

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2107>

Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general

Thrombotic complications in pediatric patients with oncological diseases: An overview.

Andrés David Aránzazu Ceballos,¹ Manuela Rendón Díez,¹ Laura Herrera Almanza,² Lina María Martínez Sánchez³

Resumen

Las tres patologías oncológicas más frecuentes en la población pediátrica son: las leucemias agudas, seguidas de tumores del sistema nervioso central y linfomas. La leucemia linfoide aguda, además de ser la patología oncológica más frecuente en niños, es a la que se le describe mayor frecuencia de complicaciones trombóticas.

El cáncer, genera un estado de hipercoagulabilidad, lo cual, mediante la triada de Virchow se puede comprender mejor, ya que describe las condiciones requeridas para que ocurra la trombosis, entre ellas: estasis venoso, daño vascular e hipercoagulabilidad. Condiciones que se presentan con frecuencia en los pacientes oncológicos.

Se han descrito diversos factores de riesgo asociados con complicaciones trombóticas en donde el uso de catéter venoso central es altamente relevante.

Para la prevención de estas complicaciones es fundamental identificar aquellos pacientes que presentan alto riesgo para brindar un abordaje oportuno, lo cual incluye utilizar el catéter adecuado, el uso de medidas generales, profilaxis mecánica y profilaxis farmacológica cuando esta sea indicada.

PALABRAS CLAVE: Trombosis, Pediatría, Oncología Médica.

Abstract

The 3 most frequent oncological pathologies in the pediatric population are acute leukemias, followed by central nervous system tumors, and lymphomas. Acute lymphoid leukemia, in addition to being the most frequent oncological pathology in children, has the highest frequency of thrombotic complications.

In cancer, it generates a state of hypercoagulability, which can be better understood through Virchow's triad, since it describes the conditions required for thrombosis to occur, including: venous stasis, vascular damage, and hypercoagulability. Conditions that frequently occur in cancer patients.

Various risk factors associated with thrombotic complications have been described in which the use of a central venous catheter is highly relevant.

To prevent these complications, it is essential to identify those patients with a high risk to provide a practical approach, which includes using the appropriate catheter and use of general measures, mechanical prophylaxis, and pharmacological prophylaxis, when indicated.

KEYWORDS: Thrombosis, Pediatrics, Medical Oncology.

¹ Residente de pediatría

² Estudiante de Medicina

³ Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido: 07 de julio de 2020

Aceptado: 30 de octubre de 2023

Correspondencia

Lina María Martínez Sanchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Aránzazu-Ceballos AD, Rendón-Díez M, Herrera-Almanza L, Martínez-Sánchez LM. Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (3): 229-239.

INTRODUCCIÓN

El cáncer genera alteraciones de la hemostasia de los pacientes que suele generar un estado de hipercoagulabilidad, así como otras lesiones como el daño de la pared venosa, o estasis venosa por compresión directa de la masa tumoral.¹ Además, estos pacientes para el tratamiento de la neoplasia requieren de la administración de tratamientos que pueden incrementar el riesgo de presentar complicaciones trombóticas. Un ejemplo de ello son los pacientes de oncología pediátrica que tienen dispositivos asociados a catéter venoso central (CVC), para la administración de tratamientos como quimioterapia y antibióticos; los cuales, tienen complicaciones importantes asociadas como infecciones y trombosis venosa profunda (TVP).²⁻⁷

Los CVC son el factor de riesgo más importante para TVP en niños y representan aproximadamente el 60% de todos los casos en pacientes pediátricos.^{2,7,8} La TVP relacionada con CVC puede manifestarse con síntomas típicos, pero lo más frecuente es que no se reconozca o que se produzcan signos indirectos, como pérdida repetida de permeabilidad y sepsis relacionada con CVC.^{2,6} Aunque algunos estudios previos han estimado la incidencia de TVP asintomática relacionada con CVC en un 66% de todos los niños con CVC y hasta un 40% en pacientes de oncología pediátrica.^{2,5}

La leucemia representa el 30% de la patología oncológica pediátrica, 97% son agudas y 3% crónicas. La leucemia linfocítica aguda (LLA) predomina en menores de 15 años y tiene un pico de máxima incidencia entre los 2 a 4 años; el riesgo estimado de trombosis en niños con tratamiento para LLA es del 5%.^{6,9}

En un estudio realizado en Canadá se evidenció que cerca del 40% de los pacientes que tenían trombosis venosa profunda tenían cáncer.¹⁰ Acorde con ello, en esta población, además del

diagnóstico, otro factor de riesgo relevante para trombosis es la quimioterapia, ya que induce un estado protrombótico, asociado al uso de esteroideos o de L asparaginasa, y su uso simultáneo aumenta el riesgo significativamente.^{5,11}

El objetivo principal de este artículo es realizar una revisión narrativa acerca de las complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas más comunes y describir los principales factores de riesgo, fisiopatología y prevención de las complicaciones trombóticas en ellos.

