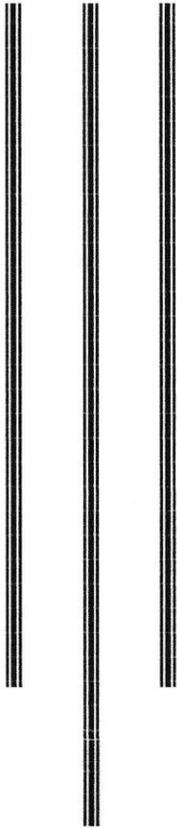




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**Factores de riesgo asociados a
enfermedad tromboembólica en
pacientes oncológicos en el Hospital
Infantil de México.**

T E S I S

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

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

**Dra. Katherine Grisel Acosta
Sánchez**



TUTORES:

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo

Dr. José Antonio Orozco Morales

Dr. Horacio Márquez González



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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.

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Ciudad de México, 08 de junio de 2023

Hoja de recolección de firmas del protocolo de tesis: "Factores de riesgo asociados a enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos en el Hospital Infantil de México"

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y desarrollo académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo
Médico Adscrito al Servicio de Hematología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Dr. José Antonio Orozco Morales
Médico Adscrito a la Dirección de Enseñanza y Desarrollo
Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Dr. Horacio Márquez González
Jefe de Servicio de Investigación Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

DEDICATORIA

Para mi hija, que ha tenido que soportar la distancia, la ausencia y mi cansancio; gracias por ser mi mayor pilar y la que día a día me daba la suficientes fuerzas y razones para no rendirme nunca; porque este logro es de las dos. Gracias por tu paciencia, tus apapachos en mis días más cansados, por compartir las siestas cuando ya no podía más, por las llamadas y los mensajes que me daban ánimos de madrugada; gracias por entenderme tanto, te prometí que te ofrecería algo mejor y esto es solo un poco de lo que nos espera a futuro. Somos tú y yo contra el mundo.

Para mi mamá y su esposo, para mi papá, mi hermano y mi abuelita, que desde que tengo uso de razón me han apoyado de forma incondicional, aguantándome a altas horas de la madrugada, con el cansancio y el estrés; hoy todo eso ha rendido frutos y puedo decirles en voz alta 'Lo logramos'. Este solo es un ciclo mas que se cierra, espero me sigan aguantando unos años más, porque este vicio llamado medicina aun no lo puedo dejar, pero cada uno de los siguientes triunfos también serán gracias a ustedes. En definitiva, sin su apoyo nunca lo habría conseguido, gracias por siempre creer en mí, por sostener mi mano y ofrecerme su hombro, gracias por cuidar de nosotras siempre.

Para mis amigos, que se han convertido en mi familia; gracias por siempre darme ánimos en momentos donde sentí que ya no podía, gracias por hacerme notar mis fortalezas y debilidades, para ayudarme a trabajar en ellas apoyada por ustedes. Doy gracias a la vida por haberlos puesto en mi camino, por haber sido ese apoyo y mi familia las 36 horas de un día de guardia, en días festivos y en fechas importantes. Después de casi 3 años, se me llena de alegría el corazón porque no solo estamos cumpliendo un sueño, un sueño que nos ha contado tanto, sino que cierro este ciclo con regocijo de haberme encontrando con personas tan llenas de luz. Los quiero mucho, y en definitiva este no es un adiós, porque vamos por más, y estoy segura que lo lograremos.

Gracias a todos mis tutores, profesores y docentes, por el conocimiento brindado, por la paciencia y el apoyo.

ÍNDICE

I. ANTECEDENTES	5
II. MARCO TEÓRICO	8
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
V. JUSTIFICACIÓN	33
VI. HIPÓTESIS	34
VII. OBJETIVOS	34
VIII. MÉTODOLÓGÍA	34
IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN	35
X. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO	35
XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	36
XII. TÉCNICAS Y PROCEDIMEINTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	41
XIII. RESULTADOS	42
XIV. DISCUSIÓN	46
XV. CONCLUSIONES	51
XVI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	52
XVII.CRONOGRAMA	52
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
XIX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	56
XX.ANEXOS	57

ANTECEDENTES

El cáncer infantil representa un importante y relevante problema de salud pública; la carga global del cáncer es significativa y va en aumento. Se estimó que en el año 2020 se han producido 19 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes en todas las edades. Más de una de cada seis muertes en 2019 a nivel mundial se debe al cáncer, y el cáncer es responsable de aproximadamente el 25 % (5,1 millones) de las muertes prematuras que ocurren antes de los 70 años. Cada año, aproximadamente 400 000 niños de 0 a 19 años desarrollan cáncer en todo el mundo ⁽¹⁾.

La asociación entre cáncer y trombosis fue descrita inicialmente por Armand Trousseau y Theodor Billroth en el siglo XIX, en dos informes clínicos; en conjunto ambos informes contribuyen al concepto de que la interacción entre trombosis y cáncer dándole un doble significado: por un lado, la ocurrencia de tromboembolismo venoso como una complicación común en pacientes con cáncer, por otro lado, la posibilidad de una relación entre la mecanismo de coagulación y el desarrollo de metástasis, como se postula a partir de la observación de células cancerosas dentro de un trombo y la interpretación de este hallazgo como evidencia de la diseminación de células tumorales por tromboembolismo ^(2,3).

Desde entonces, la relación entre cáncer y enfermedad tromboembólica se ha estudiado ampliamente y ahora está claro que la trombosis es una de las principales causas de muerte en pacientes con cáncer, además de que la sobrevida en los mismo que presentan dicha complicación es peor que los que no la presentan ⁽¹⁾. El tromboembolismo (TE) asociado al cáncer es ahora una complicación frecuente en los niños. La prevalencia informada varía desde hasta un 16% de enfermedad tromboembólica (ET) sintomático hasta un 40% de ET asintomático en niños con cáncer ⁽⁴⁾.

Las interacciones entre trombosis y cáncer son complejas e involucran aspectos relacionados con fisiopatología, presentación clínica, pronóstico y tratamiento, así como el tipo de cáncer. Desde el punto de vista epidemiológico, se pueden mencionar varios aspectos que remarcan las relaciones existentes entre el tromboembolismo venoso y el cáncer ⁽³⁾:

- El cáncer es responsable del 20% de los casos de Tromboembolismo Venoso (TEV).
- La presencia de cáncer aumenta el riesgo de TEV en 7 veces.

- El TEV idiopático aumenta el riesgo para el diagnóstico posterior de neoplasia en 2,3 veces (10% el primer año de seguimiento).
- El diagnóstico de cáncer en el primer año luego de un episodio de TEV conlleva un alto riesgo de enfermedad ya diseminada, y una supervivencia promedio al año 38% menor que los pacientes con cáncer sin TEV previo.
- El diagnóstico simultáneo de cáncer y TEV presenta una supervivencia al año de 12% versus 36% para los pacientes con cáncer sin TEV.
- Los pacientes con cáncer que se complican con TEV tienen un 20% de riesgo anual de recurrencia trombotica y un 12% de riesgo anual de hemorragia.
- El TEV es la segunda causa de mortalidad en pacientes neoplásicos.
- Más de la mitad de los pacientes con cáncer que mueren por TEV lo hacen en etapas no terminales de enfermedad neoplásica.
- Uno de cada 7 pacientes neoplásicos fallecidos en internación, mueren de TEP.

La incidencia de trombosis en pacientes con cáncer ha aumentado en los últimos años como consecuencia del mejor diagnóstico, del uso de combinaciones terapéuticas más trombogénicas y del envejecimiento de la población. Sin embargo, se subestima la verdadera prevalencia de enfermedad tromboembólica asociada al cáncer, ya que un número considerable de eventos tromboembólicos son asintomáticos y no se detectan ^(4,5,6).

Se ha descrito una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en individuos con tumores sólidos que en hematológicos, sin embargo, es importante reconocer que existen pocos estudios publicados sobre la misma en población pediátrica, siendo que la principal causa de cáncer en niños son de tipo hematológico, y estas neoplasias parecen comportarse de manera diferente a los tumores sólidos ^(5,10).

En el paciente pediátrico la ET tiene una presentación bimodal, ya que ocurre más frecuentemente en menores de un año y en la adolescencia. En América del Norte se observó una incidencia anual de 4.9 por cada 100,000 niños en edades de 0-17 años, con picos en grupos de 0-1 año con 10.5 por cada 100,000 niños y con incidencia de 11.4 por cada 100,000 niños en edades de 15-17 años. La tasa de mortalidad se ha descrito del 2.2% ⁽⁹⁾.

La enfermedad localmente avanzada y la metastásica tienen mayor riesgo de ETV, así como de recurrencia, que la enfermedad localizada (5 vs 2:3). El mayor riesgo de desarrollar un evento

tromboembólico venoso se observa en los primeros 3 a 6 meses tras el diagnóstico del cáncer, y es mayor cuando la enfermedad está activa ⁽⁸⁾.

Una 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.

MARCO TEÓRICO

El tromboembolismo venoso (TEV) es la complicación trombótica más ampliamente estudiada en pacientes con neoplasias malignas. Todos los tipos de trombosis se describen en pacientes con cáncer, incluyendo trombosis venosa y arterial y síndromes sistémicos, como la coagulación intravascular diseminada (CID) ⁽⁶⁾.

La trombosis asociada al cáncer es una complicación importante y la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer en pacientes que reciben terapia sistémica. Los pacientes con cáncer tienen de 4 a 7 veces más riesgo de TEV en comparación con la población general, concentrado en los primeros meses después del diagnóstico de cáncer ⁽¹²⁾.

Un número considerable de estudios se ha centrado en predecir mejor las subpoblaciones de pacientes con mayor riesgo de trombosis asociada al cáncer y definir mejores métodos de prevención de la tromboembolia en estos pacientes. Sin embargo, se ha vuelto cada vez más claro que la conexión entre el cáncer y la desregulación del sistema de coagulación no es una calle de sentido único ⁽¹¹⁾.

La patogénesis de la activación de la coagulación sanguínea en pacientes con cáncer es complejo y multifactorial. Es relevante el papel de las propiedades protrombóticas específicas de las células tumorales y la respuesta inflamatoria de la célula huésped al tumor. Las células cancerosas producen y liberan proteínas procoagulantes y fibrinolíticas, así como citocinas inflamatorias. Además, son capaces de adherirse directamente a las células huésped (es decir, células endoteliales, monocitos, plaquetas y neutrófilos), y las micropartículas procoagulantes que se desprenden del tumor también contribuyen al estado de hipercoagulabilidad del paciente. La mayoría de estos mecanismos, además de favorecer la trombosis, también pueden promover el crecimiento tumoral y la metástasis ^(6,20).

La presencia de factor tisular (FT) juega un rol muy importante en la progresión tumoral, metástasis y angiogénesis través de señalizaciones mediante dominios intracelulares; este, junto con los factores de coagulación en el peritumoral circundante, facilitan la formación de trombos. El factor de necrosis tumoral y la liberación de interleucina regulan negativamente el impacto antitrombótico de la trombomodulina y la vía anticoagulante de la proteína C ^(6,12,20).

Los estudios moleculares demuestran que los oncogenes responsables de la transformación neoplásica celular impulsan la expresión de proteínas hemostáticas y la liberación de micropartículas por parte de los tejidos cancerosos ^(4, 20).

Recientemente se propuso un nuevo modelo que define el papel de las micropartículas hemostáticas frente a las patológicas en el mecanismo de formación de trombos. El modelo, propuesto por Furie y Furie, describe la expresión de TF inactivo en micropartículas y su activación tras el reclutamiento en un sitio de lesión vascular. Además, este modelo sugiere que, en estados patológicos, las micropartículas que llevan FT activo confieren una predisposición a eventos tromboembólicos. Por lo tanto, las micropartículas circulantes que contienen FT activo pueden servir como biomarcadores potenciales de personas con mayor riesgo trombótico. 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 ⁽¹³⁾.

Tomando en cuenta todos estos mecanismos se están buscando nuevos tratamientos para el cáncer y también para el manejo de los pacientes con cáncer y trombosis.

