2.4. Criterios de exclusión.

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no reciben L-asparaginasa
- Pacientes con otra neoplasia hematológica
- Suspensión de tratamiento
- Fallecimiento
- Paciente mayor de 19 años

3.3. Métodos e instrumentos.

3.3.1. Procedimiento.

Para el presente estudio se realizó la recolección de datos a través de las historias clínicas otorgadas por SOLCA. Las mismas fueron tabuladas y analizadas en SPSS para Windows, con el fin de realizar un análisis estadístico pertinente al tema.

Del mismo modo, se aplicó el artículo 4 de confidencialidad según la Ley de derechos y amparo al paciente, el cual dispone que todo paciente tiene derecho a que la consulta, examen, diagnóstico, discusión, tratamiento y cualquier tipo de información relacionada con el procedimiento médico a aplicarse, tenga el carácter de confidencial (49).

3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.

Año 2021	Meses	
Actividad	Junio	Julio
Elaboración de ficha técnica		
Entrega de ficha técnica		

Actividad	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	
Año 2022	Meses									
Solicitud de permiso a SOLCA										
Obtención de permiso										
Elaboración de anteproyecto										
Entrega del anteproyecto										
Aprobación de parte del consejo académico										
Ajustes del anteproyecto										
Recolección de datos										
Tabulación y análisis de los										

datos									
Entrega del borrador final									
Entrega de correcciones finales de la tesis									

3.3.3. Recursos materiales.

Materiales	Recursos
Referencias bibliográficas	Libre acceso facilitado por la UEES
Software estadístico	Libre acceso facilitado por la UEES
Acceso a base de datos	Libre acceso facilitado por SOLCA
Total	\$0

3.3.4. Análisis de datos.

El análisis de datos se efectuó por medio del programa de SPSS para Windows (versión 25.0) y a su vez los datos obtenidos por medio de historias clínicas se tabularon en una hoja de cálculos de Google Drive. Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se hizo uso de la mediana y el rango intercuartil para observar la distribución de las variables cuantitativas y de esta manera se logró un análisis descriptivo de dichas variables. Por otro lado, para las variables cualitativas se usó frecuencia y porcentaje. Se estableció la relación entre las variables a estudiar mediante la prueba de chi cuadrado de independencia y el test exacto de Fisher

3.4. Aspectos éticos y legales.

Se solicitó permiso al departamento de docencia y de investigación del Hospital Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, el cual autorizó la solicitud por medio de una carta escrita.

Debido a que es un estudio retrospectivo, el autor de la presente tesis tuvo que firmar un acuerdo de confidencialidad en relación a las diferentes historias clínicas que se van a estudiar. Los datos y las identidades de los pacientes no son expuestos, de manera que se mantiene la confidencialidad necesaria.

4. CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados.

La recolección de datos se realizó en un periodo de tiempo de tres meses y medio, en la cual se logró obtener 181 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Por medio del uso del instrumento de recolección de datos otorgado por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, se recogieron los datos de las variables a tratar.

Tabla 1. Características demográficas, clínica y bioquímicas de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa

Característica	N = 181 [†]
Sexo	
Femenino	75 (41%)
Masculino	106 (59%)
Edad	
0 a 4 años	23 (13%)
5 a 9 años	70 (39%)
10 a 14 años	56 (31%)
15 a 19 años	32 (18%)
IMC	
Desnutrición	55 (30%)
Normal	90 (50%)
Sobrepeso	21 (12%)
Obesidad	15 (8.3%)
Intervención quirúrgica mayor a 60 minutos	
Si	30 (17%)
No	151 (83%)
Encamamiento prolongado	
Si	42 (23%)
No	139 (77%)
Tipo de vía parenteral	
Implantofix	103 (57%)
CVC	78 (43%)
Fractura menor a 1 mes	
Si	6 (3.3%)
No	175 (97%)
Grupo sanguíneo	
O+	124 (69%)
A-	3 (1.7%)
A+	34 (19%)
AB+	3 (1.7%)
B+	13 (7.2%)
O-	4 (2.2%)

Presencia de trombos	
Si	13 (7.2%)
No	168 (93%)
Tiempo de coagulación prolongado	
Si	103 (57%)
No	78 (43%)
Lisis tumoral	
Si	37 (20%)
No	144 (80%)
Sepsis	
Aeromonas sobria	1 (3.1%)
E. coli	8 (25%)
Enterocolitis neutropenica	1 (3.1%)
S. aureus	9 (28%)
Staf. epidermidis	3 (9.4%)
KPC	2 (6.2%)
Pseudomona aeuroginosa	5 (16%)
Strep. pneumoniae	3 (9.4%)
Dolor en miembros inferiores	
Si	23 (13%)
No	158 (87%)

Dentro del grupo de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con L- asparaginasa, se obtuvieron las características demográficas, clínicas y bioquímicas . El 59% de los pacientes con LLA pertenecen al género masculino, mientras que el 41% eran pacientes femeninas, siendo así el primer género mencionado el de mayor prevalencia.

