

## Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica en oncología pediátrica

José M. Mijares-Tobías<sup>1\*</sup>, Adriana Méndez-Meraz<sup>2</sup> y Magdalena S. Salgado-Nevárez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro.; <sup>2</sup>Banco de Sangre, Hematología Pediátrica, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro.; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. México

### Resumen

Los pacientes pediátricos con cáncer tienen múltiples factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica (ET) y estos se deben tener en cuenta durante el curso de su diagnóstico y tratamiento. Hasta el momento se ha descrito que la frecuencia de eventos de trombosis en este grupo de pacientes es relativamente baja, sin embargo las consecuencias de eventos de trombosis pueden llegar a ser muy graves. Por esta razón la prevención de eventos de tromboembolia se ha identificado como una necesidad internacional. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos fisiopatogénicos para desarrollar ET en niños con cáncer, determinar los principales factores de riesgo para el desarrollo de ET y mencionar medidas de tromboprofilaxis que se encuentran en investigación. Esto es necesario como un primer paso que nos lleve a identificar qué pacientes son los de mayor riesgo para presentar un evento de tromboembolia. Esta información es importante para implementar protocolos de tromboprofilaxis en cada centro de atención de oncología pediátrica. De esta manera se busca prevenir complicaciones potencialmente letales para la función de órganos y la vida.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica. Factores de riesgo. Tromboprofilaxis. Cáncer. Niños.

### Risk factors for thromboembolic disease in pediatric oncology

#### Abstract

Pediatric patients with cancer have multiple risk factors to develop thromboembolic disease which have to be taken in mind during the course of diagnose and treatment. Until now the frequency of thromboembolic events in pediatric patients has been described as relatively low, however the consequences of thromboembolic events can be very severe. For this reason, the prevention of thromboembolic events was identified as a necessity in worldwide healthcare. The objective of this review article is to describe the pathogenic mechanisms that lead to thromboembolic disease in pediatric patients with cancer, to highlight the principal risk factors to develop thromboembolic disease and thromboprophylaxis strategies in research. This is necessary as a first step to recognize which patients have a high risk to develop an event of thromboembolism. This information is also important to implement protocols and strategies of thromboprophylaxis in oncology centers. In this way we look for prevention of further complications potentially threatening for organ function and life.

**Key words:** Thromboembolic disease. Risk factors. Thromboprophylaxis. Cancer. Children.

#### Correspondencia:

\*José M. Mijares-Tobías

E-mail: mijares@hospitalteleton.org.mx

2565-005X/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-07-2019

Fecha de aceptación: 27-09-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000324

Disponible en internet: 08-11-2019

Gac Mex Oncol. 2020;9(3):83-89

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

En el ser humano sano existe un equilibrio en el proceso de coagulación de la sangre que se conoce como hemostasia. El desequilibrio de la hemostasia puede ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos. La trombosis se define como la formación de un coágulo en los vasos sanguíneos y puede ser arterial o venosa. La tromboembolia es la obstrucción del flujo sanguíneo (embolia) por un coágulo (trombo) y puede o no causar manifestaciones clínicas, así mismo puede ocurrir en el sitio de formación del coágulo o a distancia. La enfermedad tromboembólica (ET) abarca todo el espectro de obstrucción del flujo sanguíneo por un trombo, desde la formación anormal del coágulo que puede ser asintomática, hasta la formación de un émbolo que puede causar complicaciones graves y potencialmente mortales<sup>1</sup>. En el paciente pediátrico la ET tiene una presentación bimodal, ya que ocurre más frecuentemente en menores de un año y en la adolescencia<sup>2,3</sup>. 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%<sup>4</sup>. A diferencia de en los adultos, el 95% de los eventos en niños son secundarios a factores de riesgo identificables<sup>5</sup>. La forma más frecuente de presentación es asintomática, pero puede presentarse como síndrome posttrombótico, caracterizado por dolor crónico, ulceración, edema y cambios en la piel. También se presenta como eventos que comprometen la vida y la función, como la tromboembolia pulmonar o la obstrucción del flujo sanguíneo, que puede ocasionar necrosis en órganos o extremidades<sup>6</sup>.

