



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

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

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MERCY NATHALIA VALAREZO MALDONADO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



Ciudad de México, Febrero 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

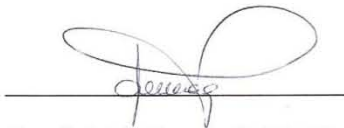
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. Io Daiela Castillo Martínez
Médico Adscrito 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

DEDICATORIA

En mi primer lugar quiero agradecer a Dios y a nuestra Madre María Auxiliadora por darme la fuerza, la voluntad para cumplir este objetivo que inicie ya hace 14 años, sin embargo emprendí un nuevo rumbo hace 2 años, en un país distinto, pero nunca sola, siempre con Dios y María Auxiliadora, que con su amor y bendición he podido enfrentar las adversidades de este camino.

Agradezco a quienes me dieron la vida, mis padres, incondicionales, los mejores amigos que he podido tener en mi vida, han sido mi apoyo, mi pilar fundamental no solo de mi carrera sino en todos los ámbitos de mi vida. La decisión más difícil fue separarme de ustedes sin embargo con su ejemplo de vida han sido el ejemplo a seguir para crecer cada día y ser mejor persona. Mi madre, mi mejor amiga quien con sus consejos y sabiduría me ha acompañado día a día, guardias, dándome ánimos, sin dejarme vencer. Mi padre, es mi mejor amigo, el que siempre me escucha, quien guarda mis secretos y me apoya en todas mis decisiones, sabe que decirme para alentarme a seguir adelante para no dejarme vencer por las adversidades no solo de la vida sino de la carrera. Sin ustedes este sueño esta meta no hubiera sido posible. Los admiro, quienes me inspiran a ser mejor cada día, los amo y los respeto. Gracias por ser ese amigo y amiga que nunca falla.

A mi hermano, fuerte como mis padres, siempre apoyándome, presente en mi día a día, haciéndome sentir tan cerca sin importar la distancia, siempre con una sonrisa, te amo con todo mi corazón. No puedo olvidar ni dejar atrás a mi abuelita, Mamalala, tío Oswaldo, quienes me han apoyado sin dudarlo, siempre dedicándome su tiempo, y oración.

Quiero además dedicar este trabajo a mi colega, compañera y amiga, Liliam, con quien convivimos desde un inicio la difícil trayectoria, 2 años, llenos de adversidades, tristezas, alegrías, llantos, y que finalmente aprendimos a juntas a salir adelante, haciendo frente y sin dejarnos vencer de toda dificultad. En este camino se sumaron varios compañeros amigos Angélica, Carlos, Robinson, y mis queridos Lucy y Marco.

Y por último quiero agradecer a mis maestras: Dra. Io, Dra. Mashenka y Dra. Liz, quienes a pesar de todos los problemas se preocuparon por mi aprendizaje y en convertirme en una buena sub especialista.

INDICE

Sección	Páginas
Resumen-----	1
Introducción-----	2
Antecedentes-----	3
Marco teórico-----	6
Planteamiento del problema-----	29
Pregunta de investigación-----	30
Justificación-----	30
Objetivos-----	31
Métodos-----	31
Descripción de variables-----	33
Plan de análisis estadístico-----	35
Resultados-----	35
Discusión-----	39
Conclusiones-----	41
Limitación del estudio-----	41
Cronograma de actividades-----	41
Referencias bibliográficas-----	42
Anexos-----	44

RESUMEN

Objetivo.

Describir la incidencia de trombosis en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez de noviembre 2016 a mayo 2018.

Método.

Estudio observacional, descriptivo, retro-prospectivo y transversal en el que se detectaron 15 pacientes con diagnóstico de cáncer que se encontraban bajo tratamiento y que 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.

La incidencia de trombosis en pacientes con cáncer fue de 1.9 casos por año. El tipo de cáncer mayormente asociado a trombosis fueron las neoplasias hematológicas en el 60% de los casos. El tipo de trombosis más frecuente fue la trombosis venosa profunda de miembros pélvicos (46.6%), y el estudio de imagen más utilizado para confirmar la trombosis y su localización fue el ultrasonido Doppler en un 66.7% de los niños. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular y en el 20% de los pacientes se documentó resolución del trombo en 1 semana.

Conclusión.

En pacientes pediátricos con cáncer la incidencia de trombosis es baja, de acuerdo a lo que se encuentra reportado en el resto del mundo y lo encontrado en esta investigación. En nuestro estudio no es posible establecer los factores de riesgo ya que la muestra es pequeña.

Es importante recalcar que en esta Institución se cuenta con los instrumentos necesarios para realizar oportunamente la detección de pacientes con riesgo de desarrollo de trombosis, establecer su diagnóstico y el tratamiento adecuado para cada uno de los casos de los pacientes.

Palabras clave. Trombosis, cáncer infantil, anticoagulación.

I. INTRODUCCIÓN

La correlación entre trombosis y cáncer fue descrita por primera vez en el año 1865 por el Doctor A. Trousseau, quien observó una tromboflebitis superficial recurrente en un paciente con cáncer. La trombosis es una complicación con una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes con cáncer, especialmente en la población hospitalizada y en los pacientes que están en tratamiento con quimioterapia.¹

El cáncer es una de las principales causas de trombosis en edad pediátrica, y representa del 25 al 40%.¹ Se estima que los niños con cáncer tienen una activación del sistema de coagulación y son al menos 600 veces más propensos a trombosis que la población pediátrica general. El estado de hipercoagulabilidad en el cáncer es multifactorial, mediado por las potentes propiedades procoagulantes directas de las células tumorales y los efectos procoagulantes indirectos de las células tumorales sobre la respuesta inmune del huésped, el endotelio vascular y las plaquetas.¹

Las microvesículas formadas por exosomas y micropartículas se desprenden de las células normales y malignas después de la activación celular o la apoptosis. Las microvesículas promueven la formación de coágulos, median procesos proinflamatorios, facilitan las interacciones de célula a célula, transfieren proteínas y ARNm a las células e inducen la señalización celular. Las micropartículas que tienen factor tisular juegan un papel central en el inicio de la coagulación y la formación de trombos. La embolia pulmonar es una de las causas principales de muerte en pacientes con cáncer con tromboembolia venosa (TEV), con una supervivencia inferior en comparación con aquellos sin trombosis.¹

La mayoría de la información proviene de estudios realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA), probablemente debido a la asociación histórica de asparaginasa y trombosis. En estos niños, la prevalencia de trombosis sintomática se estima en 14%, mientras que la incidencia de trombosis asintomática es de aproximadamente 40%.¹

El 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda se curan, he ahí la importancia de prevenir la morbilidad como la trombosis. Por otro lado, la presencia de catéter venoso central (CVC), la L-asparaginasa, la terapia con esteroides, la trombofilia y la edad, se identifican como factores de riesgo protrombótico en niños y adolescentes con cáncer.²

Existe muy poca información sobre la trombosis asociada al cáncer en población pediátrica. La importancia de entender el mecanismo principal de la trombosis en el cáncer, los factores de riesgos clínicos y biológicos, la disponibilidad de herramientas de evaluación de riesgos para predecir este padecimiento en el paciente nos permitirá prevenir estas complicaciones.

II. ANTECEDENTES

El cáncer y la trombosis son dos de las principales enfermedades que se desarrollan en el mundo. Mientras que la asociación del tromboembolismo venoso (TEV) con tumores se ha descrito hace más de 140 años, es gracias a que las investigaciones clínicas y básicas en los últimos 30 años han ampliado nuestra comprensión de esta asociación.² Las observaciones fundamentales en el campo de la trombosis y el cáncer provienen de dos informes clínicos, durante el siglo XIX, el primero por el conocido internista francés Armand Trousseau y el segundo por el cirujano británico Theodor Billroth.²

Ambos informes contribuyeron al concepto de que la interacción entre la trombosis y el cáncer tiene un doble significado; por un lado, la aparición de tromboembolismo venoso como una complicación común en pacientes con cáncer y por el otro, por la posibilidad de una relación entre el mecanismo de coagulación y el desarrollo de metástasis postulado a partir de la observación de células cancerígenas dentro de un trombo, y la interpretación de este hallazgo como evidencia de la propagación de células tumorales favorecida por la formación de trombos.³

En general, la trombosis es un evento poco frecuente en la infancia. Las estimaciones de la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en la población pediátrica general es de 0,07-0,14 eventos por cada 10.000 niños y 5,3 por cada 10.000 hospitalizaciones, respectivamente.³ En comparación con estas estimaciones, los niños con LLA parecen tener un riesgo mucho mayor de TEV. La incidencia informada de tromboembolismo (TE) en la LLA infantil varía de 1.1% a 36.7% con un promedio de 3.2%. Los estudios publicados antes de 1990 parecen informar una menor incidencia de TE en comparación con los estudios más recientes.⁴

La incidencia global de TE en los estudios realizados o informados antes del año 1990 es del 1,8%; mientras que informes posteriores a 1990 es del 4,7%. Por lo tanto, parece que la incidencia de trombosis ha aumentado con el tiempo o el aumento aparente está relacionado con los métodos mejorados para su detección.⁵ En el Cuadro-1 se resumen los estudios publicados sobre tromboembolismo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.⁵

Cuadro-1: Resumen de estudios con tromboembolismo con Leucemia linfoblástica aguda.⁵

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,AL L0288	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	Retrospectivo	6.9(1.9-16.7)

Cabe señalar que solo cuatro estudios han evaluado la prevalencia del tromboembolismo en niños con otros tipos de cáncer, los podemos resumir en el Cuadro-2: ⁶

Cuadro-2: Tipo de cáncer: Pacientes con tromboembolismo/total de pacientes: ⁶

Cuadro 2: Tipo de cáncer: Pacientes con tromboembolismo/total de pacientes			
Autores	LLA	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

L.L.A.: Leucemia linfoblástica aguda; L.M.A.: Leucemia mieloide aguda. ⁶

El Instituto Mexicano del Seguro Social, en el año 2011, publicó la Guía Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Trombosis en el Embarazo y Puerperio con el propósito de ofrecer al clínico una herramienta que le permita reconocer durante el embarazo y puerperio los diferentes factores de riesgo para la ETV e iniciar un manejo profiláctico oportuno y temprano que disminuya al máximo la aparición de trombos; además, estandarizar entre el personal de la salud los criterios para realizar el diagnóstico y para llevar a cabo el tratamiento. ⁸

En un estudio comprendido entre Noviembre 2016 – Junio 2017 en el Servicio de Hemato – Oncología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se diagnosticaron 281 pacientes con cáncer, de los cuales 7 estuvieron asociados a trombosis. Se encontró una incidencia de trombosis en estos pacientes de 2.1 casos por cada 100 niños. Según el tipo de cáncer asociado a la trombosis fueron las neoplasias hematológicas las más frecuentes (57.1%). El tipo de trombosis más frecuente fue la trombosis venosa profunda de miembros pélvicos con 57.1%, y el estudio de imagen más utilizado fue el ultrasonido Doppler en un 71.4% de los casos. ⁷

III. MARCO TEÓRICO

La trombosis asociada al cáncer es una entidad multifactorial resultante de la interacción del cáncer y sus efectos sistémicos con los efectos de la terapia y los factores protrombóticos inherentes a los pacientes.⁷

Los pacientes con cáncer pueden mostrar muchos tipos de trastornos hemostáticos con mayor frecuencia. El cáncer favorece la activación de la coagulación sanguínea con la aparición de un estado de hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada (CID) crónica. Las anomalías en una o más pruebas de coagulación son comunes en estos pacientes, incluso, sin manifestaciones trombóticas y / o hemorrágicas.⁷

Los niveles de marcadores de laboratorio de activación de la coagulación sanguínea son paralelos al desarrollo de malignidad y son cada vez más anormales en pacientes con metástasis. Las nuevas pruebas de laboratorio permiten detectar alteraciones sutiles en el sistema hemostático e incluyen el complejo trombina-antitrombina (TAT), péptidos de activación del factor IX y X de coagulación, fragmento de protrombina F1 + 2 (F1 + 2), fibrinopéptido A y B, productos de degradación de fibrina, dímero D y complejo plasmina-antiplasmina.⁷