La edad de los pacientes fue seccionada por rangos de edad en el cual 13% eran pacientes de 0 a 4 años, seguido de un 18% que pertenece al grupo etario de 15 a 19 años de edad, mientras que el 31% constaba con la edad de 10 a 14 años y siendo así el grupo de pacientes de 5 a 9 años con los que más presentaron esta enfermedad, representando un 39% de la muestra general obtenida.

Con respecto al índice de masa corporal, se clasificó esta variable en 4 categorías. Un 30% de los pacientes pediátricos presentó desnutrición, seguido de un 12% de la población estudiada que fue considerada con sobrepeso, a diferencia de un 8.3% que tuvieron un IMC mayor a 30 kg/m² , el cual se cataloga como obesidad. El 50% de los pacientes de nuestra

población tuvieron un IMC normal, en comparación con el resto de las muestras.

Un 17% de los pacientes fue intervenido en cirugías mayores de 60 minutos, y el 83% no estuvo expuesto a ningún tipo de cirugías que sobrepasen una hora de duración. Por otro lado, 23% de los pacientes estudiados estuvieron bajo encamamiento prolongado.

El implantofix y el catéter venoso central son tipos de vía parenteral usados para la colocación de asparaginasa y toda la quimioterapia como tal. Un 57% del grupo estudiado tuvo un implantofix , a diferencia del 43% restante al cual se le colocó un catéter venoso central.

Una variable que también puede promover al desarrollo de trombosis son las fracturas y más aún si las fracturas ocurrieron en un lapso menor a un mes dentro del rango de tiempo en los cuales se realizaba la quimioterapia. A pesar de esto, solo un 3.3% presentó fracturas durante el transcurso de la quimioterapia.

El 69% de los pacientes con LLA tratados con L-asparaginasa pertenecen al grupo sanguíneo O +. Por otro lado, 1.7% tenían el tipo sanguíneo A- y AB+ respectivamente. Un 19% comprendía al grupo A+ , mientras que un 7.2% y un 2.2% de los pacientes tenían el tipo de sangre B+ y O- de manera respectiva.

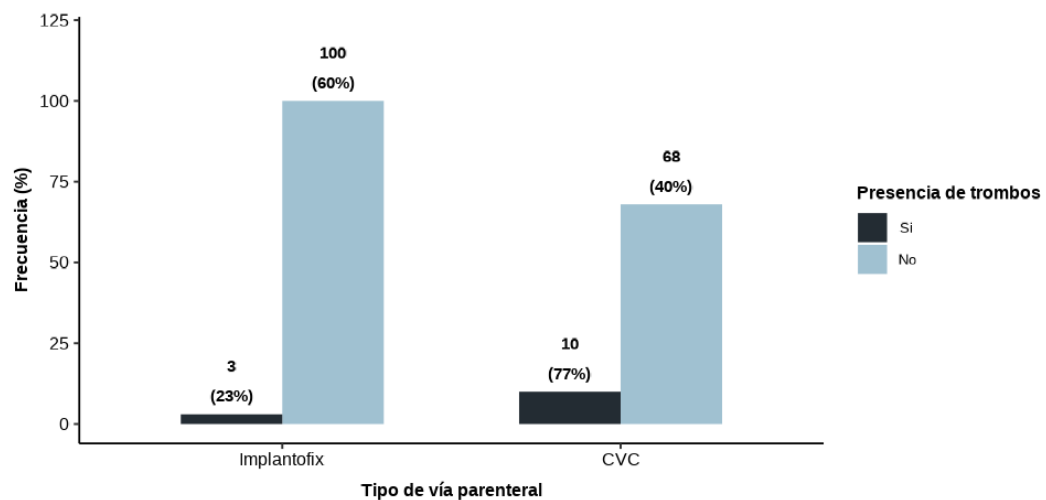
Con respecto a los 181 pacientes estudiados, se encontró que el 7.2% de estos presentaron trombosis durante el tratamiento con L-asparaginasa y que el 57% de toda la población estudiada presentaban tiempos de coagulación prolongados.