El desarrollo de ET en oncología pediátrica depende del tipo de cáncer y otros factores de riesgo presentes durante su tratamiento. El objetivo principal de esta revisión es resaltar la importancia de la ET en niños con cáncer con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad nosológica. Para lograr este objetivo se procede a describir la fisiopatogénesis de la ET en niños con cáncer, los factores de riesgo predisponentes y finalmente las medidas de tromboprolifaxis en estudio que se proponen actualmente para implementar en centros de atención con este tipo de pacientes.

## Fisiopatogénesis de la enfermedad tromboembólica en niños con cáncer

Los mecanismos que causan la ET en niños con cáncer no han sido completamente descritos, sin

embargo, se conocen varios factores a su aparición como: el cáncer *per se*, la presencia de catéter venoso central, el tipo de quimioterapia, las infecciones y las deficiencias hereditarias<sup>7</sup>.

Existen descritos dos mecanismos que explican el potencial trombogénico de los pacientes con cáncer. Por un lado están los efectos bioquímicos, en los que la producción de sustancias procoagulantes por la célula tumoral (cisteína proteasa, el factor tisular, inhibidor de plasminógeno) o la activación de monocito/macrófago (con incremento en la producción de interleucina [IL] 1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa) causan daño endotelial y mayor activación de trombina. Por otra parte, se encuentran los efectos mecánicos, como son el aumento en tamaño del tumor y la compresión extrínseca de los vasos, que pueden ocasionar estasis venosa con disminución de flujo sanguíneo<sup>7-9</sup>.

La presencia de catéter venoso central también puede ocasionar fenómenos bioquímicos y mecánicos que propicien la ET. En cuanto efectos bioquímicos, el catéter es un cuerpo extraño, frecuentemente se utiliza para infusión de líquidos hiperosmolares como nutrición parenteral y quimioterapia, esto produce daño endotelial, activación factor XII y X, activación de plaquetas y además predispone a infecciones. Dentro de los efectos mecánicos, los catéteres pueden ocasionar disminución de flujo venoso y trauma en la pared del vaso sanguíneo<sup>7,10</sup>.

La quimioterapia tiene diversos mecanismos que propician la ET, por ejemplo: el uso de corticoesteroides tiene efecto directo, al aumentar los factores procoagulantes y favorecer la activación de la función plaquetaria. En el caso de la L-asparaginasa, esta disminuye los factores anticoagulantes de la sangre, induciendo un estado protrombótico. Otro mecanismo que favorece la ET es por medio de las complicaciones propias de la quimioterapia, como las infecciones asociadas a inmunosupresión, que activan la respuesta inflamatoria sistémica y la cascada de coagulación<sup>11,12</sup>. En infecciones por bacilos grampositivos, los mucopolisacáridos activan plaquetas y proteasas que incrementan la trombogénesis. Por otra parte las endotoxinas de los gramnegativos pueden activar citocinas proinflamatorias, las cuales producen alteración endotelial<sup>13</sup>.

Existen pacientes con cáncer que además cursan con alguna deficiencia hereditaria que predispone a trombosis<sup>7</sup>. Consideramos importante tener en cuenta estas deficiencias desde el diagnóstico del cáncer como parte del abordaje integral.

## Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica en niños con cáncer

Los factores de riesgo para ET en niños con cáncer son muy diversos, algunos similares a los reportados en adultos, en especial en la población de mayores de 15 años. Otros factores son inherentes a la presencia de cáncer o el tipo de cáncer que presentan y algunos factores de riesgo se asocian al tratamiento utilizado en estos pacientes.

### Factores de riesgo en adolescentes

Los adolescentes son una población de alto riesgo que comparte características similares a las del adulto. Se ha descrito que casi todos los pacientes tienen al menos un factor de riesgo para ET, aproximadamente el 40% tiene tres o más de los siguientes factores de riesgo: inmovilidad significativa mayor a 3 días, cáncer (oculto o activo), terapia contra cáncer (hormonal, quimioterapia, inhibidor de angiogénesis, radioterapia), compresión venosa (por tumor o hematoma), tromboembolia previa, uso de anticonceptivos con estrógenos, obesidad y trombofilias hereditarias<sup>6,14,15</sup>. El uso de catéter central, antecedente de cirugía, uso de esteroide y cáncer son los principales factores de riesgo asociados a eventos de tromboembolia. En niñas parece existir una mayor incidencia y esto se ha asociado al uso de anticonceptivos orales por inicio de actividad sexual temprana, a excepción de Japón, donde el inicio de la actividad sexual es más tardío<sup>16-18</sup>.

Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tienen riesgo incrementado de ET si tienen uno de los siguientes criterios: procedimiento quirúrgico con un tiempo total de anestesia y cirugía mayor de 90 minutos o mayor a 60 minutos si la cirugía es de pelvis o extremidades inferiores, admisión quirúrgica aguda por problema inflamatorio o intraabdominal cuando se espera reducción significativa de la movilidad<sup>6</sup>.

### Factores de riesgo en niños

Enfocando el problema a la población pediátrica, se puede decir que los niños tienen 10 veces menos episodios de tromboembolia que los adultos, la contribución relativa de cada factor de riesgo es pequeña y poco estudiada, haciendo que el riesgo/beneficio de la profilaxis farmacológica sea marginal y costoso. Sin embargo, para poder individualizar las acciones preventivas de la ET es necesario conocer los factores de riesgo propios de esta población. Los más reconocidos y reportados hasta el momento son: uso de catéter

venoso central, cáncer y quimioterapia, inmovilidad prolongada, trombofilia hereditaria, síndrome nefrótico, quemaduras mayores, trauma mayor, cardiopatía congénita y cirugías asociadas, infección y síndromes inflamatorios, obesidad, cirugía ortopédica y neurocirugía, historia previa de tromboembolia o historia familiar, el uso de l-asparaginasa<sup>2,16,17,19</sup>.

En una revisión y metaanálisis de casos control con Odds Ratio (OR) combinada sobre los factores de riesgo de tromboembolia venosa en pacientes pediátricos adquirido en el hospital, las OR más significativas obtenidas fueron las siguientes: ingreso a terapia intensiva, OR: 2.14 (IC: 1.97-2.34); presencia de catéter venoso central, OR: 2.12 (IC: 2.00-2.25); ventilación mecánica, OR: 1.56 (IC: 1.42-1.72)<sup>20</sup>. En un estudio realizado en 2014 se reporta un riesgo independiente para tromboembolia venosa asociada a catéter venoso central, con OR: 27.6 (IC: 8.40-91.2); infección, OR: 10.4 (IC: 3.46-31.2), y estancia hospitalaria mayor a 4 días, OR: 5.26 (IC: 1.74-15.8)<sup>21</sup>.

En otro estudio para desarrollar una herramienta de evaluación de riesgo se encontraron seis factores de riesgo significativos: estancia hospitalaria mayor a 7 días, OR: 9.55 (IC: 4.5-19.9); admisión directa a terapia intensiva, OR: 1.73 (IC: 1.03-2.92); presencia de catéter central, OR: 2.81 (IC: 1.69-4.69); bacteriemia positiva, OR: 4.01 (IC: 1.80-8.93); inmovilización mayor a 72 horas, OR: 20.7 (IC: 3.9-110.32), y uso de anticonceptivos, OR: 9.03 (IC: 2.61-31.21). Otro hallazgo importante fue la presencia de ventilación mecánica mayor a 12 horas como factor de riesgo<sup>22</sup>.

En pacientes pediátricos sometidos a cirugía se reportó incidencia de tromboembolia venosa y pulmonar, que se presenta en promedio a los 9 días de la cirugía con presencia de una distribución bimodal por edad en menores de 1 año y mayores de 15. Los factores de riesgo significativos detectados fueron: cirugía > 5 horas: 3.44 (IC: 2.36-5.02); dependencia de ventilador en 48 horas después de cirugía, OR: 7.95 (IC: 6.20-10.2); alteración hematológica, OR: 5.06 (IC: 3.83- 6.68); cáncer o tratamiento para cáncer en el momento de la cirugía, OR: 3.09 (IC: 2.15-4.44); transfusión de sangre en 48 horas posquirúrgicas, OR: 8.03 (IC: 5.70-11.3), y uso oral o parenteral de esteroide en 30 días postoperatorios, OR: 6.35 (IC: 4.79-8.41)<sup>23</sup>.