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con cáncer tienen múltiples razones para desarrollar TEV, que se puede clasificar según los mecanismos fisiopatológicos propuestos por primera vez por Virchow en 1856 e incluyen los tres componentes clave: estasis, lesión e hipercoagulabilidad. La estasis se promueve en el paciente por tratamiento farmacológico o quirúrgico a través de la inmovilización prolongada. La lesión vascular puede ser el resultado de la infiltración del tumor o por la inserción prolongada del catéter venoso central.⁸

En pacientes con cáncer, es común un estado de hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada (CID) de bajo grado. Los resultados de laboratorio indican que un proceso de formación y destrucción acelerada de fibrina está ocurriendo en enfermedades malignas. Los marcadores de fibrinógeno y fibrinólisis se pueden medir directamente (FVIIa, TAT, PF1 + 2, TF, PAI, plasminógeno) o por sus productos (PDF, dímeros d, fibrina).⁸

En 2009 un estudio prospectivo evaluó el valor de los fragmentos de protrombina F1 + 2 y dímeros D en pacientes con cáncer, y se reportó que el riesgo es más elevado en pacientes que presentan ambos marcadores elevados y es moderadamente alto en pacientes que presentan solo uno de los dos marcadores. Este estudio indicó que estos biomarcadores pueden ser pronósticos para la aparición de tromboembolismo venoso.^{8,9}

ACTIVIDAD PROCOAGULANTE DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Los mecanismos de trombosis en el cáncer involucran factores biológicos producidos por las células tumorales para activar el sistema hemostático. Varias interacciones complejas y no completamente reconocidas entre las células malignas y el sistema de coagulación promueven un cambio en el equilibrio hemostático frente a un estado procoagulante. Las células tumorales poseen la capacidad de interactuar con el sistema hemostático de múltiples maneras.⁹

Los mecanismos principales incluyen la expresión de factores procoagulantes que incluyen: proteínas procoagulantes, tales como el factor tisular (TF) y procoagulante del cáncer (CP), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas. (Figura-1).⁹

TF, una glucoproteína transmembrana, es el iniciador primario de la coagulación sanguínea normal y forma un complejo con el factor VIIa (TF / FVIIa) para desencadenar la coagulación sanguínea mediante la activación proteolítica de FIX y FX. Las células normales, incluidas las células endoteliales (EC) y los macrófagos no expresan TF, pero también pueden ser inducidas por estímulos proinflamatorios (IL-1 β , TNF α y lipopolisacáridos bacterianos).⁹ De forma diferente, el TF se expresa constitutivamente por células malignas de una variedad de cáncer, que incluyen muchos tumores sólidos así como por células blásticas de leucemia, macrófagos asociados a tumores.⁹

Otra proteína procoagulante es CP, una cisteína proteasa que activa directamente el factor X independientemente del factor VII. CP es sintetizado por células malignas, y su actividad se ha encontrado en extractos de diferentes tumores. Aunque CP se encuentra casi únicamente en células malignas, su papel como marcador tumoral o como factor predictivo de trombosis clínica no se ha demostrado aún. Las células tumorales también son capaces de liberar MP, pequeñas vesículas de membrana de 0.1-1 μ m de diámetro, compuestas principalmente de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.⁹

Los MP están asociados con el estado de hipercoagulabilidad del cáncer. Se han detectado altos niveles de MP en leucemias agudas. Además, las células tumorales también pueden liberar citoquinas inflamatorias (es decir, TNF- α , IL-1 β) y factores proangiogénicos (es decir, factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], factor de crecimiento de fibroblastos básico [bFGF]) que activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por monocitos normales y células endoteliales. La expresión de moléculas de adhesión a la superficie de células tumorales y / o sus contrarreceptores permite la interacción directa de estas células con células hospederas, que incluyen CE, plaquetas y leucocitos.⁹

La capacidad de las células tumorales para adherirse a las células endoteliales vasculares, mediada por varias moléculas de adhesión, es un hecho muy importante para promover la activación de la coagulación localizada en la pared del vaso y para iniciar la formación del trombo.⁹

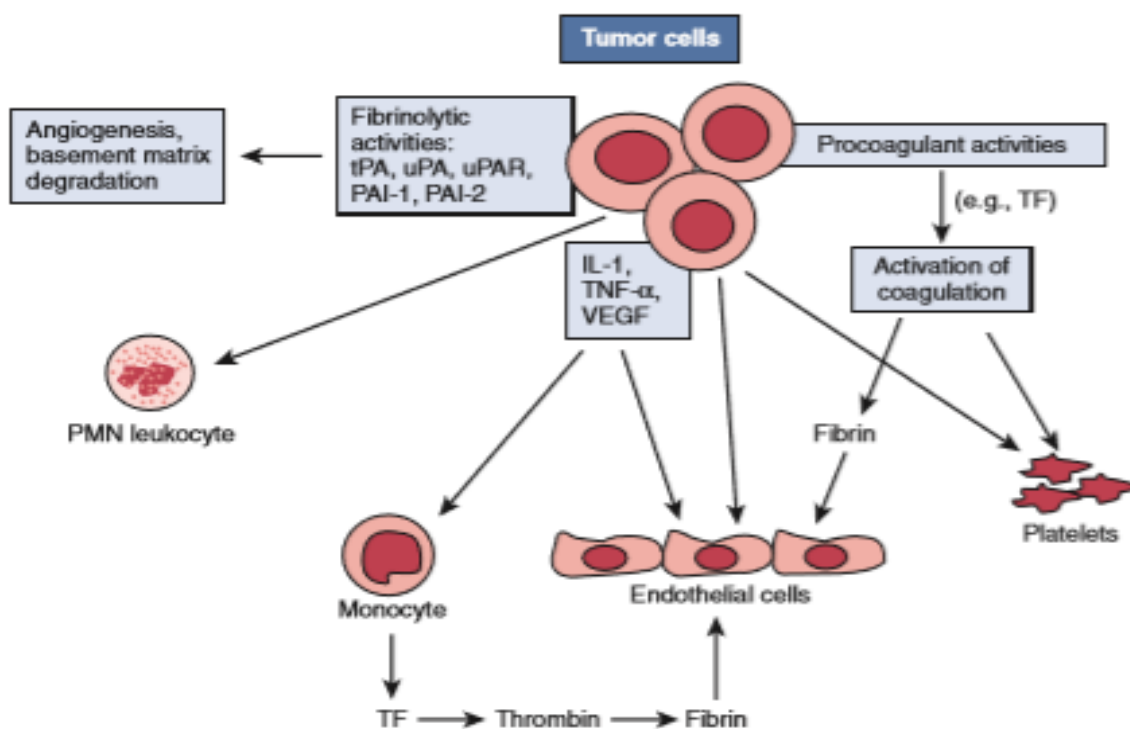


Figura 1.- Principales vías de interacción de las células tumorales con el sistema hemostático. IL, interleucina; PAI, inhibidor del activador del plasminógeno; PMN, polimorfonuclear; TF, factor tisular; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; tPA, activador del plasminógeno tisular; uPAR, receptor de activador del plasminógeno tipo uroquinasa; uPA, activador del plasminógeno tipo uroquinasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.⁹

INTERACCIÓN CELULAR

Las citocinas derivadas de las células tumorales (por ejemplo, IL-1, factor de necrosis tumoral [TNF]) estimulan los neutrófilos del huésped. La expresión de mieloperoxidasa y elastasa ejerce una actividad procoagulante, y la expresión de CD11b aumenta sus propiedades adhesivas. Los monocitos activados secretan un factor tisular que, a su vez, activa coagulación. P-selectina, secretada por células cancerosas, células endoteliales activadas y plaquetas, juega un papel importante en los mecanismos de adhesión celular relacionados con el tumor. Las P-selectinas, que se expresan en las plaquetas, y el endotelio facilitan la unión de las células cancerosas a estas células.⁹

PAPEL DE LAS MICROPARTÍCULAS CON FACTOR TISULAR EN LA FORMACIÓN DE TROMBOS

El factor tisular (TF) es el principal activador de la cascada de coagulación, se expresa en células no vasculares, células activadas dentro de la pared del vaso (como leucocitos y células endoteliales) y micropartículas circulantes. La expresión de TF está regulada de manera positiva tanto en células tumorales como en células sanas en pacientes con cáncer. Las micropartículas se acumulan durante la formación de coágulos inducidos por lesión tisular, promoviendo los eventos trombóticos. Además, las micropartículas portadoras de TF participan en la formación de trombos plaquetarios uniéndose a la P-selectina en la superficie de las plaquetas. A pesar de la circulación de micropartículas portadoras de TF en personas sanas, la actividad de TF permanece indetectable.¹⁰

Se ha propuesto un nuevo modelo que define el papel de micropartículas hemostáticas versus patológicas en el mecanismo de formación de trombos. El modelo, describe la expresión de TF inactivo en micropartículas y su activación al reclutamiento en un sitio de lesión vascular. Además, este modelo sugiere que en estados patológicos, las micropartículas que portan TF activo confieren una predisposición a eventos tromboembólicos. Además, las micropartículas portadoras de TF derivadas de células tumorales o inflamatorias pueden inducir eventos trombóticos *in vivo*. Por lo tanto, las micropartículas circulantes que portan TF activo pueden servir como biomarcadores potenciales de individuos con mayor riesgo trombótico.¹⁰

Las propiedades procoagulantes de las micropartículas también pueden atribuirse al alto nivel de fosfatidilserina, que proporciona un sitio catalítico para los complejos de coagulación (TF / VIIa, protrombinasa y tenasa), lo que mejora indirectamente la activación de la coagulación.¹⁰

CÁNCER E INFLAMACIÓN

El aumento de la inflamación sistémica es otro mecanismo potencial para explicar las altas tasas de TEV en pacientes con cáncer. La leucocitosis se ha identificado como un marcador predictivo de aumento del riesgo de TEV en pacientes con cáncer que comienza la quimioterapia. El aumento del nivel de proteína C reactiva también se ha asociado con un mayor riesgo de TEV en pacientes con cáncer. Los niveles de TF de monocitos aumentan varias veces en pacientes con cáncer en comparación con los niveles en pacientes sin cáncer. Los pacientes con cáncer tienen un mayor número de monocitos circulantes y otras citocinas inflamatorias procoagulantes como la interleucina (IL) -1 β , factor de necrosis tumoral- α , IL -8 y VEGF.¹¹

CÁNCER Y PLAQUETAS

Los efectos mediados por plaquetas están cada vez más implicados como un mecanismo importante en la hipercoagulabilidad del cáncer. Los resultados de numerosos estudios preclínicos en animales respaldan la idea de que las plaquetas son importantes en la trombosis asociada al cáncer y en la biología general del cáncer. Los estudios en animales indican que las interacciones entre leucocitos y plaquetas son un componente clave de la generación de trombos mediada por plaquetas porque los ratones que carecen de proteínas clave implicadas en interacciones leucocito-plaquetas no forman microtrombos estimulados por mucina. La función plaquetaria también parece ser importante para la metástasis hematológica de células tumorales. En los modelos de cáncer de ratón, los animales que carecen de receptores de trombina importantes para la activación plaquetaria tienen metástasis tumoral disminuida. Otros estudios en animales sugieren que las plaquetas pueden proteger las células tumorales embolizadas de la detección y destrucción mediada por células asesinas naturales.¹¹

Varios estudios han demostrado que el recuento plaquetario basal elevado se asocia con un mayor riesgo de trombosis en pacientes con cáncer.¹¹

En un pequeño estudio de una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia, la magnitud del aumento en el recuento de plaquetas entre el nadir y el siguiente ciclo de quimioterapia se correlacionó con el riesgo de trombosis.¹¹

