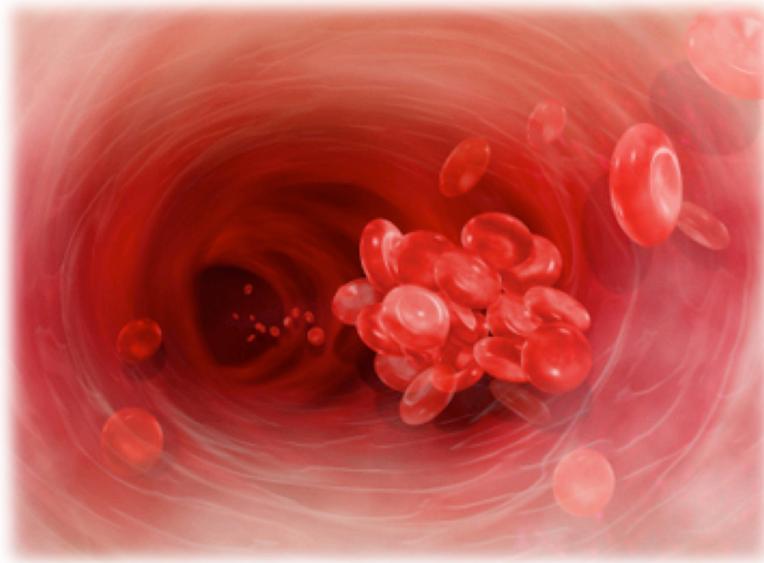


[Guía de actuación para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa central en Oncología Infantil]



[Oncología Pediátrica]

Autores:

Alicia Lombart Vidal y Silvia López

Fecha de elaboración: Mayo 2015.
Fecha de consenso e implementación: Junio 2015.
Fecha prevista de revisión: 2018.
Nivel de aplicación: R1