El 20% de la muestra general desarrolló el síndrome de lisis tumoral. De igual manera, ciertos pacientes llegaban a desencadenar sepsis por

diversos tipos de patógenos, del cual *Staphylococcus aureus* fue el causante del 28% de los cuadros sépticos, seguido *Escherichia coli* con 25% y *Pseudomona aeruginosa* con 16%. *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pneumoniae* se hicieron presentes con un 9.4% respectivamente. Por otro lado, *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa* fue el agente causal de 6.2% de sepsis y por último, solo un 3.1% de manera respectiva pertenece a *Aeromonas sobria* y *Enterocolitis neutropénica*.

En relación al dolor de miembros inferiores, solo un 13% presentaba esta característica clínica posterior a la aplicación de L-asparaginasa.

Gráfico 1: Frecuencia de trombosis en relación al tipo de vía parenteral usada.



La prevalencia de trombosis en los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tratados con L- asparaginasa y el uso de catéter venoso central fue del 77% ,en relación al uso de implantofix.

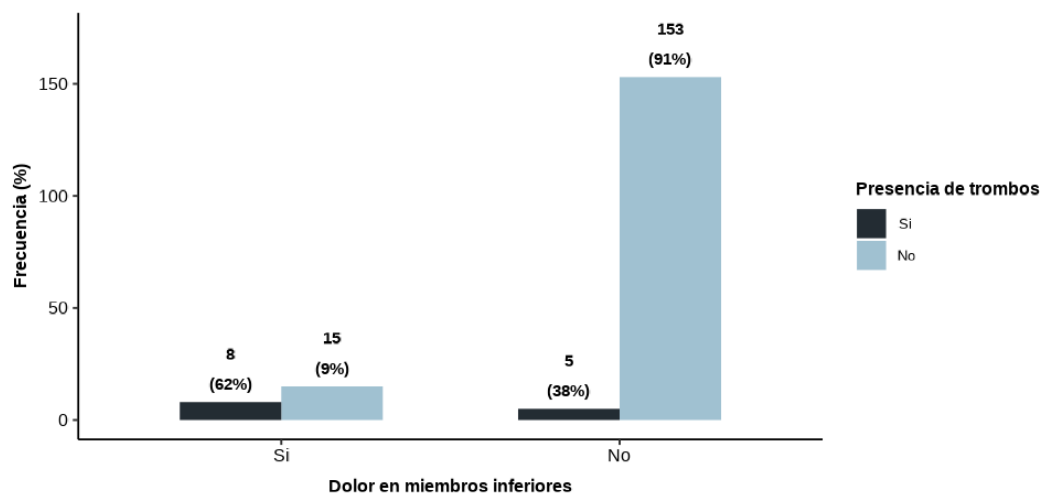
Tabla 2: Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombosis de acuerdo al tipo de vía parenteral usada.

	Presencia de trombos		Total	p-valor ¹
	Si	No		
Tipo de vía parenteral				0.011
Implantofix	3	100	103	
CVC	10	68	78	
Total	13	168	181	

¹ prueba chi cuadrado de independencia

A través de la prueba de chi cuadrado se logró determinar la significancia estadística ($p = 0.011$), por lo que se comprueba que hay una asociación entre el tipo de vía parenteral usada y la presencia de trombos en los pacientes del presente estudio. Por ende, el uso de implantofix está relacionado a menores eventos trombóticos.

Gráfica 2: Frecuencia de trombosis en pacientes que presentaron dolor en miembros inferiores.



En su mayoría, el 62% de los pacientes que presentaron trombosis durante el tratamiento con L-asparaginasa también tuvieron dolor en miembros inferiores.