BIOMARCADORES

Se han identificado varios biomarcadores en estudios de cohortes recientes como potencialmente predictivos de TEV. La elevación basal previo a la quimioterapia de los recuentos plaquetarios y leucocitarios, y los bajos niveles de hemoglobina predicen un TEV asociado a la quimioterapia. Estos componentes del recuento sanguíneo completo están disponibles para casi todos los pacientes con cáncer y es extremadamente rentable desde el punto de vista económico.¹¹

El nivel de dímero D también es predictivo de TEV asociado al cáncer. El nivel de dímero D elevado también se asoció con un mayor riesgo de TEV en pacientes del registro del Estudio de Cáncer y Trombosis de Viena. La prueba del dímero D también está ampliamente disponible en la mayoría de los laboratorios, y por lo tanto el nivel de dímero D tiene utilidad práctica como biomarcador.¹¹

El factor tisular (TF), el iniciador fisiológico de la hemostasia, se libera en la circulación en forma de micropartículas; los niveles pueden detectarse en pacientes con cáncer. Los métodos para evaluar TF incluyen la clasificación inmunohistoquímica de la expresión de TF en células tumorales, la medición del antígeno TF mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, la medición de la actividad procoagulante de micropartículas TF y la citometría de flujo basada en impedancia.^{11, 12}

Desafortunadamente, no existe un ensayo estándar de TF. Los informes iniciales sugirieron una asociación significativa entre los niveles elevados de TF y el TEV subsiguiente. Sin embargo, la mayoría de estos datos se derivaron de pacientes con cánceres específicos, particularmente cáncer de páncreas. *Ver Cuadro-3*¹²

Cuadro-3: BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER. ¹²

Cuadro 3: BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER. ¹²	
Recuento de plaquetas	(≥350,000 / μL)
Recuento de leucocitos	(> 11,000 / μL)
Nivel de hemoglobina	(<10 g / dL)
Dímero -D	(>0.3mg/L)
Factor tisular (expresión de antígeno, micropartículas circulantes, antígeno o actividad)	
P-selectina soluble	(> 53.1 ng / mL)
Fragmento de protrombina F1 + 2	(> 358 pmol / L)

PLAQUETAS

La P-selectina es un miembro de la familia de integrinas de los receptores transmembrana que se expresa en las células plaquetarias y endoteliales, y tiene una multitud de funciones, incluyendo promoción de interacciones plaquetarias con leucocitos y células endoteliales.¹² Los niveles plasmáticos de selectina-P soluble, un marcador de activación plaquetaria, son casi tres veces más altos en pacientes con cáncer de pulmón que en controles sanos. Además, se han aumentado los niveles de P-selectina soluble inicial con un mayor riesgo de TEV en pacientes con cáncer.¹²

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.¹²

ESTRATIFICACION DE FACTORES DE RIESGO

La interacción y los efectos relativos de los factores de riesgo de trombosis asociada al cáncer son muy complejos, lo que dificulta la evaluación de su tratamiento. Se sabe que varios factores asociados con el paciente, al cáncer y al tratamiento aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer. Los factores de riesgo relacionados, incluidos los datos demográficos, las enfermedades comórbidas (es decir,

enfermedad pulmonar, infección, enfermedad renal, obesidad), inmovilidad e historia previa de trombosis, están fuertemente asociados a trombosis. En particular, los pacientes con cáncer con antecedentes de trombosis tienen un aumento de 6-7 veces en comparación con los pacientes con cáncer sin antecedentes de trombosis.¹²

FACTORES DE RIESGO EN RELACIÓN CON EL PACIENTE

EDAD

En la infancia, la trombosis es frecuente en neonatos y adolescentes, lo que refleja la inmadurez del sistema hemostático. Es probable que esta tendencia sea pronunciada en niños con cáncer con múltiples factores de riesgo subyacentes. Sin embargo, el impacto de la edad en el desarrollo de trombosis asociada a cáncer infantil no está claro. Dos informes han documentado una incidencia significativamente mayor de trombosis en el grupo de edad puberal en niños tratados con los protocolos del St. Jude, Dana-Farber Cancer Institute, BFM.¹³

Existen estudios que demostraron que la trombosis en niños con tumores sólidos es mayor que en niños con leucemia aguda. Esto puede ser un fenómeno relacionado con la edad o un reflejo de la epidemiología del cáncer en diferentes grupos de edad, así como una terapia más agresiva que reciben los niños mayores (especialmente para la LLA). Los adolescentes y adultos jóvenes tienen un mayor riesgo de cáncer y tienden a tener un resultado relativamente peor a causa de su padecimiento, y también tienen un mayor riesgo de trombosis.¹³

GÉNERO

Estudios recientes han evaluado la epidemiología del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes adultos (tratamiento ambulatorio) donde se demostró que la aparición máxima de TEV en mujeres ocurre a una edad significativamente más temprana que en los hombres y esto puede estar relacionado con el tipo de cáncer. Las mujeres con cáncer tienen un riesgo de 1,1 veces mayor de desarrollar trombosis por una razón aún desconocida.¹³

Existen pocos estudios en población pediátrica, donde se reporta predominio masculino en niños con cáncer que desarrollaron TE, pero esto no fue estadísticamente significativo.

RAZA

Las características demográficas como la raza africana pueden tener un impacto claro en la aparición de TEV. Los pacientes afroamericanos tienen un riesgo mayor (1.1 veces) de desarrollar TVP o tromboembolia pulmonar, mientras que los pacientes asiáticos e hispanos tienen un menor riesgo.¹³

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Uno de los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo de trombosis en adultos y niños con cáncer es la obesidad. Un IMC más alto también se asocia con el síndrome posttrombótico. Actualmente no se ha confirmado un verdadero impacto del alto IMC sobre el riesgo de TE en niños con cáncer.¹³

TROMBOFILIA

La trombofilia (heredada o adquirida) es un factor de riesgo conocido para la trombosis venosa. Se cree que el efecto protrombótico de la trombofilia hereditaria (por ejemplo, la deficiencia de proteína C o la deficiencia de antitrombina) se puede exacerbar por los efectos del cáncer o su terapia (por ejemplo, asparaginasa) a través de la interacción "gen-ambiente". Sin embargo, el papel exacto de la trombofilia en el aumento del riesgo de trombosis en niños con cáncer no está claro. La mayoría de la información sobre el impacto de la trombofilia hereditaria sobre el riesgo de trombosis surge de estudios en niños con LLA. La prevalencia informada de trombofilia en niños con LLA varía ampliamente (18-40%) y está probablemente relacionada con la etnia de la población, así como con el grado de trombofilia estudiado. Varios estudios informan una amplia variabilidad en la incidencia de trombosis en niños con LLA y trombofilia.¹²

En un metaanálisis de cinco estudios que evaluaban defectos protrombóticos genéticos en 557 niños con LLA, el 20% de los niños tenían al menos un defecto protrombótico y el riesgo relativo de trombosis en niños con trombofilia era ocho veces mayor en comparación con aquellos sin trombofilia.¹²

Existen dos estudios comparativos que mostraron que el régimen de quimioterapia es el factor de riesgo más importante para la trombosis en niños con LLA y probablemente modula el riesgo predispuesto por la trombofilia. Muy pocos estudios han evaluado el impacto de trombofilia en el desarrollo de la trombosis en niños con cáncer distintos de la LLA.¹²

Revel-Vilk y col., evaluaron los factores de riesgo de trombosis relacionada con catéter venoso central (CVC) en niños y adolescentes con cáncer, un subconjunto de pacientes se sometieron a pruebas de trombofilia: deficiencia de proteína C, S, mutación del factor V Leiden, polimorfismo de metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T y mutación del gen de protrombina G20210A. En 25% de los pacientes con alteración del perfil de trombofilia, no se demostró relación entre los resultados positivos en perfil de trombofilia y catéter venoso central.^{11, 12}

FACTORES DE RIESGO EN RELACION CON LA ENFERMEDAD

TIPO DE MALIGNIDAD

Aunque hay muy pocos estudios que evalúen la prevalencia del TE en niños con neoplasias malignas hematológicas distintas de LLA, los datos indican colectivamente que TE es una complicación significativa en niños con LMA y linfomas. En comparación con niños con LLA, las neoplasias malignas tienen más probabilidades de desarrollar TE y es menos probable que estén asociadas con mutaciones protrombóticas heredadas.¹³

LOCALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA

Un estudio de Khorana publicado en 2007 revisó la aparición de TEV según el sitio de cáncer primario. La TEV ocurre con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas, lo que complica el 12% de los casos.¹¹ En adultos, dentro de las neoplasias malignas hematológicas, el mieloma es el factor de riesgo más potente de TEV, con una tasa del 6%.¹³

ESTADO Y GRAVEDAD DE LA NEOPLASIA

La etapa de la enfermedad también parece jugar un papel importante en la aparición de trombosis. En adultos, esto es más evidente en el cáncer de mama, donde la tasa de trombosis varía de 0.1% a 0.45% en pacientes en estadio I a 15% a 17% en pacientes en estadio III-IV.¹³

En los estudios del consorcio DFCI LLA, se demostró que los niños con LLA de alto riesgo tienen un mayor riesgo de padecer TE.¹³ Pui y cols., mostraron un mayor riesgo de TE en pacientes con LLA de riesgo estándar en comparación con LLA de bajo riesgo. Sin embargo, no está claro si la asociación de mayor riesgo de TE refleja una malignidad biológicamente más agresiva o es un reflejo de la terapia intensa.¹³

Paz-Priel y cols., reportaron que 80% de niños y adultos jóvenes con sarcoma que fueron diagnosticados con TE tenían metástasis a distancia.¹²

FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

CIRUGÍA.

El tratamiento quirúrgico está claramente asociado con la aparición de TEV. Las tasas de TVP y embolia pulmonar (EP) después de la cirugía de cáncer varían de 22% a 52% y son aproximadamente de 3 a 5 veces más altas que en pacientes no oncológicos. Para pacientes que presentan más de un factor de riesgo además del cáncer, la tasa general de TEV es alta: de 40% a 80% presentará TVP distal, del 10% al 20% presentará TVP proximal, del 4% al 10% tendrá EP clínica y del 1% al 5% presentará EP mortal. Se evaluó el aumento del riesgo de TEV postoperatorio para cualquier tipo de cirugía, pero fue más marcado para los tumores del sistema nervioso central.^{13, 14}

QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia aumenta notablemente el riesgo de aparición de TEV. El riesgo se incrementa de 6 a 8 veces en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Se ha identificado cisplatino como un potente inductor de TEV en pacientes con cáncer de pulmón. Éste, incrementa la actividad del factor tisular, activación plaquetaria y daño endotelial. La asparaginasa provoca inhibición de la síntesis de proteínas llevando a supresión de proteínas hemostáticas especialmente anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S). Así induce TEV al inducir el agotamiento de antitrombina y otros factores fibrinolíticos y de coagulación. Los niveles de antitrombina deben ser monitoreados cuidadosamente, y se debe reponer si los niveles son bajos cuando se usa esta quimioterapia.¹⁴

Los corticoesteroides provocan elevación de factores procoagulantes (factor II y VIII) y reducción del potencial fibrinolítico (elevación de PAI-1, reducción de a2 macroglobulina y activador tisular del plasminógeno).¹³ En el tratamiento para mieloma múltiple, la talidomida junto con la dexametasona presentan un aumento de TEV.¹³

Varios estudios se relacionan también con las antraciclinas sin embargo se desconoce el mecanismo exacto pero se piensa que causa apoptosis e incrementa la actividad del factor tisular. El ATRA (ácido a-transretinoico) induce apoptosis, sobre regulación de moléculas de adhesión y activación de citocinas.¹⁴

El tratamiento antihormonal en el cáncer de mama aumenta significativamente el riesgo de desarrollar TEV y el uso de inhibidores de la aromatasas con menor frecuencia da lugar a TEV. También se ha demostrado que el fármaco antiangiogénico bevacizumab aumenta las tasas de TVP y EP. El factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos-monocitos podría incrementar la activación de trombina.¹⁴

TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL.

