



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

TITULO DE LA TESIS:

**FRECUENCIA E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS
A TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN NIÑOS CON CÁNCER
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN
EL PERIODO 2018 – 2020.**

PRESENTA:

DRA. ESTRELLA JANETH MORA ORELLANA

TUTOR DE TESIS:

DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO

ASESORES METODOLOGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2022



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.

TITULO DE TESIS

FRECUENCIA E IDENTIFICACION DE FACTORES ASOCIADOS A
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN NIÑOS CON CANCER ATENDIDOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO 2018-2020



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
ENCARGADO DE DIRECCION DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPTO. DE PRE Y POSTGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA



DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO
TUTOR DE TESIS



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLOGICO

AGRADECIMIENTO

A Dios y la Virgen de Guadalupe, por la bendición de la vida, la salud y la oportunidad de lograr una nueva meta.

A mi hijo que a pesar de ser pequeño me mostro el mayor acto de amor y generosidad al apoyarme a seguir mis sueños y metas, aunque significara estar separados estos años.

A mis padres y hermanos, por creer en mí, por ser mi fuerza y apoyo, por demostrarme todos los días lo mucho que me aman.

A mi prometido por la paciencia, cariño, apoyo, entrega y por el enorme esfuerzo de mantener un amor desde lejos.

A mis estimados maestros por sus enseñanzas y a todos quienes me motivaron durante mi formación.

A mis amigos quienes me acompañaron en los momentos más difíciles y me dieron su apoyo incondicional.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCION3
	ANTECEDENTES4
	MARCO TEÓRICO6
II.	JUSTIFICACIÓN29
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA30
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN31
V.	OBJETIVOS31
VI.	MÉTODOLOGIA32
	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES33
VII.	METODOS35
VIII.	MUESTRA35
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO35
X.	RESULTADOS36
XI.	DISCUSION40
XII.	CONCLUSIONES Y LIMITACIONES42
XIII.	CONFLICTO DE INTERES43
XIV.	ASPECTOS ÉTICOS43
XV.	BIBLIOGRAFÍA45

I. INTRODUCCION

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. Enseñaba a sus alumnos: *«Cuando se duda en el diagnóstico de un paciente con dolor de estómago, una trombosis del brazo o de la pierna les hará afirmar el diagnóstico de cáncer»*. Pocos meses después, el 1ero. de enero del 1867, él mismo anuncio a uno de sus colegas: *«Estoy perdido. Presenté una trombosis esta noche, por lo que no me queda duda de la naturaleza de mi condición»*. Murió pocas semanas luego de un cáncer gástrico.¹

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.²

El cáncer es una de las principales causas de trombosis en edad pediátrica, y representa del 25 al 40%.² 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.² 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.²

En Pediatría, la mayoría de la información proviene de estudios realizados en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), debido a la asociación de L-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%.² Por otro lado, la presencia de Catéter Venoso Central (CVC), L-asparaginasa, terapia con esteroides, trombofilia y la edad, se identifican como factores de riesgo protrombótico en niños y adolescentes con cáncer.²

ANTECEDENTES

Mientras que la asociación del tromboembolismo venoso (TEV) con tumores se ha descrito hace más de 140 años, las investigaciones clínicas y básicas en los últimos 30 años han ampliado nuestra comprensión de esta asociación.³ Las observaciones fundamentales en el campo de la trombosis y el cáncer provienen de dos informes clínicos, el primero por Armand Trousseau y el segundo por el cirujano británico Theodor Billroth.³ 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 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.⁴

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.⁴ En comparación con estas estimaciones, los niños con LLA parecen tener un riesgo mucho mayor de TEV. La incidencia informada de tromboembolismo (TE) en LLA infantil varía de 1.1% a 36.7% con un promedio de 3.2%. 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 de total de pacientes	Fase de tratamiento en que presento TE	Incidencia de TE (%)	Número de pacientes con TE	Tipo de estudio	Edad promedio y rango de edad
CCSG	1976-1980	1547	Inducción	1.16	18	Retrospectivo	8 (3 - 16)
SJCRH ALL study	1985	460	Inducción	2.4	11	Retrospectivo	8 (2,4-15.2)
DFCI-81-001	1981-1985	289	Reinducción por recaída	4.1	ND	Estudio de resultado de LLA	ND
ALL AIEOP	1987	53	Desconocido	7.5	4	Prospectivo	ND
Rodeghiero et al	1990	14	Inducción	14.2	2	Prospectivo	14.5 (14-15)
GIMENA,,AL LO288	1989-1990	238	Inducción	4.2	10	Retrospectivo	32.2 (15,68)
COALL	1989-1992	286	Desconocido	2.1	6	Prospectivo	ND
GIMEMA LAL 0288	1990	21	Inducción	9.5	2	Prospectivo	22 Y 19 años
DFCI-87-001	1989-1991	26	Intensificación	11.5	3	Retrospectivo	ND
BFM-90	1991-1993	1100	Inducción	1.7	19	Prospectivo	ND
CCSG	1993	15	Inducción	7.7	1	Prospectivo	9.5
BFM 90	1994	21	Inducción	14.3	3	Prospectivo	ND
DFCI-91-001	1991-1995	386	Intensificación	4.5	ND	Estudio de resultados de LLA	ND
COALL 92/97	1992-1998	108	Inducción/reinducción	2.8	3	Prospectivo	13.7 (11-15)
BFM 90/95	1994-1998	289	Inducción/reinducción	11	32	Prospectivo	5.5 (0.5-17)
ALL-AIEOP 1995	2000	32	Inducción	3.1	1	Retrospectivo	9
Kankirawatana et al	1996-1999	105	Inducción	5.7	6	Prospectivo	5.7 (3-11,7)
PAARKA	1997-1999	66	Inducción	36.7	22	Retrospectivo	6.9 (1.9 – 16.7)

Solo cuatro estudios han evaluado la prevalencia del tromboembolismo en niños con otros tipos de cáncer, Cuadro-2.⁶