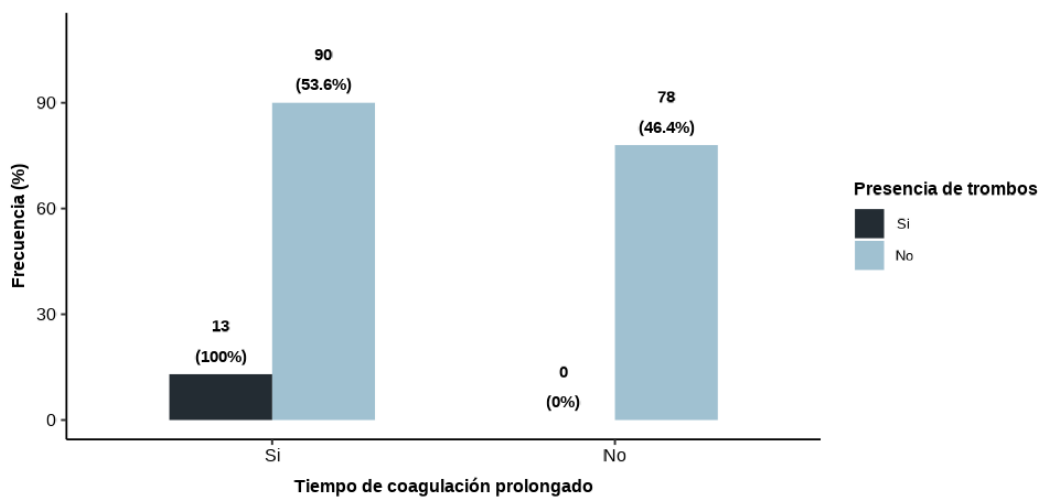
Tabla 3 : Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombos en pacientes que presentaron dolor en miembros inferiores.

	Presencia de trombos		Total	p-valor ¹
	Si	No		
Dolor en miembros inferiores				<0.001
Si	8	15	23	
No	5	153	158	
Total	13	168	181	

¹ test exacto de Fisher

El dolor de miembros inferiores está relacionado con la presencia de trombos en pacientes pediátricos con LLA. De esta manera, existe una asociación entre ambas variables descritas.

Gráfica 3: Frecuencia de trombosis en pacientes que presentaron tiempo de coagulación prolongado.



El 100% de los pacientes pediátricos con LLA tratados con L-asparaginasa mostraron tiempos de coagulación prolongados en el panel bioquímico.

Tabla 4 : Intervalos de confianza en relación a la presencia de trombos en pacientes que presentaron tiempo de coagulación prolongado.

	Presencia de trombos			p-valor ¹
	Si	No	Total	
Tiempo de coagulación prolongado				0.001
Si	13	90	103	
No	0	78	78	
Total	13	168	181	

¹ prueba chi cuadrado de independencia

Considerando que todos los pacientes que presentaron trombosis tuvieron tiempos de coagulación prolongados, se logró determinar la existencia de significancia estadística entre ambas variables.

4.2. Discusión de resultados.

En la presente investigación se determinó la prevalencia de trombosis en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa. Con respecto a la caracterización demográfica, clínica y bioquímica del grupo de población estudiado, se pudo constatar que de los 181 pacientes, 59% pertenecen al género masculino y 70% comprenden una edad entre 5 a 9 años. Snak (2022), realizó un estudio de caracterización de pacientes con LLA en Bali, el cual incluía 166 pacientes. Sus resultados demostraron que el 60,2% de los pacientes con LLA eran de sexo masculino y que el 59.7% de la muestra investigada tenían edades entre 6 a 17 años (50).

En relación al IMC, el 50% de los pacientes se encontraba dentro del rango normal. Sin embargo, Egnell (2022) realizó un estudio con 765 niños de 2 a 17.9 años en el cual menciona que la mayoría de los pacientes pediátricos con LLA tienden a ganar peso durante el tratamiento, llegando así a la obesidad o sobrepeso (51).

Entre las variables que se estudiaron, se pudo observar que el 77% de los pacientes que presentaron trombosis eran aquellos que tenían catéter venoso central, en relación a aquellos con implantofix. De igual manera, a través de la prueba chi cuadrado de independencia se establece que el uso de implantofix está relacionado a menores eventos trombóticos. Según Branchford (2018) , esto se debe a que cuando se coloca un catéter venoso central el flujo sanguíneo se ve alterado por el obstáculo en la vena, creando un flujo turbulento en ciertas áreas, mientras promueve la estasis en otras zonas dependiendo de la arquitectura vascular local. Además de esto, Branchford también menciona que el endotelio se daña en el sitio de inserción del catéter de manera que el cuerpo intenta reparar esa zona con esfuerzos hemostáticos primarios y secundarios (42).