FACTORES DE RIESGO

La mayoría de la información disponible sobre factores que predisponen a trombosis en los niños con cáncer proviene de estudios retrospectivos o bien de estudios hechos en niños con leucemia linfoblástica aguda. Se han dividido estos factores de riesgo en aquellos relacionados al paciente, a la enfermedad de base y al tratamiento ^(2,9,10).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL PACIENTE

- **EDAD**

En la edad pediátrica, probablemente relacionado con la madurez del sistema hemostático y los factores predisponentes subyacentes, la ET se informa comúnmente en recién nacidos y adolescentes. Sin embargo, la ET asociada al cáncer se notifica con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes. Lo más probable es que esto sea un reflejo de la rareza del cáncer en el grupo de edad neonatal ^(3,4,14).

Los estudios retrospectivos realizados en niños con LLA tratados con los protocolos del Consorcio de LLA del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) informaron que la edad avanzada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TE ⁽¹⁴⁾.

Dos estudios prospectivos confirmaron este hallazgo de mayor riesgo de TE en niños mayores con LLA; obteniendo como resultado que el riesgo acumulado de TE en niños mayores de 10 años fue del 16,3% frente al 4.7% en niños más pequeños. Además, en el mismo estudio, los niños de 15 a 18 años tenían un riesgo acumulativo significativamente mayor de trombosis durante 3 años en comparación con los niños de 1 a 14 años ^(4,14).

El mayor riesgo de TE en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes puede ser un fenómeno relacionado con la edad o puede reflejar los cánceres agresivos que son típicos de esta edad ^(3,14,19).

- **GÉNERO**

Estudios recientes que han evaluado la epidemiología de la ET venosa asociada con el cáncer en pacientes adultos ambulatorios mostró que la aparición máxima de TEV en las mujeres ocurre a una edad significativamente más temprana en comparación con la de los hombres, y esto se ha relacionado de manera estrecha con el tipo de cáncer. Existen pocos estudios sobre el efecto del sexo en la aparición de TEV en la población pediátrica general ^(3,4).

Pocos estudios informaron un ligero predominio masculino en niños con cáncer que desarrollaron ET, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. En general, parece no haber impacto del género en el riesgo de ET asociada al cáncer en los niños ^(3,14).

- **ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

La obesidad es uno de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de trombosis en adultos con cáncer, así como en la población pediátrica general. También se ha demostrado que un IMC más alto está asociado con el síndrome posttrombótico. Sin embargo, el impacto del IMC alto en el riesgo de ET en niños con cáncer aún no está confirmado ⁽⁴⁾.

- **TROMBOFILIA**

La trombofilia, heredada o adquirida, es un factor de riesgo conocido para la trombosis venosa, sin embargo, el papel exacto de la trombofilia en el aumento del riesgo de trombosis en niños con cáncer no está claro ^(3,16). Es posible que el impacto protrombótico de la trombofilia

hereditaria (como la proteína C o deficiencia de antitrombina) pueda ser exagerado por los mismos efectos del cáncer o su terapia (como la L-asparaginasa) a través de la interacción "gen-ambiente" ^(4,10).

La mayoría de la información sobre el impacto que la trombofilia primaria tiene sobre el riesgo de presentar eventos trombóticos proviene de estudios realizados en pacientes con neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA) ^(4,16). La prevalencia informada de trombofilia en niños con LLA varía de 18 a 40 % y se ha relacionado con el origen étnico de la población, así como con la trombofilia estudiada ⁽³⁾.

Existen varios estudios que informan una amplia variabilidad en la incidencia de trombosis en niños con LLA y trombofilia. Existe un metaanálisis de cinco estudios que evaluaron defectos protrombóticos genéticos en 557 niños con LLA, el 20 % de los niños tenía al menos un defecto protrombótico y el riesgo relativo de trombosis en niños con trombofilia era 8 veces mayor en comparación con los niños sin trombofilia ⁽⁴⁾.

Existen otros estudios comparativos, que demostraron que el régimen de quimioterapia es el factor de riesgo más importante de trombosis en niños con LLA y probablemente modula el riesgo predispuesto por la trombofilia ⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, muy pocos estudios han evaluado el impacto de la trombofilia en el desarrollo de trombosis en niños con otros tipos de cáncer que no sea LLA. En un estudio realizado por Wermes et al. evaluaron la trombofilia hereditaria en niños con LLA y otros tipos de cáncer y concluyeron que la trombofilia exacerba el riesgo de TE en niños con LLA pero no en niños con cánceres distintos de la LLA ^(3,14).

En un estudio publicado por Revel-Vilk et al., evaluaron los factores de riesgo asociados a trombosis relacionada con CVC en niños y adolescentes con cáncer, por lo que fueron sometidos a pruebas de trombofilia que consistieron en proteína C, libre de proteína S, factor V Leiden, polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y mutación G20210A del gen de la protrombina ⁽⁴⁾. El estudio obtuvo como resultado que el a pesar de que el 25 % de los pacientes tuvo un resultado positivo en la prueba de trombofilia, no hubo una asociación entre el resultado positivo y la trombosis asociada a CVC. Sin embargo, los antecedentes familiares positivos de trombosis aumentaron significativamente el riesgo de oclusión de CVC, pero no el de trombosis relacionada al catéter ^(4,16).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

- **TIPO DE NEOPLASIA**

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más comúnmente informada en niños con trombosis asociada al cáncer ⁽¹⁵⁾. Esto puede estar relacionado con que la leucemia es el cáncer más común en los niños. Sin embargo, es importante considerar que parte de su tratamiento es con L-asparaginasa y esteroides que parecen inducir un estado de hipercoagulabilidad sistémica ⁽⁴⁾.

La incidencia acumulada de trombosis sintomática en niños con LLA es de hasta 16 % y la de TE asintomática de aproximadamente 40% ⁽⁴⁾. Aunque la mayoría de los ET asintomáticos están relacionados con CVC, aproximadamente el 50 % de los niños con TE sintomático tienen trombosis del seno venoso y aproximadamente el 25% tienen trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores no relacionada con CVC ^(3,4,15).

Los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen un mayor riesgo de TE, especialmente aquellos con leucemia promielocítica aguda (LPMA), quienes también pueden cursar con sangrado además de alto riesgo de trombosis ⁽⁴⁾. La trombosis relacionada con LPMA está relacionado principalmente con la biología de los blastos leucémicos y los efectos del ácido trans-retinoico (ATRA), siendo este el tratamiento de elección ^(3,4).

Estudios más recientes han informado una alta prevalencia de trombosis en niños con cánceres distintos de la leucemia. Se informa que los niños con linfoma y sarcoma tienen tasas de TE similares o incluso mayores que las observadas en niños con LLA. Mientras que, a diferencia de los adultos con tumor cerebral, se informa que los niños con tumor cerebral tienen una prevalencia muy baja de trombosis ^(4,17).

- **ESTADIO Y GRAVEDAD DE LA NEOPLASIA**

En la población adulta, se ha demostrado que los cánceres más agresivos y aquellos con enfermedad metastásica tienen un mayor riesgo de ET, lo cual está relacionado con la biología de la enfermedad, ya que el proceso neoplásico comparte vías comunes con el sistema hemostático y fibrinolítico que se cree que ayuda a la metástasis de células malignas y la angiogénesis ⁽¹⁶⁾.

Este patrón también se observa en la trombosis asociada al cáncer en neoplasias malignas pediátricas, ya que se ha observado que los niños con LLA de alto riesgo tienen un mayor riesgo de TE que en pacientes con LLA de riesgo estándar. Sin embargo, no está claro si la asociación de un mayor riesgo de TE con LLA de alto riesgo refleja una mayor agresividad de la neoplasia o de la terapia más agresiva que reciben los pacientes ^(3,4).

En un estudio realizado por Paz-Priel et al. informaron que el 80% de los niños y adultos jóvenes con sarcoma que fueron diagnosticados con TE en la presentación tenían metástasis a distancia ⁽³⁾.

- **LOZALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA**

Cualquier tumor pediátrico con efecto de masa o la invasión tumoral directa puede afectar el flujo sanguíneo y causar estasis, lo que aumenta el riesgo de TE ⁽²⁰⁾. El vaso afectado depende del sitio y el tipo de cáncer ⁽⁴⁾. La ubicación del tumor parece desempeñar un papel en el riesgo de TE, ya que la enfermedad intratorácica y metastásica imparte un mayor riesgo de desarrollar TE ⁽¹⁹⁾. Por ejemplo, en niños más pequeños con hepatoblastoma, la trombosis puede incluir la vena porta, o en un tumor de Wilms puede involucrar a la vena renal. Los niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcoma óseo o de partes blandas de las extremidades pueden desarrollar TVP ^(4,18).

La invasión de los vasos por células y masas cancerosas puede aumentar el riesgo de trombosis, que puede aumentar posteriormente mediante la cirugía del tumor, promoviendo la lesión endotelial, la trombocitosis reactiva y la inmovilización ⁽²⁰⁾.

Los pacientes con tumor de Wilms pueden tener extensión del trombo tumoral a la vena cava inferior y la aurícula derecha, mientras que los pacientes con masa mediastínica pueden tener obstrucción de la vena cava superior (VCS) que conduce al síndrome de VCS ^(4,16). En comparación con los pacientes de cáncer sin metástasis a distancia, aquellos con enfermedad metastásica tenían un riesgo casi 20 veces mayor de TE ^(9,16).

Se ha visto que los niños con tumores cerebrales tienen una incidencia significativamente menor de TE en comparación con otros tipos de tumores pediátricos, aunque aún no está claro si esto refleja la ubicación del tumor, la biología del tumor primario u otros factores ⁽¹⁹⁾.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL TRATAMIENTO

- **CATÉTER VENOSO CENTRAL**

En general, el uso de catéteres venosos centrales (CVC) es el factor de riesgo pediátrico más común asociado con TE. Una revisión de estudios prospectivos que evaluaron la incidencia de TE asociado con CVC (sintomático y asintomático) informó una tasa de 37 a 50 % en pacientes pediátricos con cáncer. El riesgo parece ser independiente del tipo de cáncer pediátrico y aumentó significativamente, 6.4 veces más, en pacientes con cáncer pediátrico que desarrollaron oclusión e infección del CVC. Además, actualmente se desconoce el papel que pueden desempeñar los factores de riesgo individuales (como la obesidad o la edad) en el aumento del riesgo de trombosis relacionada con CVC frente a trombosis no relacionada con CVC ⁽¹⁹⁾.

Es probable que este riesgo sea exagerado en pacientes con cáncer debido a los efectos protrombóticos de la neoplasia maligna subyacente, así como a los efectos de su terapia ⁽⁴⁾. Debido a la variada presentación clínica y sintomatología de la TE relacionada con CVC, se desconoce la incidencia exacta de la TVP sintomática relacionada con CVC. Se observó en varios estudios realizados que la tasa de incidencia varía según el tipo de evento trombótico estudiado: sintomático versus asintomático. Los estudios que registran eventos sintomáticos registran tasas más bajas (1 a 6 %) en comparación con los que examinan a los pacientes para detectar trombosis asintomática (7 a 50 %). Es de suma importancia destacar que se ha demostrado que la disfunción de CVC está asociada con un mayor riesgo de diagnóstico de T ^(3,4,16).

- **QUIMIOTERAPIA**

Existen varios estudios, tanto en oncología pediátrica como en adultos, que han demostrado que los agentes quimioterapéuticos, ya sea solos o en combinación, pueden aumentar el riesgo de trombosis ⁽⁴⁾.

Los agentes antineoplásicos pueden provocar un estado protrombótico por efectos directos o indirectos sobre las células sanguíneas (por ejemplo, activación y agregación de plaquetas, activación de monocitos), activación o daño endotelial o por alteración de los niveles de proteínas de la coagulación como la antitrombina. Sin embargo, el mecanismo exacto por el

cual los agentes quimioterapéuticos pueden conducir a la trombosis es poco conocido. Además, es importante reconocer que dada la inmunosupresión inducida por la quimioterapia puede causar sepsis, y esta predispone la activación de la coagulación y aumenta el riesgo de trombosis ^(4,19).

Ciertos agentes de quimioterapia, como la L-asparaginasa y los corticosteroides, se asocian con un mayor riesgo trombótico. Un metaanálisis grande encontró que una mayor duración de la terapia con L-asparaginasa aumentó significativamente la tasa de incidencia de TE ⁽¹⁹⁾.

