



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON  
CÁNCER EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. ANGELICA VORHER MORALES**

ASESOR DE TESIS:

DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTÍNEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



CIUDAD DE MÉXICO



FEBRERO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco**  
**Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**



---

**Dra. Daniela Castillo Martínez**  
**Jefe del Servicio de Hematología**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**



---

**Dra. Gabriela Tercero Quintanilla**  
**Psicóloga adscrita al Departamento de Psiquiatría y Medicina del Adolescente**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

## INDICE

Sección	Páginas
Resumen-----	5
Introducción-----	6
Antecedentes-----	8
Marco teórico-----	10
Planteamiento del problema-----	34
Pregunta de investigación-----	36
Justificación-----	36
Objetivos-----	37
Métodos-----	37
Descripción de variables-----	39
Plan de análisis estadístico-----	42
Resultados-----	43
Discusión-----	48
Conclusiones-----	52
Limitación del estudio-----	53
Cronograma de actividades-----	54
Referencias bibliográficas-----	55

## DEDICATORIAS

En primer lugar, quiero y debo agradecer infinitamente a ese Ser Supremo que siempre me ha acompañado, que me ha empujado y ha evitado que abandone el camino que me he trazado desde hace tanto tiempo, aún a pesar de la adversidad y de las malas experiencias por las que he tenido que pasar, ciertamente estas me han hecho madurar y entender que no soy más que un ser humano vulnerable. Gracias por protegerme siempre y mostrarme el camino correcto.

Han pasado 12 años desde que decidí tomar este camino, siempre apoyada y respaldada por esos dos ángeles a quienes de modo normal llamo mamá y papá. Ellos nunca dudaron de mí, al contrario, me animaron siempre a seguir adelante, a no retirarme, a defender lo que quería hacer con mi vida. Tal vez en ocasiones, mis decisiones no han sido las que ellos esperaban y de hecho, se sorprenden cada vez que notan que nuestras formas de pensar son tan distintas ahora, sin embargo, eso no ha sido un impedimento para darme su amor y confianza cada día. La realidad es que sin ellos, no habría podido completar este largo y tortuoso camino. Los amo y agradezco todo lo que han hecho y siguen haciendo por mí.

Mis hermanas, esas dos mujeres a quienes admiro tanto y ellas a veces ni lo imaginan. Es asombrosa la fortaleza que han demostrado en cada batalla que les ha tocado enfrentar y a pesar de ello, yo solo he recibido amor y buenas enseñanzas de ellas, aunque sea a su modo, estoy consciente de que siempre han buscado la unión y el bienestar de nuestra familia.

No puedo dejar de lado a esa persona que siempre me ha cuidado y aconsejado como si fuera su hija, mi tía Lula, muchas gracias por cuidarme siempre, por tratar de entender lo que pasaba por mi cabeza y encontrar siempre las palabras correctas para hacerme sentir mejor pero sobre todo para que reflexionara las cosas que me sucedían y al final, siempre encontrábamos la mejor solución, sin todo esto, tampoco hubiera llegado a este punto.

Ahora bien, existen personas que con el paso del tiempo se vuelven tan importantes, que terminan siendo un pilar fundamental de nuestras vidas, aun a pesar de las diferencias, no te juzgan y siempre están al pie del cañón para levantarte cuando por alguna razón has tropezado y parece que no puedes continuar. En definitiva, para mi esas personas son tan importante como mi propia familia, sin ellos mi vida estaría completa. Gracias por estar siempre ahí Mariana, Rocío, Ernestina, Beto, Roberto.

Por otro lado, no puedo dejar de mencionar a esos dos seres humanos con quienes compartí estos dos últimos años de formación, Carlos y Robinson, quienes no solo fueron mis compañeros sino que nos convertimos en hermanos, sin ustedes esto no hubiera sido igual, los quiero mucho. Lo hicimos!!

Tengo un agradecimiento especial para una persona que entró a mi vida y sin imaginarlo, se volvió protagonista de ella, tú sabes bien quien eres y todo lo que este corazón guarda para ti, siempre has apoyado mis sueños y me empujas a seguir adelante con ellos, precisamente estos dos últimos años han sido más especiales gracias a ti.

Finalmente, no puedo dejar de agradecer el apoyo que siempre he recibido de todas mis maestras, principalmente a la Dra. Aurora Medina, quien me ha guiado a través de gran parte de este camino, creyó en mí desde el principio y me ha apoyado siempre que lo he requerido, mi admiración y respeto total.

También quiero agradecer a mis maestras hematólogas: Dra lo, Dra Liz y Dra. Mashenka, quienes a pesar de todos los problemas siempre se preocuparon por mi aprendizaje y por hacer de mí una excelente sub especialista, me llevo todas sus enseñanzas conmigo y nunca dejaré de estar agradecida con ustedes, las quiero, las admiro y las respeto.

## **I. RESUMEN**

**Objetivo.** Describir la incidencia de trombosis y los factores de riesgo asociados en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez de noviembre 2016 a junio 2017.

**Método.** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal en el que se detectaron 7 pacientes con diagnóstico de cáncer, se encontraban bajo tratamiento y desarrollaron cuadros compatibles con trombosis a cualquier nivel confirmado por estudio de imagen. Se utilizó estadística descriptiva para definir las características de cada uno de los casos que cumplieron criterios de inclusión para el estudio.

**Resultados.** En los 7 casos incluidos en el estudio, se encontró que la incidencia en nuestro instituto de trombosis en pacientes con cáncer es de 0.9 casos por cada 100 niños. Además, el tipo de cáncer asociado a trombosis fueron las neoplasias hematológicas en el 57.1% de los casos. El tipo de trombosis más frecuente es la trombosis venosa profunda de miembros pélvicos en más de la mitad de los pacientes incluidos (57.1%), por lo tanto el estudio de imagen más utilizado fue el ultrasonido Doppler en un 71.4% de los niños con los que se confirmó la presencia del trombo y su localización precisa. El 85.7% de los pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular y en el 28.6% de los pacientes se documentó resolución del trombo en 1 semana.

**Conclusión.** La incidencia de trombosis en pacientes pediátricos con cáncer es baja, acorde a lo reportado en el resto del mundo. Debido a que la muestra en nuestro estudio es pequeña, no es posible establecer adecuadamente los factores de riesgo, sin embargo, al continuarse la recolección de pacientes e incrementar la muestra, se podrán establecer las asociaciones correspondientes. En nuestro Instituto, se cuenta con las herramientas necesarias para hacer un diagnóstico oportuno y preciso de trombosis en pacientes con cáncer, además, se cuenta con los medicamentos adecuados dependiendo de cual sea la mejor opción para cada paciente.

**Palabras clave.** Trombosis, cáncer infantil, anticoagulación.

## II. INTRODUCCIÓN

La estrecha relación entre cáncer y trombosis se conoce desde 1865, cuando el Dr. A. Trousseau describió por primera vez una asociación clínica entre la trombosis y un tumor aún no diagnosticado. Desde entonces, la relación entre cáncer y enfermedad tromboembólica se ha estudiado ampliamente y ahora está claro que la trombosis es una de las principales causas de muerte en pacientes con cáncer.<sup>1</sup> Además se sabe que los pacientes que desarrollan eventos trombóticos durante el curso de un proceso tumoral tienen peor supervivencia global que los que no desarrollan la enfermedad.<sup>2</sup>

Estudios epidemiológicos recientes estiman que 1 de cada 5 pacientes con cáncer desarrolla algún episodio trombótico venoso y/o arterial durante el proceso tumoral.<sup>3</sup> La incidencia de trombosis en pacientes con cáncer ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la mejora de los tratamientos oncológicos, del uso de combinaciones terapéuticas más trombogénicas y del envejecimiento de la población.<sup>5</sup> Sin embargo, se subestima la verdadera prevalencia de enfermedad tromboembólica asociada al cáncer, ya que un número considerable de eventos tromboembólicos son asintomáticos y no se detectan.<sup>3</sup> De hecho, la trombosis puede ser el primer signo de un proceso tumoral, que precede a la detección clínica del cáncer durante meses o incluso años. Además, el riesgo de padecer cáncer es aún mayor en los pacientes con tromboembolia recurrente y en los pacientes con trombosis venosa bilateral.<sup>5</sup>

Coagulación y cáncer interactúan bidireccionalmente en un círculo vicioso en el que el tumor es capaz de activar la coagulación mediante la producción de factores procoagulantes (p. ej., factor tisular, proteína procoagulante del cáncer, micropartículas, moléculas de adhesión, factores proangiogénicos y citocinas), que promueven la generación de trombina y la formación de fibrina y, a su vez, estos factores hemostáticos favorecen la progresión y el crecimiento del tumor.<sup>7</sup> Aunque los pacientes con cáncer pueden experimentar tanto trombosis venosa como arterial, la enfermedad tromboembólica se ha estudiado más extensamente y los datos disponibles sobre trombosis arterial son más limitados.<sup>4</sup> Es importante tener en cuenta que la trombosis se ha descrito mayormente en pacientes con tumores

sólidos, pero más recientemente esta se ha reconocido como una complicación importante también en neoplasias hematológicas.<sup>3</sup> Por ejemplo, en pacientes con neoplasias mieloproliferativas, los episodios trombóticos ocurren en el 10-40% de los pacientes, y de estos, hasta el 70% son el resultado de una enfermedad tromboembólica, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico.<sup>3</sup> Por tanto, las complicaciones tromboembólicas en pacientes con cáncer representan un problema de salud importante, que consume gran cantidad de recursos económicos y, sobre todo, contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.<sup>4</sup> En este contexto, es de gran importancia dirigir esfuerzos y recursos a la prevención de estas complicaciones oncohematológicas.

### III. ANTECEDENTES

El cáncer y la trombosis son dos enfermedades mayores del mundo desarrollado. Mientras que la asociación de la trombosis venosa profunda con los tumores ha sido descrita desde hace más de 140 años, la investigación básica y clínica de los últimos 30 años ha ampliado nuestro entendimiento sobre esta asociación.<sup>1</sup>

Las interacciones entre trombosis y cáncer son complejas e involucran aspectos relacionados con fisiopatología, presentación clínica, pronóstico y tratamiento.<sup>1</sup>

El tromboembolismo pulmonar es una de las principales causas de muerte y estos pacientes tienen una menor supervivencia comparado con aquellos pacientes que no tienen trombosis. De hecho, en niños está incrementando la prevalencia de esta entidad, la cual varía dependiendo del método diagnóstico que se utilice y hasta del tipo de neoplasia estudiada.<sup>1,2</sup>

Estudios epidemiológicos recientes han reportado aumento en la prevalencia de TVP relacionada a tumores sólidos y neoplasias hematológicas. La prevalencia varía dependiendo del método diagnóstico, del tipo de estudio y del tipo de cáncer estudiado.<sup>2</sup> La prevalencia global del tromboembolismo sintomático en niños con cáncer va del 1 al 16% y para el tromboembolismo asintomático es de más del 40%. Alrededor de la mitad de los casos sintomáticos se reportan en sitios considerados fatales (de estos, el 20% se cuentan como tromboembolismos pulmonares).<sup>2,4</sup>

Comparada con la población pediátrica general, los niños con cáncer que desarrollan trombosis tienen un riesgo aumentado de muerte, de recurrencia, morbilidad relacionada a trombosis y mayor potencial para utilizar recursos de salud.<sup>2</sup>

La mayoría de la información disponible proviene de estudios retrospectivos o bien prospectivos pero corresponden a estudios observacionales de cohortes de niños con leucemia linfoblástica aguda.<sup>18</sup> Aunque este padecimiento se ha reportado como el más asociado a trombosis hay estudios pequeños que indican que el tromboembolismo es igual de común en los pacientes con leucemia mieloide y linfomas.<sup>18</sup> De acuerdo al estudio realizado por Unal et al. en el que se incluyeron 37

pacientes encontrando que el 27% tenían diagnosticado un linfoma no Hodgkin, 24.2% tenían diagnóstico de LAL y por último, 13.5% tenía leucemia mieloide o síndrome mielodisplásico.<sup>18</sup> De hecho, solo cuatro estudios han evaluado la prevalencia del tromboembolismo en niños con otros tipos de cáncer, los podemos resumir en la siguiente tabla:

Tipo de cáncer: Pacientes con tromboembolismo/total de pacientes			
Autores	LAL	LMA	LINFOMA
Wermes et al	6/73	0/11	2/12
Glaser et al	1/3	-	3/7
Knoffler et al	4/25	1/5	-
Journeycake et al	14/97	3/20	2/23

En el siguiente cuadro se resumen los estudios publicados sobre tromboembolismo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.<sup>19</sup>