Frecuencia de complicaciones trombóticas por cáncer

Se han descrito cambios en la hemostasis de pacientes con neoplasias malignas, por ejemplo, en los pacientes con leucemia se ha documentado un desbalance de la hemostasia, en donde ocurre una elevación de sustancias procoagulantes con el factor VIII, IX, de Von Willebrand, XIII activado (XIIIa), XIII soluble (XIIIS) y precalicreína; mientras que los anticoagulantes naturales como la proteína C, proteína S y macroglobulina alfa 2 reducen sus niveles, lo cual conlleva a un estado de hipercoagulabilidad.^{12,13}

Aproximadamente el 20% de los pacientes con tromboembolismo venoso corresponde a pacientes oncológicos, lo cual refleja que es una complicación frecuente en esta población que varía según la patología oncológica de cada paciente, ya que no todos los tipos de cáncer producen un aumento significativo en la presentación de enfermedad tromboembólica en niños.^{3,14,15}

Su incidencia en los pacientes oncológicos pediátricos oscila entre 2,1 a 16%, los cuales son sintomáticos y hasta un 40% puede presentar esta complicación y ser totalmente asintomáticos.³ En Walker *et al*, la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes pediátricos con

cáncer en los diferentes estudios fue de 1.52 por 1,000 personas año (IC 95% 0.57-4.06), comparado con 0.06 por 1,000 personas año que aquellos sin cáncer (IC 95% 0.02-0.15).¹⁵

Para la LLA, la principal neoplasia asociada a complicaciones trombóticas, se han reportado cifras de incidencia de hasta en el 70%. Para otras patologías como sarcoma hasta del 14%, linfoma hasta del 12%, leucemia mieloide aguda hasta del 6% y leucemia aguda promielocítica hasta del 14,3%.^{3,16}

Adicionalmente, se ha reportado que la mayoría de casos de trombosis se asocian con el uso de CVC alcanzando cifras de hasta el 75%.³ En otras palabras, se ha descrito que el uso CVC puede tener como complicación la presencia de trombosis, este fenómeno se observa tanto en población pediátrica como adulta.^{17,18} Dado su alta frecuencia y variabilidad reportada en diversos estudios se han intentado descubrir qué factores están implicados para el desarrollo de esta entidad como el diagnóstico -en donde el cáncer es uno de ellos y con escasa frecuencia se asocia a la presencia de trombofilias- el momento de inserción del catéter, la ubicación y tiempo de duración del mismo; y se conoce que en este proceso son un sin número los factores implicados como se afirman Li H *et al.*¹⁹⁻²³

Específicamente, en el contexto de pacientes pediátricos con leucemia aguda y CVC se ha evidenciado una incidencia mayor que en otras poblaciones, en especial, cuando la quimioterapia incluye L-asparaginasa, alcanzando una prevalencia de hasta el 36.7% como se evidenció por Mitchell LG *et al.*, quienes realizaron un estudio multicéntrico en centros de alta complejidad en Canadá.¹⁹

Las complicaciones de la trombosis venosa profunda tienen una incidencia estimada de recurrencia del trombo del 4% al 19%, síndrome

postflebítico de 5% al 25%, embolia pulmonar del 8% al 15% y muerte de 2% al 4%.⁸

Factores de riesgo

A diferencia de los adultos, el 95% de los casos de enfermedad tromboembólica (ET) en la infancia son secundarios a factores de riesgo identificables como: uso de CVC, inmovilidad mayor a 3 días, cáncer (oculto o activo), tratamiento contra el cáncer (quimioterapia, esteroides, hormonal, radioterapia, inhibidores de angiogénesis), compresión venosa (tumor o hematomas), obesidad, síndrome nefrótico, trauma mayor, cardiopatía congénita, historia familiar, cirugía ortopédica, uso de L-asparaginasa, enfermedad tromboembólica previa, trombofilias hereditarias y obesidad.^{24,25}