Las alteraciones hemostáticas pueden resultar del efecto individual de un fármaco o bien de la combinación de algunos otros fármacos. Por lo tanto, el riesgo protrombótico de la quimioterapia en las neoplasias malignas pediátricas depende principalmente del protocolo de quimioterapia utilizado ⁽⁴⁾.

Al comparar dos protocolos contemporáneos, Nowak-Gottle et al. demostraron que el riesgo de trombosis es mucho mayor cuando la L-asparaginasa y los esteroides se administran en combinación en comparación con cuando estos agentes se administran en forma separada temporalmente. Tanto los esteroides como la L-asparaginasa tienen efectos protrombóticos y probablemente afectan diferentes vías del sistema hemostático, lo que acentúa el riesgo de trombosis cuando se usan en combinación ^(4,16,20).

En las leucemias, la mayoría de los casos de TE se diagnostican durante la inducción de la quimioterapia, y alrededor del 10% de ellos se diagnostican en la fase de consolidación o intensificación ⁽¹⁰⁾.

Los esteroides aumentan el riesgo de trombosis al aumentar la producción de factores procoagulantes FXII, FXI, FIX, FX, FVIII, FVII, FV y FII, así como inhibidores de la proteólisis, estos también provocan una disminución de las proteínas fibrinolíticas, TPA y plasminógeno, lo que lleva a un cambio hacia la trombosis. Ulrike et al. demostraron que la dexametasona puede tener algún papel protector en la terapia de inducción en comparación con la prednisona, lo que ilustra cómo los cambios en los protocolos presentan diferentes riesgos de trombosis ⁽¹⁰⁾.

TABLA 1. EFECTOS PROTROMBÓTICOS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL CÁNCER INFANTIL: POSIBLES MECANISMOS PROTROMBÓTICOS

AGENTE	POSIBLE MECANISMO PROTROMBOTICO
L-ASPARGINASA	Inhibición de la síntesis de proteínas que conduce a la supresión de todas las proteínas hemostáticas especialmente anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y S)
CORTICOESTEROIDES	Elevación de factores procoagulantes (factores II y VIII) y reducción del potencial fibrinolítico (elevación de PAI1, Reducción de macroglobina a2 y activador tisular del plasminógeno)
ANTRACICLINAS	Se desconoce el mecanismo exacto, pero se cree que causa la apoptosis celular y aumenta la actividad del factor tisular
CISPLATINO	Probablemente conduce a un aumento en la actividad del factor tisular, activación plaquetaria y daño endotelial
BLEOMICINA	Los estudios en animales muestran toxicidad endotelial directa.
5-FLUOROURACILO	Provoca el agotamiento de la proteína C, aumenta la actividad de la trombina y daña las células endoteliales para promover la formación de trombos
ÁCIDO TRANSRETINOICO	Inducción de apoptosis, regulación positiva de moléculas de adhesión y activación de citoquinas
FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS	Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-monocitos pueden aumentar la activación de la trombina

FUENTE: Modificado de Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. Expert Rev. Hematol. 2013; 6(5): 599-609.

- **RADIOTERAPIA**

La radioterapia se puede utilizar cuando el riesgo de TE es alto en las primeras fases del cáncer, o como parte de un tratamiento localizado, con o sin quimioterapia para tumores localizados. Como resultado, hay cada vez más evidencia de que la radioterapia podría afectar el resultado de la terapia anticoagulante de TE en pacientes con cáncer ⁽²²⁾.

La radiación ionizante influye en la vía de la proteína C y su interacción con la trombomodulina. Después de la radiación, los factores procoagulantes con factor VIII activado, factor nuclear proinflamatorio kappa B, dímeros D aumentados y fragmentos de protrombina provocan una respuesta procoagulante. La radiación también induce hemostasia primaria a través de la activación de FT y von Willebrand que conduce a disfunción endotelial y trombosis ⁽²²⁾.

- **CIRUGÍA**

La combinación de malignidad y cirugía parece tener un efecto aditivo en el desarrollo de coágulos, con el riesgo de trombosis venosa en pacientes adultos con cáncer dentro de los 90 días de la operación es casi el doble en comparación con aquellos sin malignidad. Existen asociaciones claras con ciertos aspectos de la cirugía y el período perioperatorio que aumentan el potencial de desarrollar una TVP, incluida la duración y el tipo de operación, la duración de la inmovilización y el tipo de anestesia. Estos factores pueden aumentar la probabilidad de desarrollar un trombo venoso con un procedimiento quirúrgico en un 20-30% o más ^(4,23).

Por lo tanto, la anticoagulación profiláctica se administra rutinariamente a pacientes adultos con cáncer en el período perioperatorio. Sin embargo, aún no se han establecido asociaciones claras entre estos mismos factores de riesgo (cirugía y cáncer) y el desarrollo de TVP en pacientes pediátricos y, por lo tanto, el manejo perioperatorio adecuado sigue siendo incierto ⁽²³⁾.

Los estudios realizados en adolescentes y adultos jóvenes han demostrado un mayor riesgo de TE durante los períodos de inmovilización. Esto ha impulsado la profilaxis farmacológica para adolescentes y adultos jóvenes hospitalizados con alto riesgo de TEV. En un análisis realizado por Lipay y colaboradores, identificaron a la inmovilización prolongada (>3 semanas) como una de las principales causas de trombosis en niños con cáncer ^(4,20).

PATOGÉNESIS DEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

El proceso de generación trombótica en el paciente con cáncer es distinto del de la población sin cáncer ⁽⁷⁾. Los principales mecanismos de la trombosis asociada al cáncer incluyen la expresión de proteínas hemostáticas por parte de las células tumorales, la producción de micropartículas, citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1b) y factores proangiogénicos (factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos) por células tumorales y/o huésped, y la expresión de moléculas de adhesión para unirse a plaquetas, células endoteliales y leucocitos. Las mismas propiedades también contribuyen a la progresión tumoral ^(4,20).

La coagulación ocurre en 3 fases superpuestas: iniciación, amplificación y propagación. En la fase de iniciación, el TF se une al factor VIIa para activar el factor IX y el factor X. La activación del factor IX funciona como enlace entre las vías extrínseca e intrínseca. Luego, el factor Xa se une al factor II para formar trombina. La fase de amplificación comienza porque la cantidad de trombina generada no es suficiente para formar un coágulo generalizado, por lo que existen circuitos de retroalimentación positiva para unir la trombina con las plaquetas. En la fase de propagación, los complejos enzimáticos en la superficie de las plaquetas soportan grandes cantidades de generación de trombina y activación plaquetaria. Esto ocurre para asegurar la generación continua de trombina y, posteriormente, la generación y polimerización de fibrina para formar un coágulo estable ⁽²²⁾.

Una proteína que se considera crítica para trombosis es el factor tisular (FT), es producido de manera anormal por las células cancerosas y desempeña el papel de un activador de la vía de la coagulación extrínseca que da como resultado la activación del factor X y, en consecuencia, la síntesis de fibrina y la activación plaquetaria ^(4,7). El FT también contribuye a la progresión tumoral al influir directamente en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular tanto en las células malignas como en las células vasculares del huésped. Esta propiedad regula la neovascularización tumoral y proporciona un vínculo importante entre la activación de la coagulación, la inflamación, la trombosis y el crecimiento tumoral y la metástasis ^(4,7,21).

Además del factor tisular, algunas células cancerosas también pueden producir otras sustancias, como distintos factores procoagulantes del cáncer que estimulan directamente el factor Xa, citocinas inflamatorias que median en la disfunción endotelial y otras sustancias

producidas por tumores, como las mucinas del carcinoma, que también interfieren en la cascada de coagulación. El sistema fibrinolítico también es inhibido por el inhibidor-1 del activador del plasminógeno sintetizado por las células cancerosas. Este desequilibrio en el balance pro-anticoagulación conduce a la generación de TE y sus repercusiones clínicas ⁽⁷⁾.

Otra proteína procoagulante es conocida como procoagulante del cáncer (PC), una proteasa de cisteína que activa directamente al factor X independientemente del factor VII. La PC es sintetizada por las células neoplásicas y se ha encontrado tanto en tumores sólidos como hematológicos, pero no en tejidos normales, sin embargo, su rol como marcador tumoral o como factor predictivo de trombosis clínica no ha sido demostrado de forma exitosa ^(4,22).

Entre otras actividades procoagulantes de células tumorales, el papel de la enzima heparanasa está cobrando mucha relevancia. Esta enzima, además de degradar la matriz extracelular, regula al alza la expresión del iniciador de la coagulación sanguínea, FT, e interactúa con el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) en la membrana de la superficie celular de las células endoteliales y tumorales, lo que conduce a la disociación de TFPI y lo que resulta en una mayor actividad de coagulación de la superficie celular. Además, la heparanasa mejora directamente la actividad de TF, lo que condujo a una mayor producción de factor Xa y la subsiguiente activación del sistema de coagulación ^(21,24).

Las células tumorales también son capaces de liberar micropartículas (MP's), que son pequeñas vesículas de la membrana de 0.1 y 1 micrómetros de diámetro, principalmente compuestas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos ⁽²¹⁾. Las MP's están asociadas con el estado hipercoagulable del cáncer, y están que se encuentran circulantes se han encontrado en el plasma de pacientes con tumores sólidos y hematológicos ^(4,13). Estas parecen contribuir a la generación de trombina intravascular por exposición a fosfatidilserina y proteínas procoagulantes como FT, y podrían explicar el aumento de los niveles de FT en la circulación de los pacientes con cáncer ^(13,24).

Finalmente, es importante considerar que las células tumorales también pueden generar fuerzas anticoagulantes al interactuar con el sistema fibrinolítico del huésped, expresando proteínas fibrinolíticas como los activadores del plasminógeno (activador del plasminógeno uroquinasa y activador del plasminógeno tisular), sus inhibidores (inhibidor del activador del plasminógeno-1 e inhibidor del activador del plasminógeno-2), y receptores (receptor activador

del plasminógeno de tipo uroquinasa y anexina II, un coreceptor para plasminógeno y tPA). Probablemente, dependiendo de qué lado predomine, profibrinolítico o antifibrinolítico, las manifestaciones clínicas pueden ser bastante diferentes, desde síntomas hemorrágicos, como se observa en la leucemia, hasta TEV, como se evidencia en los tumores sólidos ⁽²¹⁾.

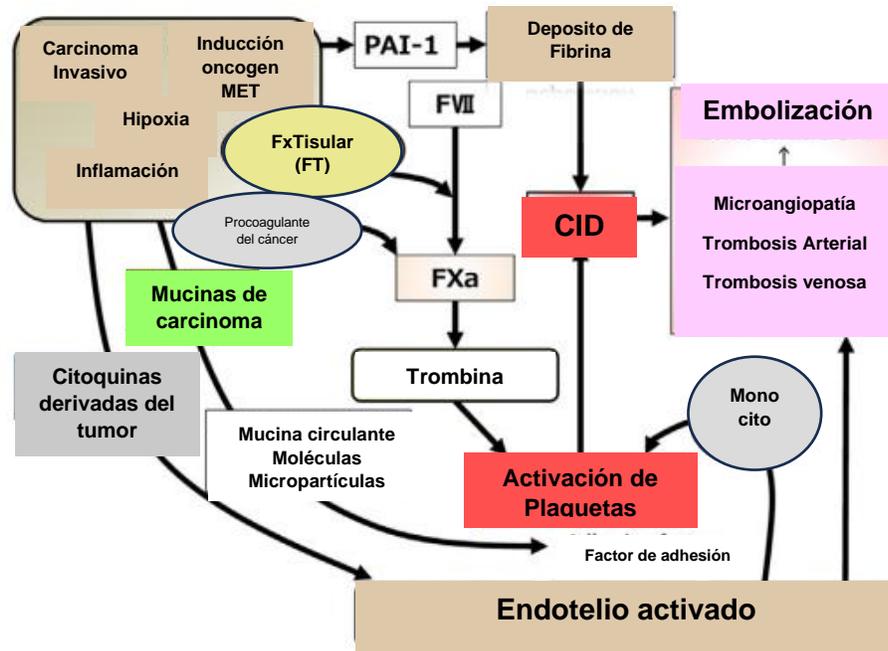


FIGURA 1. Interacción entre celular tumorales y el sistema hemostático

Fuente: Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. J Cardiol. 2018;72(2):89–93

La expresión de moléculas de adhesión de superficie produce una fuerte interacción entre las células cancerosas y las células vasculares normales del huésped, en particular las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos, lo que generalmente induce un fenotipo procoagulante por parte de las células normales y destaca el papel del FT del tejido huésped en la coagulopatía del cáncer ⁽²¹⁾.