Estudio	Periodo de estudio	Número total de pacientes	Fase de tratamiento en que presentó TE	Incidencia de TE(%)	Número de pacientes con TE	Tipo de estudio	Edad promedio y rango de edad
1) CCSG	1976-1980	1547	Inducción	1.16	18	Retrospectivo	8(3-16)
2) SJCRH ALL study	1985	460	Inducción	2.4	11	Retrospectivo	8(2.4-15.2)
3)DFCI-81-001	1981-1985	289	Reinducción por recaída	4.1	ND	Estudio de resultados de LLA	ND
4)ALL AIEOP	1987	53	Desconocido	7.5	4	Prospectivo	ND
5) Rodeghiero et al	1990	14	Inducción	14.2	2	Prospectivo	14.5 (14-15)
6)GIMEMA,ALL0288	1988-1990	238	Inducción	4.2	10	Retrospectivo	32.2 (15.68)
7)COALL	1989-1992	286	Desconocido	2.1	6	Prospectivo	ND
8)GIMEMA LAL 0288	1990	21	Inducción	9.5	2	Prospectivo	22 Y 19 años
9)DFCI-87-001	1989-1991	26	Intensificación	11.5	3	Retrospectivo	ND
10) BFM-90	1991-1993	1100	Inducción	1.7	19	Prospectivo	ND
11) CCSG	1993	15	Inducción	7.7	1	Prospectivo	9.5
12) BFM 90	1994	21	Inducción	14.3	3	Prospectivo	ND
13) DFCI-91-001	1991-1995	386	Intensificación	4.5	ND	Estudio de resultados de LLA	ND
14) COALL 92/97	1992-1998	108	Inducción/reinducción	2.8	3	Prospectivo	13.7(11-15)
15) BFM 90/95	1994-1998	289	Inducción/reinducción	11	32	Prospectivo	5.5(0.5-17)
16) ALL-AIEOP1995	2000	32	Inducción	3.1	1	Retrospectivo	9
17) Kankirawatana et al	1996-1999	105	Inducción	5.7	6	Prospectivo	5.7(3-11.7)
18) PAARKA	1997-1999	66	Inducción	36.7	22	Porspectivo	6.9(1.9-16.7)

Para evitar la morbi-mortalidad asociada al tromboembolismo, es importante identificar a aquellos pacientes que tienen alto riesgo para desarrollarla, lo que logrará que se instauren todas las medidas preventivas así como hacer una detección oportuna en caso de que se desarrolle el problema y así poder iniciar tratamiento de forma temprana. <sup>1,2</sup>

#### **IV. MARCO TEÓRICO**

La trombosis asociada a cáncer es una entidad multifactorial que resulta de la interacción de la neoplasia y sus efectos sistémicos con los efectos del tratamiento y los factores protrombóticos inherentes al paciente. Se sabe que el cáncer crea un estado protrombótico.<sup>5</sup> Los mecanismos procoagulantes involucrados de forma primaria son la expresión de proteínas hemostáticas en las células tumorales, producción de citocinas inflamatorias y adhesión de células tumorales al endotelio.<sup>3</sup>

El factor tisular juega un rol muy importante en la progresión tumoral, metástasis y angiogénesis través de señalizaciones mediante dominios intracelulares.<sup>3,10</sup> Existen datos recientes que sugieren que las micropartículas del factor tisular también tienen un papel importante en esta actividad. <sup>3</sup> El origen de estas micropartículas varía y puede incluir células tumorales, monocitos, plaquetas y células endoteliales. Finalmente, parece existir una interacción entre el factor tisular y la heparinasa de la cual se ha reportado recientemente que incrementa la angiogénesis y las metástasis. Tomando en cuenta todos estos mecanismos se están buscando nuevos tratamientos para el cáncer y también para el manejo de los pacientes con cáncer y trombosis.<sup>3</sup>

#### **FACTORES DE RIESGO**

La mayoría de la información disponible sobre factores que predisponen a trombosis en los niños con cáncer proviene de estudios retrospectivos o bien de estudios hechos en niños con leucemia linfoblástica aguda. Se han dividido estos factores de riesgo en aquellos relacionados al paciente, a la enfermedad de base y al tratamiento.<sup>2,4</sup>

## FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL PACIENTE

### -Edad

En pediatría, el tromboembolismo es comúnmente reportado en neonatos y adolescentes, esto probablemente esté relacionado a la maduración del sistema hemostático y a los factores de riesgo predisponentes.<sup>1</sup> Sin embargo, el tromboembolismo asociado a cáncer se ha reportado con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes. <sup>1</sup> Esto también se debe a que el cáncer es muy raro en el periodo neonatal.<sup>2</sup> Se han realizado varios estudios con pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica (*St. Jude, Dana-Farber Cancer Institute, BFM*, en los que se ha demostrado que los pacientes de mayor edad -entre 15 y 18 años-, tienen un riesgo acumulado más alto de trombosis comparado con aquellos entre 1 y 14 años de edad.<sup>2</sup> Por otro lado, existe un estudio realizado por Audino y colaboradores en pacientes con osteosarcoma en el que también se detectó una mayor prevalencia de trombosis en ese grupo etario.<sup>2</sup>

Se piensa que este incremento en el riesgo en niños más grandes podría estar relacionado a la edad o bien, puede ser un reflejo de las neoplasias más agresivas que se presentan a esa edad. <sup>1</sup>

### -Género

Los estudios epidemiológicos recientes sobre tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes adultos tratados de forma ambulatoria mostraron que existe un pico de incidencia de trombosis en mujeres a una edad más temprana comparada con la que presentan los hombres, para lo cual algunos autores postulan que esto podría estar relacionado con el tipo de cáncer. Sin embargo, en la población pediátrica, parece que no existe un verdadero impacto del género sobre el riesgo de presentar trombosis asociada a cáncer.<sup>1,2</sup>

### -Índice de masa corporal

La obesidad es uno de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de trombosis en adultos con cáncer así como en la población pediátrica en general. De hecho, se ha observado que mientras mayor sea el índice de masa corporal (IMC),

hay más riesgo de presentar síndrome postrombótico. Sin embargo, hasta el momento, no se ha confirmado que un IMC alto incremente el riesgo de trombosis en niños.<sup>1</sup>

#### -Trombofilia

La trombofilia tanto primaria como secundaria representa un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de trombosis venosa.<sup>2</sup> Es posible que el impacto protrombótico de la trombofilia primaria (como la deficiencia de proteína C o antitrombina) podría estar incrementado por efectos del cáncer o de su tratamiento (como el uso de L-asparaginasa) mediante la interacción genética-ambiental.<sup>13</sup> Como sea, el rol exacto en el que la trombofilia incrementa el riesgo de trombosis en niños con cáncer no está completamente claro hasta el momento. La mayoría de la información sobre el impacto que la trombofilia primaria tiene sobre el riesgo de presentar eventos trombóticos proviene de estudios realizados en pacientes con neoplasias hematológicas (leucemia aguda linfoblástica).<sup>14</sup>

La prevalencia reportada de trombofilia en niños con LAL tiene un rango entre 18% hasta 40% y se ha relacionado con la raza así como el tipo de trombofilia estudiada.<sup>1</sup> Varios estudios reportan variaciones muy amplias en la incidencia de trombosis en niños con LAL y trombofilia. Existe un meta-análisis de cinco estudios que evaluaron estos defectos genéticos protrombóticos en aproximadamente 577 niños con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda encontrándose que el 20% tenían al menos una alteración protrombótica, lo que incrementaba hasta 8 veces más el riesgo relativo de desarrollar un evento trombótico comparado con aquellos sin trombofilia primaria.<sup>2,14</sup>

Por otro lado, existen muy pocos estudios que hayan evaluado el impacto de la trombofilia primaria en el desarrollo de trombosis en niños con otro tipo de neoplasias que no sea leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, se ha encontrado que la trombofilia primaria no incrementa el riesgo de trombosis en pacientes con neoplasias que no sean LAL.<sup>2</sup>

Existe un estudio realizado por Revel-Vilk y colaboradores en el que se evalúan los factores de riesgo asociados de trombosis relacionada a catéter venoso

central (CVC) en niños y adolescentes con cáncer, por lo que se hizo perfil de trombofilia que incluía proteína C, proteína S, Factor V de Leiden, polimorfismo C677T de MTHFR y mutación del gen de la protrombina G20210A.<sup>2</sup> El estudio mostró que el 25% de los pacientes tuvieron un perfil alterado, sin embargo, no se demostró asociación entre estos resultados positivos y trombosis relacionada a catéter.<sup>2</sup> Encontraron que si los pacientes tenían antecedentes familiares de trombosis entonces el riesgo de oclusión de CVC se incrementaba, no así la trombosis profunda relacionada a catéter.<sup>2,14</sup>

## FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

### -Tipo de neoplasia

Históricamente, la leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer en pediatría que se ha relacionado más con trombosis.<sup>2</sup> Esto puede ser secundario a que es el cáncer más común en la infancia. Sin embargo, también es importante considerar que dentro del tratamiento se utiliza L-asparaginasa y esteroides los cuales inducen un estado de hipercoagulabilidad.<sup>5</sup> La incidencia acumulada de trombosis sintomática en niños con LAL se ha reportado del 16% mientras que aquellos casos asintomáticos ascienden hasta un 40%.<sup>1</sup> De hecho, la mayoría de estos casos asintomáticos son trombosis relacionadas a CVC. Aproximadamente el 50% de los niños con tromboembolismo sintomático cursan con trombosis de seno venoso y se reporta que el 25% tienen trombosis venosa profunda en extremidades inferiores no relacionada a CVC.<sup>1,2</sup>

Los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) también tienen un riesgo mayor de desarrollar tromboembolismos, especialmente aquellos con leucemia promielocítica aguda (LPMA), quienes pueden cursar tanto con sangrado como con trombosis. Cerca del 4% de los adultos con LPMA pueden debutar con trombosis al diagnóstico y tienen una incidencia acumulada durante el tratamiento de 8 a 9%. Hasta el momento no hay datos similares disponibles en niños. La trombosis inducida por LPMA está relacionada con la biología de los blastos y los efectos del ácido trans-retinoico, el cual es el tratamiento de elección.<sup>1,2</sup>

La mayoría de los estudios recientes han reportado una alta prevalencia de trombosis en niños con otros tipos de cáncer. Se ha encontrado que los niños con linfoma o sarcomas tienen tasas de trombosis similares o incluso mayores que las reportadas en niños con LLA. Sin embargo, a diferencia de los adultos con tumores cerebrales, los niños con tumores cerebrales tienen una baja prevalencia de trombosis, la razón de esto aún se desconoce pero podría estar relacionado con la biología de la enfermedad. <sup>2</sup>

-Estado y severidad de la neoplasia.

En adultos, las neoplasias más agresivas y las enfermedades metastásicas son las que muestran un riesgo incrementado de trombosis, lo cual está relacionado a la biología de la enfermedad ya que las neoplasias comparten vías comunes tanto con el sistema hemostático como con el sistema fibrinolítico,<sup>14</sup> lo que se cree que ayuda a las metástasis y angiogénesis de las células malignas. Este patrón también se observa en los pacientes pediátricos, ya que se ha encontrado que los niños con LLA de alto riesgo tienen mayor riesgo de trombosis e incluso si se comparan pacientes con LLA de riesgo estándar con los de riesgo bajo, aquellos con LLA de riesgo estándar tienen un riesgo incrementado. <sup>2</sup> Lo cierto es que aún no está claro si esta asociación refleja mayor agresividad de la neoplasia o solo es que estos pacientes reciben un tratamiento más agresivo, por ejemplo, los protocolos de *St. Jude* para LLA de riesgo alto y estándar incluye dosis más altas de L- asparaginasa y esteroides comparado con el protocolo para LLA de bajo riesgo. <sup>1,2</sup>

Paz-Priel y colaboradores reportaron que el 80% de los niños y adultos jóvenes con sarcoma con trombosis al diagnóstico tenían metástasis.<sup>1</sup>

-Localización de la neoplasia.