Los pacientes con diagnóstico de leucemia representan un grupo de interés para el estudio de ET debido a sus altas tasas de presentación. Entre los factores identificados se encuentran: edad mayor a 9 años, clasificación de alto riesgo, fase de inducción/intensificación, tratamiento con L-asparaginasa, terapia con esteroide, presencia CVC, LLA, leucemia mieloide (promielocítica), hiperleucocitosis y pacientes bajo el tratamiento del protocolo Berlín-Frankfurt-Münter (BFM) 90/95.²⁶

En un estudio de 1,038 niños con diagnóstico de LLA reportaron como principales factores de riesgo para ET: edad mayor de 15 años cociente de riesgo (HR) 5.1 (IC95%: 2.2-11.6), enfermedad residual mayor al 5% HR 4.0 (IC95%: 1.7-9.5) e inducción con dexametasona HR 1.8 (IC95%:1.0-3.2). La hiperleucocitosis (recuento de leucocitos mayor a 100.000/uL) asociado a leucemia aguda es otro factor relacionado debido al incremento de la estasis sanguínea y mayor adherencia de los blastos al epitelio, llevando a leucostasis.²⁷

La mayoría de los niños con cáncer tienen un CVC posicionado para la administración de

quimioterapia y manejo de soporte. El CVC es el factor de riesgo más importante para tromboembolismo venoso en niños, las tasas reportadas cuando este es sintomático es de 2.6-36.7% y asintomático de 5.9-43%.⁸

FISIOPATOLOGÍA

Los procesos que permiten explicar la ocurrencia de ET en niños con cáncer aún no están completamente entendidos. Existe una interrelación compleja entre el tumor y los componentes del sistema hemostático, llevando a un estado protrombótico relacionado con la respuesta del huésped al cáncer como inflamación, necrosis, compromiso hemodinámico, producción de proteínas, presencia de CVC, el tipo de quimioterapia, deficiencias hereditarias e infecciones.²⁸ Por otra parte, otro de los factores relacionados con la ET en los pacientes con cáncer, es la inhibición del sistema fibrinolítico por la síntesis del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno por las células tumorales, conduciendo a la no degradación del coagulo de forma apropiada, perpetuando esta condición.^{29,30}

Desde su descripción en 1856, la triada de Virchow ha permitido entender la fisiología y las condiciones requeridas para que haya trombosis: Estasis venosa, daño vascular e hipercoagulabilidad. Los pacientes con cáncer pueden presentar las tres condiciones predisponiendo a la formación del trombo.^{29,30} **Figura 1**

La estasis venosa ocurre en los pacientes con cáncer como resultado de efectos mecánicos, debido a expansión tumoral que causa compresión en los vasos sanguíneos, relacionados a la inmovilización prolongada secundario a cirugías, dolor, estado clínico y en algunos casos hiperleucocitosis, lo cual reduce el flujo sanguíneo local.³⁰

La hipercoagulabilidad ocurre por mecanismos bioquímicos mediados por el tumor, los cuales

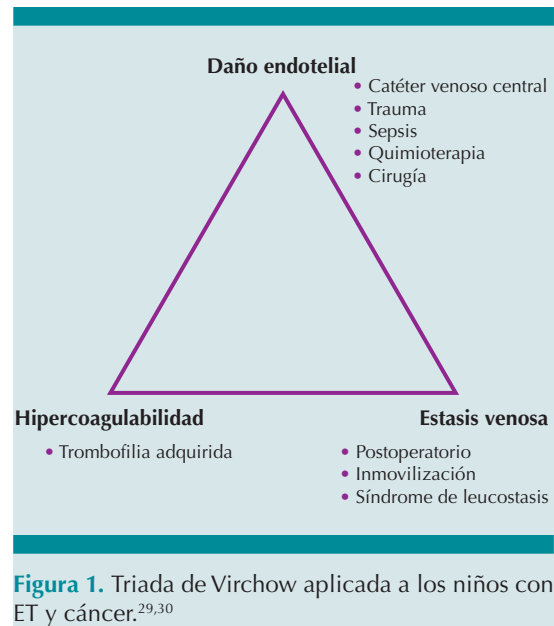


Figura 1. Triada de Virchow aplicada a los niños con ET y cáncer.^{29,30}

causan activación de la hemostasis de manera directa. Entre los descritos se encuentran la liberación de sustancias procoagulantes por la célula tumoral (factor inhibidor del plasminógeno, cisteína proteasa y factor tisular), el incremento en la producción de Interleucinas (IL) como la IL-1, IL-6 y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α siglas en inglés) originando una activación monocito/macrófago, lo cual lleva a el daño endotelial y la activación de la trombina.^{28,29}