Los principales mecanismos por los cuales las células cancerosas activan el potencial procoagulante de las células vasculares normales del huésped incluyen:

1.- La liberación de mediadores solubles, incluidas las citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β), factores proangiogénicos y estimulantes del crecimiento (VEGF, bFGF, G-CSF). y agonistas de la agregación plaquetaria, incluidos el difosfato de adenosina y la trombina; y

2.- La capacidad de expresar moléculas de adhesión a la superficie y/o sus contra receptores mediante los cuales las células cancerosas anclan otras células sanguíneas y se adhieren a la pared del vaso ^(4,20,21).

Las plaquetas juegan un papel esencial, ya que mantienen la integridad vascular dentro de los tumores ^(21,22). Las células tumorales activan las plaquetas por la adhesión directa célula-célula y la secreción de moléculas activadoras de plaquetas. Estos mecanismos conducen a la agregación plaquetaria que se conocen como “agregación plaquetaria inducida por células tumorales (TCIPA)”. La activación plaquetaria, la coagulación y la formación de trombos son eventos cruciales para limitar la pérdida de sangre después del daño tisular, pero también son determinantes importantes de la metástasis tumoral hematológica ⁽²¹⁾.

El papel de las plaquetas y los neutrófilos como reguladores independientes de varios procesos en el cáncer se conoce desde hace mucho tiempo, pero recientemente se supo que la interacción entre las plaquetas y los neutrófilos sigue siendo un componente crítico de la enfermedad maligna ⁽²²⁾. Los neutrófilos están presentes en grandes cantidades en el tejido tumoral, donde liberan trampas de ADN extracelular [neutrophil extracellular traps (NET)] ^(4,21). Los NET proporcionan una fuerte señal de activación para las plaquetas, promoviendo la agregación plaquetaria y la trombosis. Por el contrario, las plaquetas juegan un papel esencial como inductoras de NETosis intravascular en respuesta a los lipopolisacáridos (LPS). Varios informes describen que los NET contribuyen a la patología asociada al cáncer, al promover los procesos responsables de la muerte relacionada con el cáncer, como la trombosis, la inflamación sistémica y la recaída de la enfermedad ^(21,22).

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

proteolítica de los factores de crecimiento proangiogénicos como el bFGF, VEGF y factor de crecimiento similar a la insulina-1 ^(4,20).

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1 secretado por las células cancerosas inhibe el sistema fibrinolítico, promoviendo el depósito de fibrina y conduciendo a la formación de trombos de fibrina. La trombina formada, las plaquetas activadas, la fibrina y las anomalías de la coagulación y la fibrinólisis pueden conducir al desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) ⁽²⁴⁾.

Los leucocitos, en especial los polimorfonucleares promueven el crecimiento del tumor y las metástasis facilitando la interacción de las células tumorales con los leucocitos o las células endoteliales lo que representa un paso crucial en la fase temprana de extravasación y formación de nuevas lesiones metastásicas ⁽⁴⁾.

BIOMARCADORES

Los biomarcadores son parámetros biológicos medibles que se pueden utilizar para mejorar los modelos de predicción, diagnóstico y pronóstico de enfermedades ⁽¹²⁾. Sin embargo, estos se han estudiado de manera general en población oncológica adulta.

Unos de estos biomarcadores incluyen un recuento de plaquetas superior a $350 \times 10^9/L$, recuento de leucocitos $> 11 \times 10^9/L$ antes de la quimioterapia, junto con niveles de hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$; lo que se ha asociado con un mayor riesgo de TEV ^(4,26).

Se pueden observar plaquetas elevadas tanto en el tromboembolismo venoso como arterial, ya que son el tipo de célula principal en la trombosis y pueden representar un estado proinflamatorio más alto en pacientes con cáncer. Otra explicación es que las células cancerosas liberan glicoproteínas de mucina anormales; estas mucinas pueden usar P-selectina, moléculas de adhesión expresadas por plaquetas activadas, como moldes para agregar plaquetas activadas. Estas mucinas también pueden activar las moléculas de L-selectina: activan los leucocitos y los leucocitos activados resultantes pueden activar las plaquetas a través de un mecanismo desconocido, iniciando así la cascada de la coagulación. Los leucocitos también pueden unirse a las plaquetas activadas para formar microtrombos dentro de la circulación; estos microtrombos pueden luego adherirse al endotelio y crear focos

donde se pueden formar y adherir más trombos. Estos mecanismos son posibles hipótesis para explicar el papel de estos biomarcadores ^(25,26).

El dímero D elevado también predice un riesgo de TE más alto; el dímero D elevado representa un aumento de la hemostasia, el depósito y la degradación de fibrina y, en consecuencia, es un biomarcador pronóstico significativo ^(4,26,27).

Otro biomarcador significativo es el factor tisular (FT), es el activador fisiológico de la cascada de la coagulación. Cuando se lesiona el endotelio, este receptor transmembrana queda expuesto y se une al factor VII/VIIa circulante para activar la vía extrínseca. Se han informado altos niveles de expresión en muchos tipos de cáncer y circula como TF libre o unido a microvesículas ⁽²⁷⁾. La expresión de FT es inducida por citocinas inflamatorias en lugar de células vasculares habituales y esto inicia la coagulación a través de la vía extrínseca ^(4,12).

Los métodos para evaluar el FT incluyen la inmunohistoquímica en las células tumorales, medición del antígeno de FT utilizando técnicas de ensayo inmunoenzimático, medición de la actividad procoagulante de micropartículas de FT y citometría de flujo por impedancia ⁽¹²⁾. Desafortunadamente, no hay un ensayo estandarizado para FT. Los reportes iniciales sugerían una asociación significativa entre el incremento en FT y eventos posteriores de tromboembolismo venoso. Sin embargo, la mayoría de estos datos derivan de pacientes con neoplasias específicas, particularmente cáncer de páncreas ⁽²⁷⁾.

Las microvesículas son pequeñas vesículas de membrana liberadas por células activadas o apoptóticas ⁽²⁷⁾. Estas microvesículas, incluyen exosomas y micropartículas, son vertidas por una variedad de células normales y malignas (plaquetas, células endoteliales, leucocitos y monocitos) ⁽¹⁶⁾. Los exosomas son vesículas lumbinales intracelulares, originados de los endosomas, los cuales se fusionan con la membrana celular para liberar su contenido en los alrededores de la célula y la sangre. Por otro lado, las micropartículas son vertidas de la superficie celular al entorno celular siguiendo disparadores químicos y físicos, y son frecuentemente marcadores de apoptosis ⁽²⁶⁾.

En general, las microvesículas modulan las células blanco facilitando la interacción célula-célula, transfiriendo proteínas y mRNA a las células adyacentes, elevando la expresión de proteínas en la membrana de las células blanco e induciendo señalización celular. Además, las micropartículas producen factor tisular y moléculas de adhesión como la P-selectina y el ligando

de la glicoproteína Pselectina- 1 juegan un papel principal en la iniciación de la coagulación y la formación de trombos ^(26,27).

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), es otro biomarcador, se encarga de inhibir la fibrinólisis; por lo tanto, los niveles elevados se asocian con trombosis. Un estudio encontró que los pacientes con trombosis venosa profunda tenían tiempos prolongados de lisis del coágulo en comparación con los controles sanos, lo que sugiere que la hipofibrinólisis era un factor de riesgo de TEV. Otro estudio midió los tiempos de lisis del coágulo y diferentes componentes de la vía fibrinolítica en pacientes con trombosis y controles sanos y concluyó que los niveles elevados de PAI-1 y el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina contribuyen al tiempo elevado de lisis del coágulo observado en pacientes con trombosis ⁽²⁶⁾.

La P-selectina es una glicoproteína de la superficie celular que está presente de forma constitutiva en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. En condiciones inflamatorias y trombogénicas, los niveles de P-selectina están marcadamente elevados. Se ha demostrado que la inhibición de la P-selectina reduce la trombosis en modelos de tumores animales ^(26,27).

Recientemente se han realizado estudios del factor VIII como un biomarcador para trombosis; este es un componente esencial de la cascada de la coagulación y en su forma activa sirve como cofactor para el factor IX activado. El factor VIII es un reactivo de fase aguda con una vida media corta y, en consecuencia, su nivel puede cambiar drásticamente en condiciones fisiológicas y patológicas. Se observó que los pacientes con niveles elevados de factor VIII al inicio tenían una mayor probabilidad de trombosis asociada con el cáncer, y la actividad del factor VIII se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de TEV en pacientes con cáncer ⁽²⁷⁾.

TABLA 2. BIOMARCADORES COMUNES PARA LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER Y MECANISMO PROPUESTO

BIOMARCADOR	MECANISMO PROPUESTO
PCR	Los niveles aumentan en respuesta a la inflamación, activa el complemento.
FT MP	Los FT MP activan las plaquetas y el sistema de coagulación
DÍMERO D	Producto de degradación de fibrina que se usa a menudo para predecir TEV debido a su fuerte valor predictivo negativo
P-SELECTINA	Molécula de adhesión celular que potencia la liberación de TF MP
PAI-1	Inhibe el plasminógeno y la fibrinólisis
FACTOR VIII	Los niveles del factor VIII aumentan con la inflamación, trabaja para formar trombina a través de la ruta de coagulación intrínseca
PLAQUETAS	Las plaquetas se adhieren al endotelio dañado, se agregan y luego activan el sistema de coagulación.
LEUCOCITOS	Los neutrófilos activan las vías trombóticas generando NET; Los monocitos expresan TF

Abreviaturas: PCR: proteína reactiva ; FT MP: factor tisular que contiene micropartículas; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; NET: Trampas extracelulares de neutrófilos.

FUENTE: Soff G, editor. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. 1a ed. Cham, Suiza: Springer Nature; 2020, Pag 71.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS

Las manifestaciones clínicas dependen de 3 factores: a) tipo (arteria, vena) y localización del vaso afectado; b) rapidez en la instauración del trombo, y c) edad del niño.18,30 Los sitios más frecuentes de trombosis son: sistema nervioso central (50%), trombosis venosa profunda (43%), arterial (3%), cardiaca (aurícula derecha) (2%) y tromboembolia pulmonar (2%)⁽⁹⁾.

- **TROMBOSIS VENOSA**

La importancia del diagnóstico temprano de la trombosis venosa reside en el hecho de que los retrasos en la resolución del coágulo podrían resultar en un riesgo incrementado de desarrollar

síndrome postrombótico, el cual es una complicación tardía secundaria a insuficiencia venosa ⁽²⁹⁾. Por lo tanto, es importante reconocer los datos sutiles de la trombosis venosa profunda.

Esencialmente, los síntomas se deben a un retorno venoso disminuido que se traduce en edema y dolor la región distal a la oclusión ^(10,29). La TVP en las extremidades suele presentar dolor, calor, tumefacción, cambio de coloración, ingurgitación venosa. Cuando la trombosis afecta las extremidades inferiores puede haber dolor inguinal o abdominal. La trombosis en la vena cava inferior puede manifestarse por la presencia de venas cutáneas prominentes y disfunción hepática o renal, dependiendo de la localización y extensión del trombo. La trombosis en la vena cava superior puede ser asintomática o puede observarse cianosis e hinchazón del cuello y zona superior del tórax, circulación colateral y, finalmente, conducir a una insuficiencia cardíaca aguda. La trombosis de la vena renal se caracteriza por hematuria, trombocitopenia, nefromegalia y oliguria ^(29,30).