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

Autores	LLA	LMA	LINFOMA
Wewmes et al	6/73	0/11	2/12
Glaser et al	1/3	-	3/7
Knoffler et al	4/25	1/5	-
Journeycake	14/97	3/20	2/23

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA leucemia mieloide aguda

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

En el Instituto Nacional de Pediatría, el año 2019, como motivo de tesis, se reportó la Epidemiología de Pacientes Pediátricos con Trombosis, en una población de 97 pacientes comprendida de 10 años, observando que el 12.4% de los casos se correlacionan con Neoplasias, siendo Leucemia Linfoblástica Aguda la patología con una correlación en el 30% de los casos.⁸

MARCO TEÓRICO

La trombosis asociada al cáncer es una entidad multifactorial resultante de la interacción de la enfermedad 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, con mayor frecuencia, muchos tipos de trastornos hemostáticos. El cáncer favorece la activación de la coagulación sanguínea con la aparición de un estado de hipercoagulabilidad o Coagulación Intravascular Diseminada (CID) crónica. Las anormalidades 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.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.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.¹⁰

Los mecanismos principales incluyen la expresión de factores procoagulantes: proteínas procoagulantes, como el factor tisular (TF) y procoagulante del cáncer (CP), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas. (Figura-1).⁹⁻¹⁰

TF, una glucoproteína transmembrana, es el iniciador primario de la coagulación sanguínea 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.⁹⁻¹⁰

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. Las células tumorales también son capaces de liberar MP, pequeñas vesículas de membrana de 0.1-1 um de diámetro, compuestas principalmente de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.⁹⁻¹⁰

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 (TNF- α , IL-1 β) y factores proangiogénicos (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.⁹⁻¹⁰

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.⁹⁻¹⁰

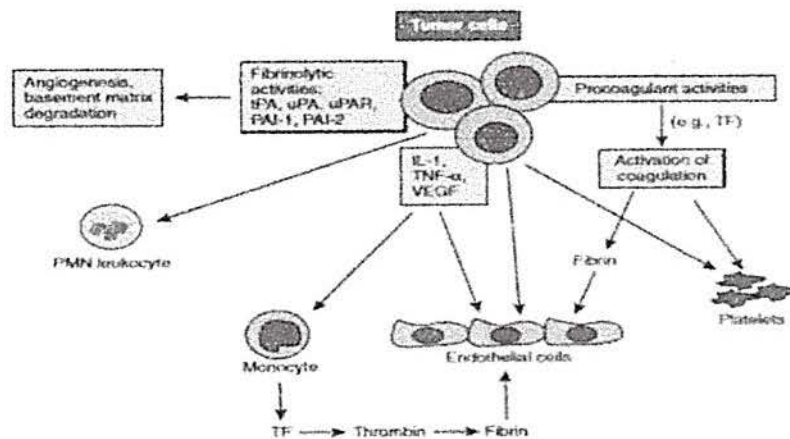


Figura 1.- Principales vías de interacción de las células tumorales con el sistema hemostático. IL, interleucina; PAI, inhibidor del activador del plasminógeno; PMN, polimorfonuclear; TF, factor tisular; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; tPA, activador del plasminógeno tisular; uPAR, receptor 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 (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.¹⁰

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

El TF es el principal activador de la cascada de coagulación, se expresa en células no vasculares, su expresión 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 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.¹¹

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. 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*.¹¹

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.¹¹

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 comienzan 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 IL-1 β , factor de necrosis tumoral- α , IL -8 y VEGF.¹²

CÁNCER Y PLAQUETAS

Los resultados de numerosos estudios preclínicos en animales respaldan la idea de que las plaquetas son importantes en la trombosis asociada al cáncer. Estos 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.¹² Varios estudios han demostrado que el recuento plaquetario basal elevado se asocia con un mayor riesgo de trombosis en pacientes con cáncer.¹² En un 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.¹²

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, niveles de hemoglobina, predicen un TEV asociado a la quimioterapia.¹²

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.¹²

El TF, puede 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 inmuno absorbente ligado a enzimas, la medición de la actividad procoagulante de micropartículas TF y la citometría de flujo basada en impedancia.^{12, 13} Ver Cuadro-3¹²

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

Recuento de plaquetas	($\geq 350.000/uL$)
Recuento de leucocitos	(> 11.000/uL)
Nivel de hemoglobina	(< 10g/dL)
Dímero-D	(>0.3mg/L)
Factor tisular (expresión de antígeno, micropartículas circulantes, antígeno o actividad).	
P-selectina soluble	(> 53.1ng/ml)
Fragmento de protrombina F1+2	(>358pmol/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, tienen una multitud de funciones, incluyendo promoción de interacciones plaquetarias con leucocitos y células endoteliales.¹³ 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.¹³

El volumen plaquetario medio (VPM), 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.¹³

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. Los factores de riesgo relacionados, incluidos los datos demográficos, enfermedades comórbidas, inmovilidad e historia previa de trombosis, están fuertemente asociados a trombosis. En particular, los pacientes con antecedentes de trombosis tienen un aumento de 6-7 veces en comparación con los pacientes con cáncer sin antecedentes de trombosis.¹³

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.¹⁴

Existen estudios que demostraron que la trombosis en niños con tumores sólidos es mayor que en niños con LLA. 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. 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.¹⁴

GÉNERO

Estudios recientes han evaluado la epidemiología del TEV asociado a cáncer en pacientes adultos, donde se demostró que la aparición máxima de TEV en mujeres ocurre a una edad significativamente más temprana que en los hombres. Las mujeres con cáncer tienen un riesgo de 1,1 veces mayor de desarrollar trombosis.¹⁴

Existen pocos estudios en población pediátrica, donde se reporta predominio masculino en niños con cáncer, 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 1.1 veces mayor de desarrollar TVP o tromboembolia pulmonar, mientras que los pacientes asiáticos e hispanos tienen un menor riesgo.¹⁴

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Uno de los factores 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.¹⁴