Una de las proteínas que se considera crítica para el desarrollo de ET en pacientes con cáncer es el factor tisular, el cual juega un rol muy importante en la progresión oncológica y la formación del coagulo. Esta proteína puede ser producida anormalmente por las células malignas, llevando a la activación de la vía extrínseca de la coagulación y la consecuente síntesis de fibrina y activación plaquetaria. Otras características genéticas tumorales han sido descritas como factores de riesgo para ET como mutaciones en los genes K-ras presente en cáncer de pulmón y colon, además de JAK2 V617F en síndromes mieloproliferativos.³¹⁻³³

El trauma vascular puede ocurrir por daño endotelial secundario a invasión tumoral, quimioterapia/radioterapia, procedimientos quirúrgicos y la presencia de CVC (principal ruta de administración de medicamentos quimioterapéuticos, nutrición parenteral, antibióticos); su presencia produce daño endotelial, con la posterior expresión del factor tisular, que como se explicó anteriormente lleva a la activación de la cascada de coagulación, factor X, activación de plaquetaria, permitiendo la formación de fibrina y el coagulo como estado final.^{29,30} Más del 50% de los casos de trombosis venosa profunda en niños y más del 80% de ellos casos en neonatos ocurren asociados a un catéter venoso central.^{34,35}

Complicaciones trombótica en el paciente durante el tratamiento oncológico

Es importante resaltar que la quimioterapia tiene un gran impacto en la predisposición de estos pacientes en presentar ET. La L-asparaginasa, es una enzima proteolítica, utilizada para el manejo de algunas leucemias agudas (especialmente linfocitarias), que origina la reducción de los factores anticoagulantes como la antitrombina, originando un estado protrombótico.^{36,37}

Sehgal *et al.* evaluaron los tiempos de coagulación y los niveles de la proteína C, proteína S, antitrombina y dímero D, de los pacientes con LLA al momento del diagnóstico y los compararon a los 14 y 28 días luego de realizar terapia de inducción con L-asparaginasa; evidenciaron poco cambio en los tiempos de coagulación, los niveles del fibrinógeno disminuyeron significativamente, la actividad de la proteína S y C regresó a nivel basal al día 2, mientras que el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno mostró una tendencia a incrementar a lo largo del periodo de seguimiento, con lo cual concluyeron que tanto la patología maligna como la quimioterapia genera la activación de la trombina, disminución de los inhibidores y de la fibrinólisis lo que conlleva a la hipercoagulabilidad.²²

Por otro lado, los esteroides, utilizados en el tratamiento de estos pacientes, llevan a una activación plaquetaria y activación de factores procoagulantes, a su vez, es bien conocido que estos medicamentos predisponen a infecciones debido a la inmunosupresión que inducen en el huésped, por lo que esta respuesta inflamatoria también se ha relacionado con la presentación de ET, en especial la infección con microorganismos gram positivos y negativos que llevan consigo factores que promueven la activación plaquetaria y el daño endotelial.^{36,37}

Para administrar la quimioterapia algunos pacientes requieren el uso de CVC, los cuales, como se mencionó previamente, representan un factor de riesgo importante para desarrollar TVP, principalmente en miembros superiores, ET recurrente, infecciones, síndrome posttrombótico e incluso embolismo pulmonar; este último, se ha reportado en contexto clínico y post-mortem hasta en el 25 y 50% de los casos, respectivamente, en pacientes con uso prolongado de estos dispositivos.^{38,39}

El uso de CVC en la población pediátrica oncológica es necesario tanto para la administración de tratamiento con quimioterapia como para la nutrición parenteral; en estos se registran tanto oclusiones trombóticas como no trombóticas, siendo más comunes las primeras y su uso es responsable de hasta el 80% de los casos de TVP en neonatos y del 32% en niños.^{34,35,40-43} Los estudios revelan además que las trombosis se generan principalmente en los grandes vasos como lo son la vena subclavia, la yugular interna y la cava superior.^{44,45}