La tromboembolia pulmonar (TEP) es de difícil diagnóstico en los niños; la clínica puede consistir en taquipnea y disnea transitoria; o bien presentar tos, febrícula, dolor torácico, sibilancias, arritmia, hemoptisis, derrame pleural e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, e incluso colapso cardiovascular con hipotensión y coma en el caso de EP masiva ^(9,30),

Otro tipo de trombosis venosa incluye los senos cerebrales. En esta situación, también se presenta con dolor y edema del área que esas venas drenan, sin embargo, en este caso el cerebro está involucrado. Por lo tanto, los síntomas que se presentan son los de hipertensión intracraneal: cefalea, vómito y ocasionalmente, focalización ⁽²⁹⁾.

Existe una amplia variedad de pruebas diagnósticas que pueden emplearse para confirmar el diagnóstico y establecer la extensión de la trombosis. En cuanto a pruebas de laboratorio, el dímero D ha demostrado ser útil como prueba de tamizaje en adultos en los que se sospecha trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Estos estudios en niños no se ha comprobado su utilidad. El dímero D puede ser utilizado para aumentar o disminuir la sospecha de trombosis venosa en niños, como sea, la falta de datos disponibles imposibilita su uso como prueba de tamizaje y no se debería excluir el diagnóstico, aunque se obtenga un nivel muy bajo. El dímero D ha demostrado recientemente ser útil como una variable del pronóstico en niños con trombosis venosa profunda ^(4,29).

Lo estudios de imagen son de los pilares en el diagnóstico de trombosis, entre los que tenemos disponibles la Ecografía Doppler Color (EDC), Venografía, Tomografía Computada (flebo-TAC), Resonancia nuclear magnética (RNM), Centellograma V/Q y Ecocardiograma ^(18,30).

Ecografía Doppler a Color (EDC), es el método más utilizado en esta población porque es no invasivo, barato, no requiere sedación. Presenta buena sensibilidad para venas de extremidades inferiores y venas viscerales de abdomen, pero tiene baja sensibilidad para trombosis del sistema venoso superior por las siguientes razones: no se puede realizar compresión de las venas, lo cual mejora la sensibilidad, además, la clavícula se superpone a una gran parte de las venas subclavias y finalmente, la profundidad de las venas innominadas y de la vena cava superior y el aire que se superpone imposibilita la evaluación de estas estructuras ^(18,29).

El estudio PARKKA (Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with LLA treated with Asparaginase) ha recomendado el uso combinado de EDC y venografía en el diagnóstico de trombosis de sistema venoso superior en niños, ya que con venografía sola no se pudieron diagnosticar trombosis de vena yugular y la EDC presento baja sensibilidad para venas intratorácicas ^(29,30).

La venografía se considera el “gold standard”, sin embargo, no se utiliza de forma frecuente ya que es un procedimiento invasivo y requieren la colocación de catéter venoso central, además, no es útil para demostrar trombosis de las venas yugulares internas ya que el medio de contraste no fluiría de forma retrógrada ^(18,29).

TAC o RNM pueden ser utilizadas en el diagnóstico de TVP en venas del tórax; este método diagnóstico presenta alta especificidad y sensibilidad, es no invasivo, y no expone a radiaciones, sin embargo, no es un método ampliamente distribuido, lleva tiempo y puede requerir sedación en pediatría ⁽¹⁸⁾.

Para evaluar trombosis en miembros inferiores se recomienda el uso de EDC, siendo de utilidad la RNM para la evaluación de la extensión proximal de esta trombosis. No hay estudios que evalúen la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico para TEP en niños. El escáner de ventilación/perfusión (V/Q) y la angioTAC podrían ser considerados como estudios de primera línea siendo la angiografía pulmonar el “gold standar” ⁽¹⁸⁾. El ecocardiograma puede utilizarse en la detección de trombos intracardiacos.

- **TROMBOSIS ARTERIAL**

En el caso de la trombosis arterial, las extremidades afectadas se encuentran pálidas, frías con disminución de los pulsos y mala perfusión periférica. El reconocimiento precoz de la trombosis arterial es crucial para prevenir el daño tisular secundario a isquemia. Dependiendo de su extensión y del grado de obstrucción al flujo sanguíneo, puede dar manifestaciones tan dispares como isquemia de extremidades, hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (arteria renal), enterocolitis necrotizante (arteria mesentérica), incluso embolia cerebral (por la persistencia de foramen ovale) ⁽³⁰⁾.

El grupo de pacientes pediátricos más afectados son los neonatos (por cateterización de arteria umbilical) y los niños con cardiopatía congénita que son sometidos a cateterismo cardíaco. También es importante hacer notar que la trombosis arterial puede ocurrir de forma inadvertida durante los intentos por colocar vías centrales, principalmente si se realizan varios intentos ⁽²⁹⁾. La trombosis en el sistema nervioso central puede manifestarse como una deficiencia focal con o sin convulsiones, letargo o coma ⁽³⁰⁾.

Los síntomas asociados con trombosis de las arterias del tórax y abdomen son más sutiles ⁽⁶⁾. La trombosis en las arterias que irrigan al bazo, hígado e intestinos produce dolor abdominal que puede llegar a ser tan intenso que simule un cuadro de abdomen agudo. Otros síntomas pueden relacionarse con el daño al órgano afectado como elevación de transaminasas e íleo ⁽³⁾.

El diagnóstico de una trombosis arterial puede ser confirmado por estudios de imagen, ya que las pruebas de laboratorio no son necesarias, si el cuadro clínico es compatible con trombosis arterial ⁽²⁹⁾. Las modalidades disponibles para identificar trombosis arteriales son similares a las usadas para trombosis venosa. La angiografía podría ser el estándar de oro, pero se realiza muy poco ya que es muy invasivo y que por sí mismo podría provocar trombosis. Los trombos de grandes arterias que llegan a las extremidades y aquellos distales a estos son detectados con mayor facilidad mediante ultrasonido Doppler ⁽²⁹⁾.

TRATAMIENTO DE TROMBOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

El tratamiento de un niño con trombosis debe ser siempre individualizado, adaptado a sus circunstancias fisiopatológicas, y buscando que el beneficio esperado sea superior al riesgo inherente a él. Los objetivos por conseguir son:

- Mejorar la sintomatología,
- Evitar la progresión del trombo,
- Prevenir la tromboembolia pulmonar,
- Conseguir la completa recanalización del vaso ocluido, y,
- Prevenir la recurrencia y disminuir las secuelas posttrombóticas.

Las modalidades terapéuticas de la TE incluyen la administración de anticoagulantes, trombolíticos, antiagregantes y tratamiento sustitutivo ⁽³⁰⁾.

Hay pocos estudios clínicos disponibles en pediatría para respaldar las decisiones basadas en la evidencia con respecto a cualquier aspecto del tratamiento, incluida la trombólisis frente a la anticoagulación, la elección del agente trombolítico o anticoagulante, la intensidad o la duración de la terapia ⁽²⁹⁾.

El tratamiento puede dividirse en dos fases: aguda y crónica. En la fase aguda, el objetivo es reestablecer el flujo a través del vaso ocluido para reducir el riesgo de síndrome posttrombótico en caso de la trombosis venosa y restaurar la oxigenación del tejido isquémico en el caso de la trombosis arterial. Otro objetivo importante es prevenir la embolización del trombo ⁽²⁹⁾.

Los objetivos en la fase crónica son prevenir la recurrencia de la trombosis y prevenir la embolización de cualquier trombo residual. El riesgo de síndrome posttrombótico y de isquemia visceral aumenta si el trombo recurre ^(29,30).

En la actualidad, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como anticoagulante, tienen un uso generalizado tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la TEV en pacientes pediátricos con cáncer ⁽¹⁹⁾. No existen estudios basados en la evidencia sobre el tratamiento de la TEV en niños con neoplasias hematológicas, sin embargo, es el agente anticoagulante preferido ^(10,30).

Las HBPM son ventajosas debido a su farmacocinética predecible, vida media prolongada, ausencia de interacciones farmacológicas y perfil favorable de efectos secundarios ⁽¹⁹⁾. Son

particularmente ventajosos en pacientes con cáncer que pueden requerir procedimientos invasivos frecuentes, ya que todo lo que se requiere es suspenderla durante las 24 horas previas al procedimiento ⁽¹⁹⁾.

El efecto secundario más común y grave es el sangrado. Se ha informado que la incidencia de sangrado mayor mientras se toma enoxaparina está entre 0-6% en pacientes pediátricos con diversos trastornos y factores de riesgo. Aunque los datos comparables sobre pacientes con cáncer pediátrico están limitados, varios estudios han informado que el sangrado mayor es igualmente poco común en pacientes con cáncer pediátrico que reciben HBPM ⁽¹⁹⁾.

El uso de HBPM durante la trombocitopenia es una preocupación específica en pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia. Se han sugerido dosis terapéuticas completas en pacientes con plaquetas > 50 000 y dosis de HBPM reducida/profiláctica en pacientes con recuentos de plaquetas 20–50 000 y suspensión de HBPM si el recuento de plaquetas es < 20 000 ^(10,19).

Se han realizado varios ensayos de tratamiento de TEV asociado con cáncer en adultos. El estudio CLOT comparó HBPM con warfarina y encontró que la incidencia de TVP recurrente era menor en pacientes tratados con HBPM ⁽¹⁰⁾.

En 2012, el Colegio Americano de Médicos del Tórax en sus guías recomendaron 3 meses de anticoagulación para la TVP asociada con el cáncer, seguidos de 6 meses de terapia si no se había producido la resolución del coágulo ⁽¹⁰⁾. La profilaxis debe continuarse mientras esté presente alguno de los siguientes factores de riesgo: cáncer activo, LVC y quimioterapia.

Los niveles recomendados de anti-Xa 4 horas después de la dosis deben apuntar a 0,5-1 UI/ml seguidos de dosis profilácticas para mantener niveles más bajos de anti-Xa. Debe haber mayor conciencia de la necesidad de intervenciones, como cirugía, punción lumbar y aspiración de médula ósea, para que la terapia pueda suspenderse 12-24 horas antes de la intervención ^(10,29,30).

Hay varias opciones anticoagulantes alternativas. Una es la heparina no fraccionada, que tiene las limitaciones de requerir administración continua y estar asociada con una mayor tendencia al sangrado. Otro es la warfarina, el único anticoagulante oral actualmente aprobado, que tiene

un índice terapéutico estrecho y se ve afectado por interacciones farmacológicas y cambios en la dieta que dificultan su uso en pacientes pediátricos con cáncer ^(19,29).

El ensayo ADAM VTE fue diseñado para probar la hipótesis de que Apixaban está asociado con una tasa significativamente más baja de eventos hemorrágicos mayores en comparación con HBPM en el tratamiento de pacientes con cáncer con TEV aguda ⁽¹⁹⁾.

El agente trombolítico de elección en pediatría actualmente es el Activador tisular del plasminógeno recombinante. Varias series de casos han sido publicadas dando recomendaciones sobre dosificación ⁽²⁹⁾.

Una vez que la fase aguda del tratamiento ha pasado y al menos una parte del flujo se ha restablecido, es necesario continuar la anticoagulación por un periodo de tiempo para tratar el trombo residual y prevenir su embolización y recurrencia ⁽²⁹⁾. Hay dos opciones para anticoagulación crónica: la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de vitamina K.

Los antagonistas de vitamina K se administran vía oral, su farmacocinética no es predecible, tiene numerosas interacciones farmacológicas y con alimentos, además de tener un rango terapéutico muy estrecho ⁽³⁰⁾. Estos se utilizan durante 3-6 meses para evitar recurrencias, y la meta de tratamiento es alcanzar un INR de 2 a 3 para trombosis venosa profunda.

La trombólisis sistémica está indicada en casos de oclusión arterial con afectación de órgano o extremidad, en la TEP masiva o que no responde al tratamiento con heparina, y se discute su utilización en la TVP aguda y extensa.

Su eficacia se reduce con el tiempo transcurrido entre la presentación del proceso trombótico y el inicio de la trombólisis, por lo que se desaconseja en trombosis de más de 10 días de evolución. Es conveniente administrarlo conjuntamente con heparina convencional a bajas dosis o HBPM para evitar la progresión del trombo e iniciar la heparinización durante o inmediatamente después del tratamiento trombolítico ⁽³⁰⁾.