Los posibles mecanismos que explican el riesgo trombotico asociado a la transfusión de glóbulos rojos no están claros. Se ha sugerido que un mayor estrés oxidativo mediado por radicales libres catalizado por hierro debido a las grandes cantidades de hierro activo administrado así como el aumento de la masa de eritrocitos circulantes aumenta el riesgo de trombosis. Además, el agotamiento de óxido nítrico, el aumento de la activación plaquetaria, citoquinas inflamatorias y micropartículas de plaquetas también podrían desempeñar un papel.¹⁴

CATÉTER VENOSO CENTRAL

Los catéteres venosos centrales (CVC) se usan ampliamente en muchos pacientes con cáncer para administrar soluciones, quimioterapia y tratamiento de soporte. Sin embargo, estos dispositivos se asocian frecuentemente con trombosis relacionada con el catéter (TRC).¹⁴ El riesgo parece ser mayor durante los primeros 10 a 14 días después de la inserción. La mayoría de los casos de TRC siguen siendo subclínicos, mientras que la TRC sintomática ocurre en 1-5% de los pacientes con un CVC. Recientes estudios estimaron un riesgo 2,6 veces mayor de trombosis asociada a catéteres centrales insertados periféricamente (PICC) que otros tipos de CVC. La incidencia depende en gran medida del tipo de monitorización, de modo que, si bien la trombosis sintomática puede estar presente en el 4% de los casos, esta incidencia aumenta a más del 70% mediante la evaluación ecográfica Doppler de rutina.¹⁴

DIAGNÓSTICO

TROMBOSIS VENOSA

Es importante el diagnóstico temprano de la trombosis venosa ya que si hay retrasos en la resolución del coágulo, da lugar a un mayor riesgo de síndrome posttrombotico, una complicación tardía importante resultado de la insuficiencia venosa.¹⁴ La trombosis de la vena esplénica produce esplenomegalia y en el cuadrante superior izquierdo dolor. Del mismo modo, la trombosis de la vena hepática da como resultado hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho. Otros síntomas sugestivos de

trombosis en las vísceras incluyen ascitis en trombosis de la vena porta, hematuria en trombosis de la vena renal, y dolor abdominal severo si las venas mesentéricas se ven afectadas. Otro tipo de trombosis venosa involucra los senos cerebrales. Los síntomas que se presentan por aumento de la presión intracraneal son cefalea, vómitos y, ocasionalmente, signos neurológicos focales.¹⁴

Finalmente, uno debe considerar la embolia pulmonar como una forma de trombosis venosa. Sin embargo, los síntomas no están asociados con edema o dolor, sino por un desajuste en la ventilación-perfusión que puede provocar hipoxia. Otros síntomas incluyen tos, dolor torácico y disnea. Lamentablemente, estos síntomas y signos no son específicos para la embolia pulmonar y sugieren otros diagnósticos más comunes en niños como infecciones del tracto respiratorio y enfermedad reactiva de las vías respiratorias, entre otros. Por lo tanto, la embolia pulmonar está infra diagnosticada probablemente en un grado significativo.¹⁵

Una vez que se sospecha que un paciente tiene una trombosis venosa, hay una amplia variedad de imágenes de laboratorio y diagnóstico, que ayudan a confirmar el diagnóstico y limitar la extensión de la trombosis. El Dímero D ha demostrado su utilidad como una prueba de detección en adultos que acuden a la sala de emergencias con sospecha de trombosis venosa y embolia pulmonar. Tales estudios en niños no existen. Esencialmente, el dímero D se puede usar para aumentar o disminuir la sospecha de trombosis venosa en niños, sin embargo, la falta de datos disponibles imposibilita su uso como una prueba de detección y uno no debe excluir trombosis como un posible diagnóstico, incluso si el nivel es muy bajo.¹⁵

Recientemente se ha demostrado que el dímero D es útil como variable pronóstica en niños con trombosis venosa profunda. Otras pruebas de laboratorio que se sabe que son anormales en presencia de trombo embolismo venoso incluye la protrombina fragmento 1 + 2 y el complejo trombina-antitrombina (complejo TAT). Además, niveles normales en niños no se han determinado, y por lo tanto, siguen siendo solo una herramienta de investigación en este punto.¹⁵

Cabe señalar que las principales modalidades de diagnóstico utilizadas hoy en día para el TEV son la ecografía Doppler y la tomografía angio-computada (TC) para el diagnóstico de trombosis venosa. Múltiples modalidades son disponibles, las cuales tienen ventajas y desventajas. La ecografía Doppler tiene una sensibilidad media ponderada del 97% (intervalo de confianza del 95%, 96% -98%) para la TVP sintomática

proximal, aunque el rendimiento es menor para la TVP distal asintomática (sensibilidad, 62%).¹⁵

La sensibilidad para la TVP del miembro superior también es buena. La resonancia magnética (MRI) o la TC deben ser el método de elección. Mientras que la venografía se considera el estándar de oro, se usa con poca frecuencia debido a la necesidad de ubicación de líneas intravenosas periféricas (a menudo en pacientes que ya han tenido CVC) y medio de contraste. Es importante destacar que la venografía no es efectiva para demostrar trombosis en las venas yugulares internas porque el contraste no fluye de forma retrógrada. La modalidad más utilizada es la ecografía Doppler debido a que no es invasivo y es de bajo costo. Si bien, este método es bastante sensible para las extremidades inferiores y las vísceras abdominales, tiene muy poca sensibilidad para las trombosis en el sistema venoso superior por varias razones: primero, la compresión de las venas, un componente importante para mejorar la sensibilidad, no se puede realizar porque las venas están dentro de la pared del tórax. Segundo, la clavícula se superpone a una parte sustancial de las venas subclavias y finalmente, la profundidad de las venas innominadas y la vena cava superior y el aire en los pulmones impiden la capacidad del ultrasonido para evaluarlos.¹⁵

Es un error descartar la trombosis del sistema venoso superior basada únicamente en ecografía Doppler. Por lo tanto, para la trombosis venosa de las extremidades inferiores, el ultrasonido suele ser suficiente, pero ambos ultrasonidos y venografía son necesarios para una evaluación completa de la sistema venoso superior.^{15, 16}

A pesar de la falta de compresibilidad, la mayoría de las venas abdominales están bien visualizadas por ultrasonido Doppler y es el primer método utilizado para evaluación de las venas esplénicas, hepáticas, portal, renal y mesentéricas. También se puede visualizar el trombo en la vena cava inferior aunque la angiografía por tomografía computarizada (TAC) o la venografía por resonancia magnética (MRV) puede ser más efectiva para la vena cava inferior. *Cuadro-4*¹⁵ Actualmente, el diagnóstico debe basarse esencialmente en la clínica y en los métodos de imagen.

Cuadro 4: Ventajas y desventajas de las pruebas de diagnóstico por imágenes para la trombosis venosa ¹⁵

Cuadro 4: Ventajas y desventajas de las pruebas de diagnóstico por imágenes para la trombosis venosa ¹⁵		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Venografía	Más sensible (excepto la yugular interna)	Invasivo, requiere radiología especializada, no disponible, requiere acceso intravenoso periférico (a veces bilateral)
Ecografía Doppler	No invasivo, sensible para las extremidades inferiores, fácilmente disponible, económico	Insensible para el sistema venoso superior (excepto la yugular interna), sensibilidad para el sistema venoso inferior no establecida en niños
MR venografía	No invasivo (excepto por la necesidad de acceso intravenoso), imágenes claras de todas las venas grandes, ideal para la trombosis del seno cerebral	Los niños pequeños pueden requerir sedación, costosa, no siempre disponible
Angiografía por CT	No invasivo (excepto por la necesidad de acceso intravenoso)	Caro, exposición a la radiación, poca información y experiencia en pediatría

TROMBOSIS ARTERIAL

La importancia de conocer acerca de la trombosis arterial es crucial para prevenir el daño tisular severo secundario a la isquemia. Este padecimiento es menos común que la trombosis venosa y se produce casi siempre en asociación con cateterismo arterial. Por lo tanto, primero es importante comprender qué niños están en riesgo. Los grupos de pacientes más comunes que se ven afectados incluyen neonatos (por cateterización de la arteria umbilical), y niños con cardiopatía congénita que se someten a cateterismo cardíaco. También es importante tener en cuenta que la trombosis arterial puede ocurrir o pasar inadvertida después de una punción arterial no reconocida durante la colocación de un CVC, especialmente si se requieren múltiples intentos.¹⁵

Los síntomas de la trombosis arterial están asociados con una perfusión disminuída de la porción distal al trombo. En ocasiones, la oclusión puede no ser suficiente para conducir a una disminución clínicamente reconocible de la perfusión; sin embargo, el daño a la arteria puede ser suficiente para conducir a secuelas a largo plazo, como una discrepancia en la longitud de la extremidad. Inicialmente, la trombosis arterial periférica en una extremidad dará lugar a eritema de la piel suprayacente del área afectada y una sutil disminución en la temperatura de la piel.¹⁵

Esto también progresa a un cambio en el color de la piel de blanco a un morado claro, seguido por un oscurecimiento gradual hasta llegar al color negro. La temperatura disminuirá gradualmente junto con el cambio de color, asociado con el empeoramiento de la perfusión.¹⁵ Además, es común que se desarrolle una línea de demarcación. Los pulsos pueden ser normales al principio, pero será más difícil de palpar cuando la perfusión se deteriora. Un pulso débil o no palpable es un descubrimiento tardío. Los síntomas asociados con la trombosis de las arterias en el tórax y el abdomen son más sutiles.

La trombosis en las arterias que irrigan el bazo, hígado y los intestinos provocan dolor abdominal, y puede ser grave e imitar un cuadro de abdomen agudo. Otros síntomas pueden estar relacionados con daño en un órgano específico como transaminasas elevadas e íleo.¹⁵

La trombosis de la arteria renal conducirá a la hipertensión mientras que la isquemia de las glándulas suprarrenales paradójicamente conduce a una hemorragia suprarrenal.¹⁵

Los trombos aórticos rara vez son oclusivos y frecuentemente asintomáticos. Generalmente se encuentran como incidentales en un ultrasonido abdominal. Si la oclusión es significativa, es probable que el paciente tenga un diferencial significativo en la presión arterial entre la parte superior e inferior de la extremidad, imitando una coartación de la aorta. Una oclusión significativa puede dar como resultado una perfusión reducida para ambas extremidades inferiores.¹⁵

El diagnóstico de una trombosis arterial se puede confirmar por estudio de imagen. Las modalidades de imagen utilizadas para identificar la trombosis arterial son similares a las de la trombosis venosa. Mientras que la angiografía puede ser el estándar de oro, rara vez se realiza debido a que es un método invasivo y que puede conducir a la trombosis en sí.^{14, 15}

La trombosis de arterias grandes que irrigan las extremidades (subclavias e ilio-femorales) y las distantes a ellas son más fáciles de detectar mediante la ultrasonografía Doppler. Las arterias en la cavidad abdominal, incluida la aorta, también son visualizadas con bastante facilidad por el ultrasonido Doppler. En el tórax, la aorta proximal se puede visualizar por ecocardiografía, sin embargo, el tronco braquiocefálico y la subclavia proximal, y parte descendente de la aorta no se visualizan tan fácilmente.¹⁵ *Cuadro-5*¹⁵

Otras pruebas incluyen la tomografía computarizada y la resonancia magnética que pueden obtener imágenes de mejor calidad de las arterias grandes del tórax y

abdomen, sin embargo los vasos de ramificación más pequeños no son tan fáciles de demostrar y es probable que la ecografía Doppler sea más efectiva para estos casos.^{14, 15}

La trombosis arterial a menudo se presenta con síntomas y signos dramáticos por lo que la demostración del trombo en el diagnóstico por imagen simplemente confirma la sospecha existente y se utilizan para monitorear la resolución después de una terapia apropiada.

