

Eventos trombóticos venosos en el tratamiento con L-asparaginasa en leucemia linfoblástica aguda pediátrica

Venous thromboembolic events in the treatment with
L-asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia

Aversa L

Jefe Unidad Hematología. Hospital de Niños "R. Gutiérrez". CABA. Argentina.

laversa0@gmail.com



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
GATLA- CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 148-152
Septiembre 2018

Palabras claves: eventos tromboembólicos venosos,
L-asparaginasa,
leucemia linfoblástica aguda.

Keywords: venous thromboembolic events,
L-asparaginase,
acute lymphoblastic leukemia.

En los últimos años los avances en el tratamiento de pacientes pediátricos en hospitales de alta complejidad han resultado en un constante aumento de la tasa de eventos tromboembólicos venosos (ETV). Esto ha sido denominado "la nueva epidemia" y es considerado secundario al tratamiento de soporte agresivo, en especial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales⁽¹⁻⁵⁾.

El uso de líneas venosas centrales (LVC), una mayor disponibilidad de estudios diagnósticos tales como ecodoppler, tomografía computada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM) y la mayor sobrevivencia en este grupo de pacientes críticos son factores que han contribuido para un mayor reconocimiento de esta patología en niños⁽¹⁻⁵⁾.

Son escasos los datos sobre la incidencia real de ETV en pacientes pediátricos. Se ha reportado una cifra anual de 0.07 casos/10⁴ en población pediátrica general y de 5.3 casos/10⁴ en niños de 1 mes a 18 años en pacientes internados (Registro Canadá). El Registro Alemán reporta una incidencia anual de 0.14/10⁴ en población pediátrica general. En USA la tasa de ETV global es de 4.9 niños/100.000/año, siendo mayor en niños menores de 2 años (10.5/100.000/año) y en mayores de 15 años (11.4/100.000/año)⁽²⁻⁵⁾. Los últimos datos en varios centros de complejidad terciaria (USA) reportan un aumento significativo en la tasa de ETV, en especial en neonatos y adolescentes, con una incidencia de 34/10.000 a 58/10.000 de los egresos hospitalarios⁽⁶⁻¹²⁾.

Los ETV idiopáticos (primarios) en niños sólo representan el 5-10% de los casos, en general son secundarios a diferentes condiciones clínicas subyacentes y en el 63.5%-84% de los casos presentan al menos dos factores de riesgo asociados. Las condiciones clínicas subyacentes adquiridas más frecuentes son la enfermedad cardiovascular (28%), las neoplasias o el tratamiento asociado a las mismas (14%) y el trauma (3-5%). Debe destacarse también las infecciones asociadas y la inmovilización como factores de riesgo para los ETV en este grupo de pacientes^(6,7,13).

Las neoplasias malignas en general se asocian con una incidencia del 2-16% de ETV sintomáticos y de 40% de ETV asintomáticos en población pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en pediatría y representa un 25% de las enfermedades malignas en niños. La supervivencia global aumentó significativamente en los últimos años, siendo del 85-90% en la actualidad⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Esto se debe a los avances en los protocolos de tratamiento de acuerdo al riesgo, intensidad de los mismos y al tratamiento agresivo de soporte clínico⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Los tratamientos pediátricos adaptados han logrado altas tasas de curación en adultos jóvenes de hasta 45 años. Esto refleja en parte el aumento en el uso de L-asparaginasa (ASP) y de la incidencia de ETV secundarios como toxicidad severa relacionada al tratamiento en los últimos años⁽¹⁸⁾.