TROMBOFILIA

La trombofilia (heredada o adquirida) es un factor de riesgo para trombosis venosa. El efecto protrombótico de la trombofilia hereditaria se puede exacerbar por los efectos del cáncer o su terapia. 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. Varios estudios informan una amplia variabilidad en la incidencia de trombosis en niños con LLA y trombofilia.¹³

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.¹³

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.¹⁴

LOCALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA

Khorana en 2007 revisó la aparición de TEV según el sitio de cáncer primario. La TEV ocurre con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas.¹² En adultos, dentro de las neoplasias malignas hematológicas, el mieloma es el factor de riesgo más potente de TEV, con una tasa del 6%.¹⁴

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.¹⁴

En los estudios del consorcio DFCI LLA, se demostró que los niños con LLA de alto riesgo tienen un mayor riesgo de padecer TE.¹⁴ Pui et al., 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.²

Paz-Priel et al., reportaron que 80% de niños y adultos jóvenes con sarcoma que fueron diagnosticados con TE tenían metástasis a distancia.¹³

FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

CIRUGÍA.

El tratamiento quirúrgico está claramente asociado con la aparición de TEV. Las tasas de TVP y TEP 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 de TEV es alta: de 40% a 80% presentará TVP distal, 10% al 20% presentará TVP proximal, 4% al 10% tendrá EP clínica y 1% al 5% presentará EP mortal. Se evaluó el aumento del riesgo de TEV postoperatorio para cualquier tipo de cirugía, siendo más marcado para los tumores del sistema nervioso central.^{14, 15}

QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia aumenta 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. Éste, incrementa la actividad de TF, activación plaquetaria y daño endotelial. L-asparaginasa provoca inhibición de la síntesis de proteínas llevando a supresión de proteínas anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S). Induce TEV por el agotamiento de antitrombina y otros factores fibrinolíticos y de coagulación. Los niveles de antitrombina deben ser monitoreados y reponer si los niveles son bajos.¹⁵

Los corticoesteroides provocan elevación de factores procoagulantes (factor II y VIII) y reducción del potencial fibrinolítico (elevación de PAI-1, reducción de α 2-macroglobulina y activador tisular del plasminógeno).¹⁴ La talidomida junto con dexametasona presentan un aumento de TEV.¹⁴ El ATRA (ácido α -transretinoico) induce apoptosis, sobre regulación de moléculas de adhesión y activación de citocinas.¹⁵

El tratamiento anti-hormonal aumenta significativamente el riesgo de desarrollar TEV y el uso de inhibidores de la aromatasa con menor frecuencia da lugar a TEV. También se ha demostrado que el 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.¹⁵

CATÉTER VENOSO CENTRAL

Los Catéteres Venosos Centrales (CVC) se asocian frecuentemente con trombosis relacionada con el catéter (TRC).¹⁵ 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. Se estima un riesgo 2,6 veces mayor de TRC 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.¹⁵

DIAGNÓSTICO

TROMBOSIS VENOSA

La trombosis de la vena esplénica produce esplenomegalia y dolor. La trombosis de la vena hepática da 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. La trombosis venosa de los senos cerebrales ocasiona aumento de la presión intracraneal con cefalea, vómitos y signos neurológicos focales.¹⁵

Se debe considerar la embolia pulmonar como una forma de trombosis venosa. Los síntomas están 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. Por lo tanto, la embolia pulmonar está infra diagnosticada probablemente en un grado significativo.¹⁶

Hay una amplia variedad de estudios diagnósticos, que ayudan a confirmar el diagnóstico y limitar la extensión de la trombosis. 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 no se debe excluir trombosis como un posible diagnóstico, incluso si el nivel es muy bajo.¹⁶ Se ha demostrado que el dímero D es útil como variable pronóstica en niños con trombosis venosa profunda. Otras pruebas de laboratorio que son anormales en presencia de TEV incluye la protrombina fragmento 1+2 y el complejo trombina-antitrombina (complejo TAT).¹⁶

Las principales modalidades de diagnóstico para TEV son la ecografía Doppler y la tomografía angio-computada (TC) para el diagnóstico de trombosis venosa. La ecografía Doppler tiene una sensibilidad media ponderada del 97% (IC del 95%, 96% -98%) para la TVP sintomática proximal, aunque el rendimiento es menor para la TVP distal asintomática (sensibilidad, 62%).¹⁶

Para la TVP del miembro superior, la resonancia magnética (MRI) o la TC deben ser el método de elección. 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.¹⁶ 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 del sistema venoso superior.^{16, 17}

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-4¹⁵ Actualmente, el diagnóstico debe basarse esencialmente en la clínica y en los métodos de imagen.

Cuadro 4: Ventajas y desventajas de las pruebas diagnóstico por imágenes para la trombosis venosa¹⁵

	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. Los grupos de pacientes más comunes que se ven afectados incluyen neonatos (cateterización de la arteria umbilical) y niños con cardiopatías congénitas que se someten a cateterismo cardíaco.¹⁵

Los síntomas están asociados con una perfusión disminuida 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 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 Los pulsos pueden ser normales al principio, pero será más difícil de palpar cuando la perfusión se deteriora. Un pulso débil o ausente es un descubrimiento tardío.