### Enfermedad tromboembólica en oncología pediátrica

En pacientes pediátricos con cáncer el riesgo para presentar ET se ha reportado de 1.52 por 1,000 personas-año (IC: 0.57-4.06), comparado con 0.06 por

1,000 personas-año que no tienen cáncer (IC: 0.02-0.15). El riesgo ajustado por edad es OR: 28.3 (IC: 7.0-114.5), sin embargo el riesgo absoluto es muy bajo, por lo que cada 1-2 por cada 1,000 niños con cáncer desarrolla un evento de tromboembolia. En sarcomas de tejidos blandos y hueso se ha reportado un riesgo de 8.1 por cada 1,000 personas-año (IC: 2.0-33.0)<sup>24</sup>. En estudios de autopsias se ha observado trombosis en el 50% de los pacientes con cáncer, sin embargo se desconoce si estos eventos de trombosis tuvieron alguna manifestación clínica<sup>25</sup>. En un análisis del registro pediátrico de trombofilia en Canadá se reportó que cerca del 25% de los niños con trombosis tenían cáncer y el 40% de los niños con trombosis venosas profundas asociadas a catéter tenían cáncer<sup>26</sup>. Entre los factores de riesgo para ET más importantes que se están estudiando en pacientes pediátricos con cáncer están los que se explican a continuación.

### **Edad y tipo de cáncer**

Con relación al tipo de cáncer, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se ha reportado como el tipo más común de cáncer asociado a tromboembolia en niños, con una incidencia reportada del 6.1%, principalmente entre los 15 y 17 años. Los tumores cerebrales son el segundo lugar de frecuencia de cáncer en niños, sin embargo los reportes de tromboembolia en este grupo de pacientes son escasos. Se han reportado incidencias del 0.64 al 2.8%, en contraste con lo observado en adultos, donde se reportan incidencias del 18-28%. Existen pocos estudios de tromboembolia en niños con cáncer que no sea LLA. La prevalencia global se estima en un 16% para cáncer que no es LLA, y de estos los linfomas, sarcomas y tumor de Wilms son los más asociados a trombosis<sup>1,24,27,28</sup>.

### **Uso de catéter central**

En estudios retrospectivos la incidencia de complicaciones de tromboembolia asociada a catéter se ha reportado del 2-2.2%. Sin embargo es posible que se subestimen los eventos de trombosis venosa profunda relacionada a la presencia de catéter. En estudios para valorar el mejor método de diagnóstico por imagen se han reportado incidencias hasta del 36.7% en tromboembolias asintomáticas con catéter central. En algunos centros se recomienda la utilización inmediata de urocinasa para catéteres que tienen disfunción refractaria a los cambios de posición y lavados con heparina

con el fin de prevenir la progresión a formación de trombos en el catéter<sup>29-31</sup>.

### **Hiperleucocitosis**

La hiperleucocitosis se define como un recuento de leucocitos en sangre periférica mayor a 100,000/ $\mu$ l. La causa más común es la leucemia aguda. Pueden ser dos los mecanismos que explican las complicaciones de ET causadas por hiperleucocitosis: estasis por incremento de viscosidad sanguínea y mayor adherencia de blastos al endotelio, lo cual incrementa la leucostasis. La leucostasis es más prevalente cuando el recuento total de leucocitos excede 400,000/ $\mu$ l en LLA y 100,000/ $\mu$ l en leucemia mieloblástica aguda (LMA)<sup>32</sup>. Se conoce que los pacientes con leucostasis que requieren leucorreducción pueden presentar tromboembolia principalmente a los 7 días posteriores del inicio de tratamiento<sup>33</sup>. Los eventos trombóticos se describen en estudios de pacientes con hiperleucocitosis, sin embargo es más frecuente la presencia de sangrados como complicación de hiperleucocitosis, en especial en pacientes que cursan con trombocitopenia<sup>34</sup>.