Los ETV son una complicación frecuente y grave durante las diferentes etapas del tratamiento de la LLA. La incidencia reportada de ETV sintomáticos y asintomáticos se estima en 37-73%; reflejando la heterogeneidad y dispersión de los datos de la literatura, y la tasa de mortalidad asociada a los ETV es de 6.4%⁽¹⁹⁻²⁰⁾. En datos no publicados del grupo holandés (DOCG ALL-10 protocolo), la incidencia de ETV sintomáticos fue de aproximadamente 10%, con un subregistro ya que los eventos de ETV no fueron documentados sistemáticamente. La incidencia ETV sintomáticos en la LLA infantil se incrementa con la edad con mayor incidencia en adolescentes y adultos jóvenes^(19,23). La mayoría de los ETV durante el tratamiento de la LLA ocurren en senos venosos cerebrales (TSVC) y trombosis venosa profunda (TVP) relacionada a catéter venoso central (CVC), 35-43%⁽¹⁹⁻²³⁾. La mortalidad general de la TSVC varía entre 10 y 21%^(19,20). Las complicaciones a largo plazo incluyen deficiencias

neurológicas o cognitivas persistentes en el 50% de los casos y en un 20% trastornos severos en la calidad de vida⁽²⁴⁾. La mortalidad es rara en otros tipos de ETV como TVP asociada a CVC (4-5%), pero la morbilidad es frecuente; con una incidencia de síndrome posttrombótico (STP) hasta en el 68% de los pacientes⁽²⁵⁾.

Se describen varios factores de riesgo para ETV en pacientes con LLA. En particular el tratamiento con asparaginasa, droga incluida en todas las fases de los protocolos de tratamiento en LLA. Se considera un factor de riesgo importante para el ETV, ya que reduce los niveles de proteínas anticoagulantes naturales. La administración conjunta de corticosteroides puede amplificar este efecto⁽²⁶⁾. Además, existe un estado procoagulante al diagnóstico de la enfermedad, presencia de CVC, la eventual asociación de trombofilia hereditaria, infecciones, reposo, obesidad y uso de anticonceptivos orales en adolescentes que pueden contribuir al riesgo de ETV^(19,26,27). En adultos jóvenes, la incidencia es de 1.4%-2.2% al diagnóstico y 4.5% a 41% en las distintas fases del tratamiento. Tanto en niños como en adultos; los ETV (ETE) coinciden en general con la administración conjunta y simultánea de L-ASP y corticoides, meprednisona o dexametasona^(18,19,26,27).

La administración de L-ASP se ha asociado con disminución en los niveles de factores procoagulantes (FV, FVII, FVIII, FIX, FX y FXI), fibrinógeno, plasminógeno y de inhibidores de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina), lo que resulta en una disminución de la inhibición y una mayor generación de trombina, con un balance final procoagulante^(18,26,27).

La evidencia con respecto a la asociación con corticosteroides no es concluyente, aunque pueden inhibir la fibrinólisis con aumento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)⁽²⁸⁾. Un estudio del grupo NOPHO evaluó la incidencia acumulada y las características clínicas de los ETV en pacientes con LLA Phi negativa entre 1 y 45 años de edad tratados de acuerdo con el protocolo ALL2008, los factores de riesgo asociados al ETV, si estos eventos influyen en el tratamiento posterior de la LLA, la mortalidad y la recaída, y valoró la eficacia y seguridad de la terapia antitrombótica introducida luego del ETV. Los pacientes recibieron PEG-asparaginasa cada 6 semanas desde la semana 14 hasta la semana 33 de tratamiento⁽¹⁸⁾.

Con una media de seguimiento de 4.3 años (r: 2.5-6.4 años), la incidencia acumulada a 2.5 años del primer ETV (137/1772) durante el tratamiento fue 7.9% (95% CI, 6.6% -9.1%), de los cuales 92% (N= 126) presentaron ETV sintomáticos con una incidencia acumulada a 2,5 años de 7.2% (95% CI, 6.0% -8.4%). La incidencia acumulada a 2.5 años de cualquier ETV (incluidos ETV asintomáticos) fue significativamente mayor en pacientes \geq a 10 años, (3.7%, 15.5% y 18.1% en pacientes menores de 10.0 años, 10.0 a 17.9 años y mayores de 18.0 años; respectivamente), $P= .0001$ para ambos eventos.