La trombosis en las arterias que irrigan el bazo, hígado y los intestinos provocan dolor abdominal, 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.¹⁶

La trombosis de la arteria renal conducirá a hipertensión mientras que la isquemia de las glándulas suprarrenales conduce a una hemorragia suprarrenal.¹⁶

Los trombos aórticos rara vez son oclusivos y frecuentemente asintomáticos. 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.¹⁶

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 trombosis en sí.^{16, 17}

La trombosis de arterias grandes que irrigan las extremidades (subclavias e iliofemorales) y las distantes a ellas son más fáciles de detectar mediante la ultrasonografía Doppler. Las arterias en la cavidad abdominal también son visualizadas con bastante facilidad por 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-5¹⁵

Otras pruebas incluyen tomografía computarizada y 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.^{14, 15}

Cuadro5: 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 invasiva, sensible, fácilmente disponible, económica	No sensible a las arterias en el tórax (aorta intratorácica)
Angiografía por resonancia magnética	No invasiva (excepto por la necesidad de acceso venoso), 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 venoso)	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, 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.¹⁵ El STP produce una discapacidad significativa y una calidad de vida deteriorada. El factor de riesgo más significativo para el desarrollo de 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.¹⁶

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.¹⁶

- 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.¹⁶

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.¹⁷

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 iniciarla 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 pacientes con trombosis del seno cerebral.¹⁷

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.¹⁷

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.¹⁷

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.¹⁷ 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.¹⁷

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. Combinado con su corta vida media, lo hacen especialmente atractivo para pacientes críticamente enfermos que pueden requerir procedimientos invasivos emergentes.¹⁷

Las ventajas de la heparina de bajo peso molecular es su farmacocinética más predecible. Combinado con su larga vida media, lo hacen ideal para pacientes ambulatorios o sin complicaciones de trombosis en pacientes hospitalizados

relativamente estables.^{16, 17} Su modo de administración es subcutáneo junto con la farmacocinética predecible y la falta de interacciones entre medicamentos o alimentos lo convierten en una buena opción para los recién nacidos.¹⁷

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.¹⁷

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.¹⁷

Los antagonistas de vitamina K se administran por vía oral, su farmacocinética es impredecible, 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.¹⁷

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.¹⁷ En 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.¹⁷

Para pacientes entre 1 y 4 años, la decisión generalmente es dictada por la facilidad de la administración oral de tabletas y la venopunción versus la facilidad de administración subcutánea.^{17, 18}

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

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 de anti Xa: fácil de monitorear	Comparado con UFC 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 del anticoagulante.	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. numerosas interacciones medicamentosas.

TROMBOSIS ARTERIAL

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 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. En general la dosis recomendada es 0.1-0.5 mg/kg/hr.¹⁸ 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.¹⁸

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 deben 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.¹⁹

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 efectos secundarios. En ensayos pequeños, 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.¹⁹

ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES TROMBOCITOPÉNICOS

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. 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/mm³.¹⁹

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

El uso de los nuevos anticoagulantes orales 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, 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.^{19, 20}

II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer se asocia con un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos, por factores relacionados con el tumor, con características propias del paciente y con los tratamientos antineoplásicos; siendo una complicación frecuente en los niños. En comparación con la población pediátrica general, los niños con cáncer que desarrollan trombosis tienen un mayor riesgo de muerte, recurrencia de trombosis, morbilidad relacionada y mayor potencial de utilización de recursos de atención médica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las células neoplásicas no sólo expresan factores protrombóticos sino también interactúan, por diversos mecanismos, con las células del huésped, induciendo en ellas cambios procoagulantes; las modificaciones hemostáticas resultantes, además de incrementar el riesgo trombótico, se relacionan con la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis.

La comprensión de los factores que predisponen a los niños con cáncer para el desarrollo de trombosis facilitará el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, así como métodos para detección temprana, no sólo para reducir el riesgo, sino también a controlar la progresión neoplásica.

Hasta ahora hay pocos datos que describan la epidemiología de Trombosis Asociado a Cáncer en poblaciones pediátricas. 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).

Por lo tanto, es importante establecer la frecuencia e identificar factores asociados a Trombosis venosa profunda en niños con 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.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes.²¹

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.²²

La enfermedad tromboembólica abarca todo el espectro de obstrucción del flujo sanguíneo por un trombo, desde la formación anormal del coágulo, hasta la formación de un émbolo.²³ A diferencia de en los adultos, el 95% de los eventos en niños son secundarios a factores de riesgo identificables.²⁴ La forma más frecuente de presentación es asintomática, pero puede presentarse como eventos que comprometen la vida y la función, como la tromboembolia pulmonar o la obstrucción del flujo sanguíneo, que puede ocasionar necrosis en órganos o extremidades.^{25, 26}

El desarrollo de trombosis venosa profunda en oncología pediátrica depende del tipo de cáncer y otros factores de riesgo presentes durante su tratamiento. Por lo cual nos planteamos lo siguiente:

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y que factores están asociados a trombosis venosa profunda en niños con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2018 – 2020?

V. OBJETIVOS:

General

Determinar la frecuencia e identificar los factores asociados a trombosis venosa profunda en niños con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2018 – 2020

Específicos

- Determinar la frecuencia de trombosis venosa profunda en niños con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar las características clínicas de los pacientes pediátricos con cáncer en quienes se produjo trombosis venosa profunda de acuerdo a las variables edad, sexo, tipo de cáncer.
- Describir la distribución de la trombosis profunda de acuerdo al estadio en tumores sólidos y linfoma, riesgo y estirpe en leucemias; tipo de quimioterapia y presencia de complicaciones.
- Caracterizar la trombosis venosa profunda en pacientes pediátricos con cáncer de acuerdo a estado de enfermedad, etapa de tratamiento, presencia de catéter y comorbilidades asociadas (sepsis y CID).

VI METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional.

Ejes: descriptivo, retrolectivo, heterodémico, no probabilístico.

Procedimientos del estudio

A partir de la revisión de la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría, se identificarán a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer en los que ocurrieron eventos trombóticos en el periodo enero 2018 a diciembre 2020. De los expedientes clínicos se obtendrá la información sobre las variables en estudio y se procesarán los datos de acuerdo con los objetivos planteados.

6.2 POBLACIÓN

Universo de estudio

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

Tipo de muestreo

Debido a que se trata de un evento raro, se realizará un muestreo no probabilístico, por conveniencia, utilizando la muestra fortuita que se conforma en el área de estudio y en la cual se incluyen todos los pacientes oncológicos en los que ocurrieron trombosis venosa profunda.

6.3 CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión.

- Pacientes pediátricos con cuyos expedientes muestren diagnóstico confirmado de patología Oncológica, por medio de reporte Histopatológico y/o morfológico.
- Edad entre 1 mes y menor a 18 años.
- Trombosis documentada por estudio de imagen (USG Doppler, TAC, RMN).

Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos del estudio.
- Pacientes con sospecha de trombosis crónica, en los cuales no se pueda documentar la existencia de trombosis.
- Eventos Trombóticos previos al diagnóstico Oncológico.

6.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala
Edad	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento medida en unidad de tiempo.	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento medida en unidad de tiempo hasta el diagnóstico oncológico.	Cuantitativa, Continua	Meses
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Clasificación de masculino o femenino según sus características reproductores	Cualitativa, Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Tipo de Neoplasia	Clasificación de las neoplasias de acuerdo con su origen.	Patología oncológica de Base	Cualitativa, Dicotómica	1. Sólido 2. Hematológico
Tipo de tumor Sólido	Masa anormal de tejido que recibe su nombre dependiente del tipo de células que lo conforma.	Diagnostico Oncológico de tumor sólido al momento del estudio, dependiente de la estirpe celular.	Cualitativa, Nominal	1. Meduloblastoma 2. Sarcomas 3. Rabdomiosarcoma 4. Hepatoblastoma 5. Osteosarcoma 6. Germinoma 7. Retinoblastoma 8. Otros
Inmunofenotipo de Leucemia	Neoplasia de las células del tejido sanguíneo, caracterizada por el incremento de células de estirpe linfoide o mieloide.	Estirpe celular de leucemia, al momento del diagnóstico.	Cualitativa, Nominal	1. Linfoide T 2. Linfoide B 3. Mieloide 4. Otros
Variable Linfoma	Neoplasia dependiente de las células del sistema inmunitario.	Neoplasia de células del sistema inmune al momento del diagnóstico.	Cualitativa, Nominal	1. Hodgkin 2. No Hodgkin
Tratamiento de Quimioterapia	Fármacos antineoplásicos utilizados	Mismo que definición conceptual.	Cualitativa, Nominal	1. Alquilantes y nitrosoureas

	para el tratamiento de etiologías oncológicas.			<ol style="list-style-type: none"> 2. Antimetabolitos 3. Antibióticos antitumorales 4. Inhibidores topoisomerasa 5. Corticoesteroides 6. L-asparaginasa 7. Farmacos con paltino
Estado de enfermedad	Fase de tratamiento acorde a tipo de tumor y respuesta en la que se encontraba el paciente.	Fase de tratamiento acorde a tipo de tumor y respuesta en la que se encontraba el paciente.	Cualitativa, Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inducción 2. Consolidación 3. Mantenimiento 4. Vigilancia 5. Coadyuvancia 6. Control Local 7. Adyuvancia
Tipo de Trombosis	Clasificación de trombosis según el sitio donde se origina.	Origen vascular del trombo.	Cualitativa, Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Venosa 2. Arterial 3. Venosa y Arterial
Sitio de Trombosis	Termino descriptivo que ayuda a identificar la localización de ciertas características en el cuerpo.	Sitio anatómico de presentación de trombosis.	Cualitativa, Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cerebral 2. Miembro torácico 3. Miembro pélvico 4. Más de dos sitios 5. Otros
Accesos Vasculares	Dispositivos que permiten la comunicación de una vía periférica vascular venosa o arterial, para administración de tratamiento, análisis sanguíneo o nutrición.	Presencia de accesos vasculares al momento de presencia de trombosis.	Cualitativa, Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
Tipo Accesos Vasculares	Variante de acceso vascular.	Variante de acceso vascular asociado con la formación de trombosis.	Cualitativa, Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Catéter Venoso Central 2. Catéter Arterial 3. Catéter Puerto
Comorbilidades asociadas	Patologías que incrementen el riesgo de formación de coágulos en circunstancias anómalas o inapropiadas.	Mismo que definición conceptual.	Cualitativa, Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sepsis 2. CID
Complicaciones	Dificultad añadida que surge en el proceso de la enfermedad.	Presencia de dificultades asociadas a un evento trombótico.	Cualitativa, Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
Tratamiento anticoagulante	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o alivio de la enfermedad.	Tipo de Anticoagulación o Antiagregantes.	Cualitativa, Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acenocumarina 2. Enoxaparina 3. Antiagregación 4. Heparina

VII. MÉTODOS

Se revisarán todos los expedientes de los pacientes de ambos géneros con diagnósticos oncológicos tratados en los servicios de Oncología Pediátrica y Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre 2020 y se seleccionarán los expedientes de pacientes que hayan presentado trombosis en algún momento de su evolución.

De los expedientes clínicos seleccionados se obtendrán los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, tipo de neoplasia, tipo de tumor sólido y estadio, inmunofenotipo de leucemia y riesgo, variable de linfoma y estadio, estado de enfermedad, esquema de quimioterapia, sitio de trombosis, accesos vasculares, tipo de accesos vasculares, comorbilidades asociadas con riesgo protrombótico, presencia de complicaciones, tratamiento. Se registrará tratamiento antitrombótico utilizado.

Se conformará una base de datos en el programa Excel, el cual se exportará al programa Stata 13 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

VIII. MUESTRA

Se tomará a todos los pacientes Oncológicos en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020 registrados por parte de los servicios de Oncología y Hematología Pediátrica.

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO

Debido a que se trata de un estudio observacional y descriptivo en un padecimiento poco frecuente, se reportará la frecuencia de trombosis en niños con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. Se reportará la frecuencia de trombosis en tumores sólidos y leucemias. De acuerdo con los resultados, se describirán los factores asociados que probablemente contribuyeron: presencia de catéteres, sepsis, uso de quimioterapia como L-asparaginasa. Todos los resultados se reportarán en tablas de frecuencia.

X. RESULTADOS

Se presenta el siguiente trabajo como tesis de titulación, donde se presenta la frecuencia y los factores asociados a Trombosis Venosa Profunda (TVP) en niños con Cáncer, en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre enero 2018 a diciembre 2020.

Se registraron 3833 casos de pacientes con patologías Hemato Oncológicas en el periodo de estudio, detectándose 21 pacientes con TVP, dando una prevalencia del 0.54%.