### **Factores de riesgo en niños con leucemia**

Existen riesgos particulares en este grupo de pacientes, como son: edad mayor a 9 años, clasificación como paciente de alto riesgo, fase de inducción/intensificación, tratamiento con l-asparaginasa y terapia con esteroide, presencia de catéter venoso central, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide (promielocítica), hiperleucocitosis y protocolo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 90/95 (10 veces más riesgo), ya que está asociado al uso de l-asparaginasa más esteroide en fase de inducción y reinducción<sup>34-38</sup>. En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 1,038 niños con LLA se reportaron como principales factores de riesgo para ET: edad mayor a 15 años hazard ratio (HR): 5.1 (IC: 2.2-11.6); enfermedad residual mayor al 5%, HR: 4.0 (IC: 1.7-9.5); inducción con dexametasona, HR: 1.8 (IC: 1.0-3.2), y terapia de alto riesgo, HR: 2.0 (IC: 1.0-4.1) después del día 29 de tratamiento. Otras tendencias importantes fueron: presencia de leucemia con linaje doble, masa mediastinal e infección. La relación de ET con catéter central fue la más prevalente, en promedio a los 69 días de colocación del último catéter. Todos los casos de trombosis venosa superior y en atrio derecho se asociaron a catéter central. El 25.9% de los pacientes con ET en los que se investigó el valor del dímero-D tenían valores normales (< 0.5 mg/l). En pacientes mayores de 8 a 14 años se encontró un HR



de 2.0 (IC: 1.1-3.9) durante la fase de inducción. La presencia de hiperleucocitosis no fue significativa<sup>27</sup>. Los sitios más frecuentes de trombosis son: sistema nervioso central (50%), trombosis venosa profunda (43%), arterial (3%), cardíaca (aurícula derecha) (2%) y tromboembolia pulmonar (2%)<sup>35</sup>.

### **Uso de l-asparaginasa en protocolos de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda**

El tratamiento con l-asparaginasa está asociado con una gran variedad de eventos adversos, entre ellos: hipersensibilidad, hiperglucemia, pancreatitis, encefalopatía, hipertrigliceridemia, hepatotoxicidad y eventos trombóticos. Estos eventos de trombosis se han asociado con la disminución en la producción de proteínas involucradas en coagulación y fibrinólisis, por lo que el riesgo de sangrado o trombosis aumenta<sup>39</sup>. En un estudio retrospectivo la l-asparaginasa se asoció con eventos trombóticos de sistema nervioso central en el 3.8% de los pacientes. En todos los casos se hizo diagnóstico en la fase de intensificación, excepto un caso que ocurrió 6 meses posteriores a la administración. La mayor parte de los eventos ocurrieron en niños menores de 9 años, con síntomas como convulsiones, cefalea, mareo y vómitos. La localización fue principalmente en seno transversal, seno sagital o ambos. En 11 de 12 casos los eventos ocurrieron en las primeras 7 administraciones del medicamento. La mayoría con aplicación de asparaginasa de *Escherichia coli*. Todos los pacientes se reportaron con resolución de los síntomas a las 3 semanas y sin secuelas neurológicas. A todos se les administró heparina de bajo peso molecular para prevenir la extensión del coágulo<sup>12</sup>. En un estudio prospectivo la mayor parte de los eventos tromboembólicos se observaron en conjunto con el tratamiento de asparaginasa; el promedio de aparición fue de 10 días (IC: 4-14) tras la más reciente aplicación de asparaginasa<sup>27</sup>.

### **Factores de riesgo en linfoma**

En un estudio realizado en 2008 se reportó una prevalencia del 12%, además se evaluaron los factores de riesgo asociados a tromboembolia y se observó que no había diferencia en la edad del paciente; sin embargo se encontró una tendencia a mayor prevalencia en pacientes mayores de 10 años (17.6 vs. 6.7% en menores de 10 años). No se encontró riesgo significativo en cuanto a tipo de linfoma, estadio de linfoma y presencia de síntomas. En cuanto a la presencia de catéter venoso central, no se encontró un efecto

significativo, ya que el 93.3% de los pacientes tenían catéter, pero se observó que el 68.7% de los eventos de trombosis fueron en el sistema venoso superior y parecían estar relacionados con la presencia de catéter en regiones superiores del cuerpo. En pacientes con presencia de masa mediastinal el 17.6% presentó eventos de tromboembolia, siendo esta la única asociación significativa del estudio<sup>40</sup>. Esta observación coincide con un estudio en adultos con linfoma mediastinal primario de células B grandes, donde la presencia de masa mediastinal, síndrome de vena cava superior y mayor diámetro de masa mediastinal se asociaron con una mayor prevalencia de tromboembolia<sup>41</sup>.