La estasis venosa secundaria a compresión tumoral o invasión tumoral puede llevar a trombosis de vasos cercanos a un tumor sólido incluyendo linfomas. <sup>5</sup> Los vasos afectados dependen del sitio y el tipo de cáncer. <sup>5</sup> Por ejemplo, en un niño con hepatoblastoma, la trombosis puede incluir la vena porta o el tumor de Wilms podría involucrar a la vena renal. Los niños, adolescentes y adultos jóvenes con osteosarcoma o sarcomas de tejido blando de alguna extremidad pueden presentar

trombosis venosa profunda.<sup>2</sup> Los pacientes con tumor de Wilms pueden presentar extensión del trombo tumoral a la vena cava inferior y atrio derecho mientras que los pacientes con masa mediastinal podrían desarrollar síndrome de vena cava superior por obstrucción.<sup>2</sup>

## FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL TRATAMIENTO.

### -Catéter venoso central

Es bien sabido que los catéteres venosos centrales son un factor de riesgo de trombosis. Este riesgo se ve muy incrementado debido a los efectos protrombóticos de la neoplasia misma y al tratamiento que se debe instaurar, así como a la variedad clínica con la que se presentan los tromboembolismos relacionados a CVC. La incidencia exacta de la trombosis venosa profunda sintomática relacionada a CVC se desconoce. Además, los reportes de trombosis relacionada a CVC incluyen los tromboembolismos asintomáticos y la oclusión trombótica.<sup>2,14</sup>

Los estudios que toman en cuenta eventos sintomáticos tienen tasas menores (de 1 a 6%) comparado con aquellos pacientes con trombosis asintomáticas (de 7 a 50%).<sup>1</sup> También, los estudios retrospectivos reportan tasas más bajas que los estudios prospectivos. Un dato que se ha considerado importante para el diagnóstico de trombosis relacionada a CVC es la disfunción del dispositivo.<sup>2</sup>

### -Quimioterapia

En diversos estudios realizados tanto en adultos como en niños se ha demostrado que la quimioterapia tanto única como combinada puede incrementar el riesgo de trombosis.<sup>2,15</sup> De entre los fármacos relacionados están la L- asparaginasa, esteroides y hormonas e incluso algunas terapias blanco como la gemcitabina y el ATRA.<sup>2</sup> Estos fármacos favorecen un estado protrombótico por efecto directo o indirecto en las células sanguíneas (activación plaquetaria, activación macrofágica), daño endotelial o alteración de los niveles de las proteínas que forman parte del sistema de anticoagulación natural como la antitrombina.<sup>3</sup> La realidad es que hasta el momento, el mecanismo exacto por el cual la quimioterapia lleva a trombosis es pobremente entendido.<sup>3</sup> Además, dado que la quimioterapia induce inmunosupresión

puede causar sepsis y se sabe que las infecciones predisponen a activación de la coagulación y aumento en el riesgo de trombosis. <sup>2</sup>

Las alteraciones hemostáticas pueden resultar del efecto individual de un fármaco o bien de la combinación de algunos otros fármacos. Es por esta razón que el riesgo protrombótico dado por la quimioterapia en el cáncer infantil es dependiente del protocolo de tratamiento utilizado. <sup>2</sup>

<b>FÁRMACO</b>	<b>POSIBLE MECANISMO PROTROMBÓTICO</b>
<b>L-asparaginasa</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas llevando a supresión de proteínas hemostáticas especialmente anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S).
<b>Corticoesteroides</b>	Elevación de factores procoagulantes (factor II y VIII) y reducción del potencial fibrinolítico (elevación de IAP-1, reducción de a2 macroglobulina y activador tisular del plasminógeno).
<b>Antraciclinas</b>	Se desconoce mecanismo exacto pero se piensa que causa apoptosis e incrementa la actividad del factor tisular.
<b>Cisplatino</b>	Probablemente incrementa la actividad del factor tisular, activación plaquetaria y daño endotelial.
<b>Bleomicina</b>	Toxicidad endotelial directa
<b>ATRA</b>	Inducción de apoptosis, sobre regulación de moléculas de adhesión y activación de citocinas.
<b>Factor estimulante de colonias</b>	El factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos-monocitos podría incrementar la activación de trombina.

#### -Cirugía

En los pacientes adultos, las cirugías doblan el riesgo de trombosis venosa profunda y cuadruplica el riesgo de tromboembolismo pulmonar comparado con pacientes sin cáncer.<sup>14,15</sup> Esto ha llevado a que se recomiende la trombopprofilaxis en los pacientes con cáncer que deben someterse a un procedimiento quirúrgico. <sup>4</sup> Un IMC elevado, edad avanzada y otras comorbilidades juegan un papel significativo en el desarrollo de trombosis venosa profunda en el postoperatorio de los pacientes adultos. Sin embargo, en los niños no se ha documentado esta situación. <sup>14</sup>

Los estudios realizados en adolescentes y adultos jóvenes han demostrado un incremento en el riesgo de trombosis asociado a periodos prolongados de inmovilización.<sup>1,2</sup>

## PATOGÉNESIS DEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Los mecanismos de trombosis en cáncer involucran factores biológicos producidos por las células tumorales que activan el sistema hemostático. Varios complejos e interacciones que aún no se conocen del todo entre células neoplásicas y el sistema de coagulación promueven alteraciones en el balance hemostático versus el estado procoagulante.<sup>3,10</sup> Las células tumorales poseen la capacidad de interactuar con el sistema hemostático de varias formas. Los principales mecanismos incluyen la expresión de factores procoagulantes que incluyen: proteínas procoagulantes, factor tisular, procoagulante del cáncer, micropartículas, moléculas de adhesión y citocinas.<sup>3</sup>

El factor tisular (FT), una glicoproteína transmembrana, es el iniciador primario de la coagulación normal y forma un complejo con el factor VIIa (TF/FVIIa) que desencadena el proceso de coagulación por el FIX y FX que se activan proteolíticamente.<sup>3</sup> Las células normales, incluyendo a las células endoteliales y a los monocitos macrófagos no expresan FT pero pueden ser inducidas por estímulo proinflamatorio (IL-1B, TNF-a y lipopolisacáridos bacterianos). En cambio, el FT es expresado de forma común por las células de una gran cantidad de neoplasias, incluyendo varios tumores sólidos así como por blastos leucémicos y macrófagos asociados al tumor.<sup>10,11</sup>

Otra proteína procoagulante es conocida como procoagulante del cáncer (PC), una proteasa de cisteína que activa directamente al factor X independientemente del factor VII. La PC es sintetizada por las células neoplásicas y se ha encontrado en diferentes tumores. Mientras que la PC se encuentra casi de forma exclusiva en células neoplásicas, su rol como marcador tumoral o como factor predictivo de trombosis clínica no ha sido demostrado de forma exitosa.<sup>3</sup>

Las células tumorales también son capaces de liberar micropartículas (MP's), que son pequeñas vesículas de la membrana de 0.1 y 1 micrometros de diámetro,

principalmente compuestas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.<sup>10</sup> Las MP's están asociadas con el estado hipercoagulable del cáncer.<sup>10</sup> Las MP's circulantes se han encontrado en el plasma de pacientes con tumores sólidos (cáncer de páncreas, adenocarcinoma de mama, carcinoma pulmonar de células gigantes, cáncer colorrectal).<sup>3</sup> Los niveles altos de MP's han sido detectados en neoplasias hematológicas, incluidas leucemias agudas, mieloma múltiple y trombocitemia esencial. Las MP's parecen contribuir a la generación de trombina intravascular por exposición a fosfatidilserina y proteínas procoagulantes como FT, y podrían explicar el aumento de los niveles de FT en la circulación de los pacientes con cáncer. Además, las células neoplásicas pueden liberar citocinas proinflamatorias y factores proangiogénicos que activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por monocitos normales y células endoteliales.<sup>3,10</sup>

La expresión de moléculas de adhesión de superficie celular tumoral y/o sus receptores permiten la interacción directa de estas células con las células del hospedero, incluyendo células endoteliales, plaquetas y leucocitos.<sup>9</sup> La capacidad de las células tumorales para adherirse a las células endoteliales, mediada por varias moléculas de adhesión, es un evento crucial para promover la activación de la coagulación localizada en la pared del vaso sanguíneo y para iniciar la formación del trombo.<sup>3,5</sup>

En la última década, los estudios moleculares en modelos experimentales de cáncer humano (como tumores cerebrales o cáncer de colon) demuestran que el oncogen y la transformación neoplásica mediada por genes activan el proceso de coagulación como característica integral de la transformación neoplásica.<sup>9</sup> Además, la mutación del gen EGFR hace a las células neoplásicas hipersensibles a la acción de las proteínas procoagulantes como el FT, lo que resulta en un microambiente que promueve el crecimiento del tumor.<sup>9</sup> Esto confirma que la conexión cáncer-trombosis existe, en las que las células neoplásicas apoyan la formación del coágulo y las proteínas coagulantes promueven el crecimiento y diseminación de la neoplasia.<sup>3</sup>

Por otro lado, el sistema de la coagulación podría contribuir a la progresión tumoral. Las proteínas procoagulantes como el factor tisular, FXa, trombina y fibrina

tienen la capacidad de promover la neoangiogénesis y la formación de metástasis. Los componentes celulares de la hemostasia, así como las plaquetas y leucocitos, también contribuyen a este proceso.<sup>10</sup>

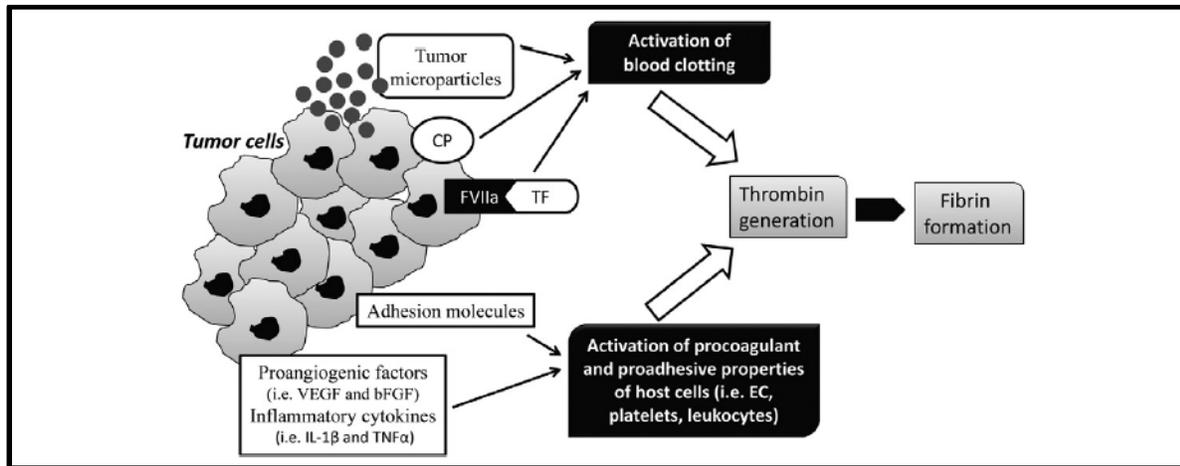
El factor tisular y la trombina inducen angiogénesis por mecanismos dependientes de las vías de coagulación, involucrando activación plaquetaria y depósito de fibrina. Además, la trombina y el factor tisular participan en la progresión del tumor a través de mecanismos independientes de coagulación y mediados por activación de PAR.<sup>11,15</sup> La activación de la trombina lleva a la sobreexpresión de varios genes relacionados con angiogénesis como el VEGF, VEGFR, TF, bFGF y metaloproteinasa- 2 (MMP).<sup>9</sup> A través de mecanismos gatillo para trombina la liberación de factores de crecimiento, quimiocinas, y proteínas extracelulares que promueven la proliferación y migración de las células tumorales. El factor tisular, al formar el complejo con el FVIIa y FXa activa al PAR 2 para promover la angiogénesis in vivo y puede promover también la sobreexpresión del factor angiogénico VEGF y disminuye la expresión del péptido de trombospondina el cual es antiangiogénico.<sup>15</sup> Además, el factor tisular promueve la invasión tumoral y las metástasis a través de la capacidad del complejo FT/FVIIA para ayudar con la vía del inhibidor del factor tisular expresado por los vasos del tumor que inducen adhesión y migración celular por la trombina.<sup>3,11</sup>

Las plaquetas activadas facilitan la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales favoreciendo su migración a través de la pared de los vasos por actividad de la heparinasa. Adicionalmente, las plaquetas asociadas a las células tumorales apoyan la formación de metástasis protegiendo a las células neoplásicas de las células inmunes.<sup>3</sup>

La formación de fibrina favorece tanto la trombogénesis como la progresión del tumor: el depósito en el endotelio vascular de los vasos neoformados o bien su unión a las células inflamatorias o a las células tumorales, puede estabilizar la adhesión de las células neoplásicas o de los émbolos asociados a estas células al endotelio, particularmente bajo estrés. A esto se agrega que la fibrina facilita la formación de nuevos vasos y protege de la degradación proteolítica de los factores

de crecimiento proangiogénicos como el bFGF, VEGF y factor de crecimiento similar a la insulina-1.<sup>3,9</sup>

Los leucocitos, en especial los polimorfonucleares promueven el crecimiento del tumor y las metástasis facilitando la interacción de las células tumorales con los leucocitos o las células endoteliales lo que representa un paso crucial en la fase temprana de extravasación y formación de nuevas lesiones metastásicas.<sup>3</sup>



Mecanismo principal de la trombosis asociada a cáncer. Las células neoplásicas pueden activar el sistema hemostático por varias vías. Este esquema resume las vías por las cuales las células tumorales activan la cascada de la coagulación y los componentes celulares hemostáticos, llevando finalmente a la generación de trombina y a la formación de fibrina.