Cuadro 5: Modalidades de diagnóstico por imágenes para la trombosis arterial¹⁵

Cuadro 5: Modalidades de diagnóstico por imágenes para la trombosis arterial ¹⁵		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Angiografía	Más sensible	Requiere cateterización de una arteria (generalmente femoral), radiología intervencionista, puede causar trombosis en el sitio del cateterismo, no disponible fácilmente
Ultrasonido Doppler	No invasivo, sensible, fácilmente disponible, económico	No sensible a las arterias en el tórax (aorta intratorácica)
Angiografía por resonancia magnética	No invasivo (excepto por la necesidad de acceso intravenoso), imágenes claras arterias grandes, ideal para el sistema nervioso central	Los niños pequeños pueden requerir sedación, costosa, no siempre disponible, menos precisa para arterias pequeñas
Angiografía por tomografía computarizada	No invasiva (excepto por la necesidad de acceso intravenoso)	Exposición a la radiación, costosa, poca información y experiencia en pediatría

SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El síndrome postrombótico (STP) es una complicación crónica y frecuente de la TVP aguda y proximal, y afecta aproximadamente la mitad de los pacientes en los primeros 1-2 años. El STP puede ocurrir temprano o más inusualmente tener una latencia de hasta 10 años; la frecuencia acumulada se ha estimado en un 23% a los 2 años y 28% a los 5 años.¹⁴ El STP produce una discapacidad significativa y una calidad de vida deteriorada. Además, la literatura informa peor calidad de vida en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, diabetes o artritis, y calidad de vida comparable en pacientes con insuficiencia cardíaca. El factor de riesgo más significativo para el desarrollo del STP es la TVP recurrente. Dado que los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de recurrencia de TEV, el STP no es una causa infrecuente de morbilidad en esta población.¹⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento de la trombosis en niños se puede dividir en:

- **FASE AGUDA.**

El objetivo es restablecer el flujo a través del vaso ocluido y reducir el riesgo de síndrome posttrombótico venoso, restaurar la oxigenación al tejido isquémico en trombosis arterial y prevenir la embolización del trombo.¹⁵

- **FASE CRÓNICA.**

Los objetivos en la fase crónica son prevenir la recurrencia de la trombosis y prevenir la embolización de cualquier trombo residual. El riesgo del síndrome posttrombótico y la isquemia crónica del miembro o del órgano aumenta si el trombo recurre.¹⁵

Hay pocos estudios de casos clínicos disponibles en pediatría para apoyar la evidencia basada en decisiones con respecto a cualquier aspecto sobre trombolisis versus anticoagulación, elección del agente trombolítico o anticoagulante, intensidad o duración de la terapia.^{15, 16}

Se han publicado pautas de tratamiento para abordar estos problemas, sin embargo, no se sabe cuánto se aplica y si representan el tratamiento de elección. No obstante, los pacientes requieren tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que los médicos con experiencia en la enfermedad tromboembólica en niños y adolescentes deben guiar el manejo terapéutico. Teniendo en cuenta esto, es importante incorporar principios generales de tratamiento para la atención oportuna de estos eventos.¹⁵

TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA

El manejo inicial de la trombosis venosa depende en gran medida en la ubicación, extensión y síntomas. Para trombos severos, como el síndrome de la vena cava superior, trombos extensos en las extremidades o embolia pulmonar, el uso de la terapia trombolítica debe ser considerada fuertemente, pensando en los beneficios del tratamiento contra el riesgo de complicaciones hemorrágicas.¹⁶

Para la trombosis venosa profunda menos grave como los trombos simples relacionados con el catéter o no oclusivos o pequeños trombos de las extremidades, se recomienda iniciar la anticoagulación sin trombolisis. Hay ciertas situaciones en las que la trombolisis lleva significativamente más riesgo, como en pacientes que han tenido

cirugía dentro de los 7 días anteriores, recién nacidos (especialmente prematuros), y para pacientes con trombosis del seno cerebral, cuando la hemorragia intracraneal por congestión venosa a menudo ocurre. Por lo tanto, al elegir usar trombolisis en trombosis venosa, el médico especialista debe estar seguro de que la probabilidad de complicaciones hemorrágicas significativas es baja.¹⁶

En general, la mayoría de las trombosis venosas profundas en niños pueden ser adecuadamente tratadas con anticoagulación. El agente trombolítico de elección en pediatría actualmente es el activador tisular del plasminógeno recombinante.¹⁶

ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE EN TROMBOSIS VENOSA

Debido al perfil de seguridad, la eficacia comparable a la heparina no fraccionada, las interacciones medicamentosas mínimas y la facilidad de manejo en los procedimientos invasivos electivos, la heparina de bajo peso molecular es el agente anticoagulante preferido en niños. Existen nuevos agentes anticoagulantes, sin embargo, el uso de éstos en lugar de la heparina no es común a menos que haya una contraindicación, como un paciente con trombocitopenia inducida por heparina. No hay evidencia para apoyar el uso de heparina sobre heparina de bajo peso molecular o viceversa. La decisión debe tomarse con base a las propiedades de los dos agentes.¹⁶

Aunque existe información sobre las pautas de dosificación inicial y nomogramas de ajuste de dosis, los datos sobre las pautas de monitorización para heparina de bajo peso molecular y el objetivo del nivel de actividad anti-Xa en población pediátrica son escasos. Hasta que se realicen ensayos clínicos adicionales, el nivel objetivo para la actividad de anti-Xa en niños con TE que se someten a terapia con heparina de bajo peso molecular se seguirá extrapolando a partir de ensayos en adultos.¹⁶ Las tasas observadas de complicaciones hemorrágicas son de 0 a 5,6% en niños tratados con heparina de bajo peso molecular. No hay mucha información sobre el riesgo de trombocitopenia (HIT) inducida por heparina y osteoporosis en esta población. Se requiere más experiencia acerca del uso a largo plazo de heparina de bajo peso molecular en niños para definir el riesgo de osteoporosis.¹⁶

La ventaja de la heparina es que se administra por infusión continua; por lo tanto, la dosis puede ser retirada rápidamente. También hay un antídoto efectivo para la heparina, el sulfato de protamina. Ésto, combinado con su corta vida media, lo hacen especialmente atractivo para pacientes críticamente enfermos que pueden requerir procedimientos invasivos emergentes.¹⁶

Las ventajas de la heparina de bajo peso molecular es su farmacocinética más predecible. Ésto, combinado con su larga vida media, lo hacen ideal para pacientes ambulatorios o sin complicaciones de trombosis en pacientes hospitalizados relativamente estables.^{15, 16} Su modo de administración es subcutáneo junto con la farmacocinética predecible y la falta de interacciones entre medicamentos o alimentos lo convierten en un buena opción para los recién nacidos en quienes el acceso intravenoso es difícil. Estas propiedades también permiten un monitoreo de laboratorio infrecuente, que es una ventaja en recién nacidos, en los que la venopunción para evaluar el nivel de anticoagulación es difícil.¹⁶

Una vez que la fase aguda del tratamiento ha pasado y existe alguna restauración del flujo, es necesario continuar la anticoagulación por un período de tiempo para tratar trombos residuales, prevenir la embolización y la recurrencia. No existen estudios adecuados que aborden qué anticoagulante usar y qué tiempo.¹⁶

Hay dos opciones para la anticoagulación crónica, heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K. Una vez más, no hay datos para apoyar la elección de uno sobre el otro, sin embargo, ya que los dos anticoagulantes tienen diferentes propiedades, a menudo la decisión de usar uno sobre el otro se basa en los aspectos prácticos de la administración y supervisión.¹⁶

Las heparinas de bajo peso molecular se administran por vía subcutánea, tienen una farmacocinética predecible, carecen de interacciones con medicamentos o alimentos y, como resultado, requieren infrecuentemente monitoreo.¹⁶

Los antagonistas de vitamina K se administran por vía oral, su farmacocinética es impredecible, y numerosas interacciones de drogas y alimentos, así como un índice terapéutico estrecho. Ambos medicamentos tienen vidas medias prolongadas que permiten el uso ambulatorio con una dosis diaria para los antagonistas de la vitamina K y una dosis de una a dos veces al día para heparinas de bajo peso molecular. Además, ambos medicamentos tienen antídoto.¹⁶

Sin embargo, la protamina para la heparina de bajo molecular es solo parcialmente efectiva y la vitamina K requiere varias horas para restaurar la coagulación a la normalidad.^{15, 16}

Es importante tener en cuenta que la warfarina, el principal antagonista de la vitamina K no está disponible en una formulación líquida y no se puede combinar con un líquido. Triturar las tabletas puede conducir a una dosis lo suficientemente significativa como para afectar la variabilidad de la dosis de mantenimiento de niveles terapéuticos. Por último, un gran estudio ha demostrado la dificultad de mantener la anticoagulación terapéutica en lactantes con warfarina.¹⁶

Específicamente sobre niños menores de 12 meses de edad en quienes la administración de tabletas es difícil, y en quien regularmente la punción venosa puede ser desafiante son excelentes candidatos para la heparina de bajo peso molecular, mientras que los niños mayores de 4 años se aconseja el tratamiento con warfarina.¹⁶

Para pacientes entre 1 y 4 años de edad, la decisión generalmente es dictada por la facilidad de la administración oral de tabletas y la venopunción versus la facilidad de administración subcutánea.^{15, 16}

Los padres a menudo son reacios a inyectar a sus hijos cuando la alternativa oral está disponible; esto lleva al uso de warfarina para la mayoría de los niños más pequeños. El uso automatizado de un dispositivo portátil para medir el tiempo de protrombina y INR que utiliza sangre capilar simplifica el uso de warfarina en niños.¹⁶

Para heparina de bajo peso molecular, el objetivo del tratamiento es lograr un nivel máximo de antifactor Xa de 0.5-1 U / ml. Para la warfarina, el objetivo generalmente es un índice internacional normalizado (INR) de 2-3 para trombosis venosa profunda. ^{14,15}

Cuadro-6¹⁵

La duración de la anticoagulación para la mayoría de los casos es controvertido, sin embargo, una duración más larga se considera si el riesgo de recurrencia es alto, como en pacientes con factores de riesgo continuos que incluyen catéteres intravasculares, anticuerpos antifosfolípidos y trombofilia.¹⁵

Cuadro 6: VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE DIVERSOS AGENTES ANTICOAGULANTES ¹⁵

Cuadro 6: VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE DIVERSOS AGENTES ANTICOAGULANTES ¹⁵				
Anticoagulante	Monitorización	Ventajas	Desventajas/Complicaciones	Consideraciones especiales para niños con leucemia y linfoma
Heparina no fraccionada (UFH)	TTPa; monitoreo difícil	Reversión de anticoagulación fácil	Sangrado Osteoporosis	El sangrado puede ser exagerado debido a trombocitopenia. La osteoporosis puede presentarse en niños tratados con glucocorticoides (p. Ej., LLA, linfomas) coagulopatía
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Niveles anti-Xa; fácil de monitorear	Comparado con UFH más eficaz y seguro	Administración subcutánea No es económica	Los niveles objetivo de anti-Xa en niños son desconocidos; dificultad para revertir la anticoagulación en situaciones de emergencia
Anticoagulantes orales	INR; monitoreo difícil	Administración oral; bajo costo	Los requisitos de dosis están fuertemente influenciados por la edad; eficacia afectada por la dieta; no hay datos de estabilidad sobre la solución o la suspensión que hace que la dosificación en niños pequeños y niños incapaces de tragar las tabletas sea difícil.	Las alteraciones dietéticas (debido a la mucositis, NPT) y la terapia antibacteriana (profilaxis de PCP o tratamiento para la fiebre y la neutropenia) conducen a niveles impredecibles de vitamina K exógena y endógena; metabolismo de warfarina por el sistema del citocromo P450 que conduce a numerosas interacciones medicamentosas con agentes anticancerosos (por ejemplo, corticosteroides)