### **Factores de riesgo de sangrado**

Una vez que se realiza la determinación del riesgo de trombosis, el siguiente paso es evaluar el grado de riesgo de sangrado, con el fin de establecer si el paciente es candidato o no a trombopprofilaxis farmacológica. Si el riesgo de sangrado es elevado no se recomienda implementar trombopprofilaxis farmacológica.

Dentro de los factores de riesgo para hemorragia tenemos los siguientes: sangrado activo, alteración adquirida de la hemostasia, paciente que usa anticoagulantes (p. ej., warfarina con international normalized ratio (INR) > 2), punción lumbar, anestesia subdural/epidural que se realizará en las próximas 12 horas, punción lumbar o anestesia subdural/epidural que se realizó 4 horas previas, accidente vascular cerebral, nivel de plaquetas en sangre menor de 75,000, hipertensión descontrolada y trastornos de coagulación hereditarios sin tratamiento (como hemofilia o enfermedad de von Willebrand)<sup>6</sup>. Otros factores de riesgo son: paciente que tenga tratamiento con heparina o fármacos similares, diabetes, alcoholismo agudo/crónico, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica severa, úlcera péptica, anemia, hemorragia cerebral o accidente vascular cerebral previo, presencia de lesiones con sangrado, uso de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiplaquetarios, otros fármacos (estatinas, fibratos, esteroides)<sup>42</sup>.

El riesgo de sangrado fatal (principalmente en sistema nervioso central) y leucostasis es alto en pacientes con LMA con presentación inicial de hiperleucocitosis (leucocitos totales > 100,000/ $\mu$ l). En un estudio con pacientes pediátricos y leucemia mieloide, las muertes tempranas por sangrado se presentaron con mayor prevalencia en pacientes con recuentos de leucocitos mayores de 200,000/ $\mu$ l y con riesgo incrementado si presentaban

fenotipo M4/M5. La mayor parte de las muertes ocurrieron en los primeros 3 días de presentación<sup>43</sup>.

En niñas pueden ocurrir sangrados vaginales abundantes como resultado de trombocitopenia inducida por quimioterapia o como manifestación de la enfermedad, como es el caso de la leucemia promielocítica, donde existe un alto riesgo de coagulación intravascular diseminada, con hemorragias severas que pueden poner en peligro la vida. En esta forma de leucemia se recomienda terapia de soporte para contrarrestar la coagulopatía inmediatamente al momento del diagnóstico con transfusiones de plaquetas y fibrinógeno para mantener los niveles arriba de 30,000-50,000/l y 100-150 mg/dl respectivamente. Además se recomienda el uso de agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) antes de iniciar quimioterapia. Otras opciones preventivas incluyen píldoras con progestina (p. ej., acetato de noretindrona) o administración continua de estrógenos-progestágenos<sup>44</sup>. Este factor es importante para decidir el uso de profilaxis farmacológica para trombosis en mujeres adolescentes con leucemia.