## BIOMARCADORES

Algunos biomarcadores han sido identificados en estudios recientes por ser potencialmente predictivos para tromboembolismo venoso. El incremento en la cuenta leucocitaria y plaquetaria aunado a cifras de hemoglobina bajas, son predictivas de tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia. Son útiles ya que estos parámetros están disponibles para casi todos los pacientes y pueden obtenerse rápidamente.<sup>2,3</sup>

El valor de Dímero D también es predictor de tromboembolismo venoso asociado a cáncer. En pacientes adultos con cáncer colorrectal se ha visto que aquellos con cifras de Dímero D elevadas (definido como  $>0.3$  mg/L) tenían una incidencia a un año de 20% de desarrollar trombosis venosa profunda en comparación con un 5% en aquellos sin elevación de Dímero D. Además, el aumento en el Dímero D también se asoció con mayor riesgo de tromboembolismo venoso en

los pacientes del registro del Estudio de Cáncer y Trombosis de Viena. La prueba de Dímero D está ampliamente disponible en la mayoría de los laboratorios, por ello tiene utilidad práctica como biomarcador.<sup>2,16</sup>

El factor tisular (FT), el cual es un iniciador fisiológico de la hemostasia, también se expresa ampliamente en una gran variedad de neoplasias malignas, liberándose en la circulación en forma de micropartículas.<sup>2,10</sup> Los métodos para evaluar el FT incluyen la inmunohistoquímica en las células tumorales, medición del antígeno de FT utilizando técnicas de ensayo inmunoenzimático, medición de la actividad procoagulante de micropartículas de FT y citometría de flujo por impedancia.<sup>10</sup> Desafortunadamente, no hay un ensayo estandarizado para FT. Los reportes iniciales sugerían una asociación significativa entre el incremento en FT y eventos posteriores de tromboembolismo venoso. Sin embargo, la mayoría de estos datos derivan de pacientes con neoplasias específicas, particularmente cáncer de páncreas.<sup>2,10</sup>

De forma más reciente, en un estudio grande de pacientes con una mezcla heterogénea de neoplasias, los niveles elevados de micropartículas procoagulantes no resultaron predictores de tromboembolismo venoso. Además, en otro estudio prospectivo, no se encontró que el nivel de FT tuviera algún valor predictivo para tromboembolismo venoso.<sup>10</sup>

#### -El rol de la Heparinasa

La heparinasa es una endo-b-d-glucuronidasa capaz de escindir las cadenas laterales de heparán sulfato en un número limitado de sitios, produciendo fragmentos de heparán-sulfato de un tamaño considerable.<sup>3,11</sup> La heparinasa degrada la matriz extracelular, escinde el heparán-sulfato e incrementa la expresión de factor tisular mediante la interacción con el inhibidor de la vía del factor tisular en la superficie de las células endoteliales y neoplásicas causando la disociación de la vía del inhibidor del factor tisular con incremento en la actividad del factor tisular.<sup>15</sup> La actividad de la heparinasa correlaciona con el potencial metastásico de las células tumorales, la neovascularización, inflamación y autoinmunidad.<sup>3</sup> La expresión de la heparinasa está restringida a la placenta, queratinocitos, plaquetas y células

activadas del sistema inmunológico; hay muy poca expresión en el tejido conectivo y en la mayoría de los epitelios normales.<sup>3</sup>

El heparán sulfato ejerce actividad anticoagulante en diferentes células y tejidos por diferentes mecanismos incluyendo su función catalizadora de inhibición de proteasas por la antitrombina., facilitando el catabolismo de los factores de coagulación como el factor VIII y contribuyendo a la integridad de los vasos sanguíneos.<sup>3,15</sup>

El heparán sulfato, la heparina no fraccionada y otros derivados de heparina han sido investigados como inhibidores de heparinasa, algunos de ellos tienen cierta función antimetastásica en modelos animales.<sup>3</sup> In vitro, la heparinasa ha mostrado capacidad para revertir la actividad anticoagulante la heparina no fraccionada tanto en la vía de coagulación como en la actividad de la trombina y también se ha visto que puede anular la inhibición del factor X que produce la heparina de bajo peso molecular.<sup>2,3</sup>

-El rol de las plaquetas

La activación plaquetaria de interacciones complejas entre células neoplásicas ha sido bien documentado como parte del estado protrombótico en los pacientes con cáncer.<sup>11</sup> Los marcadores de activación plaquetaria, incluyendo P-selectina soluble, el ligando soluble de CD40, agregación plaquetaria y factor 4 plaquetario (PF4) están incrementados en los pacientes con cáncer comparado con los controles sanos. El rol de estos marcadores como predictores de trombosis relacionada con cáncer también ha sido investigado.<sup>11</sup>

Una cuenta plaquetaria aumentada está asociada con aumento en el riesgo de trombosis en varios estudios. Inicialmente, esta asociación fue descrita en un estudio observacional prospectivo de aproximadamente 3000 pacientes con cáncer que iniciaban quimioterapia. Incluso se ha documentado que la trombocitosis puede incluso doblar el riesgo de trombosis.<sup>2,11</sup>

El volumen plaquetario medio (VPM) el cual es un marcador de recambio plaquetario ha mostrado estar asociado con una expresión aumentada de glicoproteína 1b y mayor producción de tromboxano. El VPM está aumentado en

ciertas condiciones clínicas asociadas con riesgo cardiovascular incrementado como hipertensión, diabetes y obesidad.<sup>2</sup>

La P-selectina, una proteína transmembrana localizada en los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weidl-Palade de las células endoteliales, se cree que podría ser un marcador de activación plaquetaria.<sup>11</sup>

El factor 4 plaquetario (PF4) es un péptido quimiotáctico producido por los megacariocitos y almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas, siendo liberado con la activación plaquetaria.<sup>2</sup> Ha sido estudiado como biomarcador de pronóstico global y riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático. Siendo una variable continua, el PF4 también podría predecir el desarrollo de tromboembolismo venoso.<sup>2,11</sup>

Existen múltiples mecanismos por los cuales las plaquetas promueven el tromboembolismo venoso. Además, una interacción compleja y extensa con diferentes tipos de células y trombosis ha sido observada en pacientes con cáncer y en modelos animales.<sup>3</sup>

-Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)

TFPI es un inhibidor de proteasa de serina del plasma y el único modulador endógeno conocido de la coagulación iniciada por el factor tisular. Las altas concentraciones plasmáticas han sido observadas en pacientes con infarto agudo al miocardio, coagulación intravascular diseminada, diabetes mellitus, enfermedad renal y cáncer. Los niveles de TFPI se han detectado en el plasma de los pacientes con cáncer por ELISA.<sup>11,14</sup>

-El rol de las micropartículas

Las microvesículas que incluyen exosomas y micropartículas, son vertidas por una variedad de células normales y malignas (plaquetas, células endoteliales, leucocitos y monocitos).<sup>10</sup> Los exosomas son vesículas lumenales intracelulares, originados de los endosomas, los cuales se fusionan con la membrana celular para liberar su contenido en los alrededores de la célula y la sangre.<sup>10</sup> Por otro lado, las micropartículas son vertidas de la superficie celular al entorno celular siguiendo

disparadores químicos y físicos, y son frecuentemente marcadores de apoptosis. En general, las microvesículas modulan las células blanco facilitando la interacción célula-célula, transfiriendo proteínas y mRNA a las células adyacentes, elevando la expresión de proteínas en la membrana de las células blanco e induciendo señalización celular.<sup>3,10</sup> Además, las micropartículas producen factor tisular y moléculas de adhesión como la P-selectina y el ligando de la glicoproteína P-selectina-1 juegan un papel principal en la iniciación de la coagulación y la formación de trombos.<sup>10</sup>

La secreción de microvesículas puede ser inducida por exposición de citocinas como FNT-a e IL-1 o por la quimioterapia citotóxica, proteínas del complemento y la expresión de trombina.<sup>10</sup> Además, la quimioterapia produce activación plaquetaria y generación de micropartículas asociado con riesgo incrementado de trombosis. Se ha observado un incremento de la prevalencia de micropartículas en cáncer, inflamación, enfermedad cardiovascular, diabetes y pre-eclampsia.<sup>2,3</sup>

A pesar de la circulación de factor tisular unido a micropartículas en personas sanas, la actividad del factor tisular se mantiene indetectable. El modelo propuesto por Furie y Furie, describe la expresión del FT inactivo en las micropartículas y su activación cuando se reclutan en el sitio del daño vascular. Además, este modelo sugiere que en estados patológicos, las micropartículas unidas a FT activo si predispone a eventos tromboembólicos.<sup>10</sup> Se agrega también que las micropartículas unidas a FT derivadas de tumores o células inflamatorias pueden inducir eventos trombóticos in vivo. Por esto, las micropartículas circulantes unidas a FT activo han sido estudiadas como potenciales biomarcadores de riesgo de trombosis pero hasta ahora sin resultados claros.<sup>2,10</sup>

## DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS

### -Trombosis venosa

La importancia del diagnóstico temprano de la trombosis venosa reside en el hecho de que los retrasos en la resolución del coágulo podrían resultar en un riesgo incrementado de desarrollar síndrome post-trombótico, el cual es una complicación tardía secundaria a insuficiencia venosa.<sup>4</sup> Por lo tanto, es importante reconocer los

datos sutiles de la trombosis venosa profunda. Esencialmente, los síntomas se deben a un retorno venoso disminuido que se traduce en edema y dolor la región distal a la oclusión. Esto puede ocurrir en cualquier extremidad o en cabeza y cuello si la oclusión se encuentra en la vena cava superior. <sup>4</sup>

La trombosis de las venas viscerales abdominales también resulta en dolor y aumento de volumen, solo que en estos casos se involucra el órgano afectado. Por ejemplo, la trombosis de la vena esplénica se presenta con esplenomegalia y dolor del cuadrante superior izquierdo. <sup>4,5</sup>De forma similar, la trombosis de la vena hepática se traduce en hepatomegalia y dolor en cuadrante superior derecho. Otros datos sugestivos de trombosis a nivel visceral incluyen ascitis en la trombosis de la vena porta, hematuria en la trombosis de la vena renal y dolor abdominal intenso si las venas mesentéricas están afectadas. <sup>4</sup>

Otro tipo de trombosis venosa incluye los senos cerebrales. En esta situación, también se presenta con dolor y edema del área que esas venas drenan, sin embargo, en este caso el cerebro está involucrado. Por lo tanto, los síntomas que se presentan son los de hipertensión intracraneal: cefalea, vómito y ocasionalmente, focalización.<sup>4,7</sup> Finalmente, se debe considerar la tromboembolia pulmonar es un forma de trombosis venosa, como sea los síntomas no son los mismo que en los casos anteriores, pero secundario a las alteraciones en ventilación-perfusión se produce hipoxia. Otros síntomas incluyen tos, dolor torácico y disnea. Desafortunadamente, estos signos y síntomas no son específicos para tromboembolia pulmonar y sugieren otros diagnósticos más comunes en niños como infecciones respiratorias, hiperreactividad bronquial, etc. Por lo tanto, el tromboembolismo pulmonar es una entidad infradiagnosticada de forma significativa.<sup>4</sup>

Existe una amplia variedad de pruebas diagnósticas que pueden emplearse para confirmar el diagnóstico y establecer la extensión de la trombosis. En cuanto a pruebas de laboratorio, el dímero D ha demostrado ser útil como prueba de tamizaje en adultos en los que se sospecha trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Estos estudios en niños no se ha comprobado su utilidad. El dímero D puede ser utilizado para aumentar o disminuir la sospecha de trombosis venosa en

niños, como sea, la falta de datos disponibles imposibilita su uso como prueba de tamizaje y no se debería excluir el diagnóstico aunque se obtenga un nivel muy bajo. El dímero D ha demostrado recientemente ser útil como una variable del pronóstico en niños con trombosis venosa profunda.<sup>2,4</sup>

Otras pruebas de laboratorio que se sabe que resultan anormales en presencia de trombosis incluyen el fragmento de protrombina 1.2 y el complejo trombina-antitrombina. Aunque estos son marcadores sensibles para generación de trombina, no han sido adaptados para uso clínico. Además, no se han determinado valores normales en niños y por lo tanto, esto se mantiene como una herramienta de investigación.<sup>4</sup>

Los estudios de imagen son de suma importancia para el diagnóstico de trombosis venosa profunda. Se encuentran disponibles múltiples modalidades las cuales tienen ventajas y desventajas. Sin embargo, la venografía se considera el “gold standard”, no se utiliza de forma frecuente ya que es un procedimiento invasivo y requieren la colocación de catéter venoso central, además, no es útil para demostrar trombosis de las venas yugulares internas ya que el medio de contraste no fluiría de forma retrógrada.<sup>4</sup> Lo que se utiliza más frecuentemente es el ultrasonido Doppler ya que no es invasivo y de bajo costo. Es un método sensible para extremidades inferiores y abdomen, pero tiene baja sensibilidad para trombosis del sistema venoso superior por las siguientes razones: no se puede realizar compresión de las venas, lo cual mejora la sensibilidad, además, la clavícula se superpone a una gran parte de las venas subclavias y finalmente, la profundidad de las venas innominadas y de la vena cava superior y el aire que se superpone imposibilita la evaluación de estas estructuras.<sup>4</sup> Es un error valorar la trombosis del sistema venoso superior solamente con ultrasonido Doppler. Sin embargo, para trombosis en extremidades inferiores, el ultrasonido generalmente es suficiente.<sup>2,4</sup>

En cuanto al abdomen, a pesar de la incapacidad para realizar compresión de los vasos a este nivel, la mayoría de las se logran visualizar mediante ultrasonido Doppler y generalmente es el primer método que se utiliza en la evaluación de venas esplénica, hepática, porta, renal y mesentéricas. Se puede visualizar trombosis de

vena cava inferior mediante angio tomografía o angio resonancia magnética, lo cual puede ser más efectivo para vena cava inferior.<sup>4</sup>