Actualmente, solo se utiliza un agente trombolítico en niños, el activador tisular de plasminógeno recombinante (ATP). Se han publicado algunas series de casos que demuestran la efectividad de este fármaco, mientras que otros reportes describen hemorragia intracraneal. La dosis recomendada va de 0.1 a 0.5 mg/kg/hr. Algunos autores recomiendan administrar dosis bajas

de heparina (10 U/kg/hr) en conjunto con el ATP, sin embargo, no hay evidencia sobre esta consideración ⁽²⁹⁾.

Los pacientes que reciben ATP recombinante deben monitorizarse con Dímero D y fibrinógeno, esperando que el primero incremente mientras que en el segundo se evidencie disminución. Si esto no ocurre y tampoco se observa una adecuada respuesta clínica, la dosis de ATP puede incrementarse y además, administrar plasma fresco congelado con la intención de aumentar los niveles de plasminógeno. El ATP solo es efectivo si hay suficiente cantidad de plasminógeno presente para convertirlo en plasmina, la cual es la enzima activa ⁽²⁹⁾.

En caso de sangrado secundario a la administración de este fármaco, se debe tener disponible sulfato de protamina el cual revierte el efecto de la heparina no fraccionada (1 mg revierte 100 UI de heparina no fraccionada).

Con respecto a la duración, aún se desconoce el período de tiempo ideal para la tromboprolifaxis, y la mayoría de los profesionales simplemente continúan con la profilaxis hasta la resolución de los factores de riesgo predisponentes (por ejemplo, logro de la remisión o finalización de la quimioterapia). Varios estudios han observado una tasa relativamente baja de complicaciones hemorrágicas durante períodos de tratamiento de 3 meses, lo que sugiere que esta duración es razonablemente segura ⁽¹⁹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la baja incidencia, la enfermedad tromboembólica se observa y diagnostica cada vez más en pacientes pediátricos, debido a la mayor comprensión de esta enfermedad y al contar con más recursos diagnósticos de imagen.

Los pacientes oncológicos pediátricos tienen un alto riesgo de enfermedad tromboembólica debido a factores relacionados con la enfermedad y el tratamiento, sin embargo, no existen datos ni estudios actualizados que reflejen la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar las complicaciones de la misma que impacta de manera significativa en la vida de los pacientes.

Por lo que es interesante conocer si la incidencia de tromboembolismo es la misma en pacientes pediátricos con cáncer hematológico y sólidos. Así como el poder desarrollar un SCORE para valorar los factores de riesgo con los que cuentan los pacientes para poder iniciar manera oportuna una terapia profiláctica y con ello disminuir la incidencia del tromboembolismo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer en el Hospital Infantil de México?

JUSTIFICACIÓN

Al existir una creciente incidencia de casos de niños con cáncer diagnósticos debido al mayor reconocimiento médico y el tener presente que estos pacientes tienen un riesgo 4 a 7 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso, siendo incluso este más alto dependiendo del tipo de cáncer. El conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis en estos pacientes nos permitirá reconocer oportunamente dicha complicación para poder ofrecer tratamiento oportuno e incluso profiláctico, para limitar las complicaciones e incidencia, que, a pesar de ser poco frecuente, causa gran morbilidad en el paciente pediátrico.

HIPÓTESIS

- Los factores de riesgo asociados a un evento tromboembólico son diferentes en pacientes con tumores sólidos
- La incidencia de un evento tromboembólico es mayor en pacientes oncológicos que la referida en la literatura

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar los factores asociados a trombosis en los pacientes pediátricos con cáncer hematológico y tumores sólidos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de tromboembolia en los pacientes oncológicos del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
- Describir el momento de presentación del evento tromboembólico en pacientes oncológicos.
- Describir los métodos diagnósticos de trombosis en pacientes oncológicos.
- Describir la evolución y complicaciones en pacientes oncológicos que presentan un evento tromboembólico.

METODOLOGÍA

- Diseño de estudio:
Estudio de cohorte retrospectiva.
Observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.
Medida de desenlace primarios: Enfermedad tromboembólica.
- Periodo:
De junio del 2017 a junio del 2022.
- Universo: Todos los pacientes entre los 0-18 años con diagnóstico de cáncer en el Hospital Infantil de México
- Población de estudio:

Pacientes pediátricos entre los 0-18 años con diagnóstico de cáncer activo y datos compatibles con trombosis atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

- Tamaño muestral:

Se calculo un tamaño de la muestra de 60 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **INCLUSIÓN:**

Todo paciente de 0 a 18 años con el diagnóstico de cualquier tipo de cáncer activo.

Pacientes con datos clínicos compatibles con trombosis.

Pacientes con estudios de imagen confirmatorio de trombosis.

Pacientes que se encontraban en protocolo de tratamiento de cáncer.

-Para el grupo control:

Todo paciente de 0 a 18 años con el diagnóstico de cualquier tipo de cáncer activo.

- **EXCLUSIÓN:**

Pacientes que hayan sido diagnosticados fuera del medio hospitalario.

Pacientes con diagnóstico de trombosis crónica (puesto que no se conocerán los factores de riesgo al momento de la formación del trombo).

Pacientes con otros diagnósticos que aumentaran el riesgo para desarrollo de trombosis.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

Pacientes en los que se pierda seguimiento.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva, análisis de sobrevivencia, de acuerdo con los resultados, un modelo de regresión logística o bien un modelo de riesgos proporcionales de Cox, como se considere más conveniente.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	RELACIÓN DE DEPENDENCIA	NATURALEZA	UNIDAD
EDAD	Años, meses y días cumplidos al momento del evento	Independiente	Cuantitativa directa	Años cumplidos
GÉNERO	Género biológico al que pertenece	Independiente	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
ANTECEDENTES FAMILIARES DE TROMBOSIS	Familiar que haya presentado algún evento trombotico	Independiente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
TIPO DE NEOPLASIA	Clasificación de las neoplasias de acuerdo a su origen	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Hematológico 2. Tumor sólido
FECHA DE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer y el evento trombotico	Dependiente	Cuantitativa directa	Día Mes Año
ANTECEDENTE PREVIO DE TROMBOSIS	Evento trombotico previo al actual	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
TIPO DE TROMBOSIS	Clasificación de trombosis según el vaso donde se generó	Dependiente	Cualitativa politómica	1. Venosa 2. Arterial
FASE DE LA QUIMIOTERAPIA	Etapas de tratamiento en la	Dependiente	Cualitativa politómica	1. Ventana esteroidea 2. Inducción a la remisión 3. Mantenimiento

	que se encontraba el paciente			4. Vigilancia
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	Tipo de fármacos que se administraron al paciente para el tratamiento del cáncer	Dependiente	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Etopósido 2. Citarabina 3. Vincristina 4. Daunarrubicina 5. L-asparginasa 6. Cisplatino 7. Doxorubicina 8. Ciclofosfamida 9. Carboplatino 10. Metrotexate 11. Esteroide
FECHA DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA	Fecha de último fármaco quimioterápico administrado	Dependiente	Cuantitativa directa	<p>Día</p> <p>Mes</p> <p>Año</p>
RADIOTERAPIA	Uso de altas dosis de radiación para destruir células neoplásicas	Dependiente	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
INFECCIÓN	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo	Dependiente	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica (72 horas previas)	Dependiente	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

MEDICAMENTOS Y TIPO	Cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas	Dependiente	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Antipirético 1.2 Antibiótico 2. No
TRANSFUSIONES	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor)	Dependiente	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Concentrado eritrocitario 1.2 Plaquetas 1.3 Crioprecipitados 1.4 Plasma 2. No
SITIO DE TROMBOSIS ACTUAL	Región anatómica donde se detecta la presencia de un trombo mediante estudio de imagen.	Dependiente	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis venosa profunda 2. Trombosis venosa superficial 3. Trombosis a nivel de sistema nervioso central 4. Tromboembolismo pulmonar 5. Trombosis arterial
ESTUDIO DE IMAGEN DIAGNÓSTICO	Estudio de imagen utilizado para confirmar y establecer la localización precisa de un trombo	Dependiente	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. USG Doppler 2. TAC 3. RM 4. Otro

TIEMPOS DE RESOLUCIÓN DE TROMBOSIS	Periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de trombosis y su desaparición.	Dependiente	Cualitativa discreta	1. Semanas 2. Meses
SÍNDROME POSTROMBÓSTICO	Complicación más común de trombosis venosa profunda caracterizado por dolor crónico, edema, úlceras.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	Inserción de un catéter dentro del espacio intravenoso, a través de la punción de vena periférica	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
INMOVILIDAD PROLONGADA	Descenso de la capacidad para desempeñar actividades de la vida diaria por deterioro de las funciones motoras	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
PLAQUETAS	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivadas de la fragmentación de los megacariocitos.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Miles x mm ³

TIEMPOS DE PROTROMBINA	Prueba que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse, evaluando la vía extrínseca de la coagulación.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Segundos
TIEMPOS 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.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Segundos
FIBRINOGENO	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina	Dependiente	Cuantitativa discreta	Mg/dl
DIMERO D	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo es proteolizado por la plasmina.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Picogramos/ml

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

1. Se revisará el concentrado de los casos nuevos de cáncer reportados al Archivo Clínico del Hospital Infantil de México en el periodo de junio del 2017 a junio del 2022.
2. Se detectarán todos los casos de trombosis que se presentaron en pacientes con diagnóstico de cáncer desde junio de 2017 hasta junio 2022.
3. Se llenará una hoja de recolección de datos creada para el estudio (Anexo 1), en la que se registraron todas las variables.

RESULTADOS

En este estudio se incluyó una población total de 60 pacientes con diagnóstico de cáncer entre los 0-18 años de edad, de los cuales 28 fueron hombres (46.7%) y 32 fueron mujeres (53.7%), 20 pertenecientes al grupo de casos y 40 pertenecientes al grupo control. De acuerdo al registro de casos nuevos de cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se diagnosticaron 91 pacientes con cáncer en el último año y en el periodo de tiempo en el que se desarrolló el estudio (junio 2017 a junio 2022), se diagnosticaron 690 casos nuevos de cáncer.

La tabla 1 y 2, muestra la distribución y el análisis bivariado, de los casos y controles que tuvieron o no el desenlace de trombosis, asociado a los factores de riesgo que se evaluaron en cada uno. Se observó asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el riesgo de trombosis (OR=0.3) considerando como factor protector el pertenecer al sexo femenino, sin embargo, no se encontró asociación entre el sexo y el tipo de neoplasia. Igualmente, no se observó asociación estadísticamente significativa entre el tipo de neoplasia y el riesgo de trombosis (OR=1.1), aunque la proporción de pacientes con tipo de cáncer hematológico fue mayor tanto en los casos como en los controles. No se observó asociación de riesgo de trombosis con los demás factores de riesgo analizados en la tabla 1.

El análisis en el modelo de regresión logística (tabla 3) muestra los factores de riesgo estadísticamente significativos en nuestro estudio para desarrollar trombosis. Se observó que una proporción superior de casos que de controles tenía historia familiar de trombosis (OR=13), así como el uso de medicamentos (OR=0.1) y transfusiones durante la hospitalización (OR=3.4).

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencia y porcentajes, las variables cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos. Se realizó estadística bivariada comparando entre el grupo con y sin trombosis y empleando prueba de ji cuadrada. Se calculó el OR crudo.

Las variables con valor de $P < 0.05$ y plausibilidad biológica fueron sometidas a un análisis de regresión logística para determinar las variables más independientes. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 25.0.