TROMBOSIS ARTERIAL

Ésta no es común en edad pediátrica, pero puede conducir a complicaciones muy graves. Lo más importante en el tratamiento de la trombosis arterial es la restauración rápida del flujo sanguíneo para prevenir la isquemia y el daño del tejido. Esto a menudo requiere el uso de trombolisis a pesar del riesgo de sangrado. Actualmente, solo un agente, el activador tisular de plasminógeno recombinante se usa en niños. Algunas series de casos que han sido publicados han demostrado la efectividad de este agente mientras que otro informe describe la relativa rareza de la complicación más temida, la hemorragia intracraneal, en niños que no sean recién nacidos prematuros. En general la dosis recomendada es 0.1-0.5 mg / kg / hr.¹⁷

Algunos autores recomiendan la administración de dosis bajas de heparina (10 U / kg / h) junto con el activador tisular del plasminógeno, aunque la evidencia para este enfoque es carente.¹⁷

El tratamiento debe suspenderse una vez que la restauración del flujo sanguíneo se ha logrado, ya que no hay ningún beneficio adicional y el riesgo de hemorragia continúa. Pacientes que reciben el activador tisular del plasminógeno debe monitorizarse el dímero D y el fibrinógeno con la expectativa de un aumento significativo en el dímero D y una caída en el fibrinógeno. Si ninguno de los dos ocurre y no hay respuesta clínica

favorable, se aconseja aumentar la dosis del activador tisular del plasminógeno y/o administrar plasma fresco congelado para aumentar los niveles de plasminógeno. El activador tisular de plasminógeno es sólo efectivo si hay una cantidad suficiente de plasminógeno presente para convertirse en plasmina. Una vez que el activador tisular del plasminógeno se suspende, la anticoagulación debe iniciarse para reducir la probabilidad de re-oclusión.¹⁸

FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR

La eficacia a largo plazo de los filtros de la vena cava inferior es limitada, ya que no abordan el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes con cáncer. Se dispone relativamente de pocos datos controlados y aleatorizados sobre su uso y sobre el seguimiento de potentes efectos secundarios. En ensayos pequeños, efectivamente reducen el riesgo de embolia pulmonar, pero su uso se complica con TVP en 4% a 32% de los casos. Su uso debe restringirse a la inserción de filtros recuperables de vena cava como profilaxis en pacientes con riesgo de hemorragia transitoria.¹⁸

ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES TROMBOPÉNICOS

Los pacientes con leucemias y linfomas están en riesgo de trombosis. Sin embargo, esto se complica con trombocitopenia inducida por terapia o relacionada con la enfermedad. La terapia anticoagulante plantea un desafío hemostático importante en estos pacientes, ya que aumenta significativamente el riesgo de hemorragias. No existen directrices actuales sobre el uso de regímenes profilácticos en pacientes trombocitopénicos. Las dudas sobre el tratamiento de TEV en estos pacientes no han sido resueltas aún en ensayos controlados aleatorizados. La Sociedad Estadounidense de Hematología propone una reducción de la dosis del 50% para pacientes con conteos de plaquetas menores a 50,000 / mm³ y la interrupción temporal si las plaquetas caen por debajo de 20,000 / mm³.¹⁸

ANTICOAGULACIÓN Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Es posible que se requiera que el niño con cáncer se someta a un procedimiento invasivo (punción lumbar con / sin quimioterapia, aspiración y biopsia de médula ósea, biopsia de tejido, cirugía de segunda exploración o neurocirugía) como parte de su terapia contra el cáncer. Esto puede ser un desafío si el niño también está recibiendo terapia

anticoagulante para tromboembolismo. Debido al riesgo de hemorragia y hematomas en región lumbar, Monagle y col., recomiendan que, antes de la punción lumbar o los procedimientos epidurales, se deben suspender al menos dos dosis de la heparina de bajo peso molecular y se deben determinar los niveles de anti-Xa antes del procedimiento, si es posible.¹⁸

DATOS CLÍNICOS SOBRE EL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON CÁNCER.

El uso de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) en pacientes con cáncer es potencialmente atractivo ya que tienen una farmacocinética favorable, no requieren administración subcutánea o control de la anticoagulación y tienen pocas interacciones con medicamentos. Desafortunadamente, al lado de un ensayo aleatorizado con apixaban, ningún otro estudio ha abordado específicamente el papel de los NOAC en el TEV asociado al cáncer y todos los datos disponibles provienen de análisis de subgrupos de pacientes con cáncer reclutados en grandes ensayos de TEV agudo aleatorizado de fase III; y ninguno ha sido establecido en edad pediátrica.¹⁸

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo. En 2012, hubo 14,1 millones de casos nuevos y 8,2 muertes relacionadas con el cáncer.

El 57 % de los nuevos casos de cáncer en 2012 ocurrieron en regiones menos desarrolladas del mundo que incluyen Centroamérica y partes de África y Asia; 65 % de las muertes por cáncer en el mundo también ocurrieron en estas regiones.

En 2017, se estimó que 15 270 niños y adolescentes de 0 a 19 años de edad recibieron un diagnóstico de cáncer y 1790 murieron por la enfermedad.

Además de todas las complicaciones de los pacientes con cáncer, estos tienen entre 4 a 6 veces más riesgo de tromboembolismo, reportado hasta en un 20% de los pacientes con tumores malignos. Por otro lado, según el Registro Internacional de Pacientes con Tromboembolismo Venoso (RIETE), el cáncer estaba presente en 20% de pacientes con tromboembolismo venoso, considerándose la segunda causa de muerte entre pacientes con cáncer.²⁰

Además, el desarrollo de trombosis sintomática y recurrente en los pacientes con cáncer están asociados con una reducción significativa en la supervivencia. Por lo tanto, el tratamiento y la prevención de tromboembolismo en los pacientes oncológicos representa un gran desafío para los médicos en la práctica diaria.

Por otro lado, la mayoría de la información disponible sobre el tema, está basada en estudios realizados en población adulta, la cual se ha extrapolado 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.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de trombosis en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VII. JUSTIFICACIÓN

El tromboembolismo asociado al cáncer es una complicación frecuente en los niños. La prevalencia varía del 16% en TE sintomática y 40% con TE asintomática en niños con cáncer. En comparación con la población pediátrica general, los niños con cáncer que desarrollan TE tienen un mayor riesgo de muerte, recurrencia de TE, morbilidad relacionada y mayor potencial de utilización de recursos de atención médica.

Con más de 80% de tasas de curación de cáncer infantil, las estrategias para la prevención, así como para el diagnóstico precoz y el tratamiento óptimo de TE en niños con cáncer son de gran importancia.

La comprensión de los factores de riesgo que predisponen a los niños con cáncer para el desarrollo de TE facilitará el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, así como métodos para detección temprana. Sin embargo, el alcance del TE asociado al

cáncer en la neoplasia maligna pediátrica, incluida la fisiopatología y los factores de riesgo que predisponen a los niños con cáncer a la trombosis aún no se ha definido del todo.

Hasta ahora hay muy pocos datos que describan la epidemiología de TE en niños con cáncer. La mayoría de la información disponible en esta área proviene principalmente de estudios de cohortes observacionales retrospectivos y algunos prospectivos realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Aunque la LLA ha sido el cáncer más común informado en asociación con trombosis en niños, los datos disponibles de estudios pequeños indican que la TE es igualmente común en niños con leucemia mieloide aguda y linfoma.

Lo que está claro es que se necesitan muchos estudios adicionales para proporcionar los datos requeridos para tomar decisiones basadas en evidencia. Sin embargo, los pacientes de hoy están siendo diagnosticados con trombosis y deben ser tratados.

Por lo tanto, es importante establecer la incidencia de trombosis asociada a cáncer como primer paso de estudio, para así poder establecer a futuro los factores de riesgo relacionados con los pacientes en edad pediátrica e instaurar medidas preventivas y diagnóstico precoz de estas complicaciones.

VIII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir la incidencia de trombosis en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez de Noviembre 2016 a Mayo 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de los pacientes con trombosis y cáncer.
- Describir los factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes con cáncer.
- Describir la evolución y complicaciones de los pacientes con cáncer y trombosis.

IX. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retro-prospectivo y transversal.

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con el diagnóstico de cáncer y que tuvieran datos clínicos compatibles con trombosis, atendidos en el Servicio de Hematología-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre noviembre de 2016 a mayo 2018.

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 y en protocolo de tratamiento.
- Pacientes con datos clínicos compatibles con trombosis.
- Pacientes con estudios de imagen confirmatorio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer y trombosis establecido antes de la fecha de inicio del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que perdieron el seguimiento.

PROCEDIMIENTO

- Se revisó el concentrado de los casos nuevos de cáncer reportados al Archivo Clínico del Hospital en el periodo de Noviembre 2016 a Mayo 2018.
- Se detectaron todos los casos de trombosis que se presentaron en pacientes con diagnóstico de cáncer desde noviembre 2016 hasta mayo 2018.
- Se llenó una hoja de recolección de datos creada para el estudio (Anexo 1), en la que se registraron todas las variables.
- Por último, con un paquete de estadística se realizó el análisis de los datos del estudio.

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS
GÉNERO	Roles socialmente contruidos de los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad considera apropiados para hombres y mujeres	Características físicas (biológicas) del paciente que lo definen como hombre o mujer.	Cualitativa nominal	+Masculino. +Femenino.
ANTECEDENTES FAMILIARES TROMBOSIS DE	Familiares que han tenido cualquier evento trombótico	Familiares directos (madre, padre, hermanos, abuelos, tíos o primos) que hayan tenido algún evento trombótico.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
HISTORIA PREVIA DE TROMBOSIS	Evento trombótico previo al actual	Igual a la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
TIPO DE TROMBOSIS	Clasificación de trombosis según el sitio donde se origina	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+Trombosis arterial. +Trombosis venosa
TROMBOSIS VENOSA	La formación de un trombo en una vena se conoce como trombosis venosa. La más común es la TVP, TEP, vena renal.	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal.	+TVP: trombosis venosa profunda. +TVS: trombosis venosa superficial. +TVR: trombosis venosa renal.
TROMBOSIS ARTERIAL	Cuando se forma un trombo en una arteria. Las más comunes son: el infarto del miocardio, y el accidente cerebrovascular isquémico.	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal.	+Infarto del miocardio. +Accidente cerebrovascular isquémico.
EDAD AL DIAGNOSTICO DE CANCER	Edad del paciente al momento que se estableció el diagnóstico de cáncer.	Igual a la definición conceptual.	Cuantitativa discreta	+Años. +Meses.
EDAD AL MOMENTO DE LA TROMBOSIS	Edad del paciente al momento que se estableció el diagnóstico de trombosis.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa discreta	+Años. +Meses.
TIPO DE NEOPLASIA	Clasificación de las neoplasias de acuerdo a su origen	Clasificación de la neoplasia como hematológica o de tumor sólido.	Cualitativa nominal	+Hematológica. +Tumor sólido.
FASE DE LA QUIMIOTERAPIA	Etapas del tratamiento en la que se presentó el evento.	Etapas del tratamiento quimioterapéutico en la que se encontraba el paciente.	Cualitativa nominal	+Intensificación. +Mantenimiento. +Inducción. +Ciclo.
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	Clase de fármacos neoplásicos administrados al paciente, los cuales se clasifican en seis tipos de agentes.	Igual a la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+Agentes alquilantes. +Derivados del platino. +Antimetabólicos.

				+Que interactúan con las topoisomerasas. +Que interactúan con los microtúbulos. +Otros.
RADIOTERAPIA	Es una forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes, estableciendo si el paciente estudiado la recibió o no.	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
INFECCIONES	Invasión de un anfitrión por un microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas.	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
HOSPITALIZACIÓN	Ingreso de una persona enferma o herida en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico.	Si el paciente se encontraba o no hospitalizado durante el evento de trombosis.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
CIRUGÍA MAYOR	Cirugía 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 nominal	+No. +Si.
MEDICAMENTOS	Toda sustancia diferente a la quimioterapia con propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades en los seres humanos. Aquellas sustancias que se utilizan o se administran con el objetivo de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas del organismo o aquellas para establecer un diagnóstico médico.	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 nominal	+No. +Si.
TRANSFUSIONES	Aporte de sangre por vía intravenosa de un sujeto a otro con la condición de que ambos posean una compatibilidad de grupo, es decir, posean el mismo grupo sanguíneo o simplemente son compatibles.	Transferencia de sangre o de componentes sanguíneos al paciente en los 7 días previos al desarrollo de la trombosis.	Cualitativa nominal	+No. +Si.
ESTUDIO DE IMAGEN DIAGNÓSTICO	Estudio de imagen utilizado para confirmar y establecer la localización precisa de un trombo	Igual que la definición conceptual.	Cualitativa nominal	+USG Doopler. +RMN +TAC
TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE LA TROMBOSIS	Periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de trombosis y su desaparición.	Igual que la definición conceptual	Cuantitativa discreta	+Meses. +Semanas.