Del mismo modo, se encontró que el 62% de los pacientes con presencia de trombosis, tuvieron dolor intenso de miembros inferiores. El test exacto de Fisher demostró que existe una asociación entre el dolor de miembros inferiores y la presencia de trombosis. Stone (2017) indica que los coágulos pueden causar un bloqueo parcial o completo de la circulación en la vena, lo que en algunos pacientes provoca dolor, hinchazón, sensibilidad, decoloración o enrojecimiento del área afectada y piel caliente al tacto, pero que sin embargo, aproximadamente la mitad de todos los episodios de trombosis producen pocos o ningún síntoma (43).

Una de las variables que también se ve afectada y alterada durante el transcurso de trombosis en el grupo de pacientes estudiados es la prolongación de los tiempos de coagulación. En esta investigación se pudo observar que todos los pacientes que presentaron eventos trombóticos tenían los tiempos de coagulación prolongados, siendo significativamente estadísticos a través de la prueba de chi cuadrado de independencia. Un estudio realizado en Ghana por William Osei-Owusu (2021) , demostró anomalías de coagulación presentada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con asparaginasa. En dicho estudio, los

resultados permitieron llegar a la conclusión de que los pacientes con LLA tienen tiempos de coagulación más prolongados en comparación con los controles sanos. Esto se puede atribuir a la reducción de síntesis hepática de factores de coagulación causados por los efectos de la quimioterapia (44).

5. CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones.

El uso de L-asparaginasa en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda ha contribuido a una mejora significativa de los resultados del tratamiento y ha conseguido lograr la remisión completa de esta enfermedad onco-hematológica en un 90% de los casos.

Sin embargo, su aplicación en esta enfermedad ha provocado el desarrollo de alteraciones y toxicidades sistémicas. Por ese motivo, este estudio se enfocó en el desarrollo de trombosis causado por L-asparaginasa, el cual permitió conocer que este efecto adverso no pasa desapercibido durante el proceso terapéutico con este fármaco.

Así como se observó, la frecuencia con la que se presentan cuadros tromboticos en estos pacientes tratados con este agente quimioterapéutico, se pudo constatar que el uso de catéter venoso central tiene un impacto negativo en este grupo de pacientes al ser un procedimiento con procesos protrombótico que junto con la quimioterapia recibida promueven el desarrollo de trombosis.

Con este estudio se quiere lograr concientizar a los profesionales de la salud a no pasar por alto las repercusiones que tiene este fármaco durante el proceso terapéutico y de esta manera mantener una rigurosa profilaxis y vigilancia, que a su vez aumenta el apego terapéutico. Por consiguiente, con este estudio el hospital de SOLCA podrá presenciar la disminución de cifras de pacientes con LLA reportados con trombosis por el uso de asparaginasa.

5.2 Recomendaciones.

- Se recomienda replicar este estudio a nivel nacional, en varios centros oncológicos para poder determinar con mayor precisión la frecuencia con la que se desarrollan eventos trombóticos en pacientes con LLA tratados con L-asparaginasa.
- Se recomienda tomar en cuenta los resultados del presente estudio para la elaboración de profilaxis antitrombóticas y vigilancia terapéutica más eficaces.
- Se recomienda desarrollar un estudio a mayor escala para lograr identificar otros factores que junto con la administración de L-asparaginasa promuevan la formación de cuadros trombóticos.

Referencias Bibliográficas.

1. Mallard, F., & Mohty, M. (2020). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 395(10230), 1146–1162.
2. Inaba, H., & Mullighan, C. G. (2020). Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 105(11), 2524–2539. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
3. Zekavat OR, Safari A, Bordbar MR, Haghpanah S, Zareifar S, Shahriari M, Mohammadzadeh M. Comparative Effectiveness of Peg-Asparaginase and L-Asparaginase on Coagulation Markers Among Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lab*. 2022 Feb 1;68(2).
4. Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021 Sep 26;10(19):4419. doi: 10.3390/jcm10194419. PMID: 34640436; PMCID: PMC8509606.
5. INEC. Registro estadístico de defunciones generales [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf
6. Dmitriev V.V., Migal N.V., Bydanov O.I., Lipay N.V., Dmitriev E.V. Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy in the Republic of Belarus. *Oncohematology*. 2019;14(2):13-23.
7. Malhotra, P., Jain, S., & Kapoor, G. (2018). Symptomatic Cerebral Sinovenous Thrombosis Associated With L-Asparaginase In Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1.
8. Ghanem KM, Dhayni RM, Al-Aridi C, Tarek N, Tamim H, Chan AKC, Saab R, Abboud MR, El-Solh H, Muwakkit SA. Cerebral sinus venous thrombosis during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy: Risk factors and management. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12)
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: Instituto Nacional del Cáncer, 2015.
10. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2019.
11. Cancer. (2021). *CANCERGOV*. Retrieved 16 March, 2022, from <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>