### Medidas de trombotprofilaxis

En adultos existen múltiples protocolos de trombotprofilaxis, sin embargo, en pacientes pediátricos estos protocolos se encuentran en investigación y desarrollo. Los esfuerzos se han centrado en determinar qué pacientes se pueden considerar de alto riesgo y de esta manera hacer un abordaje dirigido. Los niños con cáncer tienen riesgo de presentar ET, los estudios demuestran a pesar de todo que la incidencia no es muy alta, pero los eventos de tromboembolia suelen ser catastróficos. Existen dos formas de trombotprofilaxis que se encuentra en estudio: mecánica y farmacológica. La trombotprofilaxis mecánica consiste en el uso de medias de compresión graduada o sistemas de compresión neumática intermitente. Esto disminuye la estasis venosa, lo cual es un factor de riesgo para desarrollo de tromboembolia venosa. En adultos ambos sistemas han mostrado ser efectivos, pero aún no se realizan estudios en pacientes pediátricos. Debido a la gran proporción de eventos de tromboembolia relacionado a catéter se deben buscar tipos de catéter o técnicas de inserción que sean menos trombotgénicas. En cuanto a la trombotprofilaxis farmacológica, se han realizado tres estudios aleatorizados para evaluar la anticoagulación profiláctica en niños, pero demostraron tener poca potencia estadística<sup>16</sup>. El fármaco del que se dispone más información es la enoxaparina subcutánea, cuya dosis de trombotprofilaxis recomendada en niños es de 0.5 mg/kg/dosis

administrada de manera subcutánea cada 12 horas. Otra opción es la heparina no fraccionada en infusión continua a dosis de 10 UI/kg/h, con la ventaja de ser revertida con protamina. En adolescentes se puede considerar administrar profilaxis de acuerdo con las guías de adultos<sup>1,6</sup>. Actualmente se han realizado una serie de lineamientos que buscan estandarizar definiciones en cuanto al tema de los factores de riesgo asociados a ET, en busca de facilitar los estudios de investigación. Antes de administrar trombotprofilaxis farmacológica la tendencia mundial es encontrar primero los factores de riesgo para determinar qué niños con cáncer son de alto riesgo<sup>45</sup>.

### Conclusión

El estudio de factores de riesgo asociado a trombosis en pacientes pediátricos con cáncer está tomando más importancia. En esta revisión se describieron los mecanismos fisiopatogénicos, factores de riesgo y medidas de trombotprofilaxis para ET en pacientes pediátricos con cáncer. Se puede concluir que estos pacientes tienen múltiples factores de riesgo para desarrollar ET. Consideramos importantes los siguientes factores de riesgo: Obesidad con IMC mayor de 25, edad mayor a 15 años y menor a 1 año (aunque en niños mayores de 8 años se puede considerar un factor de riesgo), cirugía mayor a 5 horas, inmovilidad mayor a 3 días, ingreso a terapia intensiva, ventilación mecánica, sepsis, eventos de trombosis previos, presencia de catéter central, uso de esteroide y anticonceptivos. Además en la LLA: fase de inducción, masa mediastinal (también en linfoma), uso de esteroides y asparaginasa, diagnóstico de alto riesgo y enfermedad residual > 5%. En leucemia promielocítica se debe estar alerta del riesgo de ET como un factor independiente. El riesgo de sangrado en estos pacientes es considerable, debido a que el estado de coagulación es variable y depende en ocasiones de los fármacos administrados para el tratamiento del cáncer, que pueden causar disfunción hematológica y hepática. La decisión de implementar medidas de trombotprofilaxis, en especial de tipo farmacológica, puede llegar a ser difícil, la información es limitada y recomendamos que el esfuerzo se enfoque por el momento a reconocer factores de riesgo. Los protocolos para estratificar riesgo se encuentran en desarrollo y la implementación de medidas preventivas requiere de un conocimiento profundo del tema, así como un manejo multidisciplinario, en el cual es importante involucrar al equipo de hematología de cada centro oncológico. Es necesario tener en cuenta estos factores de riesgo para ET desde el inicio del

tratamiento. Las consecuencias de un evento de tromboembolia a una edad temprana pueden ser devastadoras, ya que puede ocasionar invalidez a largo plazo por pérdida de extremidades o lesiones cerebrales. En nuestro centro hemos iniciado estudios para la identificación de factores de riesgo de ET y también estamos desarrollando un protocolo de trombopprofilaxis para pacientes que ingresan a terapia intensiva. Se recomienda monitorizar el estado de coagulación en cada paciente y ajustar las medidas de trombopprofilaxis de acuerdo con reevaluaciones frecuentes. Por último, a pesar de las limitaciones de los estudios, nuestra revisión puede contribuir a generar más conocimientos para el diseño futuro de ensayos clínicos para prevenir la ET en niños con cáncer.