		Aquí sólo quieres saber cuánto tiempo tardó en desaparecer el trombo, no si disminuyó o si creció.		
SINDROME POSTROMBÓTICO	Complicación más común de trombosis venosa profunda caracterizado por dolor crónico, edema, úlceras.	Igual que la definición conceptual-	Cualitativa nominal	+No. +Si.
HEMOGLOBINA	Pigmento rojo en los hematíes, cuya función es captar el oxígeno y llevarlo a los tejidos, y tomar el dióxido de carbono y transportarlo a los pulmones para expulsarlo.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa continua	+Gramos/decilitro.
HEMATOCRITO	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa continua	+Porcentaje.
LEUCOCITOS	Células producidas por la médula ósea, que son responsables de las defensas del sistema inmunológico	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa continua	+Miles/milímetro cúbico.
NEUTROFILOS	Son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares (PMN) encargados de fagocitar las bacterias.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa continua	+Miles/milímetro cúbico.
PLAQUETAS	Son pequeños fragmentos de células sanguíneas, producidas en la medula ósea, cuya función es formar coágulos de sangre que ayuden a prevenir el sangrado.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa discreta	+Miles/milímetro cúbico.
TIEMPO DE PROTROMBINA	Prueba de laboratorio que evalúan la vía extrínseca de la coagulación.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa continua	+Segundos.
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA	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.
FIBRINÓGENO	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina,	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa discreta	+Miligramos/decilitro.
DÍMERO D	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina.	Igual que la definición conceptual.	Cuantitativa discreta	+Picogramos/mililitro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

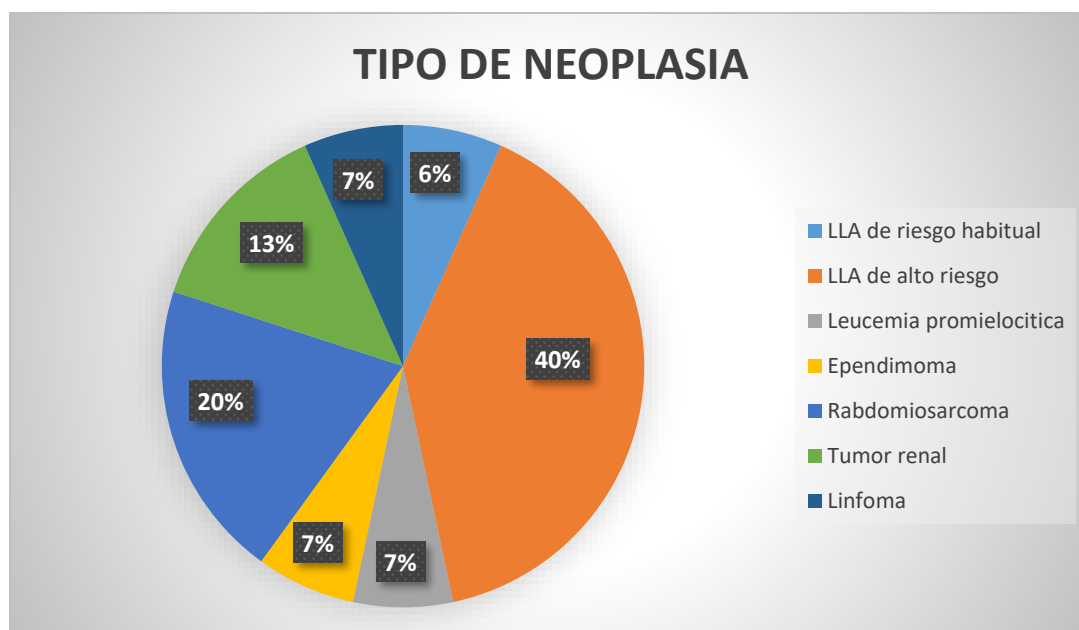
Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 21.0) se realizó una estadística descriptiva de todas las variables del estudio, por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (medianas) y medidas de dispersión (proporciones).

XI. RESULTADOS

De acuerdo al Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística de casos nuevos de cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se diagnosticaron 423 casos nuevos de pacientes con cáncer en el periodo de Noviembre 2016 a Mayo 2018. Se detectaron 15 pacientes con algún tipo de evento trombótico durante el tratamiento de la neoplasia, con lo que la incidencia encontrada es de 1.9 casos nuevos por año.

El rango de edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la neoplasia se extiende desde 10 meses de edad hasta 17 años 2 meses mientras que el rango de edad de los pacientes con cáncer al momento de presentar el evento trombótico va de 2 años de edad hasta 17 años 4 meses con lo que la mediana es de 10 años 4 meses de edad. En cuanto al género encontramos predominio del género femenino con un 60% de los casos, mientras que el 40% restante corresponde al género masculino.

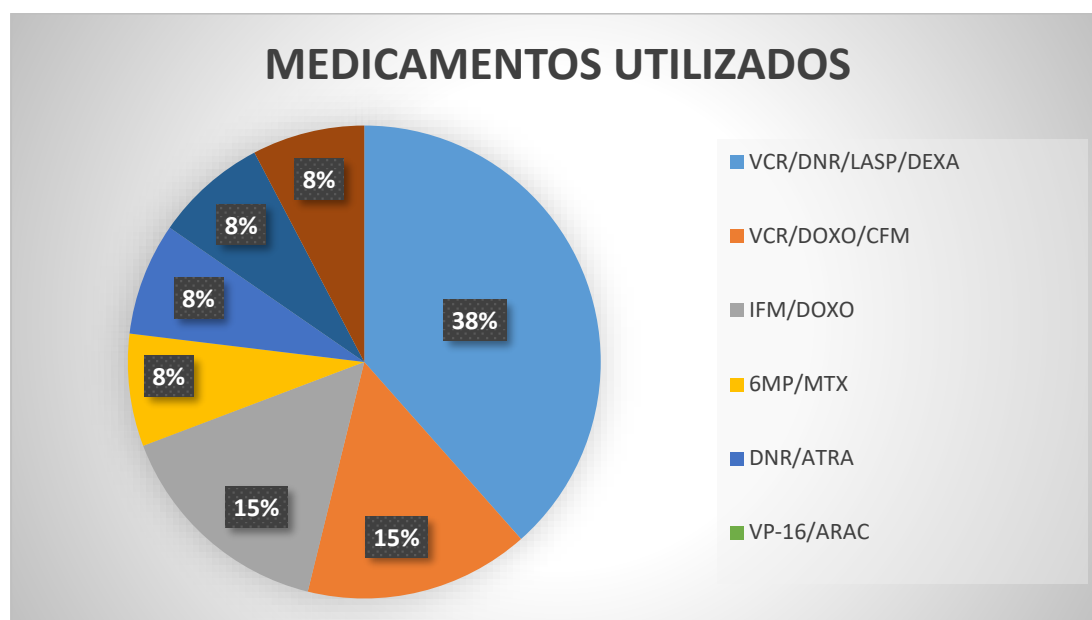
De acuerdo al tipo de neoplasia que presentaban los pacientes con trombosis, se encontró que 9 casos cursaban con una neoplasia hematológica mientras que 6 de ellos cursaban con tumores sólidos.



Los pacientes que se incluyeron en el estudio debían estar aún bajo tratamiento oncológico, de los cuales 6 recibían ciclos de quimioterapia a diferentes tiempos de acuerdo al tumor sólido que tenían (40%); mientras que en los pacientes con neoplasias hematológicas la distribución fue de la siguiente manera: 5 pacientes (27%) en fase de inducción a la remisión, 2 pacientes (13%) en fase de intensificación y 2 más (20%) se

encontraban en fase de mantenimiento, de acuerdo al protocolo de tratamiento seguido en el Instituto.

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



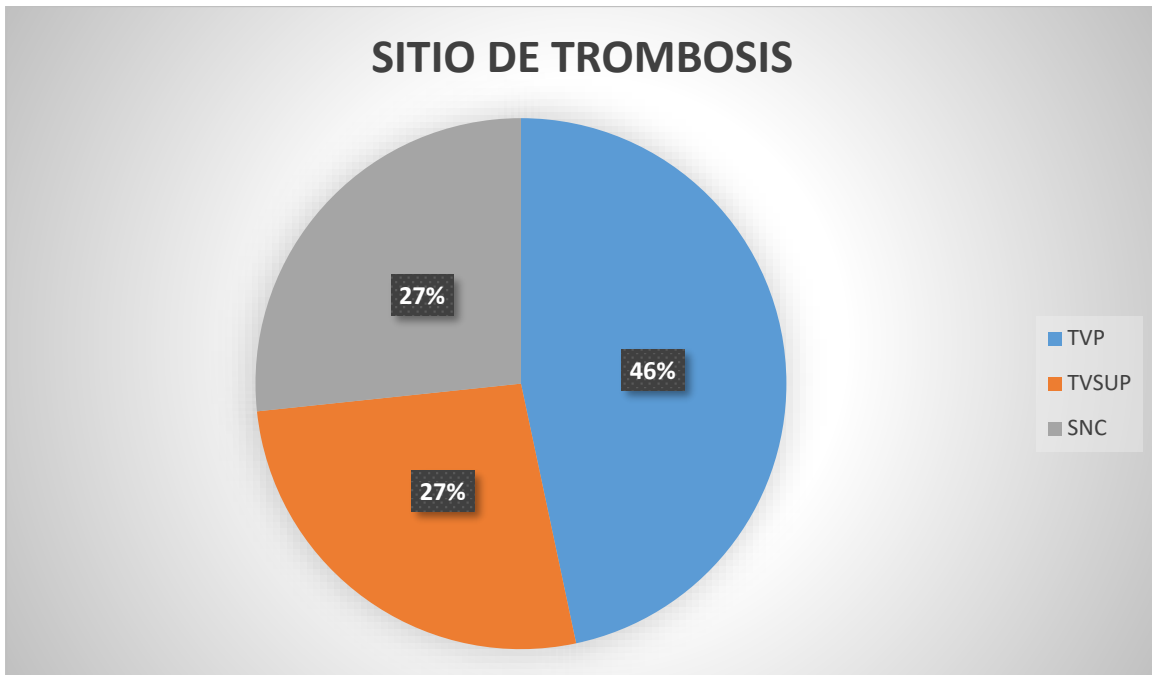
De los 15 pacientes incluidos en el estudio 6 recibieron radioterapia, lo que representa el 40% del total y correspondió a aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue algún tipo de tumor sólido.

Las infecciones se encontraron presentes en 2 pacientes (13.3%), reportándose entre ellas choque séptico, neumonía, sepsis relacionada a catéter, infección por citomegalovirus y aspergilosis pulmonar.