12. Baruchel, A., Brown, P., Rizzari, C., Silverman, L., van der Sluis, I., Wolthers, B. O., & Schmiegelow, K. (2020). Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. *ESMO Open*, 5(5)
13. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. 2022 Mar 4. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65947/>
14. Richardson RB. Promotional etiology for common childhood acute lymphoblastic leukemia: the infective lymphoid recovery hypothesis. *Leuk Res*. 2011 Nov;35(11):1425-31. doi: 10.1016/j.leukres.2011.07.023. Epub 2011 Sep 7
15. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2022 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149>
16. Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
17. Carroll, W. L., & Bhatla, T. (2016). Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 367–389. doi:10.1016/b978-0-12-801368-7.00018-1
18. Karen seiter. (2021). Medscape. Retrieved 17 March, 2022, from <https://emedicine.medscape.com/article/207631-overview#a3>
19. Hijjiya, N., & van der Sluis, I. M. (2015). Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 57(4), 748–757. doi:10.3109/10428194.2015.110
20. Thu Huynh, V., & Bergeron, S. (2017). Asparaginase Toxicities: Identification and Management in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia^[SEP]. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(5), E248–E259. doi:10.1188/17.cjon.e248-e259
21. Ali, U., Naveed, M., Ullah, A., Ali, K., Shah, S. A., Fahad, S., & Mumtaz, A. S. (2016). L-asparaginase as a critical component to combat Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): A novel approach to target ALL. *European Journal of Pharmacology*, 771, 199–210. doi:10.1016/j.ejphar.2015.12.023
22. Merlen, C., Bonnefoy, A., Afeich, C., Théorêt, Y., Laverdière, C., Leclerc, J., & Rivard, G. (2019). Antithrombin and fibrinogen levels as predictors for plasma L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, e27729.

23. Duarte, X., Esteves, S., Neto, A. M., & Pereira, F. (2016). Incidence and risk factors for Central Nervous System thrombosis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia during intensive asparaginase treatment: a single-centre cohort study. *British Journal of Haematology*, 174(2), 280–291. doi:10.1111/bjh.14048
24. Noble, S., & Pasi, J. (2010). Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British Journal of Cancer*, 102(S1), S2–S9. doi:10.1038/sj.bjc.6605599
25. Goyal, G., & Bhatt, V. R. (2015). L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncology*, 11(17), 2459–2470.
26. Thu Huynh, V., & Bergeron, S. (2017). Asparaginase Toxicities: Identification and Management in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(5), E248–E259.
27. Eden, D., Hipkins, R., & Bradbury, C. A. (2016). Cerebral Thrombotic Complications Related to L-Asparaginase Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(6), 589–593.
28. Aimme li, md. (2021). 2minutemedicine. Retrieved 16 March, 2022, from <https://www.2minutemedicine.com/the-clot-trial-dalteparin-better-than-warfarin-in-preventing-recurrent-venous-thromboembolism-in-patients-with-malignancy-classics-series/>
29. Cun. Universidad de Navarra. [Online]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad#:~:text=Lapso%20de%20tiempo%20que%20transcurre,hasta%20el%20momento%20de%20referencia.>
30. Rae. Real Academia Espanola. [Online]. Available from: <https://dle.rae.es/g%C3%A9nero> [Accessed 12 September 2022].
31. Saludonnet. Salud On Net. [Online]. Available from: <https://www.saludonnet.com/blog/que-es-una-intervencion-quirurgica-u-operacion/>
32. Mauricio moreno. Geriatria Integral. [Online]. Available from: <https://www.geriatriaintegral.com/single-post/2016/09/21/el-s%C3%ADndrome-de-encamamiento-o-inmovilidad>
33. Mayo clinic. Mayo Clinic. [Online]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/picc-line/about/pac-20468748>
34. Juan jose garcia. Unitia. [Online]. Available from: https://unitia.secot.es/web/manual_residente/CAPITULO%2047.pdf
35. Oms. OMS. [Online]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