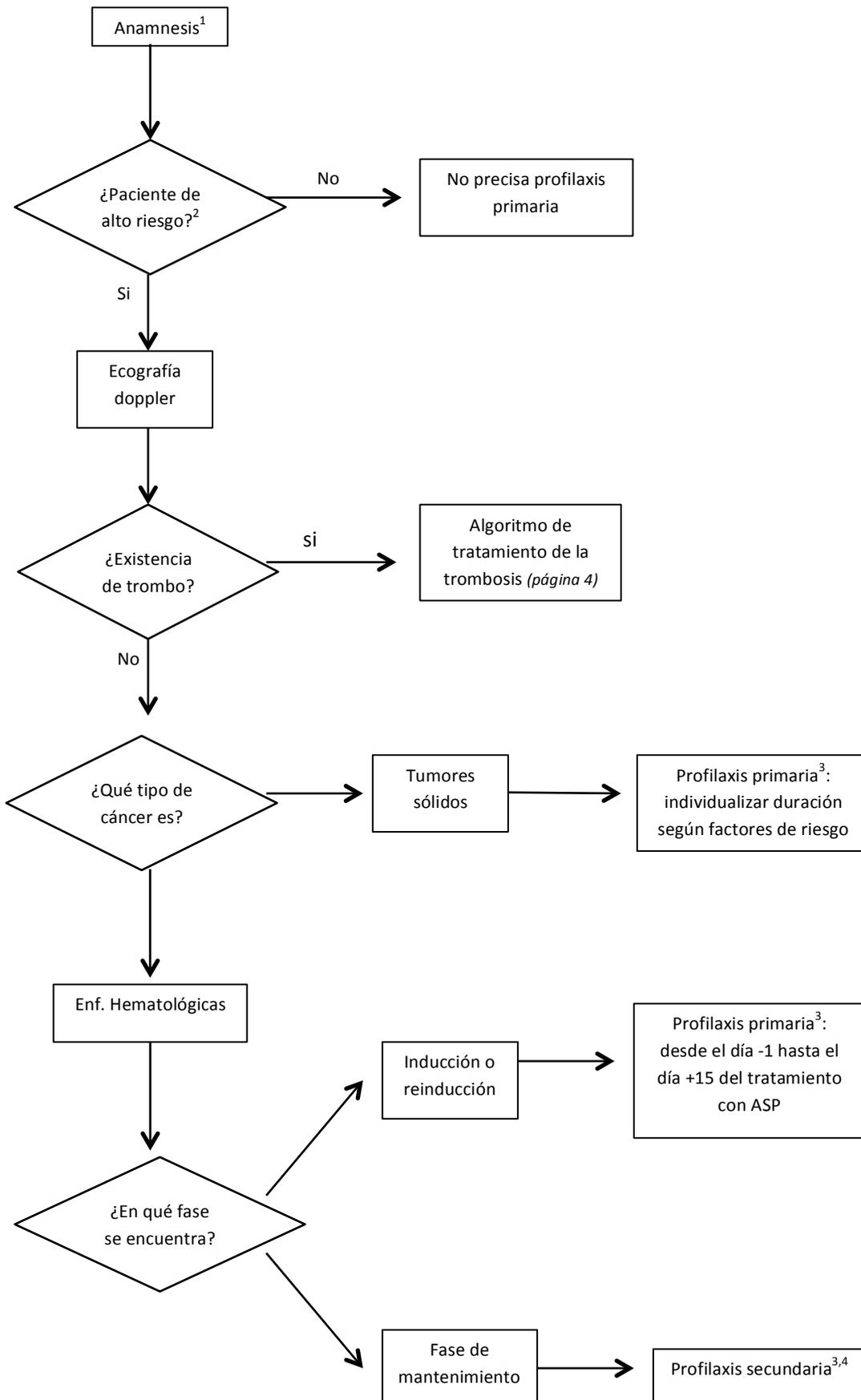
1. INTRODUCCIÓN

Los tromboembolismos venosos (TEV) son eventos relativamente frecuentes en los pacientes oncológicos. Estudios realizados en población oncológica infantil, relacionan de forma significativa la inserción de un catéter venoso central (CVC), la administración de determinados quimioterápicos o la presencia de trombofilia primaria con la aparición de TEV. Estos eventos ocurren mayoritariamente en los tres primeros meses tras el diagnóstico, periodo en el cual confluyen dichos factores predisponentes junto a la enfermedad oncológica activa.

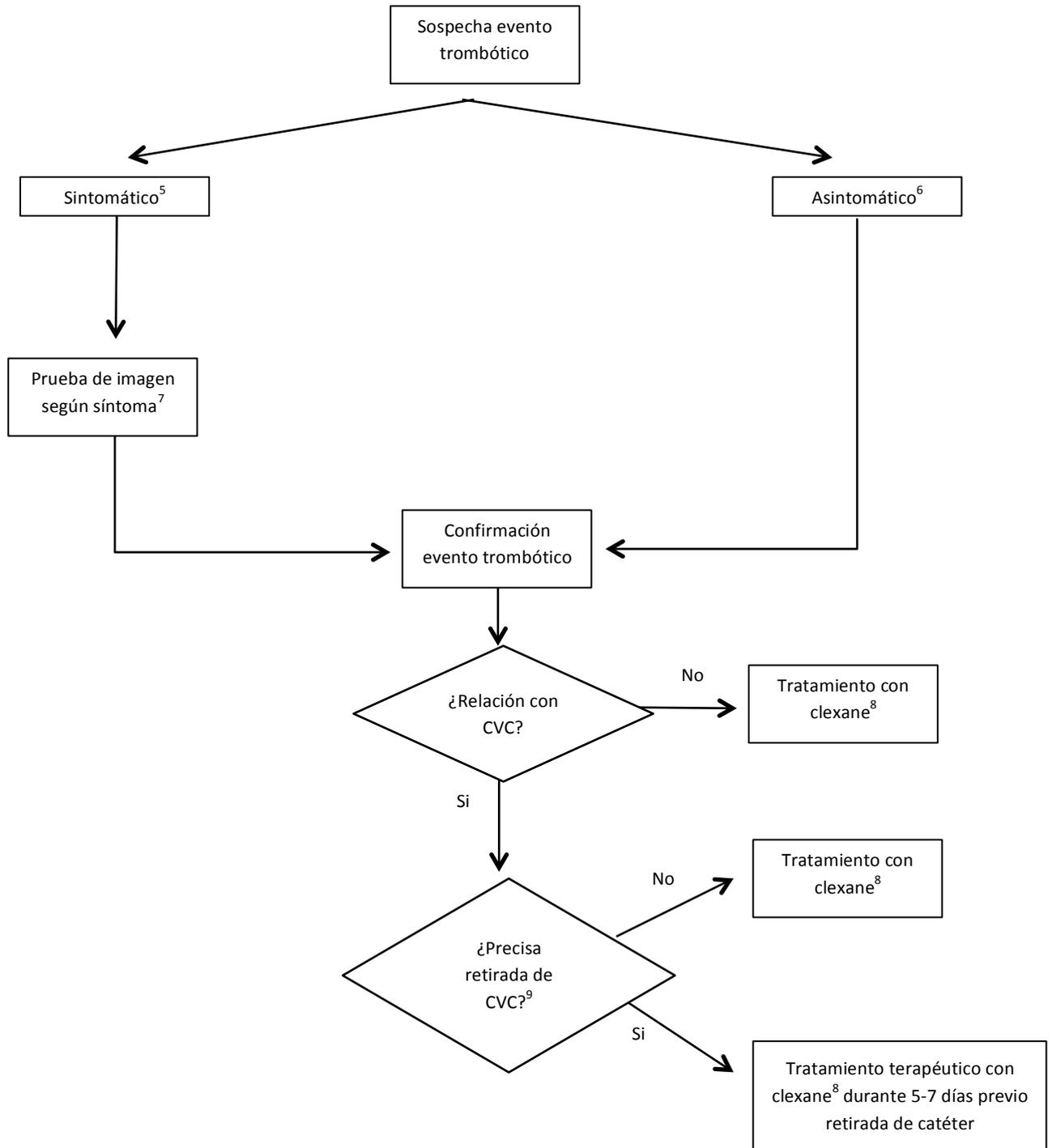
Las leucemias/linfomas linfoblásticas agudas (LLA) presentan mayor riesgo de TEV debido a que los protocolos de tratamiento con los que se tratan incluyen fármacos protrombóticos como la asparraginas (que inhibe la síntesis hepática de factores de la coagulación). Este riesgo se ve incrementado cuando se combina con corticoides, principalmente prednisona y en menor medida dexametasona.