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la trombosis es importante destacar que solo entre el 1 y 5% de los pacientes con catéter venoso central presentan algún tipo de síntomas en adultos y en niños hasta el 16%.⁴⁶ Dentro de ellos, el paciente puede indicar la presencia de dolor en el brazo, cuello u hombro, edema en

la extremidad y eritema ipsilateral.⁴⁷ En el caso que se presente la complicación como es el tromboembolismo el paciente puede presentar disnea, cefalea, alteración del estado neurológico, eritema facial, entre otros. Este fenómeno, se presenta en 0.7 al 1.4 eventos por cada 100 000 niños y 53 por cada 100, 000 niños hospitalizados.⁴⁶

La incidencia de tromboembolismo pulmonar en paciente pediátricos con diagnóstico oncológico se ha reportado entre 2 y 20%. Además, la mortalidad de estos pacientes oscila entre el 2 y 4.8%, dando evidencia de que el riesgo de mortalidad que existe en pacientes oncológicos con tromboembolismo aumenta 2 a 6 veces.^{11,46}

Profilaxis y manejo de complicaciones trombóticas

En la población pediátrica se cuenta con muy poca información y estudios sobre la profilaxis antitrombótica y el manejo de las complicaciones trombóticas, por lo que la información es extrapolada de estudios en la población adulta, así como basada en estudios pequeños. Sin embargo, en lo que concuerdan la mayoría de los análisis e investigaciones es en la importancia de identificar aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo para poder así realizar un abordaje dirigido.⁴⁸⁻⁵¹

Algunos de los factores de riesgo que se asocian a mayor riesgo de trombosis son:⁵²

- Historia previa de trombosis
- Obesidad
- Trombofilia o estado de hipercoagulabilidad adquirida
- Inmovilización prolongada
- Sepsis
- Uso de L-asparaginasa

- Presencia de metástasis
- Procedimientos quirúrgicos
- Fase de inducción de la enfermedad
- Mutaciones genéticas predisponentes

Es importante conocer que en la población pediátrica la coagulación se da según las concentraciones de factores de coagulación, lo que a su vez se encuentra determinado por la edad, por lo que se puede generar variación y con esto alterar la respuesta al tratamiento. No puede dejarse de lado el aspecto social, que también juega un papel importante sobre todo en la población adolescente que requiere este tipo de terapia, donde el cumplimiento es fundamental para lograr el objetivo y así evitar complicaciones.^{51,53}

En muchos de los casos se identifica como factor de riesgo para la presentación de eventos trombóticos el uso de CVC, por lo que es necesario identificar y buscar tipos de catéteres especiales al igual que técnicas de inserción que sean mucho menos trombogénicas.⁴⁸

Debido al riesgo que representan el uso de CVC, se considera necesario conocer los tipos de catéteres que se encuentran disponibles para la utilización en esta población, donde la elección de estos depende de la edad, el diagnóstico y la situación de cada paciente.⁴⁵ **Cuadro 1**

Para las complicaciones trombóticas asociadas al catéter diferentes estudios concuerdan en el uso de medicación trombolítica en casos agudos, mientras que en los casos donde se presente sintomatología crónica se debe usar Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) con anticoagulantes orales o heparinas a largo plazo.^{44,45}

Existe controversia en cuanto a la heparinización del catéter, ya que en la literatura existen aún múltiples diferencias en cuanto a la solución y la dilución que se debe emplear; en la mayoría

Cuadro 1. Tipos de CVC⁴⁵

Catéteres implantables	Catéteres semi-implantables
Cuentan con una cámara o reservorio de base rígida y una membrana superior de silicona que le permite un cierre inmediato luego de ser retirada, este reservorio se une a un catéter que cuenta con una parte subcutánea y una intravascular	Poseen una porción externa con dos o 3 ramas.
Niños mayores de 1 año Niños que deben recibir quimioterapia intensa o prolongada Niños con dificultades para accesos venosos	Niños menores de 1 año Niños con leucemia mieloblástica en inducción Niños con quimioterapia intensa con alto riesgo de pancitopenia severa Niños que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea.
Ventajas: No alteran la imagen corporal No requieren cuidados frecuentes Menor índice de infección y accidentes Mayor duración	Ventajas: Ofrecen dos o tres accesos Su uso no implica dolor
Desventajas: Ofrecen un solo acceso Su uso implica dolor	Desventajas: Requieren cuidados muy frecuentes Mayor riesgo de infección y accidentes Menor duración

de los artículos coinciden que debería llevarse a cabo con 10-20 ml. de solución salina isotónica con 100 U. de heparina, es decir 10U/ml para el lavado diario o 100U/ml. en caso de intervalos un poco más largos; mientras que otros estudios revelan que el sellado de los dispositivos de inserción percutánea únicamente debería realizarse con solución salina isotónica.⁵⁴