#### -Trombosis arterial

El reconocimiento precoz de la trombosis arterial es crucial para prevenir el daño tisular secundario a isquemia. La trombosis arterial es menos frecuente que la trombosis venosa y ocurre casi de forma exclusiva en asociación con los cateterismos arteriales. Por lo tanto, el primer paso para reconocer una trombosis arterial es entender que paciente pediátricos tienen un alto riesgo de presentarla. El grupo de pacientes pediátricos más afectados son los neonatos (por cateterización de arteria umbilical) y los niños con cardiopatía congénita que son sometidos a cateterismo cardiaco. También es importante hacer notar que la trombosis arterial puede ocurrir de forma inadvertida durante los intentos por colocar vías centrales, principalmente si se realizan varios intentos.<sup>4</sup>

En general, los síntomas asociados a trombosis arterial están relacionados con la disminución de la perfusión de la región distal al trombo.<sup>4</sup> Ocasionalmente, la oclusión no es suficiente para que se notara clínicamente la disminución de la perfusión, sin embargo, el daño arterial puede ser suficiente para producir secuelas a largo plazo, como discrepancia en la longitud de la extremidad afectada. Inicialmente, la trombosis arterial periférica en una extremidad se manifestará con palidez y disminución de la temperatura de la región afectada.<sup>16</sup> Posteriormente progresa con cambio de coloración de blanco a violáceo, que después se irá oscureciendo hasta aparecer coloración negruzca.<sup>4,17</sup> La temperatura disminuirá gradualmente junto con el cambio de coloración, secundario a una peor perfusión. Por lo tanto, es común observar una línea que marca la extensión de la lesión.<sup>17</sup> Los pulsos inicialmente pueden ser normales, pero posteriormente irán disminuyendo conforme la perfusión vaya empeorando. Los pulsos débiles o no palpables son un signo tardío. Los síntomas asociados con trombosis de las arterias del tórax y abdomen son más sutiles.<sup>16</sup>

La trombosis en las arterias que irrigan al bazo, hígado e intestinos produce dolor abdominal que puede llegar a ser tan intenso que simule un cuadro de

abdomen agudo. Otros síntomas pueden relacionarse con el daño al órgano afectado como elevación de transaminasas e íleo.<sup>16</sup>

La trombosis de la arteria renal provocará hipertensión mientras que la isquemia las glándulas adrenales paradójicamente producen hemorragia adrenal.<sup>4</sup> La trombosis aórtica raramente es oclusiva y son frecuentemente asintomáticas. Usualmente son un hallazgo incidental en un ultrasonido abdominal.<sup>17</sup> Si la oclusión es significativa, el paciente presentará una diferencial amplia en la tensión arterial entre extremidades superiores e inferiores, simulando una coartación aórtica. Si la oclusión es mayor puede producir disminución de la perfusión de ambas extremidades inferiores.<sup>17</sup>

El diagnóstico de una trombosis arterial puede ser confirmado por estudios de imagen, ya que las pruebas de laboratorio no son necesarias, si el cuadro clínico es compatible con trombosis arterial.<sup>4</sup> Las modalidades disponibles para identificar trombosis arteriales son similares a las usadas para trombosis venosa. La angiografía podría ser el estándar de oro pero se realiza muy poco ya que es muy invasivo y que por sí mismo podría provocar trombosis. Los trombos de grandes arterias que llegan a las extremidades y aquellos distales a estos son detectados con mayor facilidad mediante ultrasonido Doppler. Las arterias de la cavidad abdominal incluyendo a la aorta también son fácilmente visibles por ultrasonido Doppler. En algunas ocasiones es posible evaluar el flujo incluso en los dedos aun en pacientes muy pequeños.<sup>4</sup>

En el tórax, la aorta proximal puede visualizarse por ecocardiografía.<sup>4</sup> Sin embargo, la braquicefálica, la subclavia proximal y la porción descendente de la aorta en el tórax no son fácilmente visibles. Otras opciones son la Tomografía computarizada y la Resonancia magnética, con las que pueden evaluarse adecuadamente las grandes arterias de tórax y abdomen, sin embargo, las ramas más pequeñas son difíciles de valorar y en este caso, el ultrasonido Doppler se considera más efectivo.<sup>16,17</sup>

## PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO DE TROMBOSIS EN NIÑOS

Puede dividirse en dos fases: aguda y crónica. En la fase aguda, el objetivo es reestablecer el flujo a través del vaso ocluido para reducir el riesgo de síndrome post-trombótico en caso de la trombosis venosa y restaurar la oxigenación del tejido isquémico en el caso de la trombosis arterial. Otro objetivo importante es prevenir la embolización del trombo. Los objetivos en la fase crónica son prevenir la recurrencia de la trombosis y prevenir la embolización de cualquier trombo residual. El riesgo de síndrome post-trombótico y de isquemia visceral aumenta si el trombo recurre. Hay pocos estudios disponibles en pacientes pediátricos para tomar decisiones basadas en evidencia sobre el manejo de estos eventos, sobre todo para decidir entre trombolisis versus anticoagulación, la elección del agente trombolítico o del anticoagulante, intensidad o duración de la terapia.<sup>4,5</sup>

Las guías de tratamiento han sido publicadas para dirigir estos temas, sin embargo, aún se desconoce qué tan útiles resultan para la elección del tratamiento ideal. A pesar de la falta de evidencia, los pacientes requieren tratamiento, por lo que se recomienda que sean médicos expertos en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas en niños quienes guíen el tratamiento de estos pacientes.<sup>6</sup>

### -Tratamiento de trombosis venosa

El tratamiento inicial de la trombosis venosa depende enormemente de la localización, extensión y síntomas que se presenten. Para trombos graves, así como para el síndrome de vena cava superior, trombos extensos en extremidades o tromboembolia pulmonar. El uso de terapia trombolítica debería ser considerada, evaluando los beneficios del tratamiento sobre el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas.<sup>4</sup>

Para la trombosis venosa de menor gravedad como los trombos relacionados a catéter venoso central, trombos no oclusivos o pequeños trombos en extremidades, se considera más apropiado el uso de anticoagulación en vez de trombolisis.<sup>6</sup>

Hay ciertas situaciones en las cuales la trombolisis representa mayor riesgo, como en pacientes recién operados (al menos 7 días previos), neonatos

(especialmente en prematuros) y en los pacientes con trombosis de seno venoso, cuando se presenta hemorragia intracraneal por congestión venosa. Por ello, cuando se elige usar trombolíticos para trombosis venosa, se debe estar seguro que el riesgo de sangrado es bajo y la gravedad del trombo justifica el uso de esta terapia. En general, la mayoría de las trombosis venosas en niños pueden ser tratadas de forma adecuada con anticoagulación.<sup>4</sup>

El agente trombolítico de elección en pediatría actualmente es el Activador tisular del plasminógeno recombinante. Varias series de casos han sido publicadas dando recomendaciones sobre dosificación.<sup>4</sup>

En cuanto a los anticoagulantes, la elección se encuentra en heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.<sup>6</sup> Hay datos sobre nuevos agentes, sin embargo, el uso de estos fármacos no es común a menos que haya contraindicación para utilizar heparina, como en los pacientes que desarrollan trombocitopenia inducida por heparina.<sup>12</sup> No hay evidencia que apoye más el uso de heparina no fraccionada o de heparina de bajo peso molecular.<sup>4</sup> La decisión debería ser tomada basándose en las propiedades de cada uno de los fármacos. La ventaja de la heparina es que se administra en infusión por lo tanto, la dosis puede ser titulada rápidamente. Además, existe un antídoto efectivo para la heparina, el sulfato de protamina. Esto, combinado con su vida media corta, la hace útil para pacientes críticos que podrían requerir procedimientos invasivos en cualquier momento. Por otro lado, la heparina de bajo peso molecular tiene como ventaja su farmacocinética más predecible. Esto, combinado con su vida media más larga, lo que la hace ideal para los pacientes ambulatorios o para pacientes con trombosis venosa no complicada en pacientes relativamente estables.<sup>4,12</sup> La administración por vía subcutánea, junto con la farmacocinética predecible y el hecho de que no tiene interacciones con alimentos o medicamentos, la hace una buena opción para los neonatos en quienes los accesos intravenosos son difíciles. Estas propiedades también permiten una monitorización menos frecuente, lo cual es también una ventaja en el tratamiento de los neonatos.<sup>6</sup>

Una vez que la fase aguda del tratamiento ha pasado y al menos una parte del flujo se ha restablecido, es necesario continuar la anticoagulación por un periodo de tiempo para tratar el trombo residual y prevenir su embolización y recurrencia.<sup>4</sup> Hay dos opciones para anticoagulación crónica: la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de vitamina K. Nuevamente, no hay datos suficientes que apoyen el uso de un fármaco sobre otro, por lo que en realidad la decisión sobre cual terapia elegir se basa en aspectos prácticos como su administración y monitoreo. La heparina de bajo peso molecular se administra vía subcutánea, tiene una farmacocinética predecible, no tiene interacciones medicamentosas ni alimentarias por lo que requiere monitorización con menor frecuencia. En cambio, los antagonistas de vitamina K se administran vía oral, su farmacocinética no es predecible, tiene numerosas interacciones farmacológicas y con alimentos, además de tener un rango terapéutico muy estrecho.<sup>6</sup> Ambos medicamentos tienen vida media prolongada, lo que permite que se administren una vez al día para los antagonistas de vitamina K y una o dos veces al día para la HBPM. Además, para ambos fármacos existe antídoto. Sin embargo, la protamina es parcialmente efectiva para contrarrestar el efecto de la HBPM y la vitamina K requiere de varias horas para restaurar la coagulación normal.<sup>6</sup>

Uno de los aspectos más importantes para recordar, es que la warfarina (antagonista de vitamina K) no está disponible en solución, por lo que la división de las tabletas puede llevar a variaciones de dosis que afecten el mantenimiento en el rango terapéutico establecido para el paciente.<sup>4,6</sup> Para los lactantes menores en los que es difícil la administración de una tableta y en quienes la toma de muestra es un procedimiento difícil, serían buenos candidatos para administrar HBPM. Para pacientes entre 1 y 4 años de edad, es posible usar antagonistas de vitamina K.<sup>6</sup> Los padres frecuentemente rechazan tener que inyectar a sus hijos cuando hay una alternativa vía oral, lo cual lleva a que en niños pequeños se utilicen antagonistas de vitamina K. El uso de dispositivos automatizados portátiles para medir el tiempo de protrombina e INR usando muestras de sangre capilar, lo que simplifica el uso de estos fármacos en niños pequeños.<sup>4</sup>

La intensidad recomendada de la terapia es relativamente uniforme debido a la falta de datos en niños y se traspolan de los estudios realizados en adultos. Para la heparina de bajo peso molecular, la meta de tratamiento es alcanzar un nivel de antifactor Xa entre 0.5-1 U/ml y para los antagonistas de vitamina K, la meta de INR es de 2 a 3 para trombosis venosa profunda. <sup>4,6</sup>

La duración de la anticoagulación es controversial, sin embargo, se sugiere una mayor duración de la misma si el riesgo de recurrencia es alto, como en pacientes que tienen factores de riesgo que incluyan catéteres intravasculares, anticuerpos antifosfolípidos y trombofilia. <sup>4,6</sup>

#### -Trombosis arterial

La trombosis arterial no es común en pediatría, pero cuando ocurre, puede traer graves complicaciones. El principio más importante en el manejo de la trombosis arterial es la rápida restauración del flujo sanguíneo para prevenir el daño tisular por isquemia. Para esto frecuentemente se requiere del uso de trombolíticos a pesar del riesgo del sangrado que existe. Actualmente, solo se utiliza un agente trombolítico en niños, el activador tisular de plasminógeno recombinante. Se han publicado algunas series de casos que demuestran la efectividad de este fármaco, mientras que otros reportes describen la complicación más temida, la hemorragia intracraneal, como algo raro, en niños más grandes. La dosis recomendada va de 0.1 a 0.5 mg/kg/hr. Algunos autores recomiendan administrar dosis bajas de heparina (10 U/kg/hr) en conjunto con el ATP, sin embargo, no hay evidencia sobre esta consideración.<sup>4</sup>

El tratamiento debe discontinuarse una vez que el flujo sanguíneo se haya restaurado, ya que no existe ningún beneficio por continuarlo y el riesgo de hemorragia es alto.<sup>4</sup> Los pacientes que reciben ATP recombinante deben monitorizarse con Dímero D y fibrinógeno, esperando que el primero incremente mientras que en el segundo se evidencie disminución. Si esto no ocurre y tampoco se observa una adecuada respuesta clínica, la dosis de ATP puede incrementarse y además, administrar plasma fresco congelado con la intención de aumentar los

niveles de plasminógeno. El ATP solo es efectivo si hay suficiente cantidad de plasminógeno presente para convertirlo en plasmina, la cual es la enzima activa. <sup>4</sup>

Una vez que el ATP se discontinúa, la anticoagulación debe iniciarse para reducir el riesgo de una nueva oclusión. La duración e intensidad de la anticoagulación en este caso, no está bien establecida.<sup>4</sup>