36. Bancsang. Banc De Sang. [Online]. Available from: <https://www.bancsang.net/blog/es/que-son-grups-sanguinis/>
37. Mayo clinic. Mayo Clinic. [Online]. Available from: [https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/deep-vein-thrombosis/symptoms-causes/syc-20352557#:~:text=La%20trombosis%20venosa%20profunda%20\(DVT,veces%2C%20no%20hay%20s%C3%ADntomas%20notorios.](https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/deep-vein-thrombosis/symptoms-causes/syc-20352557#:~:text=La%20trombosis%20venosa%20profunda%20(DVT,veces%2C%20no%20hay%20s%C3%ADntomas%20notorios.)
38. Yang R, Moosavi L. Prothrombin Time. [Updated 2022 Mar 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>
39. Adeyinka A, Bashir K. Tumor Lysis Syndrome. [Updated 2022 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985/>
40. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med. 2019 Mar 21;7:2050312119835043. doi: 10.1177/2050312119835043. PMID: 30915218; PMCID: PMC6429642.
41. Andrea thompson. MSDMANUALS. [Online]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-cardiovasculares/s%C3%ADntomas-de-las-enfermedades-cardiovasculares/dolor-en-los-miembros>
42. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 2018 May 23;6:142. doi: 10.3389/fped.2018.00142. PMID: 29876337; PMCID: PMC5974100.
43. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, Naidu S, Oklu R. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(Suppl 3):S276-S284. doi: 10.21037/cdt.2017.09.01. PMID: 29399531; PMCID: PMC5778510.
44. Osei-OWusu, W., Ntiamoah, D.O., Akuffo, G.A. *et al.* Coagulation abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: assessing the impact of L-asparaginase therapy in Ghana. *Thrombosis J* 19, 44 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00297-4>
45. Osei-OWusu, W., Ntiamoah, D.O., Akuffo, G.A. *et al.* Coagulation abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: assessing the impact of L-asparaginase therapy in Ghana. *Thrombosis J* 19, 44 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00297-4>
46. Ministerio de Salud Pública. Líneas de Investigación – Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI- Dr. Leopoldo

- Izquieta Pérez [Internet]. 2013 [citado 30 de Septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/lineas-de-investigacion/>
47. Líneas de Investigación [Internet]. UEES - Universidad Espíritu Santo. Universidad Espíritu Santo - UEES; 2021 [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://uees.edu.ec/investigacion/lineas-de-investigacion/>
48. Schmiegelow K, Rank CU, Stock W, Dworkin E, van der Sluis I. SOHO state of the art updates and next questions: Management of asparaginase toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2021;21(11):725–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.009>
49. LEY DE DERECHOS Y AMPARO DEL PACIENTE -Página D. Gob.ec. [cited 2022 Oct 4]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Normativa-Ley-de-Derechos-y-Amparo-del-Paciente.pdf>
50. Snak EVP. Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia in 2016-2020 at Sanglah General Hospital, Bali. BALI MEDICAL JOURNAL [Internet]. 2022; Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000835605300001>
51. Egnell C, Närhinen H, Merker A, Jonsson ÓG, Lepik K, Niinimäki R, et al. Changes in body mass index during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with the Nordic ALL2008 protocol. Eur J Haematol [Internet]. 2022; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13848>

ANEXOS

Guayaquil, 22 de Febrero del 2022

Doctora
Tania Rivera Rivera
Jefe Departamento de Docencia

Autorizado
Dr. Carlos Plaza
JEFE, OPTO. DOCENCIA
& INVESTIGACION
SOLCA
02-03-2022

Yo, **VALERIA NICOLE DBOUK DELGADO**, estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), con número de cédula 0921502647, solicito se me permita realizar el proyecto de tesis en SOLCA, bajo la tutela del **DR. CARLOS PLAZA**. El tema de tesis es "Prevalencia de trombosis en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa " La metodología que se utilizará es recolectar información a través de las historias clínicas y de estos datos se analizará la incidencia de trombosis en este grupo etario y el intervalo de tiempo transcurrido desde que se aplica el tratamiento hasta el desarrollo de trombosis

Agradezco de antemano la importancia dada al presente documento.

De mis consideraciones,

Atentamente,

Valeria Dbouk
Valeria Nicole Dbouk Delgado
CI 0921502647

Dr. Carlos Plaza
Dr. Carlos Plaza

22/02/2022
Docencia