## Bibliografía

- Theron A, Biron-Andreani C, Haouy S, Saumet L, Saguintah M, Jeziorski E, et al. Thromboembolic disease in pediatric oncology. *Arch Pediatr.* 2018;25(2):139-44.
- Sabapathy CA, Djouonang TN, Kahn SR, Platt RW, Tagalakis V. Incidence trends and mortality from childhood venous thromboembolism: A population-based cohort study. *J Pediatr.* 2016;172:175-80.
- Takemoto CM, Sohi S, Desai K, Bharaj R, Khanna A, McFarland S, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: Incidence and clinical characteristics. *J Pediatr.* 2014;164(2):332-8.
- Williams MD. Thrombolysis in children. *Br J Haematol.* 2009;148(1):26-36.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: anti thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):e737S-e801S.
- Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2010;103(6):210-2.
- Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res.* 2006;118(1):137-52.
- Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;22(1):9-23.
- Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001;102(6):V215-2.
- Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr.* 2001;138(2):255-9.
- Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72(1):43-52.
- Duarte X, Esteves S, Neto AM, Pereira F. Incidence and risk factors for Central Nervous System thrombosis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia during intensive asparaginase treatment: a single-centre cohort study. *Br J Haematol.* 2016;174(2):280-91.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(2):109-11.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(Suppl 6):381S.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):7S-47S.
- Jaffray J, Mahajerin A, Young G, Goldenberg N, Ji L, Sposto R, et al. A multi-institutional registry of pediatric hospital-acquired thrombosis cases: The Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) project. *Thromb Res.* 2018;161:67-7.
- Tetsuhara K, Ishiguro A, Michihata N, Sensaki S, Nakadate H, Kimura Y, et al. Pediatric thromboembolism in Japan. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1077-81.
- Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: A nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663-9.
- Cole CH. Primary prophylaxis of venous thromboembolism in children. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(6):288-90.
- Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pe-
- diatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica.* 2015;100(8):1045-50.
- Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: Findings from a large single-institutional case-control study. *J Pediatr.* 2014;165(4):793-8.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt I, Doerfer K, Heiny M, Vik T, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1326-34.
- Sherrod BA, McClugage SG, Mortellaro VE, Aban IB, Rocque BG. Venous thromboembolism following inpatient pediatric surgery: Analysis of 153,220 patients. *J Pediatr Surg.* 2019;54(4):631-9.
- Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF, et al. Venous thromboembolism in children with cancer – A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2014;133(3):340-4.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6):763-6.
- Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998;133(6):770-6.
- OTuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):485-9.
- Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AKC. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institution protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol.* 2005;129(6):803-10.
- Molinari A, Castagnola E, Mazzola C, Piacentino M, Fratino G. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer.* 2001;9(7):539-44.
- Barnes C, Newall F, Monagle P. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer.* 2002;10(3):256-7.
- Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann Oncol.* 2005;16(4):648-54.
- Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci.* 2018;57(1):4-7.
- Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One.* 2014;9(4):e95062.
- Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):111-7.
- Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res.* 2003;111(3):125-31.
- De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti I, Fianchi I, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;3(9):1985-92.
- Oehadian A, Iqbal M, Sumantri R. Deep vein thrombosis in acute myelogenous leukemia. *Acta Med Indones.* 2009;41(4):200-4.
- Astwood E, Vora A. Personal practice: How we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):505-11.
- Hijji N, van der Sluis, Inge M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-57.
- Athale UH, Nagel K, Khan AA, Chan AKC. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res.* 2008;122(4):459-65.
- Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2010;126(6):477-80.
- Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;155(9):625-32.
- Creutzig U, Rössig C, Dworzak M, Stary J, von Stackelberg A, Wössmann W, et al. Exchange transfusion and leukapheresis in pediatric patients with AML with high risk of early death by bleeding and leukostasis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(4):640-5.
- Lo-Coco F, Fouad TM, Ramadan SM. Acute leukemia in women. *Women Health.* 2010;6(2):239-49.
- Branchford BR, Mahajerin A, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Chan AKC, et al. Recommendations for standardized risk factor definitions in pediatric hospital-acquired venous thromboembolism to inform future prevention trials: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2274-8.