En caso de los pacientes que tienen catéter para la administración de nutrición parenteral por tiempo prolongado se ha evidenciado incidencia de hasta un 35% de eventos trombóticos; dentro de los factores de riesgo identificados para trombosis se encuentran el daño endotelial secundario a la inserción del catéter, la oclusión de los vasos sanguíneos, los estados de bajo flujo, estasis venosa, flujo turbulento, hiperviscosidad e hipercoagulabilidad, las características individuales de cada paciente, la velocidad de infusión y el material con el que está hecho el catéter; por lo que es indispensable el uso de heparina en los catéteres para infusión de nutrición parenteral por su efecto anticoagulante, además de la prevención de la infección ya que el trombo

actúa como un nido de colonización bacteriana, por lo que la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* recomienda el uso de heparina a dosis de 0.25-1 U/ml de solución de nutrición parenteral, sin embargo la Sociedad Europea de Nutrición no encuentra ningún beneficio por lo que no recomienda su uso.^{19, 40, 55-60}

En si para la prevención de los eventos trombóticos contamos con 3 medidas:

Medidas generales:⁶⁰

- Movilización precoz del paciente
- Remoción del CVC en cuanto sea posible
- Hidratación adecuada
- En caso de adolescentes suspender anticonceptivos orales

Profilaxis mecánica:

- Uso de medias elásticas
- Dispositivos de compresión neumática intermitente

Profilaxis farmacológica

No se recomienda su uso de manera rutinaria, a excepción de aquellos que se encuentran recibiendo nutrición parenteral. Existen algunas ventajas y desventajas de los medicamentos disponibles, en el **Cuadro 2** se presentan algunas generalidades relacionadas.^{49, 51,53}

En resumen, la mayoría de los estudios y las investigaciones revelan que existen dos modalidades para realizar profilaxis antitrombótica, la mecánica que consiste en el uso de medias de compresión graduada o sistemas de compresión neumática intermitente, lo que disminuye la estasis venosa y con ello la formación y de trombos; y la profilaxis farmacológica donde se han realizado varios estudios en la población pediátrica, pero estos carecen de significado estadístico.⁴⁸

Así también los estudios no muestran diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la trombopprofilaxis mecánica, medias de compresión

o dispositivos de compresión neumática, que generalmente se usan en los pacientes mayores de 8 años.⁴⁸

El tratamiento trombolítico por su parte se reserva en caso de trombosis que compromete la vida o el miembro afectado.^{51,53} Suele ser un evento poco frecuente, sin embargo, no se debe dejar de lado ya que suele ser catastrófico.⁴⁸

CONCLUSIONES

El cáncer conlleva a un estado de hipercoagulabilidad debido a diversos mecanismos, lo cual, sumado con la quimioterapia y el uso de CVC incrementa aún más el desbalance hemostático de los pacientes pediátricos con cáncer. Adicionalmente, existen diversos factores de riesgo asociados a complicaciones tromboticas como el tipo de enfermedad oncológica siendo la LLA la más frecuente en esta población y la que más se ha asociado a la presencia de ET, lo cual, afecta la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, es de vital importancia determinar la presencia

Cuadro 2. Ventajas, desventajas e indicaciones para elección de profilaxis farmacológica^{49,51,53}

Heparina no fraccionada	Heparina de bajo peso molecular	Anticoagulantes orales	Trombolíticos
<ul style="list-style-type: none"> -Difícil uso por la necesidad de accesos venosos -Frecuente monitoreo -Se asocia a osteopenia y HIT. -Efecto anticoagulante variable por su unión a células y a proteínas plasmáticas lo que limita su biodisponibilidad. -Variabilidad en respuesta, por lo que requiere vigilancia estrecha de niveles de TTP que deben estar entre 1.5-2.5 veces el valor normal. 	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil administración. -Requiere menos monitoreo -En neonatos las dosis requeridas son mas altas para alcanzar niveles terapéuticos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Restringido en población pediátrica por necesidad de controles frecuentes y las variaciones en los niveles de vitamina K exógena -INR meta 2 -Riesgo de sangrado 0.5% -Uso prolongado se asocia a osteoporosis. 	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con trombosis extensa (TEP masivo), que compromete la vida o el miembro afectado. -Alto riesgo de sangrado, incluso mayor al 50%
Infusión continua a dosis de 10/UI/kg/h	Enoxaparina Dosis según edad: -Menores de 2 meses: 0.75mg/kg cada 12 horas SC -Mayores de 2 meses: 0.5 mg/kg cada 12 horas SC		

de cada uno de estos factores para establecer a tiempo y de manera individual si el paciente requiere uso de profilaxis.