El intervalo de edad de los pacientes al momento de presentar el evento trombótico va desde una mínima de 6 meses y máxima de 181 meses, media de 91.3 meses y una mediana de 72 meses, $DE \pm 60.8$ meses. En cuanto al género, encontramos predominio del género masculino en el 52.38% (11 casos), mientras que el 47.62% (10 casos) restante corresponde al género femenino. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda según Género y Edad.		
Características	n	%
Género		
- Masculino	11	52.38
- Femenino	10	47.62
Edad		
- Rango	6 – 181 meses	
- Media	91.3 meses	
- Mediana	72 meses	
Grupos por edad		
- Lactantes 1 – 12 meses	3	14.28
- Preescolar 13 – 71 meses	5	23.80
- Escolar 72 – 143 meses	6	28.57
- Adolescentes 144 – 227 meses	7	63.63
- Hombres con neoplasia hematológica	8	72.7
- Mujeres con tumor sólido	7	70.0 (p=0.8)

Fuente: base de datos.

Realizado: Autora.

De acuerdo con el tipo de neoplasia que presentaban los pacientes con TVP, se encontró que 11 casos (52.38%) cursaban con una neoplasia hematológica, 10 casos (47.62%) cursaban con tumores sólidos. Por etiología, la distribución de los tumores sólidos fue muy heterogénea sin un predominio que sobresaliera, los principales tumores sólidos fueron Hepatoblastoma en el 20% (2 casos), Sarcoma en el 20% (2 casos). De las neoplasias hematológicas, 81.81% (9 casos) corresponden a Leucemias Agudas y 18.19% (2 casos) a Linfomas. En los 9 casos de Leucemia Aguda, la principal variante fenotípica fue la estirpe Pre-B en el 55.56% (5 casos). En los 2 casos de Linfomas, los dos pertenecientes a Linfomas No Hodgkin. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de pacientes con trombosis venosa profunda según Tipo de Neoplasia		
Características	n	%
Tumores Sólidos (n=10)		
- Meduloblastoma	1	10
- Sarcomas	2	20
- Rabdomiosarcoma	1	10
- Hepatoblastoma	2	20
- Germinoma	1	10
- Retinoblastoma	1	10
- Otros	2	20
Neoplasias Hematológicas (n = 11)		
- Leucemia Aguda	9	81.81
- <i>Pre – B</i>	5	55.55
- <i>Pre – T</i>	1	11.11
- <i>Bifenotípica</i>	1	11.11
- <i>T</i>	1	11.11
- <i>Mieloide Aguda</i>	1	11.11
- Linfoma		
- <i>No Hodgkin</i>	2	18.19

Fuente: base de datos.

Realizado: Autora.

Clasificamos a cada una de las neoplasias sólidas y hematológicas, acorde al estadio de enfermedad, así como la clasificación de riesgo considerando que cada una de las neoplasias estudiadas tiene una clasificación propia del tipo de que se trata, sin embargo, se clasificaron como de riesgo alto si la extensión de la

enfermedad era más allá del órgano primario del tumor o si era una enfermedad localizada. Todos se encontraban en un estadio con extensión más allá del sitio de tumor principal, en 50% de los casos (5 casos) se reportaba metástasis más allá del órgano afectado; el 100% de los casos se consideró como Alto Riesgo.

En el caso de las Leucemias, se clasificó acorde a su riesgo de recaída, al momento de la presentación de TVP, en el 55.5% (5 casos) se consideraron de Alto Riesgo, 22.2% (2 casos) Muy Alto Riesgo y un 11.1% (1 caso) de Riesgo Habitual. En los Linfomas, al clasificarse de variante No Hodgkin, se clasificaron en base a la Clasificación de Murphy, el 100% de los casos (2 casos) se encontraron en Estadio III, correspondiente a 2 tumores simples en distintos sitios de diafragma, 2 o más áreas nodales en ambos lados del diafragma. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda según tipo de neoplasia y estadio de enfermedad		
Características	n	%
Tumores Sólidos (n=10)		
- Alto Riesgo	10	100
Neoplasias Hematológicas (n = 11)		
- Leucemia Aguda		
- <i>Riesgo Habitual</i>	1	11.11
- <i>Alto Riesgo</i>	5	55.55
- <i>Muy Ato Riesgo</i>	2	22.22
- <i>Sin datos</i>	1	11.11
- Linfomas		
- <i>Estadio III</i>	2	100

Fuente: base de datos.

Realizado: Autora.

Al momento de TVP, 19 casos se encontraban con esquema de quimioterapia. Es importante considerar que todos los tratamientos son a base de quimioterapia múltiple combinada y las combinaciones de los fármacos antineoplásicos son específicas para cada patología. En las neoplasias hematológicas es de llamar la atención que en todos los pacientes con LAL existió el antecedente de administración de L-asparaginasa. Los agentes alquilantes también estuvieron presentes en 8 casos (38.09%). (Tabla 4) Otro dato importante es que el 52.4% de los pacientes tuvieron el evento trombótico en las etapas iniciales del tratamiento (inducción a la remisión) sin embargo sin significancia estadística ($p=0.34$).

Tabla 4. Distribución de quimioterapia empleada previo a diagnóstico de trombosis venosa profunda.		
Características	n	%
Quimioterapia (n = 43)		
- L- Asparaginasa	8	38.09
- Alquilantes	8	38.09
- Inhibidores de Topoisomerasa II	7	33.33
- Corticoesteroides	6	28.57
- Antraciclínas	5	23.80
- Antimetabolitos	5	23.80
- Alcaloides de la Vica	4	19.04

Fuente: base de datos.

Realizado: Autora.