TABLA 1. ANÁLISIS DE RIESGO PARA DESARROLLO DE TROMBOSIS

	Trombosis						OR	IC-95%	P	
	No		Si							
	n	%	n	%						
SEXO										
	Masculino	15	37.50%	13	65.00%	0.3	0.1-0.9	0.05		
	Femenino	25	62.50%	7	35.00%					
TIPO DE NEOPLASIA										
	Hematológico	25	62.50%	12	60.00%	1.1	0.3-3.3	1		
	Tumor sólido	15	37.50%	8	40.00%					
DIAGNÓSTICO DE BASE										
	LLA de alto riesgo	18	45.00%	9	45.00%	0.9	0.3-2.7			
	LLA de riesgo habitual	3	7.50%	1	5.00%					
	Leucemia mieloide aguda	2	5.00%	1	5.00%					
	Sarcoma de Ewing	4	10.00%	2	10.00%					
	Osteosarcoma	2	5.00%	1	5.00%					
	Tumor germinal pineal	4	10.00%	2	10.00%					
	Linfoma linfoblástico de cel. T	2	5.00%	1	5.00%					
	Rabdomiosarcoma alveolar	2	5.00%	1	5.00%					
	Disgerminoma de ovario	1	2.50%	1	5.00%					
	Tumor de Wilms	2	5.00%	1	5.00%					
ANTECEDENTE FAMILIAR DE TROMBOSIS		1	2.50%	5	25.00%	13	1.4-120.6	0.013		
ANTECEDENTE PERSONAL DE TROMBOSIS		0	0.00%	7	35.00%	0.2	0.1-0.3	<0.000		
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL DURANTE EVENTO DE TROMBOSIS										
	Desnutrición aguda	10	25.00%	5	25.00%					
	Desnutrición crónica	6	15.00%	1	5.00%					
	Sobrepeso	0	0.00%	1	5.00%					
	Obesidad	3	7.50%	5	25.00%					
	Eutrófico	21	52.50%	8	40.00%					
FASE DE QUIMIOTERAPIA AL MOMENTO DE LA TROMBOSIS										
	Ninguna	2	5.00%	2	10.00%	3.1	1.1-10	0.5		
	Inducción a la remisión	7	17.50%	8	40.00%					
	Consolidación	1	2.50%	1	5.00%					
	Mantenimiento	27	67.50%	5	25.00%					
	Vigilancia	2	5.00%	4	20.00%					
	Ventana esteroidea	1	2.50%	0	0.00%					

Continuación Tabla 1. Análisis de riesgo para desarrollo de trombosis

	Trombosis						
	No		Sí		OR	IC-95%	P
	n	%	n	%			
ÚLTIMO QUIMIOTERÁPICO UTILIZADO							
Etopósido	10	25.00%	2	10.00%	0.3	0.6-1.6	0.3
Citarabina	9	22.50%	4	20.00%	0.8	0.2-3.2	1
Vincristina	10	25.00%	3	15.00%	0.5	0.1-2.1	0.5
Daunarrubicina	4	10.00%	3	15.00%	1.5	0.3-7.9	0.6
L-asparginasa	8	20.00%	5	25.00%	1.3	0.3-4.7	0.7
Cisplatino	2	5.00%	0	0.00%	0.7	0.1-4.4	0.5
Doxorrubicina	5	12.50%	2	10.00%	0.7	0.1-4.4	1
Ciclofosfamida	5	12.50%	2	10.00%	0.7	0.1-4.4	1
Metrotexate	10	25.00%	2	10.00%	0.3	0.06-1.6	0.3
Carboplatino	4	10.00%	0	0.00%			0.2
Esteroides	9	22.50%	2	10.00%	0.3	0.07-1.9	0.3
ANTECEDENTE DE USO DE RADIOTERAPIA	6	15.00%	1	5.00%	0.2	0.03-2.6	0.4
ANTECEDENTE DE INFECCIONES	25	62.50%	10	50.00%	0.6	0.2-1.7	0.4
ANTECEDENTE DE HOSPITALIZACIÓN PREVIA	6	15.00%	1	5.00%	0.2	0.03-2.6	0.4
ANTECEDENTE DE INMOVILIZACIÓN PROLONGADA	14	35.00%	11	55.00%	2.2	0.7-6.7	0.1
USO DE MEDICAMENTOS DURANTE HOSPITALIZACIÓN	35	87.50%	10	50.00%	0.1	0.04-0.5	0.03
TRANSFUSIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	9	22.50%	10	50.00%	3.4	1-10.8	0.04
COLOCACIÓN DE CATÉTER VENOSO CENTRAL SITIO DE TROMBOSIS ACTUAL	1	2.50%	3	15.00%	6.8	0.6-71	0.1
Ninguna	40	100.00%	0	0.00%			
Trombosis Venosa Profunda	0	0.00%	11	55.00%			
Trombosis Venosa Superficial	0	0.00%	2	10.00%			
Trombosis SNC	0	0.00%	7	35.00%			
TIPO DE ESTUDIO DE IMAGEN DIAGNÓSTICO							
Ninguno	40	100.00%	0	0.00%			
USG doppler	0	0.00%	8	40.00%			
TAC	0	0.00%	11	55.00%			
RM	0	0.00%	1	5.00%			
PRESENCIA DE SÍNDROME POSTROMBÓTICO	0	0.00%	0	0.00%			

OR: odds ratio; IC: interval de confianza; P: p-trend = test ji cuadrado.

Tabla 2. Análisis variables cuantitativas

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Edad (años)	11	8	14
Plaquetas (cel/mm3)	128500	33000	251500
Hemoglobina (mg/dl)	10.4	8.4	12
Hematocrito (%)	32.1	24.3	35.6
Leucocitos totales (cel/mm3)	1900	600	6100
Neutrófilos totales (cel/mm3)	545	55	3250
Tiempo de protrombina (seg)	0	0	13
Tiempo de trombotoplastina (seg)	0	0	27
Fibrinógeno (mg/dl)	0	0	0
Dímero D (pcg/ml)	0	0	0

TABLA 3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA DETERMINAR LAS VARIABLES MÁS INDEPENDIENTEMENTE ASOCIADAS A TROMBOSIS

	B	Sig.	OR	IC-95%	
				Inferior	Superior
Antecedente familiar de trombosis	3.522	0.012	33.846	2.174	526.896
Uso de medicamentos durante la hospitalización	-2.452	0.005	2.5	1.2	5
Transfusiones durante la hospitalización	1.518	0.091	4.563	1.3	26.488
Constante	1.726	0.149	5.615		

DISCUSIÓN

El Hospital Infantil de México sigue siendo uno de los principales centros de referencia para pacientes oncológicos a nivel nacional, por lo que el estudio de los factores de riesgo para desarrollar trombosis continúa siendo un tema de interés para poder valorar, desde el diagnóstico e inicio de tratamiento, un manejo oportuno que nos ayude a prever el desenlace de trombosis.

La trombosis venosa y arterial que se presenta en pacientes que cuentan con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer se ha visto incrementada a nivel mundial, principalmente en población adulta, sin embargo, aunque existe poca información obtenida de población pediátrica, también se ha visto un aumento notable de estos eventos, secundario a que ha aumentado el número de casos de cáncer diagnosticados, a que han mejorado los tratamientos que se ofrecen a estos pacientes, lo que lleva a una mayor supervivencia y por lo tanto, mayor probabilidad de presentar complicaciones durante el tratamiento.

Nuestro estudio, se basó en tener un grupo de casos con trombosis y un grupo control que no contaban con diagnóstico de trombosis, pero sí con nuestros demás criterios de inclusión. Obteniendo un total de 60 pacientes, de los cuales 20 contaban con diagnóstico de trombosis. Se realizó una búsqueda intencionada de los factores de riesgo reportados en la literatura que se asocian con el desarrollo de trombosis en pacientes oncológicos.

Dentro de las variables que se analizaron, y se han descrito en la literatura, están los factores de riesgo propios del paciente como son la edad, el sexo y el diagnóstico nutricional; de los cuales no se obtuvieron datos estadísticamente significativos para valorar su asociación con el riesgo de desenlace.

En cuanto a la edad, en dos estudios prospectivos reportados por Branchford BR, confirmaron el riesgo acumulado de TE en niños mayores de 10 años fue del 16,3% frente al 4.7% en niños más pequeños. Además, en el mismo estudio, los niños de 15 a 18 años tenían un riesgo acumulativo significativamente mayor de trombosis durante 3 años en comparación con los niños de 1 a 14 años ^(4,14). Siendo en nuestro estudio la edad promedio de 11 años, podemos comprobar que el riesgo de trombosis es superior en niños mayores de 10 años, que, a pesar de no obtener un valor estadísticamente significativo, observamos que concuerda con lo descrito en la literatura.

En relación al sexo, la literatura hace referencia a un ligero predominio en el sexo masculino, sin embargo, aun no se ha logrado reportar un impacto real del sexo con el riesgo de presentar trombosis. En nuestros resultados observamos una asociación estadísticamente significativa como factor protector pertenecer al sexo femenino, observando una mayor proporción de casos de trombosis con el sexo masculino. De igual manera, se ha buscado la forma de asociar el IMC como factor de riesgo para trombosis; en un artículo publicado por Athale U, comentó que se ha demostrado que un IMC más alto está asociado con el síndrome postrombótico. Sin embargo, el impacto del IMC alto en el riesgo de TE en niños con cáncer aún no está confirmado ⁽⁴⁾; a lo que nosotros encontramos que el 25% (5 pacientes) de nuestro grupo de casos contaba con diagnóstico de obesidad al momento del ET, sin embargo, otro 25% (5 pacientes) tenían desnutrición aguda y el otro 40% (8 pacientes) se encontraban eutróficos, por lo que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y el riesgo de ET.

Otros factores de riesgo que se estudiaron en nuestra muestra como propios del paciente, y no han sido descritos en la literatura, fueron los antecedentes tanto personales como heredofamiliares de trombosis, donde se reportó una asociación estadísticamente significativa en la asociación con antecedentes heredofamiliares, por lo que consideramos importante interrogar de manera dirigida dichos antecedentes en todos los pacientes oncológicos, desde su diagnóstico de la enfermedad para considerarlo como un factor de riesgo con relevancia clínica en el desenlace de la enfermedad tromboembólica.

De igual forma se analizaron los factores de riesgo propios de la enfermedad, como el tipo de neoplasia. En la literatura nos reportan que la leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más comúnmente informada en niños con trombosis asociada al cáncer ⁽¹⁵⁾, sin embargo, estudios más recientes han informado una alta prevalencia de trombosis en niños con cánceres distintos de la leucemia, se informa que los niños con linfoma y sarcoma tienen tasas de TE similares o incluso mayores que las observadas en niños con LLA ^(4,17). En nuestro estudio se encontró que el 45% de los pacientes tenían como diagnóstico de base leucemia linfoblástica aguda, seguida de Sarcoma de Ewing (10%) y Tumor germinal pineal (10%), observando que concuerda con lo referido en la literatura, sin embargo, no se encontró una asociación estadística significativa, por lo que cualquier tipo de neoplasia contará con el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad.

De la misma forma se valoró el tratamiento, entendiendo el mismo como la fase de quimioterapia y uso de quimioterápico. Un metaanálisis desarrollado por TULLIUS BP, encontró que una mayor duración de la terapia con L-asparaginasa aumentó significativamente la tasa de incidencia de TE ⁽¹⁹⁾. Al comparar dos protocolos contemporáneos, Nowak-Gottle et al. demostraron que el riesgo de trombosis es mucho mayor cuando la L-asparaginasa y los esteroides se administran en combinación en comparación con cuando estos agentes se administran en forma separada temporalmente (4,16,20). En nuestro estudio se observó que 25% de nuestro grupo control desarrollo trombosis con el uso de L-Asparaginasa, y de este 25% el 10% se encontraba asociado a uso de esteroides; lo que concuerda con lo descrito en la literatura, sin embargo, no cuenta con asociación estadística significativa para el desenlace de la enfermedad.

Encontramos en la literatura que el uso de catéteres venosos centrales es el factor de riesgo pediátrico más común asociado con TE. Una revisión de estudios prospectivos que evaluaron la incidencia de TE asociado con CVC informó una tasa de 37 a 50 % en pacientes pediátricos con cáncer. El riesgo parece ser independiente del tipo de cáncer pediátrico y aumentó significativamente, 6.4 veces más, en pacientes con cáncer pediátrico que desarrollaron oclusión e infección del CVC. Además, actualmente se desconoce el papel que pueden desempeñar los factores de riesgo individuales (como la obesidad o la edad) en el aumento del riesgo de trombosis relacionada con CVC frente a trombosis no relacionada con CVC ⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio se encontró que solo un 15% de los pacientes con CVC desarrollaron trombosis, por lo que no se encontró una asociación estadística significativa.