El 72% de los casos ocurrieron dentro de las 4 semanas de la última dosis de Peg-ASP. La incidencia de ETV durante vs previo al tratamiento con Peg-ASP fue de 1,3 (IC 95%, 0,75-2,31; $P= 0.4$). Después de una media de 9 dosis (r: 1-15), se suspendió el tratamiento con Peg-ASP debido a ETV en 38 de 128 pacientes (17 TSVC, 12 ETV supra / infradiafragmático, 7 múltiples ETV y 2 pacientes con EP).

Se investigó trombofilia hereditaria en 72/137 pacientes, 11% (8/72) de los mismos fueron positivos para mutación heterocigota de FV Leiden (N: 5), mutación heterocigota FII (N: 2) y ambas mutaciones (N: 1).

El tratamiento anticoagulante realizado en la mayoría de los pacientes fue HBPM. La incidencia de hemorragia mayor y menor fue de 3% sin mortalidad asociada a las mismas. Presentaron un segundo ETV el 3.7% y la tasa de mortalidad relacionada al ETV fue 7.4%⁽¹⁸⁾.

Este estudio demuestra un riesgo de ETV significativamente mayor en adolescentes y adultos jóvenes tratados con protocolos pediátricos, siendo el 92% trombosis venosas. Además de la edad, la presencia de masa mediastinal se asoció significativamente como factor de riesgo para el desarrollo de ETV.

Los ETV se relacionaron con el uso de PEG-ASP y corticoides (sin diferencias entre meprednisona versus dexametasona), con mayor frecuencia en la fase de consolidación⁽¹⁸⁾. Otros estudios presentan mayor frecuencia de ETV en fase de inducción, dependiendo de las dosis y frecuencia del uso de PEG-ASP u otro tipo de L-ASP y del tipo de esteroide utilizado, meprednisona o dexametasona^(19,21,26).

No hay diferencia en la incidencia de ETV en niños con LLA tratados con cualquier tipo de L-ASP; Erwinia, E-Coli o PEG-ASP^(19,27).

El uso de anticonceptivos orales combinados (AO)

incrementa el riesgo de ETV en adolescentes en tratamiento para LLA. No hay una recomendación válida para realizar tamizaje de rutina de factores protrombóticos en adolescentes previo al comienzo de la administración de AO. Otro factor de riesgo para ETV asociado es la obesidad en adolescentes con LLA y uso de AO^(21,29).

En general, el uso de CVC es el factor de riesgo más común asociado con ETV en niños con y sin enfermedad maligna. En una revisión de estudios prospectivos que evaluaron la incidencia de ETV asociados a CVC (sintomáticos y asintomáticos) en niños con LLA, la tasa de ETV fue de 37-50%. El riesgo parece ser mayor en LLA y es más frecuente en pacientes que desarrollaron oclusión e infección del CVC. A pesar del aumento de riesgo de ETV, los datos de diferentes estudios sugieren que la tromboprolifaxis farmacológica no reduce la incidencia de ETV asociados a CVC en LLA en niños^(19,2,30).

En cuanto a la influencia de la trombofilia hereditaria (TH), diferentes estudios en LLA pediátrica informan un 20% de prevalencia de al menos un defecto protrombótico y un mayor riesgo de ETV en niños con trombofilia tratados para LLA⁽³¹⁾. Otros estudios, comparando dos protocolos diferentes de tratamiento, muestran que la quimioterapia utilizada fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo del ETV. En general, la TH aumenta el riesgo de ETV en niños con LLA pero la evidencia disponible sugiere no realizar estudio sistemático de TH en niños con LLA^(18,31,32). En pacientes con TH conocida, antecedentes familiares y/o ETV previo, la decisión de realizar estudios e iniciar la tromboprolifaxis farmacológica se basa en el caso individual.

Según la severidad de los ETV (en especial TSVC), eventualmente se retrasa o interrumpe el tratamiento de la LLA con un impacto adverso en el pronóstico de la enfermedad de base^(18,33).