Observamos que las principales estructuras anatómicas con mayor evento de trombosis fueron: en el 14.29% (3 casos) Trombosis de Vena Cava Inferior; 14.29% (3 casos) Trombosis de Vena Femoral; 9.52% (2 casos) Trombosis de Vena Subclavia Izquierda. Por región anatómica observamos que las venas de Miembros Inferiores y Torácicas reportan trombosis en 6 casos (28.57%) respectivamente, Miembros superiores en 5 casos (23.80%), Cabeza y cuello en 4 casos (19.04%) y Abdomen en 1 caso (4.76%). No se reportaron complicaciones en nuestra serie de casos.

Se buscó la fase de tratamiento en la cual se reportó TVP; en el caso de las Neoplasias Hematológicas el 72.72% (8 casos) de los pacientes, se encontraban en fase de Inducción a la Remisión. En caso de los tumores sólidos; se encontraron recibiendo Primer y Segundo Curso de Quimioterapia en el 20% (2 casos) respectivamente. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y etapa de Tratamiento.		
Características	n	%
Etapa Quimioterapia		
- Inducción	9	38.09
- Consolidación	1	4.76
- Mantenimiento	1	4.76
- Coadyuvancia	5	
- Control Local	3	9.52
- Aduvancia	2	4.76

Fuente: base de datos.

Realizado: Autora.

Se buscó el antecedente de catéteres venosos; el 52.38% (11 casos) contaban con antecedente de colocación de catéter venoso previo al diagnóstico de TVP; por tipo de catéter, se observó que el 90.9 % (10 casos) fueron catéter venoso central, 9.1 % (1 caso) catéter puerto.

Se buscó el antecedente de otros eventos protrombóticos; antecedente de Sepsis previo al evento en el 33.33% (7 casos) y antecedente de lesión Vascular posterior a resección tumoral, con evento trombótico secundario en el 4.76% (1 caso). El evento de Sepsis se presentó en el 57.14% de los casos de Neoplasias Hematológicas y el 42.85% (3 casos) de los Tumores Sólidos.

Los principales tratamientos empleados fueron Heparinas en el 100% de los casos, no se emplearon otro tipo de anticoagulantes. En el 90.48% (19 casos) recibieron tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular (Enoxaparina) y en el 9.52% (2 casos) con Heparina no Fraccionada.

XI. DISCUSIÓN

Se presenta el presente estudio a manera de tesis de titulación, con el fin de identificar la frecuencia e identificación de factores asociados a trombosis venosa profunda en niños con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. La incidencia informada de trombosis asociada con neoplasia es muy heterogénea, esta heterogeneidad puede estar relacionada con el tipo de enfermedad, tratamiento administrado, uso de dispositivos intravenosos, características inherentes del individuo e incluso el tipo de diseño de estudio.²⁷ En la población pediátrica se describe una incidencia anual de 1.3% y una prevalencia de 0.07 a 0.4% por cada 100 000 casos pediátricos anual²⁸ y esta prevalencia se modifica cuando existen factores de riesgo asociados. El más conocido de los factores de riesgo y que durante mucho tiempo se consideró casi como la causa de trombosis en Pediatría es la presencia de catéteres venosos, en nuestra población este fue un factor predisponente en el 52% de nuestros pacientes.

En el paciente con cáncer se ha reportado una mayor tendencia al desarrollo de eventos tromboticos que están relacionados, particularmente en tumores sólidos, con el tipo de tumor, ya que hay neoplasias que producen sustancias procoagulantes que por sí solas pueden activar la coagulación o bien por el efecto de masa y/o respuesta inflamatoria activar la coagulación. Se reporta en la literatura factores de riesgo en los pacientes con neoplasias que incrementan la presentación de eventos tromboticos. Además, existen factores extrínsecos como la cirugía, edad, quimioterapia y la colocación de catéteres venosos centrales que promueven un estado hipercoagulable.²⁹

En los diferentes artículos se menciona el sexo femenino y los extremos de edad como factores predisponentes para eventos tromboticos. Esta tendencia no fue evidente en nuestra población en la que la distribución fue similar en hombres y mujeres; aunque no se ha definido en forma específica, es probable que los cambios hormonales en las mujeres, que por sí solos tienen un riesgo protrombotico mayor sea la causa de esta mayor prevalencia en las mujeres y que no se haya hecho evidente en nuestra población ya que 15 de nuestros pacientes (71.4%) tuvieron menos de 10 años al momento del TEV cuando aún no tenían impacto de las hormonas sexuales, y solo 3 adolescentes mujeres tuvieron TEV.¹²

Nuestro estudio reporta una presentación semejante entre los eventos tromboticos reportados entre neoplasias sólidas y hematológicas, siendo el de variante hematológica el de mayor número de casos reportados en nuestro estudio (52.38%). Los principales tumores sólidos que reportaron eventos tromboticos fueron Hepatoblastoma y Sarcoma, mientras que la variable fenotípica en neoplasias hematológicas fue Leucemia Linfoblástica pre-B.

La mayoría de nuestra población se encontraban en estadio de alto riesgo o estadios avanzados de la enfermedad, con compromiso a órganos subyacentes (metástasis); esto concuerda con lo descrito en la literatura, en el caso de los tumores sólidos, donde el riesgo de trombosis se ve incrementado por la presencia de metástasis y en los tumores hematológicos, donde se reportan mayores eventos tromboticos en pacientes de alto riesgo.³⁰ Esto se cumple en la mayoría de nuestros

pacientes donde entraron en una clasificación de Alto Riesgo o presencia de Metástasis de acuerdo al tipo de cáncer.

Ciertos tratamientos antineoplásicos se encuentran con mayor asociación a eventos tromboticos, en las neoplasias hematológicas, los más mencionados son L-asparaginasa y Corticoesteroides, los cuales modifican los niveles de anticoagulantes naturales y plaquetarios³¹ en nuestra población en los casos de Leucemias Agudas, la mayoría registró como última quimioterapia el uso de L-asparaginasa y Corticoesteroides.