Igualmente, dentro de los factores de riesgo asociados al tratamiento, analizamos aquellos con los que contaban durante la hospitalización en la que se llevó a cabo el desenlace, encontrando con relevancia estadísticamente significativa el uso de medicamentos por vía parenteral y transfusiones, asociándose ambos al uso de un catéter periférico, que si bien no es una vía central, el estrés fisiológico causado por las multipunciones, así como la asociación de uso de antibióticos con un evento infeccioso que por sí mismo puede condicionar un estado protrombótico, nos hace replantearnos el uso consciente de estas medidas, ya que si bien son de las primeras consideradas como un factor de riesgo para el desenlace, si se encontró una alta asociación con el mismo.

Como bien se reporta a nivel mundial, la trombosis venosa es más frecuente que la trombosis arterial y precisamente, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó afectación arterial, en todos los casos, encontramos datos compatibles con trombosis venosa, siendo el 55% de tipo profunda, el 35% localizada a nivel de sistema nervioso central y el 10% localizada a nivel superficial, coincidiendo con lo ya reportado.

Es bien sabido que los exámenes de laboratorio son complementarios, ya que con ellos no se puede hacer diagnóstico de trombosis, sin embargo, nos pueden ayudar a valorar de forma oportuna datos que sugieren el riesgo de desarrollo del evento. Por otro lado, para llegar al diagnóstico y detectar el sitio de trombosis, se tienen diferentes estudios de imagen, lo cuales tienen desventajas y ventajas según el sitio anatómico involucrado, por lo que tomando en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes presentaron cuadros compatibles con trombosis venosa profunda en extremidades, el método diagnóstico más utilizado fue el ultrasonido Doppler, ya que es sensible además de que no es invasivo y su costo es bajo respecto a otros procedimientos, con esto se corroboró la disminución de la luz del vaso. En otros casos como Sistema Nervioso Central se prefieren otros estudios diagnósticos y tal cual, en nuestros pacientes se utilizó Resonancia Magnética para diagnóstico de una paciente con trombosis en Sistema Nervioso Central, mientras que la tomografía computarizada fue útil para diagnóstico incidental de trombosis de vena cava inferior e ilíacas, al encontrarse al inicio del abordaje diagnóstico o en busca de metástasis.

Se han descrito algunos biomarcadores útiles para apoyar el diagnóstico de trombosis tanto venosa como arterial, por lo que incluimos en nuestro estudio el análisis de biometría hemática, valorando los niveles de hemoglobina, cuenta leucocitaria y cuenta plaquetaria; así como tiempos de coagulación con fibrinógeno y en menor medida se solicitó dímero D. Se ha reportado en la literatura que una cifra de hemoglobina baja asociado a una cuenta leucocitaria incrementada parece estar relacionados con el desarrollo de eventos trombóticos, así como una cuenta plaquetaria elevada.

Dentro de nuestro grupo de casos que participaron en el estudio, se encontró evidencia de cifras bajas de hemoglobina con un valor mínimo de 5.4mg/dl y una media de 10.1mg/dl, trombocitosis hasta 251,500 con una media de 166,390, y leucocitosis en 6 de los pacientes con cifras hasta 286,500 con una media de 21,789, lo cual se ha demostrado con aumento de estado

procoagulante y protrombótico, sin embargo, no se obtuvo un valor estadísticamente significativo para establecer el riesgo de desenlace. Por otro lado, los tiempos de coagulación en todos los pacientes se encontraron dentro de rango normal; en cuanto a los valores de fibrinógeno y dímero D, contamos con la limitante de que durante la hospitalización que se desarrolló la trombosis no se solicitaron estos estudios, por lo que no se obtuvo valor estadístico significativo.

De acuerdo a las guías CHEST de terapia antitrombótica para niños y neonatos, la heparina de bajo peso molecular, particularmente la enoxaparina, se ha vuelto el fármaco de elección en el tratamiento de trombosis en pacientes pediátricos y precisamente se utilizó en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio en todos ellos la dosis utilizada fue de 1 mg/kg/día cada 12 horas vía subcutánea. Ahora en cuanto al tiempo de duración de la terapia, se ha sugerido que sea de por lo menos 3 meses, teniendo en cuenta los estudios de imágenes de control para verificar que el trombo ya no se encuentre o bien que haya disminuido, sin embargo, en 2 de nuestros pacientes, se prolongó el tratamiento hasta 4 meses por la persistencia del trombo en el estudios de control, en el 40% de los pacientes del grupo control no documentó la duración del tratamiento y en el 50% se utilizaron con una media 37 días al documentarse por medio de un estudio de imagen de control la resolución completa de la trombosis. Por último, es importante mencionar que al igual que en otros países, el síndrome posttrombótico y las segundas trombosis no son tan frecuentes, en nuestros pacientes, ninguno presentó cualquiera de estas complicaciones.

CONCLUSIONES

La enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos sigue siendo un problema de salud por las secuelas que ocasiona, por eso la importancia de hacer énfasis en la detección, reconocimiento y reevaluación temprana y constante de cada uno de los factores de riesgo con los que cuentan estos pacientes, desde el momento del diagnóstico y durante todo su tratamiento, para así valorar de forma oportuna el iniciar un plan de trombopprofilaxis y de esa manera evitar el incremento en la tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes.

Es importante destacar que existen a nivel mundial muy pocos estudios que reporten este padecimiento en la edad pediátrica, motivo por el cual este estudio toma importante relevancia clínica. A pesar de esta limitante, encontramos factores de riesgo significativos para el desarrollo de trombosis; siendo uno de ellos los antecedentes familiares, considerando un papel importante a la carga genética; así como el manejo del paciente durante una hospitalización, al hacer uso de infusión de medicamentos y transfusiones que están asociados al uso de un catéter ya sea central o periférico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio, obtiene los datos estudiados a través del expediente clínico, en la gran mayoría de los casos de forma retrospectiva y observacional, sin riesgo para el paciente, no requiriendo carta de consentimiento informado. En el presente trabajo, no se tiene conocimiento de ningún dato personal de los participantes, es meramente con un enfoque epidemiológica de la población estudiada.

CRONOGRAMA

TIEMPO ACTIVIDAD	DIC 2021 ENERO 2022	FEBRERO- JUNIO 2022	JULIO 2022	JULIO- AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE 2022	OCT-DIC 2022	ENERO-MAR 2023
Revisión de literatura	██████████						
Recolección de datos		██████████					
Análisis estadístico			██████████				
Redacción de resultados y discusión				██████████			
Redacción de conclusiones					██████████		
Revisión						██████████	
Entrega final							██████████

BIBLIOGRAFÍA

1. Who.int. [citado el 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/347370/9789240025271-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Maneyro AJ. Trombosis y cáncer. ¿Quién complica a quién? Trombosis incidental. HEMATOLOGÍA. 2018, Volumen 22: 311-315.
3. Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. Best Practice & Haematology. 2009; 22: 3-8.
4. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. Expert Rev. Hematol. 2013; 6(5): 599-609.
5. Cesarman-Maus G, Meillón L, Volkow P, Vargas-Ruiz AG, Cornejo P, López-Navarro O, et al. Treatment of cancer and thrombosis: practical approach. Rev Invest Clin. 2013; 65(2):174–82.
6. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. Thrombosis Research 2013; 131(Suppl 1): S59-S62.
7. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. Eur Respir Rev. 2019; 28(151):180119.
8. Tromboembólica E. II Consenso SEOM sobre la [Internet]. Seom.org. [citado el 4 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf.
9. Mijares-Tobías JM, Méndez-Meraz A, Salgado-Nevárez MS. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica en oncología pediátrica. Gac Mex Oncol. 2020; 19(3).
10. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. Thromb Res. 2018;164:S94–7.
11. Sharma BK, Flick MJ, Palumbo JS. Cancer-associated thrombosis: A two-way street. Semin Thromb Hemost. 2019; 45(06):559–68.
12. Ann S. Kim, Alok A. Khorana, Keith R. Mc Crae. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. Translational Research. 2020; 225:33–53.

13. Aharon,A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009; 22: 61-69.
14. Branchford BR, Betensky M, Goldenberg NA. Pediatric issues in thrombosis and hemostasis: The how and why of venous thromboembolism risk stratification in hospitalized children. *Thromb*. 2018; 172:190–3.
15. Pelland-Marcotte M-C, Pole JD, Kulkarni K, Athale U, Stammers D, Sabapathy C, et al. Thromboembolism incidence and risk factors in children with cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2018; 118(9):1646–55.
16. Eichinger S. Cancer-associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thrombosis Research*, 2016; 140(S1): S12- S17.
17. Howie C, Erker C, Crooks B, Moorehead P, Kulkarni K. Incidence and risk factors of venous thrombotic events in pediatric patients with CNS tumors compared with non-CNS cancer: A population-based cohort study. *Thromb Res*. 2021; 200:51–5.
18. Altuna D. Trombosis en Pediatria. *Hematologia*. 2013;17:38–43.
19. Tullius BP, Athale U, van Ommen CH, Chan AKC, Palumbo JS, Balagtas JMS, et al. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):175–80.
20. Barg AA, Kenet G. Cancer-associated thrombosis in pediatric patients. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S22–5.
21. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79–83.
22. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-associated thrombosis: Risk factors, molecular mechanisms, future management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26:1076029620954282.
23. Spiegl HR, Estepp JH, Li C, Gil S, Gosain A, Murphy AJ, et al. Risk for deep venous thrombosis in pediatric cancer patients undergoing surgery. *J Pediatr Surg*. 2021;56(12):2360–3.
24. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89–93.
25. Shah S, Karathanasi A, Revythis A, Ioannidou E, Boussios S. Cancer-associated thrombosis: A New Light on an old story. *Diseases*. 2021;9 (2).

26. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2017;130(13):1499–506. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>
27. Selby R, Duffy ER, Berny-Lang MA, Andry CD, Lee AYY. Impact of specific preclinical variables on coagulation biomarkers in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2020;191 Suppl 1:S26–30.
28. Soff G, editor. *Thrombosis and Hemostasis in Cancer*. 1a ed. Cham, Suiza: Springer Nature; 2020.
29. Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: General principles. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 540-546.
30. Dasi Carpio MA. Trastornos trombóticos de la coagulación: trombosis y tratamiento antitrombótico en niños. *An Pediatr Contin.* 2007;5(4):189–96.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es la cantidad de pacientes, ya que se trata de información recabada de un solo instituto de salud, y de la cantidad de datos recabados en los expedientes clínicos relacionada a los eventos trombóticos.

ANEXO

Hoja de recolección de datos del protocolo de investigación "Incidencia y factores de riesgo asociados a enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos en el Hospital Infantil de México"

1.- Datos del generales:

Nombre: _____ Registro: _____ Fecha de nacimiento: _____
Edad: _____ Género: _____ Fecha de ingreso hospitalario: _____ Fecha egreso hospitalario: _____
Diagnóstico(s) de base: _____

2.- Factores de riesgo:

Antecedentes trombóticos familiares: Sí _____ No _____. Tipo de trombosis: Venosa _____ Arterial _____
Fecha del diagnóstico de cáncer: _____
Tipo de Neoplasia: _____ Histología: _____
Fecha de trombosis: _____
Fase y tipo de quimioterapia: _____
Quimioterapia: Si _____ No _____ Última quimioterapia: _____ ¿Cuál? _____
Uso de radioterapia: Si _____ No _____ ¿Cuántas sesiones? _____ Dosis: _____

3.- Otros factores de riesgo (2 semanas)

Infecciones: _____
Hospitalización: _____ Inmovilización prolongada: Si _____ No _____
Cirugía: _____ Tipo: _____
Medicamentos: _____ Tipo: _____
Transfusiones: _____

4.- Otras comorbilidades

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Sitio de trombosis:

SNC _____ TVP _____ TVSUP _____ TEP _____ TA _____

Método diagnóstico de trombosis:

Clínico _____ USG Doppler _____ TAC _____ RMN _____

Tipo de tratamiento:

Heparina _____ Enoxaparina _____ ACO _____ Dosis: _____

Tiempo de resolución de trombosis/ evolución:

Retrombosis: Si _____ No _____ Síndrome postrombótico: Si _____ No _____

5.-Laboratorios:

Hb	Hct	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas	TP	TTPa	Fib	Dímero D