REFERENCIAS

1. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9:714-77. doi: 10.6004/jnccn.2011.0062
2. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M, et al. Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr*. 2013;163(5):1340-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.076.
3. Piovesan D, Attard C, Monage P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014; 111: 1015-021. doi:10.1160/TH13-10-0827
4. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Espert Rev Hematol*. 2013; 6: 599-609. doi: 10.1586/17474086.2013.842124
5. Ociepa T, Maloney E, Urasinski T, Sawicki M. Thrombotic complications of tunneled central lines in children with malignancy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(2):88-92. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181c09b0c.
6. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, et al. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*. 2010;116(17):4197-205. doi: 10.1002/cncr.25199.
7. Wiegner V, Schmid S, Andres O, Wirth C, Wiegner A, Meyer T, et al. Thrombosis as a complication of central venous access in pediatric patients with malignancies: a 5-year single-center experience. *BMC Hematol*. 2014;14(1):18. doi: 10.1186/2052-1839-14-18.
8. Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr*. 2001;138(2):255-9. doi: 10.1067/mpd.2001.111272.
9. Imamura T, Morimoto A, Kato R, Izumi M, Murakami A, Matuo S, et al. Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(5):729-35. doi: 10.1080/10428190500052206.
10. Monagle P, Adams M, Mahoney M, All 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. doi: 10.1203/00006450-200006000-00013.
11. Jiménez-Rodríguez Y, Garita-Muñoz K, Ugalde-Solera D. Trombosis en paciente pediátrico con osteosarcoma. *Acta Méd Costarric*. 2017;59(3):113-16.
12. Sehgal S, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Coagulation Profile at Diagnosis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr*. 2016;83(10):1082-6. doi:10.1007/s12098-016-2114-2
13. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16(2):120-6.
14. Mandoj C, Tomao L, Conti L. Coagulation in Brain Tumors: Biological Basis and Clinical Implications. *Front Neurol*. 2019;10:181. Published 2019 Mar 18. doi:10.3389/fneur.2019.00181
15. 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. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
16. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S94-S97. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.019
17. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchisini C, Ranzi ML, et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1495-501. doi: 10.3109/10428190309178770.
18. Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2020;187:103-112. doi:10.1016/j.thromres.2020.01.017
19. Mitchell MG, Andrew M, Hanna K. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L asparaginase (PARKA study). *Cancer*. 2003;97:508-16. doi: 10.1002/cncr.11042
20. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, Raffini LJ, Faustino EV. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1749-1758. doi:10.1111/jth.13388
21. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, Goodyear MD, Pokhrel A, Wu C. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2057-2064. doi:10.1007/s00277-016-2798-4
22. Li H, Lu Y, Zeng X, Fu C, Duan H, Shu Q, et al. Prediction of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in pediatric critical care settings. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;27;21(1):332. doi: 10.1186/s12911-021-01700-w.
23. Johnson RR, Faustino EVS. Central venous catheter-associated deep vein thrombosis in critically ill pediatric patients: risk factors, prevention, and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(3):273-278. doi:10.1097/MOP.0000000000001128
24. Guyatt GH, Akl EA, Crowtherman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and preven-