De acuerdo a las guías de la terapia antitrombótica para neonatos y niños del Colegio Americano de Médicos de Tórax del 2012 se establece que los hematólogos pediatras más experimentados son quienes deben tratar los eventos tromboticos en pacientes pediátricos, sin embargo, de no ser posible esto, entonces al menos deben ser tratados por un neonatólogo/pediatra en conjunto con un hematólogo de adultos bajo la supervisión de un hematólogo pediatra, esto debido a que el uso de los fármacos antitrombóticos difiere mucho de la forma en que se utilizan en adultos, esto está basado en los siguientes puntos: la epidemiología del tromboembolismo difiere en los niños, el sistema hemostático es una entidad dinámica que puede afectar no solo la historia natural del evento sino también las respuesta a los fármacos disponibles, el metabolismo de los fármacos también depende la edad del paciente, las comorbilidades y los tratamientos establecidos son diferentes dependiendo de la edad, los accesos vasculares son limitados por lo que la administración de algunos fármacos antitrombóticos están condicionados a la vía que se tenga disponible y se dificulta por lo tanto la monitorización, no se cuenta con presentación pediátrica de algunos fármacos lo que dificulta la dosificación (como los antagonistas de vitamina K y/o la heparina de bajo peso molecular).<sup>6</sup>

Un 15% de los pacientes hospitalizados son expuestos a heparina no fraccionada a diario, sin embargo, el rango terapéutico ha sido traspolado de las estudios realizado en adultos por lo que se sugiere que debe alcanzarse 2 a 3 veces el valor del tiempo de tromboplastina parcial activada basal y de ahí, se podrá dosificar de acuerdo a los normogramas establecidos en las guías CHEST.<sup>6</sup> En caso de sangrado secundario a la administración de este fármaco, se debe tener disponible sulfato de protamina el cual revierte el efecto de la heparina no fraccionada (1 mg revierte 100 UI de heparina no fraccionada). <sup>6</sup>

La heparina de bajo peso molecular se ha convertido en el anticoagulante de elección en muchos pacientes pediátricos ya que entre sus ventajas se encuentra que no debe monitorizarse de forma frecuente, además, no tiene interacciones con alimentos u otros fármacos, incidencia baja de trombocitopenia inducida por heparina y probablemente produce menos osteoporosis.<sup>6</sup> Sin embargo, el efecto por dosis ponderal a veces suele ser impredecible probablemente secundario a una mayor unión a proteínas plasmáticas. La monitorización de este fármaco se lleva a cabo mediante la medición de los niveles de anti-Xa los cuales deben mantenerse entre 0.5- 1 U/ml si la dosis es terapéutica mientras que el rango para una adecuada profilaxis va de 0.1 a 0.3 u/ml. En caso de hemorragia secundaria a HBPM, se sugiere la posibilidad de utilizar sulfato de protamina.<sup>6</sup>

Los antagonistas de vitamina K son complicados de utilizar en pacientes pediátricos por diferentes razones.<sup>4,6</sup> En primer lugar, los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de vitamina K están disminuidos de forma fisiológica. Además, debemos recordar que la leche materna tiene una baja cantidad de vitamina K, lo que incrementa el efecto de estos fármacos en los lactantes alimentados de forma exclusiva con leche materna y por el contrario, la concentración de vitamina K de las diferentes fórmulas lácteas es tan variable que dificultaría el efecto del medicamento.<sup>6</sup> También es importante tomar en cuenta que la presentación de estos fármacos es únicamente en tabletas, lo que dificulta mucho su administración y dosificación en niños pequeños y por último, al administrarse estos medicamentos en recién nacidos, se debe realizar una monitorización muy estrecha ya que los niveles de los factores de coagulación dependientes de vitamina K se modifican de forma impredecible.<sup>4,6</sup> La monitorización de los antagonistas de vitamina K se lleva a cabo mediante el INR y los rangos terapéuticos también han sido traspolados de las guías de adultos, por lo que en la mayoría de los casos se busca mantener INR entre 2.0 y 3.0. La dosis ponderal inicial es de 0.2 mg/kg/día y existe un protocolo bien establecido para ir modificando las dosis dependiendo de la meta de INR que se tenga con cada paciente. En caso de sangrado secundario a la administración de cumarínicos, se describe el uso de vitamina K IV dosis de 30

ug/kg, pero también es posible administrar plasma fresco congelado, concentrados de complejo protrombínico o bien factor VIIa recombinante.<sup>6</sup>

Existen otros fármacos inhibidores directos de trombina (argatrobán, dabigatrán y fondaparinux), los cuales se han utilizado en pacientes pediátricos con trombocitopenia inducida por heparina, sin embargo, hasta el momento, no existe suficiente información para utilizarlos en niños.<sup>6</sup>

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de las cuales el 3% (360,000) son niños. Así mismo, el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren.

México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social.

De entre las múltiples complicaciones descritas en los pacientes con cáncer, los eventos tromboticos se cuentan como una de las principales causas de muerte en estos pacientes, ya que tienen entre 4 y 6 veces más riesgo de desarrollar un tromboembolismo venoso, además, la trombosis asociada a cáncer impacta significativamente en la vida de estos pacientes. Los eventos tromboticos resultan en mayores periodos de anticoagulación, tasa más alta de hemorragias y recurrencia de la trombosis. Además, los pacientes con cáncer y trombosis pueden experimentar retraso o interrupción del tratamiento, pobre calidad de vida y peores resultados para la enfermedad de base.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **VII. JUSTIFICACIÓN**

El tromboembolismo venoso es una de las tres enfermedades cardiovasculares más comunes, además de ser una de las causas más importantes de muerte en los pacientes con cáncer, y precisamente por esto, es que se ha convertido en un tema tan relevante actualmente.

Es importante recordar que los pacientes con cáncer tienen un riesgo 4 a 7 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso e incluso esto podría ser más alto dependiendo del tipo de cáncer.

Hay reportes que indican que la incidencia de trombosis en los pacientes con cáncer ha aumentado desde los años 80's a la fecha hasta en un 28%. Varios factores podrían explicar estos hallazgos, incluyendo el hecho de que se reconoce más la asociación entre cáncer y trombosis, ya que actualmente se diagnostican más pacientes con cáncer y los pacientes tienen una mayor sobrevida, lo que da espacio suficiente para que se presenten todo tipo de complicaciones, incluidos los eventos trombóticos.

La trombosis asociada a cáncer impacta de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes, por lo que es de suma importancia establecer un diagnóstico y dar tratamiento de forma oportuna para evitar en la medida de lo posible las secuelas derivadas de estos eventos.

Por otro lado, la mayoría de la información disponible sobre el tema, está basada en estudios realizados en población adulta, la cual se ha traspolado a la población pediátrica con cáncer que también requiere tratamiento de estas complicaciones, además, no hay hasta el momento, reportes de estudios realizados en población pediátrica mexicana por ello, es importante generar información dirigida de forma

exclusiva a esta parte de la población, siendo ello la meta de este estudio, tomando en cuenta que nuestro Instituto es un hospital de concentración para la atención integral de niños con cáncer aunado al incremento observado de los casos de trombosis en estos pacientes.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Describir la incidencia de trombosis en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir los factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes con cáncer.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características de los pacientes con trombosis y cáncer.
- Describir la evolución y complicaciones de los pacientes con cáncer y trombosis.

## **IX. METODOLOGÍA**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal.

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio de cohorte.

### **POBLACIÓN**

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con el diagnóstico de cáncer y con datos clínicos compatibles con trombosis, atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre noviembre de 2016 y junio de 2017.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de 0 a 18 años.
- Pacientes con el diagnóstico de cualquier tipo de cáncer que se encontraban recibiendo tratamiento para la neoplasia, sin importar el momento en que diagnosticó la neoplasia.
- Pacientes con datos clínicos compatibles con trombosis.
- Pacientes con estudios de imagen confirmatorio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con sospecha de trombosis no corroborada por estudio de imagen.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes en los que se perdiera el seguimiento.

## **PROCEDIMIENTO**

1) Se revisó el concentrado de los casos de cáncer reportados al Archivo Clínico del Hospital en el periodo de un año (junio 2016 a junio 2017).

2) Se detectaron todos los casos de pacientes con diagnóstico de cáncer en quienes se detectó trombosis entre noviembre 2016 y junio 2017.

3) Se llenó una hoja de recolección de datos creada para el estudio (Anexo 1), en la que se registraron todas las variables.

## X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
<b>SEXO</b>	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Características físicas (biológicas) del paciente que lo definen como hombre o mujer	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE TROMBOSIS</b>	Familiares que han tenido algún evento trombótico	Familiares directos (madre, padre, hermanos, abuelos, tíos o primos) que hayan tenido algún evento trombótico	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>HISTORIA PREVIA DE TROMBOSIS</b>	Evento trombótico previo al actual	Igual a la definición conceptual	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>FECHA DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER</b>	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer y el evento trombótico	Igual a la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Días
<b>TIPO DE NEOPLASIA</b>	Clasificación de las neoplasias de acuerdo a su origen	Clasificación de la neoplasia como hematológica o de tumor sólido	Cualitativa dicotómica	Hematológica Tumor sólido
<b>FASE DE LA QUIMIOTERAPIA</b>	Etapas de tratamiento en la que se encontraba el paciente	Etapas del tratamiento quimioterapéutico en la que se encontraba el paciente	Cualitativa politómica	Intensificación Mantenimiento Inducción Número de ciclo
<b>TIPO DE QUIMIOTERAPIA</b>	Tipo de fármacos que se administraron al paciente	Igual a la definición conceptual	Cualitativa politómica	Antracíclicos Antimetabolitos Antibióticos Alquilantes Inhibidores de topoisomerasa I Inhibidores de topoisomerasa II Corticoides Enzimáticos
<b>FECHA DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA</b>	Fecha de último fármaco antineoplásico administrado	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Años Meses Días

<b>RADIOTERAPIA</b>	Uso de altas dosis de radiación para destruir células neoplásicas que haya recibido el paciente en cualquier momento del tratamiento	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>INFECCIONES (Proceso infeccioso activo)</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo que se encuentre activa al momento del evento trombótico	Igual que la definición conceptual	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>HOSPITALIZACIÓN AL MOMENTO DE LA TROMBOSIS</b>	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica.	Si el paciente se encontraba o no hospitalizado durante el evento de trombosis	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>CIRUGÍA MAYOR</b>	Intervención que se ocupa de las operaciones quirúrgicas más complejas, más importantes o de más riesgo	Intervención quirúrgica compleja y de mayor riesgo al habitual, que se haya realizado dos semanas previas al evento trombótico.	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>MEDICAMENTOS</b>	Cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le es administrado	Cualquier sustancia natural, sintética o una mezcla de ambas que se hayan administrado al paciente y que se haya asociado con trombosis (hormonales o antineoplásicos)	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>TRANSFUSIONES</b>	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor)	Transferencia de sangre o de componentes sanguíneos al paciente en los 7 días previos al desarrollo de la trombosis	Cualitativa dicotómica	No Si

<b>SITIO DE TROMBOSIS ACTUAL</b>	Región anatómica donde se detecta la presencia de un trombo mediante estudio de imagen.	Igual que la definición conceptual	Cualitativa politómica	TVP Inferior TVP Superior SNC TEP Trombosis arterial
<b>ESTUDIO DE IMAGEN DIAGNÓSTICO</b>	Estudio de imagen utilizado para confirmar y establecer la localización precisa de un trombo.	Igual que la definición conceptual	Cualitativa politómica	USG Doppler RMN TAC
<b>TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE LA TROMBOSIS</b>	Periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de trombosis y su desaparición.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Meses Semanas Días
<b>SINDROME POST-TROMBÓTICO</b>	Complicación más común de trombosis venosa profunda caracterizada por dolor crónico, edema y úlceras.	Igual que la definición conceptual	Cualitativa dicotómica	No Si
<b>HEMOGLOBINA (al momento del evento trombótico)</b>	Proteína de la sangre de color rojo característico, que transporta el oxígeno hasta los tejidos y participa en la regulación de pH de la sangre.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro
<b>HEMATOCRITO (al momento del evento trombótico)</b>	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa continua	Porcentaje
<b>LEUCOCITOS (al momento del evento trombótico)</b>	Número de células sanguíneas nucleadas y móviles que forman parte del sistema inmunológico.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Miles/milímetro cúbico
<b>NEUTROFILOS (al momento del evento trombótico)</b>	Número de leucocitos de tipo granulocito, cuya función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Miles/milímetro cúbico
<b>PLAQUETAS (al momento de evento trombótico)</b>	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Miles/milímetro cúbico

	2-3 $\mu\text{m}$ de diámetro derivadas de la fragmentación de los megacariocitos con participación en la hemostasia.			
<b>TIEMPO DE PROTROMBINA (al momento de evento trombótico)</b>	Prueba que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse, evaluando la vía extrínseca de la coagulación.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa continua	Segundos
<b>TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (al momento de evento trombótico)</b>	Prueba que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse, evaluando la vía intrínseca de la coagulación.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa continua	Segundos
<b>FIBRINÓGENO (al momento de evento trombótico)</b>	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Miligramos/decilitro
<b>DÍMERO D (al momento de evento trombótico)</b>	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo es proteolizado por la plasmina.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	Picogramos/mililitro
<b>TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS</b>	Conjunto de medios de cualquier clase (en este caso, farmacológicos) cuya finalidad es la resolución de la trombosis	Igual que la definición conceptual	Cualitativa politómica	Enoxaparina Heparina no fraccionada Anticoagulante oral

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20) se realizó una estadística de todas las variables del estudio, por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (medianas) y medidas de dispersión (proporciones).