De los pacientes con Trombosis Venosa Profunda, se registró, que el 57.14% portaron Catéter Venoso Central. Este factor sumado a la patología oncológica incrementa el riesgo de presentación de eventos tromboticos, esto, se ha corroborado en otros estudios; donde se confirma el riesgo de trombosis en pacientes con accesos vasculares centrales.³²

En la bibliografía se menciona a los procesos infecciosos como uno de los factores de riesgo para evento protrombotico, en este estudio del total de pacientes se reportó Sepsis en el 33.33% de los casos, no registramos otro evento protrombotico.

La prevalencia de eventos tromboticos en pacientes pediátricos con cáncer, independientemente del tipo de cáncer es del 0.54%, valor que asemeja a la reportada en la literatura en población pediátrica en general, lo cual sigue siendo una complicación poco frecuente para nuestra población.

En la actualidad, el estándar de oro para el tratamiento de trombosis en la edad pediátrica es con heparina, ya sea con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular de las que se utiliza predominantemente enoxaparina, los anticoagulantes directos, que son una opción de tratamiento en adultos, en la edad pediátrica aun no tienen indicaciones absolutas, aunque ya existen estudios que avalan su uso. En nuestra población de estudio el esquema de tratamiento fue con heparinas, siendo en su mayoría con heparinas de bajo peso molecular, y solo en 2 pacientes con daño renal se trataron con heparina no fraccionada.^{28, 31}

XII. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

- La prevalencia de Trombosis Venosa Profunda de eventos trombóticos reportados en el Instituto Nacional de Pediatría en pacientes con Neoplasias en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020 fue 0.54 %.
- En nuestro grupo de estudio la variable de género se observó en igual distribución en los pacientes con trombosis.
- No se observó una diferencia de distribución para eventos trombóticos entre los tumores sólidos y hematológicos, sin embargo, si disecamos en cada uno de los diagnósticos, los pacientes con leucemia tienen mayor prevalencia de TVP, aunque en nuestro estudio no tuvo significado estadístico, muy probablemente por el número de eventos reportados.
- Las principales clasificaciones según estadio de enfermedad o riesgo de recaída en nuestra población estudiada fueron de Alto Riesgo; todos los tumores sólidos al momento de trombosis se encontraban en estado avanzado de enfermedad o con evidencia de Metástasis.
- Los principales antineoplásicos relacionados con trombosis fueron: L-asparaginasa y alquilantes; en leucemia aguda los más frecuentes fueron L-asparaginasa y corticoesteroides.
- Menos del 60% de los casos reportados, presentaron antecedente de Catéter Venoso al momento de reportar evento Trombótico.
- El principal estado Protrombótico reportado fue Sepsis en nuestro grupo de estudio.
- Es necesario continuar este estudio en forma prospectiva para poder identificar factores de riesgo, además de la presencia de catéter, que puedan dar lugar a desarrollo de medidas de prevención de TVP.

XIII. CONFLICTOS DE INTERES

Declaramos que no existen conflictos de interés.

XIV. ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este trabajo de investigación se clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omitió la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

XV. Bibliografía

1. Burtin C, Mimoun A. Cancer et thrombose. *Pharm Clin Prat en Oncol.* 2020;334-340.e1.
2. Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2009;22(1):3–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2009.01.005>
3. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(5):1018–25.
4. Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(3):348–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.12.022>
5. Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2009;22(1):61–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2008.11.002>
6. Athalea, U.; Chan, A.; Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia; *Thrombosis Research* 2003;111(3):125–31.
7. Vorher A. Incidencia de trombosis en pacientes con cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; *Gaceta Hospital Infantil de México*; 2018; X:43-58.
8. Salazar, T.; Paredes, R.; Epidemiología De Pacientes Pediátricos Con Trombosis, 10 Años De Experiencia En El Instituto Nacional De Pediatría; Tesis de Titulación Hematología Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría; 2019.
9. Connolly GC, Khorana AA. 23 - Thrombosis and Cancer [Internet]. Fourth Edition. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* Elsevier Inc.; 430–447 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46202-0.00023-6>
10. Athale UH, Chan AKC. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(4):416–26.

11. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2009;22(1):9–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.001>
12. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;118(Agosto):79–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.003>
13. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL. 7):167–72.
14. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: Identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(5):599–609.
15. Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors). *Thromb Res* [Internet]. 2016;140:S89–92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30105-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30105-0)
16. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol* [Internet]. 2014;41(3):302–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.04.009>
17. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1018–25.
18. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Disease-a-Month* [Internet]. 2016;62(5):121–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.003>
19. Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: Investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res* [Internet]. 2015;135(5):777–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.02.024>
20. Lipay N V., Zmitrovich AI, Aleinikova O V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: A single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res*. 2011;128(2):130–4.

21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
22. Lipay N V., Zmitrovich AI, Aleinikova O V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: A single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res.* 2011;128(2):130–4.
23. Williams MD. Thrombolysis in children. *Br J Haematol.* 2010;148(1):26–36.
24. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.): e737S-e801S.
25. Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2010;103(6):210–2.
26. Mijares-Tobías JM, Méndez-Meraz A, Salgado-Nevárez MS. Risk factors for thromboembolic disease in pediatric oncology. *Gac Mex Oncol.* 2020;19(2):1–5.
27. Martínez-Murillo C, Flores-Ordoñez K, Ramos-Peñafiel CO, Castellanos-Sinco H, Barranco-Lampón G, Zazueta-Pozos JF, et al. Trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas. *Rev Hematol Mex.* 2019;20(2):69–78.
28. Ratib S, Walker AJ, Card TR, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. *J Hematol Oncol [Internet].* 2016;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-016-0291-0>
29. Salama P. Trombosis y cáncer. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27:45–51.
30. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen M-G, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(S3):S178–85.
31. Bordbar M, Karimi M, Shakibazad N. Thrombosis in pediatric malignancy: a review and future perspectives with focus on management. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(7):596–601.

32. Vivanco Allende A, Rey Galán C, Rodríguez de la Rúa MV, Álvarez García F, Medina Villanueva A, Concha Torre A, et al. Trombosis y obstrucción asociadas a vías venosas centrales. Incidencia y factores de riesgo. *An pediatr* (2003, Ed impr). 2013;136–41