- tion of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):75-475. doi: 10.1378/chest.11-2301
25. 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: 180119. doi: 10.1183/16000617.0119-2018
 26. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Part III. Pathogenesis of Thrombosis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects of Host Environment. *Thromb Res*. 2003;111(6):321-7. doi: 10.1016/j.thromres.2003.10.008
 27. Tuckuviene 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. doi: 10.1111/jth.13236.
 28. Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res*. 2006;118(1):137-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.004
 29. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001;138(2):255-9. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00285-7
 30. Bordbar M, Karimi M, Shakibazad N. Thrombosis in pediatric malignancy: a review and future perspectives with focus on management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 29(7):596-601. doi: 10.1097/MBC.0000000000000772
 31. Ades S, Kumar S, Alam M, Goodwim A, Weckstein S, Dugan M, *et al.* Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 998-1003. doi: 10.1111/jth.12910
 32. Corrales-Rodriguez L, Soulieres D, Weng X, Tehfe M, Florescu M, Blaidis N. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: a case-control study. *Thromb Res*. 2014; 133: 48-51. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.042.
 33. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 82-85. doi: 10.1309/AJCP7VO4HAIZYATP.
 34. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, *et al.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251-7. doi: 10.1182/blood.V83.5.1251.1251
 35. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*.1995;96(5):939-43.
 36. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):109-11. doi:10.1056/NEJMp030086
 37. Ko RH, Thornburg CD. Venous Thromboembolism in children with Cancer and Blood Disorders. *Front. Pediatr*. 2017;5(12):1-11. doi: 10.3389/fped.2017.00012
 38. Gaddh M, Antun A, Yamada K, Gupta P, Tran H, El Rassi F, *et al.* Venous access catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):501-8. doi:10.3109/10428194.2013.813503
 39. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75. doi:10.1200/JCO.2003.08.008
 40. Parker R, Hazelzet J. Coagulation issues in the PICU. En: Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care. Nichols D (editor). Lippincott Williams & Wilkins. USA 2008, chapter 103.
 41. Andreus M, Schmidt B, Mitchell L. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostatic*.1990;63:27-30.
 42. Canizo F, Cassalet G. Monitoreo hemodinámico en pediatría. En: Cuidado intensivo Pediátrico y neonatal. Forero J, Alarcón J y Cassalet G. Distribuna 2° edición, Colombia, 2007 pp 38-9.
 43. Trottier SJ, Veremakis C, O'Brien J. Femoral deep vein thrombosis associate with central venous catheterization: results from a prospective randomized trial. *Crit Care Med*. 1995;23:52-59. doi: 10.1097/00003246-199501000-00011
 44. Toril M, Rodríguez MA. Revisión sistemática de las complicaciones de los dispositivos de administración de tratamiento al paciente oncológico. *Enferm. glob*. 2017; 16(46), 544-61. doi: 10.6018/eglobal.16.2.251571
 45. Patel GS, Jain K, Kumar R, Strickland AH, Pellegrini L, Slavotinek J, *et al.* Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):121-8. doi: 10.1007/s00520-013-1941-1.
 46. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1015-21. doi: 10.1160/TH13-10-0827.
 47. Lee AY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1491-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04817.x.
 48. Mijares-Tobías JM, Méndez-Meraz A, Salgado-Nevárez MS. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. *Gac. mex. oncol*. 2020;19(3):83-9 doi: 2035875/J.GAMO.19000324
 49. Massicotte MP, Adams M, Leaker M. A normogram establish therapeutic levels of low molecular weight heparin, clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost*.1997;78(suppl):282-6
 50. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Manual de prescripción pediátrica. Lexicom, 15° edición. USA 2008:617-19.
 51. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):258-64. doi: 10.1002/pbc.23388



52. Rodríguez A, Fonte M, Faustino EVS. Utilización de medidas de tromboprofilaxis en niños críticamente enfermos en España y Portugal. *AnPediatr (Barc)*. 2015; 82(3) :144-51. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.05.001
53. Altuna D. Trombosis en pediatría. Departamento de Pediatría Hospital Italiano de Buenos Aires. *HEMATOLOGÍA*, Vol.17 Número Extraordinario XXI CONGRESO Octubre 2013
54. Cacciavillano W. Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico - 1ª ed. - Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2013. 252 p.
55. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204. doi:10.1200/JCO.2013.49.1118
56. Lipay NV, Dmitriev VV, Borisenok MB. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Experimental oncology*. 2007;29:231-235.
57. Bajzar L, K. Chan AK, Massicotte MP, Michell LG. Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(1):1-9. doi: 10.1097/01.mop.0000193270.09001.ea.
58. Krafte-Jacobs B, Sibit CJ, Mejía R. Catheter related thrombosis in critically ill children: comparison of catheter with or without heparin bonding. *J Pediatr*. 1995;126(1):50-4. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70499-x.
59. Moukarzel A, Haddad I, Ament ME. 230 patients years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheter. *J Pediatr Surg*. 1994;29(10):1323-7. doi: 10.1016/0022-3468(94)90107-4.
60. Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, *et al.* Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice: Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):887S-968S. doi: 10.1378/chest.08-0762.