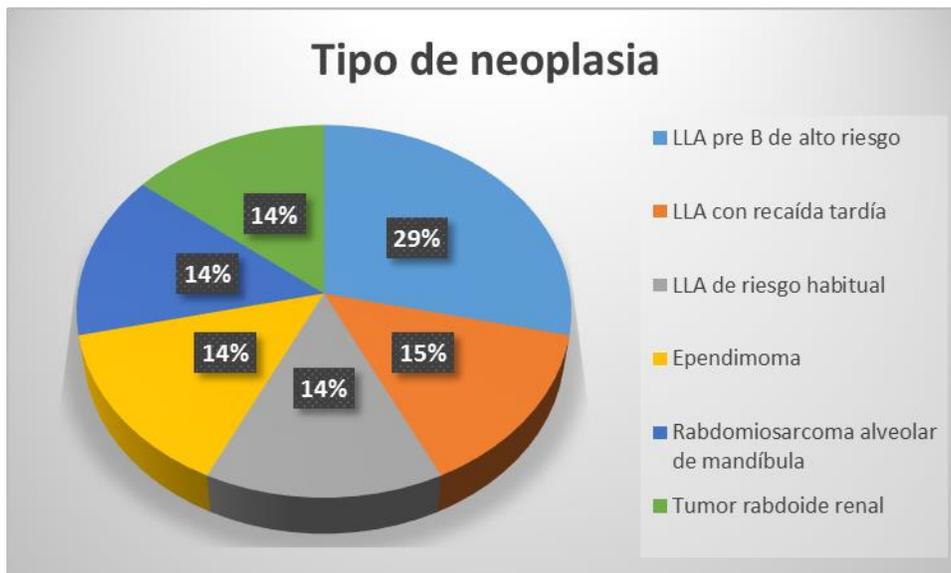
## XI. RESULTADOS

De acuerdo al registro de casos de cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se diagnosticaron 281 pacientes con cáncer en el último año y en el periodo de tiempo en el que se desarrolló el estudio (noviembre 2016 a junio 2017), se diagnosticaron 159 casos de cáncer; sin embargo solo siete cumplieron con los criterios de selección, de quienes se reportan los siguientes resultados

Se detectaron 7 pacientes con algún tipo de evento trombótico durante el tratamiento de la neoplasia, con lo que la incidencia encontrada fue de 0.9 casos de trombosis por cada 100 pacientes diagnosticados con cualquier tipo de cáncer.

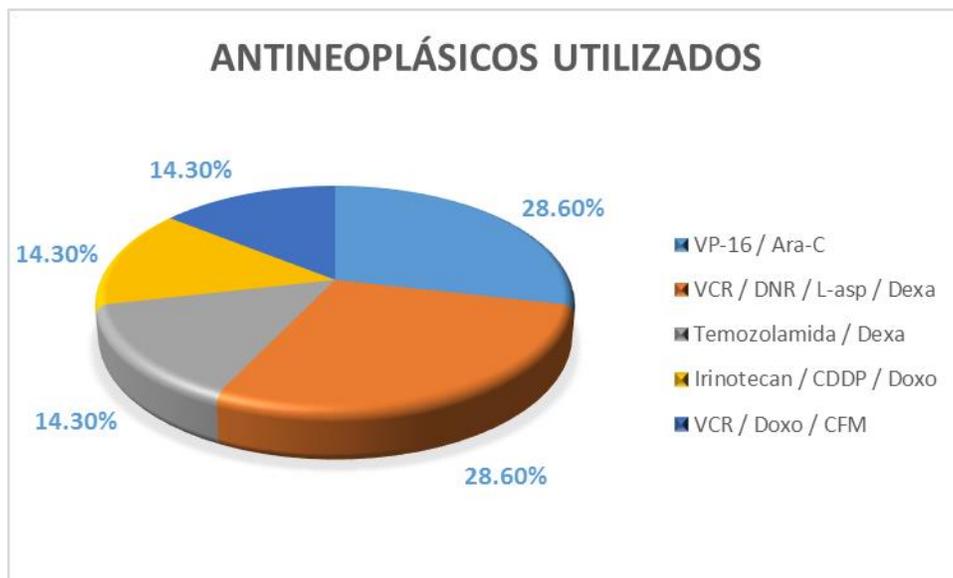
El rango de edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la neoplasia se extendió desde los 3 meses de edad hasta 3 años 3 meses; mientras que el rango de edad de los pacientes con cáncer al momento de presentar el evento trombótico fue de 2 años 4 meses hasta 11 años 10 meses con lo que la media fue de 9 años 6 meses de edad. En cuanto al género se encontró predominio del género femenino con un 71.4% de los casos, mientras que el 28.6% restante correspondió al género masculino.

De acuerdo al tipo de neoplasia que los pacientes con trombosis presentaban 4 casos cursaban con neoplasia hematológica mientras que tres de ellos se trataban de tumores sólidos.



Los pacientes que se incluyeron en el estudio aún estaban bajo tratamiento oncológico, 3 de los pacientes recibían ciclos de quimioterapia a diferentes tiempos de acuerdo al tumor sólido que tenían representando el 42.9%, mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas la distribución fue de la siguiente manera: un paciente (14.3%) en fase de inducción a la remisión, 2 pacientes (28.6%) en fase de intensificación y uno más (14.3%) se encontraba en fase de mantenimiento, de acuerdo al protocolo de tratamiento seguido en nuestro Instituto.

Las combinaciones de los fármacos antineoplásicos son específicas para cada patología, en este estudio la distribución de estos fue del siguiente modo:



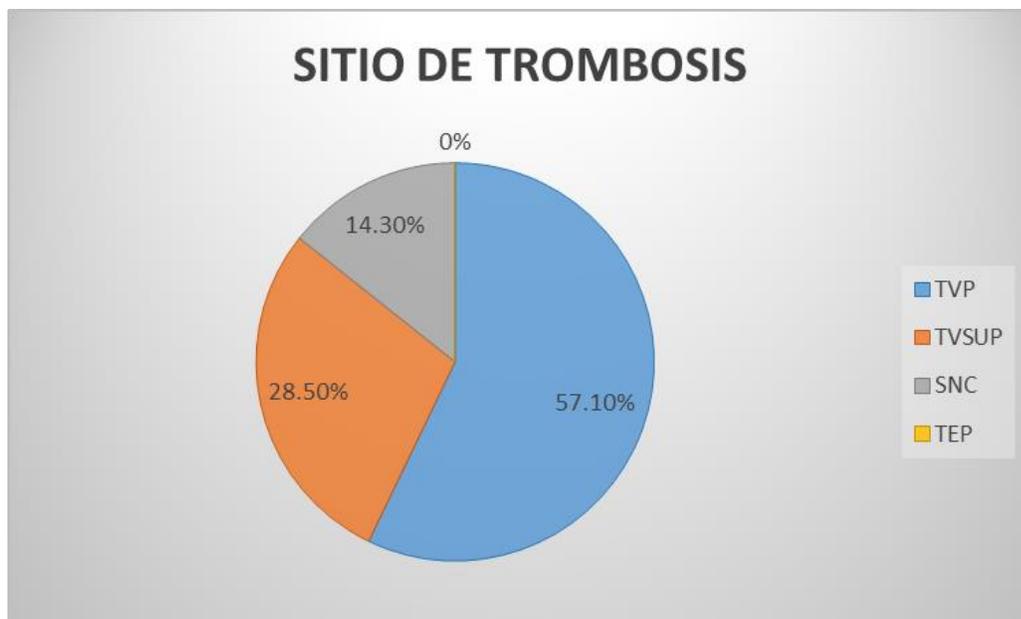
De los pacientes incluidos en el estudio encontramos que solo 2 de ellos recibieron radioterapia, lo que representa el 28.6% del total y corresponde a aquellos pacientes cuyo diagnóstico era algún tipo de tumor sólido, sin embargo, las sesiones realizaron 1 año antes y 7 meses antes del evento trombótico.

Las infecciones se encontraron presentes en el 42.9% de nuestros pacientes (3 pacientes), reportándose entre ellas choque séptico, neumonía, sepsis relacionada a catéter, infección por CMV y aspergilosis pulmonar.

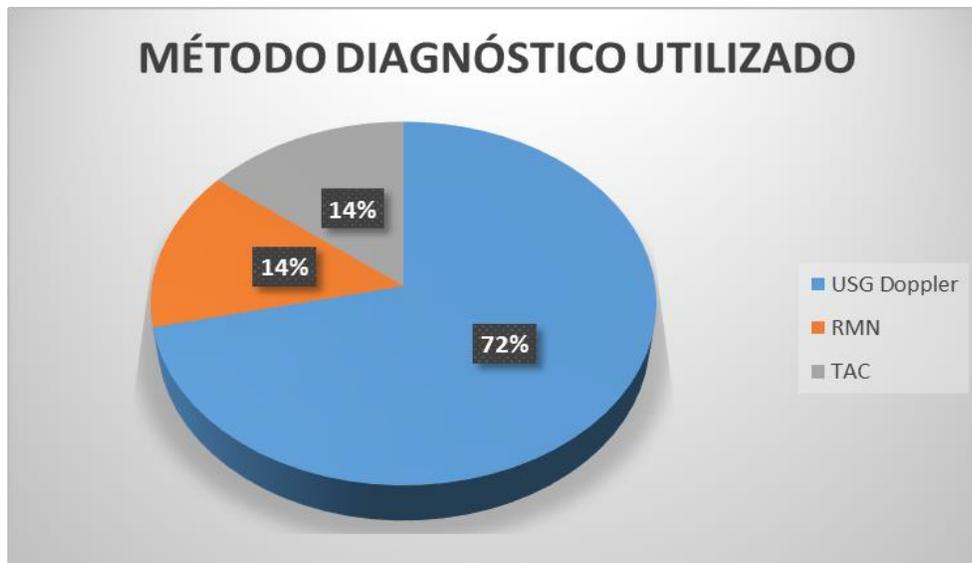
La mayoría de los pacientes con cáncer que desarrollaron algún evento trombótico se encontraban hospitalizados, encontrando un total de 4 de los 7 pacientes, lo que representa el 57.1% de nuestra población estudiada.

En 2 pacientes (28.6%) se identificó que habían recibido previamente medicamentos que se asocian a trombosis, en estos casos se reportó la administración reciente de L-asparaginasa y esteroides. Al momento del diagnóstico del evento trombótico el 28.6%, es decir, 2 pacientes del total habían recibido transfusión reciente de algún hemocomponente en los últimos 7 días.

Los sitios de trombosis presentados en nuestros pacientes, fueron los siguientes:



Para nuestros pacientes, el método diagnóstico más utilizado para detección de trombosis fue el ultrasonido Doppler, como lo muestra la siguiente gráfica:



Los exámenes de laboratorio en el momento del diagnóstico de la trombosis presentaron las siguientes tendencias:

	Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas	TP	TTPa	Fibrinógeno	Dímero D
<b>Rango</b>	6.6-13 g/dl	20.4-37.3%	900-10,300	30-5800	28,000-646,000	9.5-15.8 s	16.6-27.4 s	167-515 mg/dl	615-2430 ug/ml
<b>Mediana</b>	8.8 g/dl	28.1%	4650	2660	173,000	12 seg	25.4 seg	341 mg/dl	801 up/ml

El tratamiento de los pacientes se realizó con Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) en el 85.7% con dosis ponderal de 1 mg/kg/dosis, en 3 pacientes se completaron 12 semanas de tratamiento, un paciente completó 3 semanas, un paciente falleció por causas diferentes a la trombosis, completando 2 semanas de tratamiento, un paciente suspendió tratamiento al egresarse de su hospitalización completando 2 semanas de tratamiento y por último, a un paciente se le realizó trombectomía, por lo que no se administró enoxaparina.

En cuanto a la resolución de la trombosis, hasta el cierre del estudio, en dos pacientes se documentó por USG Doppler la ausencia del trombo detectado posterior a una semana de tratamiento con Heparina de bajo peso molecular; en otro paciente se documentó la resolución en aproximadamente dos meses y en uno más, se contó con estudio de imagen posterior a cuatro semanas de tratamiento en el que se

documentó la persistencia del trombo y su desaparición a las 12 semanas. En el resto, no se contó con nueva valoración imagenológica, ya fuese por defunción (el paciente falleció antes de indicarse el estudio de imagen para revaloración) ningún paciente murió por trombosis y en el resto, hasta el momento no se ha realizado estudio de imagen de control.

Por último, es importante mencionar que en ningún paciente desarrolló segunda trombosis, nueva trombosis en el mismo sitio identificado previamente y tampoco se encontraron datos de síndrome post- trombótico en ninguno de ellos.