Actualmente, no hay estrategias basadas en la evidencia para prevenir las complicaciones de los ETV durante el tratamiento de la LLA en niños. La administración de plasma fresco congelado o concentrados de antitrombina no reducen el riesgo de ETV⁽³⁴⁾. Se han publicado escasos estudios prospectivos que utilizan HBPM para tromboprolifaxis durante el tratamiento de niños con LLA.

Un total de 41 niños con LLA recibieron profilaxis con HBPM durante 4 a 8 cursos en 18-24 días de tratamiento con L-asparaginasa. Durante 76 cursos

de asparaginasa, ninguno de ellos desarrolló ETV y no hubo episodios hemorrágicos⁽³⁵⁾. En 19 niños con LLA y mayor riesgo de trombosis, basado en un puntaje de riesgo para ETV, incluyendo asparaginasa, esteroides, presencia de CVC y trombofilia; desarrollaron ETV 1 de 8 pacientes que recibieron dosis profilácticas de HBPM versus 8 de 11 niños sin tromboprolifaxis. No se registraron eventos hemorrágicos⁽³⁶⁾.

Se desarrolla en la actualidad el primer estudio randomizado, prospectivo, controlado para investigar la seguridad y eficacia del uso de HBPM como tromboprolifaxis de ETV en niños en tratamiento para LLA (DCOG ALL-11). Sus resultados aún no han sido publicados⁽²⁰⁾.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Nathan DG and Orkin SH. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG and Orkin SH editors. Hematology of Infancy and Childhood 2009, p.1591-620. W.B. Sanders, Philadelphia.
- Andrew M, David M, Adams M et al. Venous Thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251-1257.
- Gibson BE, Chalmers EA, Bolton-Maggs P et al. Thromboembolism in childhood: a prospective two-year BPS study in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2004; 125 (suppl 1): 1.
- Nowak-Göttl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 76: F163-F167.
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001; 139:676-681.
- Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55: 305-322.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): 737S-810S.
- Raffini L, Huang YS et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009; 124: 1001-1010.
- Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med*. 2010; 38 (Suppl): S71-S75.
- Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 33: 261-264.
- McCrary MC, Brady KM et al. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12: 80-89.
- Setty Ba, O'Brien SH, Kerlin BA et al. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59: 258-264.
- Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010; 24: 151-16.
- Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-47.
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:277-85.
- Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016;34:2591-601.
- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am*. 2015;62:61-73.
- Rank CU, Toft N, Tuckuviene R et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood*. 2018;131(22):2475-2484.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108:2216-22.
- Klaassen I, Lauw M, van de Wetering M et al. Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular weight heparin: a multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2017;17:122- 129.
- Ku GH, White RH, Chew HK et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113(17):3911-3917.
- Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D et al. The frequency and management of asparaginase related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol*. 2011;152(4):452-459.
- Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):485-494.
- Friefeld SJ, Westmacott R, Macgregor D, Deveber G. Predictors of quality of life in pediatric survivors of arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *J Child Neurol*. 2011;26:1186-92..
- Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of oc-

- currence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010;95:1952.
26. Appel IM, van Kessel-Bakvis C, Stigter et al. Influence of two different regimens of concomitant treatment with asparaginase and dexamethasone on hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2007;21:2377-80.
 27. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part 1. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*. 2003;111:125-31. 122: 826-30.
 28. van Zaane B, Nur E, Squizzato A et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2483-2493.
 29. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;138(4):430-445.
 30. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e737S-801S. 27: 70-74.
 31. Mateos MK, Trahair TN, Mayoh C et al. Clinical Predictors of Venous Thromboembolism during Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [abstract]. *Blood*. 2016;128(22). Abstract 1182.
 32. Zoller B, García de Frutos P, Hillarp A et al. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica*. 1999;84(1):59-70.
 33. Ranta S, Tuckuviene R, Mäkiperna A et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia - a multicenter study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Br J Haematol*. 2015;168:547-52.
 34. Schoot RA, Kremer LCM, van de Wetering MD et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009160.
 35. Elhasid R, Lanir N, Sharon R et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:367-70.
 36. Mitchell L, Lambers M, Flege S et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115:4999-5004.