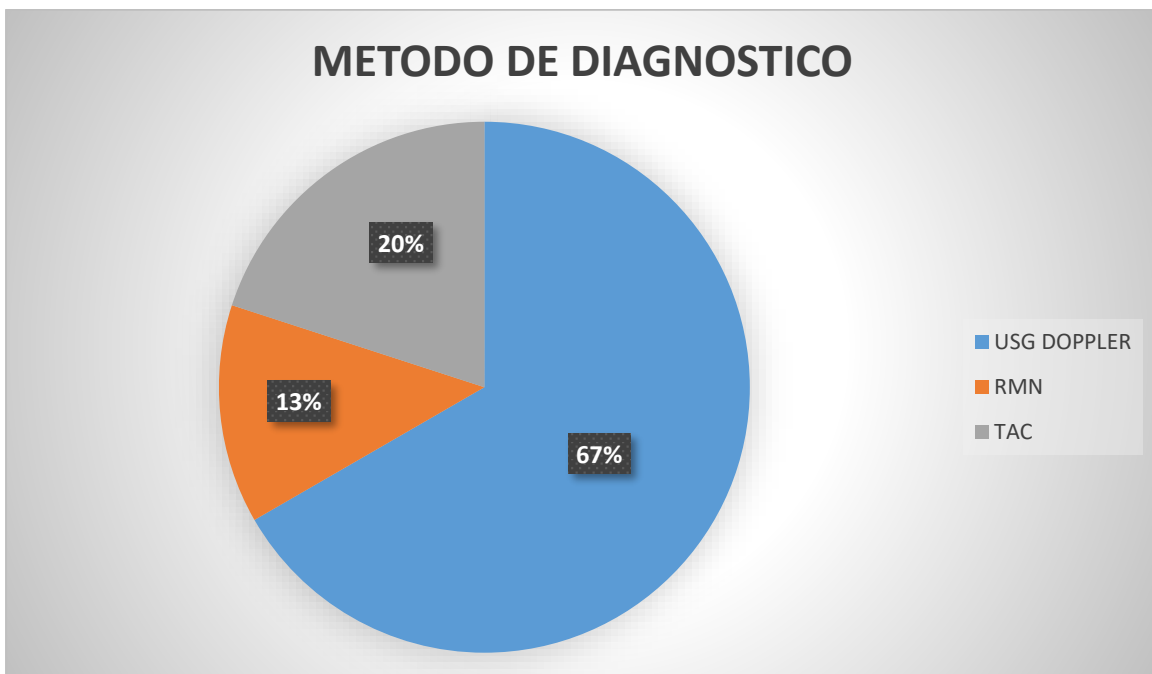
La mayoría de los pacientes que desarrollaron un evento trombótico se encontraban hospitalizados, encontrando un total de 12 de los 15 pacientes, lo que representa el 80% de la población estudiada.

En 7 pacientes (46.6%) se identificó que habían recibido previamente medicamentos que se asocian a una trombosis. En estos casos se reportó la administración previa de L-asparaginasa y esteroides. Al momento del diagnóstico del evento trombótico el 40%, es decir, 6 pacientes del total habían recibido transfusión reciente de algún hemocomponente.

Los sitios de trombosis presentados en los 15 pacientes, fueron los siguientes:



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



De los pacientes incluidos en el estudio se encontró que en uno de ellos la trombosis estuvo relacionada con la colocación de una vía arterial. El paciente tenía el diagnóstico de una neoplasia hematológica.

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

	RANGO	MEDIANA
Hemoglobina	6.6 – 15.5 g/dl	11.5 g/dl
Hematocrito	20.4 – 46.8%	31.2%
Leucocitos	900 – 24,100	5,300
Neutrófilos	30 – 21,450	3,420
Plaquetas	28,000 – 646,000	202,000
Tiempo de Protrombina	9.5 – 15.8 seg	12.5 seg
Tiempo de Tromboplastina parcial activada	16.6 – 96.4 seg	29.1 seg
Fibrinógeno	167 – 563 mg/dl	363 mg/dl

El tratamiento de los pacientes se realizó con Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) en el 100% con dosis ponderal de 1 mg/kg/dosis.

En cuanto a la resolución de la trombosis, al cierre del estudio se tiene reportado que en 3 pacientes se documentó por USG Doppler la ausencia del trombo detectado posterior a una semana de tratamiento con Heparina de bajo peso molecular; mientras que en 2 pacientes se documentó la resolución en aproximadamente 2 meses. En 3 menores más, se contaba con estudio de imagen posterior a 4 semanas de tratamiento en el que se documentó persistencia del trombo. Un paciente tuvo resección del tumor, en el resto, no se contó con nueva valoración imagenológica, ya sea por defunción o bien porque no se había realizado algún estudio de imagen para revalorar el sitio de trombosis.

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

XII. DISCUSIÓN

La trombosis asociada a pacientes con cáncer es una complicación cada vez más asociada a la edad pediátrica, su incidencia va en aumento debido a los avances tecnológicos en el cuidado de niños críticamente enfermos. En comparación a los adultos, el tromboembolismo es poco común en la infancia, esta diferencia puede estar relacionado con las diferencia en el desarrollo del sistema de coagulación. De acuerdo a la literatura se ha establecido que el tromboembolismo en edad pediátrica ocurre en 0.07

a 0.14 casos por 10 000 niños dentro de la población general, mientras que en adultos se encuentra una incidencia de 71 a 117 casos por 100 000 en población general. En la edad pediátrica la trombosis se ha visto más frecuentemente relacionada con neoplasias hematológicas, a diferencia de los adultos que se encuentran relacionados mayormente con tumores sólidos.

La incidencia de nuestro estudio es de 1.9 casos por año, la cual coincide con el de la literatura mundial que ocurre en 0.07 a 0.14 casos por 10 000 niños con cáncer. Además en la literatura mundial se reporta como factores de riesgo principalmente el tipo de neoplasia, el tratamiento de quimioterapia que han recibido siendo principalmente mencionado la L-asparaginasa y los esteroides, lo cual coincide con nuestro estudio.

El método imagenológico más representativo a nivel mundial para el diagnóstico y valoración de resolución del evento trombótico es el ultrasonido Doppler como lo ha sido también en nuestro estudio, ya que en nuestra institución contamos con este método de diagnóstico es no invasivo, sensible, fácilmente disponible y económico. Por lo tanto al ser este el método de imagen más utilizado representa que el tipo de trombosis más frecuentemente encontrada es la trombosis venosa profunda, misma que encontramos en nuestro principalmente de miembros pélvicos. Por otro lado, en la valoración de vasos del sistema nervioso central se reportó que en su mayoría el diagnóstico se realizó con tomografía axial computarizada.

Desde el punto de vista laboratorial, contamos con exámenes de laboratorio en todos nuestros pacientes sin embargo estos son considerados como exámenes complementarios debido a que con estos no obtenemos un diagnóstico de trombosis. Sin embargo son útiles ya que los pacientes que presenten disminución de hemoglobina, aumento de leucocitos, y disminución de cuenta plaquetaria se consideran que están en relación con el desarrollo de trombosis. En nuestro estudio no se reportó eventos como síndrome posttrombótico ni segunda trombosis, al igual que se reporta en la literatura mundial.

Y por último, el tratamiento establecido en nuestro estudio se reportó que en el 100% de los pacientes la implementación de la Enoxaparina, Heparina de Bajo peso molecular, a dosis de 1mg/kg/do, tal como se encuentra descrito en las Guías CHEST de la terapia antitrombótica para pacientes pediátricos y neonatos. Y de acuerdo al tiempo de tratamiento se aconseja que este sea por lo menos de 9 semanas, valorando también el

estudio de imagen para así verificar si el trombo desapareció o disminuyó de tamaño, sin embargo no todos nuestros pacientes se realizaron un estudio de imagen de control.

XIII. CONCLUSIONES

La trombosis asociada al cáncer se detecta cada vez más en niños con diferentes tipos de neoplasias.

Considerando la diferente biología de las neoplasias pediátricas en comparación con el cáncer en adultos, la fisiopatología de la tromboembolia asociada al cáncer en los niños es diferente.

Aunque el catéter venoso central es un factor de riesgo importante, más del 50% de los trombo-embolismos no están relacionados con las líneas centrales. En este estudio sólo 1 paciente se asoció con catéter venoso central (6.6%)

Los niños con leucemia, linfoma y rhabdomyosarcoma son más propensos a sufrir trombosis asociada al cáncer.

La optimización del tratamiento terapéutico es de vital importancia para prevenir la recurrencia del tromboembolismo venoso sin aumentar el riesgo de hemorragia.

XIV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retro-prospectivo donde la limitación principal se asocia con la baja cantidad de pacientes lo cual no permite instaurar la asociación entre la patología de base y los factores de riesgo. Con esto, es importante recalcar que se debe seguir en la búsqueda de pacientes para poder alcanzar lograr el objetivo planteado.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TIEMPO DE ACTIVIDAD	Junio - Octubre	Noviembre - Diciembre	Junio
Revisión de literatura	X		
Recolección de datos		X	
Análisis de datos			
Redacción de resultados			
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. Athalea U, Siciliano S, Thabane L. Epidemiology and Clinical Risk Factors Predisposing to Thromboembolism in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:792–797.
3. Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thrombosis research*, 2012; 129: 384-352.
4. Aharon,A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009; 22: 61-69.
5. Athalea UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis Research* 111 (2003) 125–131.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de las Trombosis en el Embarazo y Puerperio, 2011: 8-11.
7. Vorher A. Incidencia de trombosis en pacientes con cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. 43-58.
8. Gregory c. Connolly, Md | Alok a. Khorana, Md. *Thrombosis and Cancer*. Elsevier Inc. 2016.
9. Athale UH, Chan AKC. Thromboembolic Complications in Pediatric Hematologic Malignancies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33(4): 416-426.
10. Cancer and thrombosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009; 22: 1–2.
11. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thrombosis Research* 2013; 131(Suppl 1): S59-S62.
12. Plawny L, Dicato M. *Thrombosis en Cancer*. Elsevier Inc.
- 13.- Athalea U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev. Hematol*. 2013; 6(5): 599-609.
- 14.- Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors). *Thrombosis Research*, 2016; 140S1: S89–S92.
15. Athalea UH, Chana AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thrombosis Research*, 2003; 111: 199–212.
- 16.- Connolly GC, Richard P, Francis CW. Platelets and Cancer-Associated Thrombosis. *Seminars in Oncology*, June 2014; 41(3): 302-310.

- 17.- Guy Young G. Diagnosis and Treatment of Thrombosis in Children: General Principles. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:540–546.
- 18.- Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Disease-a-Month*. Elsevier Inc 2016; 62: 121–158.
- 19.- Franchini M, Bonfantia C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thrombosis Research* 2015; 135: 777–781.
- 20.- Lipay NV, Zmitrovich AI, Alenikova OV. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: A single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thrombosis Research*, 2011; 128: 130–134.

XVII. ANEXOS

**INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER EN EL HIMFG
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____
 FECHA DE NAC: _____ GÉNERO: M F PESO: _____ TALLA: _____
 ANTECEDENTES TROMBOTICOS FAMILIARES: SI NO CUALLS: _____
 HISTORIA PREVIA DE TROMBOSIS: SI NO TIPO DE TROMBOSIS: _____
 FECHA DE DIAGNÓSTICO CÁNCER: _____
 TIPO DE CÁNCER: _____ LOCAL(1) LOCALREGIONAL(N) METS(M)
 QUIMIOTERAPIA: SI NO FECHA ULTIMA: _____ FASE Y TIPO: _____
 RADIOTERAPIA: SI NO FECHA, # SESIONES: _____

FECHA DE TROMBOSIS: _____
 TIPO DE TROMBOSIS: ARTERIAL VENOSA
 SNC TVPINF TVSUP TEP OTRA _____
 METODO DE DX DE TROMBOSIS:
 CLINICO USG DOPPLER IAC RMN

EXAMENES AL MOMENTO DE TROMBOSIS

Hb	Hct	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas	TP	TPa	Fib	Dímero D

FACTORES DE RIESGO (2 SEMANAS) ANTES DE TROMBOSIS

INFECCIONES CIRUGIA MEDICAMENTOS TRANSFUSIONES
 TIPO _____ TIPO _____ TIPO _____ TIPO _____
 HOSP/INMOVILIZACION CATETER CENTRAL OTRO _____

TRATAMIENTO DE TROMBOSIS

HEPARINA ENOXAPARINA ACO NINGUNO DOSIS y tiempo: _____

TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE TROMBOSIS: _____

RETROMBOSIS: SI NO
 SINDROME POSTROMBOTICO: SI NO