## XII. DISCUSIÓN

La trombosis venosa y arterial que se presenta en pacientes que cuentan con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer se ha visto incrementada a nivel mundial, principalmente en población adulta, sin embargo, aunque existe poca información obtenida de población pediátrica, también se ha visto un aumento notable de estos eventos, secundario a que ha aumentado el número de casos de cáncer diagnosticados, han mejorado los tratamientos que se ofrecen a estos pacientes, lo que lleva a una mayor supervivencia y por lo tanto, mayor probabilidad de presentar complicaciones durante el tratamiento, aun así, la incidencia real se desconoce por la gran cantidad de trombosis asintomáticas que estos pacientes presentan (hasta en un 40% en adultos).<sup>19</sup> Lo cierto es que existen diferencias bien establecidas entre las características de los pacientes adultos y pediátricos con cáncer que presentan trombosis a cualquier nivel. De forma inicial, un dato importante a recordar es que en la población pediátrica, las trombosis se presentan de forma más frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas, a diferencia de los adultos en que se ha visto que los pacientes con tumores sólidos son más susceptibles a desarrollar cuadros de trombosis, pero en ambos casos, estos eventos disminuyen las tasas de supervivencia global de estos pacientes y precisamente, por ello, es importante la detección temprana de estos casos pero sobre todo el establecimiento de medidas terapéuticas y pero aún más importante, medidas profilácticas, ya que cada evento trombotico ensombrece de forma más importante el pronóstico de los pacientes con cáncer.<sup>2</sup>

La incidencia reportada en este estudio fue de 0.9 casos por cada 100 casos de cáncer diagnosticados y atendidos en el Instituto. Esto no coincide con la incidencia reportada en la literatura mundial, de 0.7 – 1.4 casos por cada 100,000 pacientes con cáncer, pero sigue siendo baja.<sup>19</sup>

Dentro de la literatura mundial, se han descrito varios factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis en los pacientes con diagnóstico de cáncer que se encuentra bajo tratamiento, y según lo que se encontró, el tipo de neoplasia es una de las más determinantes. Según los resultados, los eventos tromboticos se presentaron con

mayor frecuencia en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas que en los que tenían tumores sólidos, lo cual va de acuerdo a lo reportado en otros países.

Otro factor de riesgo considerado importante es el tratamiento que reciben los pacientes en el momento de diagnosticarse la trombosis, ya que se ha asociado tanto el uso de quimioterapia así como la radioterapia. Existen ciertos fármacos antineoplásicos que se reconocen por sus propiedades protrombóticas e incluso se han descrito los mecanismos por lo que causan estos efectos. En este estudio, en dos pacientes se encontró el uso reciente de uno de los fármacos con mayor asociación a eventos trombóticos, nos referimos a la L-asparaginasa, de la cual se sabe que inhibe a los anticoagulantes naturales, por lo que también coincide con lo reportado en el resto del mundo.<sup>2</sup> También se ha observado el uso de esteroides en esos mismos pacientes como parte del protocolo de tratamiento de leucemias en nuestro Instituto, a los cuales se les atribuye la capacidad de incrementar los niveles de ciertos factores procoagulantes además de alterar la capacidad fibrinolítica normal, por lo que también tiene un alto efecto protrombótico, asociándose también el efecto inmunosupresor que tienen lo que hace más susceptibles a los pacientes a desarrollar procesos infecciosos que incrementan aún más el riesgo de trombosis, de hecho, en casi el 50% de nuestros pacientes, había algún tipo de infección concomitante al momento de presentar el evento trombótico.<sup>3</sup>

Como bien se reporta a nivel mundial,<sup>6</sup> la trombosis venosa es más frecuente que la trombosis arterial y precisamente, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó afectación arterial, en todos los casos, encontramos datos compatibles con trombosis venosa, coincidiendo con los reportes ya mencionados.

Los exámenes de laboratorio son complementarios ya que con ellos no se puede hacer diagnóstico de trombosis, sin embargo, nos pueden ayudar a considerar datos que llevaron al paciente al desarrollo del evento. Por otro lado, para llegar al diagnóstico y detectar el sitio de trombosis, se tienen diferentes estudios de imagen, lo cuales tienen desventajas y desventajas según el sitio anatómico involucrado, por lo que tomando en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes presentaron cuadros compatibles con trombosis venosa profunda en extremidades, el método diagnóstico

más utilizado fue el ultrasonido Doppler, ya que es sensible además de que no es invasivo y su costo es bajo respecto a otros procedimientos, con esto se corroboró la disminución de la luz del vaso. En otros casos como Sistema Nervioso Central y tórax, se prefieren otros estudios diagnósticos y tal cual, en nuestros pacientes se utilizó Resonancia Magnética para diagnóstico de una paciente con trombosis en Sistema Nervioso Central, mientras que la tomografía computarizada fue útil para diagnóstico de trombosis de vena cava inferior e ilíacas, aunque ciertamente en este caso, en la literatura se sugiere que en esta región se puede hacer uso también del ultrasonido Doppler, sin embargo, en este paciente en particular, la trombosis fue un hallazgo cuando se estaba haciendo el abordaje diagnóstico del tumor.

Se describen algunos biomarcadores útiles para apoyar el diagnóstico de trombosis tanto venosa como arterial, desde exámenes considerados de rutina para todos los pacientes, hasta algunos métodos más sofisticados. Por nuestra parte, contamos con laboratoriales que incluyen biometría hemática y tiempos de coagulación con fibrinógeno para todos nuestros pacientes y de forma menos común, se solicita dímero D. De la biometría hemática, podemos obtener datos importantes como hemoglobina, cuenta leucocitaria y cuenta plaquetaria. Una cifra de hemoglobina baja asociada a una cuenta leucocitaria incrementada parecen estar relacionados con el desarrollo de eventos tromboticos, así como una cuenta plaquetaria elevada. Dentro de los pacientes que participaron en el estudio, si se cuentan con cifras bajas de hemoglobina y trombocitosis, sin embargo, en ningún caso se encontró una cuenta leucocitaria aumentada. Siendo una muestra pequeña la que se reporta en este estudio, no se puede establecer realmente si esto tuvo relación con la trombosis o no.

Por otro lado, los tiempos de coagulación en casi todos los pacientes se encontraban dentro de rango normales, sin embargo, en un paciente, llamó la atención que tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial activada se encontraron acortados, si bien, en la literatura, no se menciona que en niños esto se asocie con los cuadros tromboticos, si podría deberse a un aumento en los niveles de factores procoagulantes por inflamación, con esto apoyando la presentación de estos incidentes.

De acuerdo a las guías CHEST de terapia antitrombótica para niños y neonatos, la heparina de bajo peso molecular, particularmente la enoxaparina, se ha vuelto el fármaco de elección en el tratamiento de trombosis en pacientes pediátricos y precisamente se utilizó en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio en todos ellos la dosis utilizada fue de 1 mg/kgdo cada 12 horas vía subcutánea, tal como está descrito en estas guías también, ahora en cuanto al tiempo de duración de la terapia, se ha sugerido que sea de por lo menos 3 meses y teniendo en cuenta los estudios de imágenes de control para verificar que el trombo ya no se encuentre o bien que haya disminuido, sin embargo, en algunos de nuestros pacientes, aun no se contaba con estos controles. En 2 de ellos, se llegó a documentar la desaparición del trombo incluso en tan corto tiempo como una semana, sin embargo, se completó tratamiento por 3 meses y hasta la fecha se mantienen en vigilancia, además de que en caso de que se hospitalicen nuevamente y se agreguen otros factores de riesgo protrombótico, se indica anticoagulación profiláctica tomando en cuenta sus antecedentes. Con esto, también es importante mencionar que al igual que en otros países, el síndrome posttrombótico y las segundas trombosis no son tan frecuentes, en nuestros pacientes, ninguno presentó cualquiera de estas complicaciones.

### **XIII. CONCLUSIONES**

La incidencia de trombosis en pacientes pediátricos con cáncer es baja, acorde a lo reportado en el resto del mundo.

Es importante reconocer cada uno de los factores de riesgo que estos pacientes presentan en un mismo momento para así establecer un plan de tromboprofilaxis y de esa manera evitar el incremento en la tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes.

Se debe realizar una detección y diagnóstico oportuno de cualquier tipo de trombosis para poder iniciar un tratamiento adecuado en el menor tiempo posible y de ese modo, evitar secuelas graves de estos eventos.

Debido a que la muestra en nuestro estudio es pequeña, no es posible establecer adecuadamente los factores de riesgo, sin embargo, al continuarse la recolección de pacientes e incrementar la muestra, se podrán establecer las asociaciones correspondientes. A pesar de ello, se debe recordar que en la literatura mundial se han descrito estos factores de riesgo y algunas otras asociaciones por lo que debemos detectarlos en cada uno de nuestros pacientes para poder ofrecer un tratamiento y profilaxis adecuadas.

En nuestro Instituto, se cuenta con las herramientas necesarias para hacer un diagnóstico oportuno y preciso de trombosis en pacientes con cáncer, además, también contamos con los medicamentos adecuados dependiendo de cual sea la mejor opción para cada paciente.

#### **XIV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo por lo que la principal limitación es que la cantidad de pacientes es baja, por lo que no fue posible establecer asociaciones entre la patología y los factores de riesgo, sin embargo, se debe continuar la búsqueda de pacientes para que posteriormente sea factible lograr ese objetivo.

**XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividad	Junio-Octubre	Noviembre-Mayo	Junio
Revisión de literatura	█		
Recolección de datos		█	
Análisis de datos			█
Redacción de resultados y discusión			█
Redacción de conclusiones			█
Entrega de tesis			█

## XVI. BIBLIOGRAFIA

- 1) Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Practice & Haematology*, 2009; 22: 3-8.
- 2) Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(5): 599-609.
- 3) Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thrombosis Research* 2013; 131(Suppl 1): S59-S62.
- 4) Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: General principles. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 540-546.
- 5) Fuentes HE. Cancer-associated thrombosis. *Disease-a-Month*, 2016; 62: 121-158.
- 6) Monagle, P., Chan, A., Goldenberg, N., Ichord, R. Antithrombotic therapy in neonates and children. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. ACCP Guidelines. *CHEST/* 141/2/February 2012 Supplement.
- 7) Lipay, N., Zmitrovich, A., Aleinikova, O. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thrombosis research* 128 (2011) 130-134.
- 8) Anand M, Brat D. Oncogenic regulation of tissue factor and thrombosis in cancer. *Thrombosis Research*, 2012; 129 (Suplement 1): S46-S49.
- 9) Soria JM. Genética de la trombosis en el cáncer. *Med Clin(Barc)*. 2015; 144 (Supl 1): 26-30.
- 10) Aharon,A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009; 22: 61-69.
- 11) Connolly G, Phipps R, Francis C. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol* 2014; 41: 302-310.
- 12) Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thrombosis research*, 2015; 135: 777-781.

- 13) Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusions, catheters, and growth factors). *Thrombosis research*, 2016; 140(S1): S89-S92.
- 14) Eichinger S. Cancer-associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thrombosis Research*, 2016; 140(S1): S12- S17.
- 15) Zwicker J, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2007; 62: 126-136.
- 16) Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer:40 years of research. *Thrombosis research*, 2012; 129: 384-352.
- 17) Garcia D, Quintana D. Thrombosis and Malignancy: a case- based review. *Semin Hematol*, 2011; 48: 259-263.
- 18) Athale, U., Chan, A. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin thrombosis and hemostasis*. 2007. 33, 4.
- 19) Athale, U., Chan, A. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part I: Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis Research* 111(2003) 125-131.

## XVII. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

FECHA DE NAC: \_\_\_\_\_ GÉNERO: M  H

ANTECEDENTES TROMBOTICOS FAMILIARES: SI  NO

HISTORIA PREVIA DE TROMBOSIS: SI  NO  TIPO DE TROMBOSIS: \_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNÓSTICO CANCER: \_\_\_\_\_

TIPO DE NEOPLASIA: \_\_\_\_\_ HISTOLOGÍA: \_\_\_\_\_

FECHA DE TROMBOSIS: \_\_\_\_\_

FASE Y TIPO DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA: SI  NO  ULTIMA: \_\_\_\_\_ CUAL?: \_\_\_\_\_

USO DE RADIOTERAPIA: SI  NO  SESIONES Y DOSIS

OTROS FACTORES DE RIESGO (2 SEMANAS)

INFECCIONES  TIPO

HOSPITALIZACION

CIRUGIA  TIPO

MEDICAMENTOS  TIPO

TRANSFUSIONES

OTRA COMORBILIDAD:

PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

SITIO DE TROMBOSIS:

SNC  TVP  TVSUP  TEP

METODO DE DX DE TROMBOSIS:

CLINICO  USG DOPPLER  TAC  RMN

TIPO DE TRATAMIENTO:

HEPARINA  ENOXAPARINA  ACO

DOSIS y tiempo

TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE TROMBOSIS/EVOLUCION

RETROMBOSIS: SI  NO

SEGUNDA TROMBOSIS:

SINDROME POSTROMBOTICO:

Hb	Hct	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas	TP	TTPa	Fib	Dímero D