La mayoría de los TEV sintomáticos en pacientes con LLA ocurren en el SNC (trombosis de senos venosos) o en el sistema venoso superior. Los TEV asintomáticos están relacionados con vías centrales.

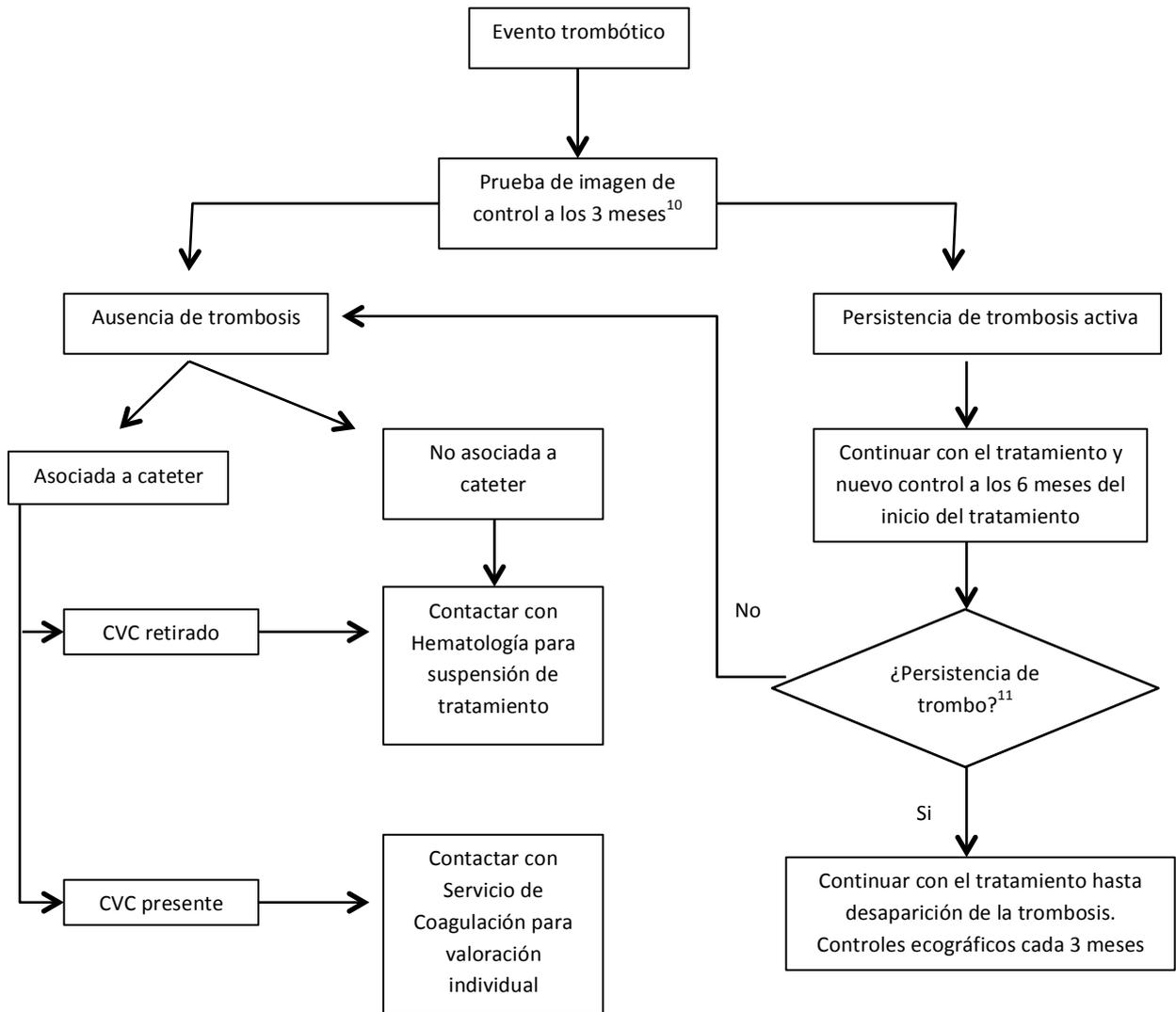
PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS



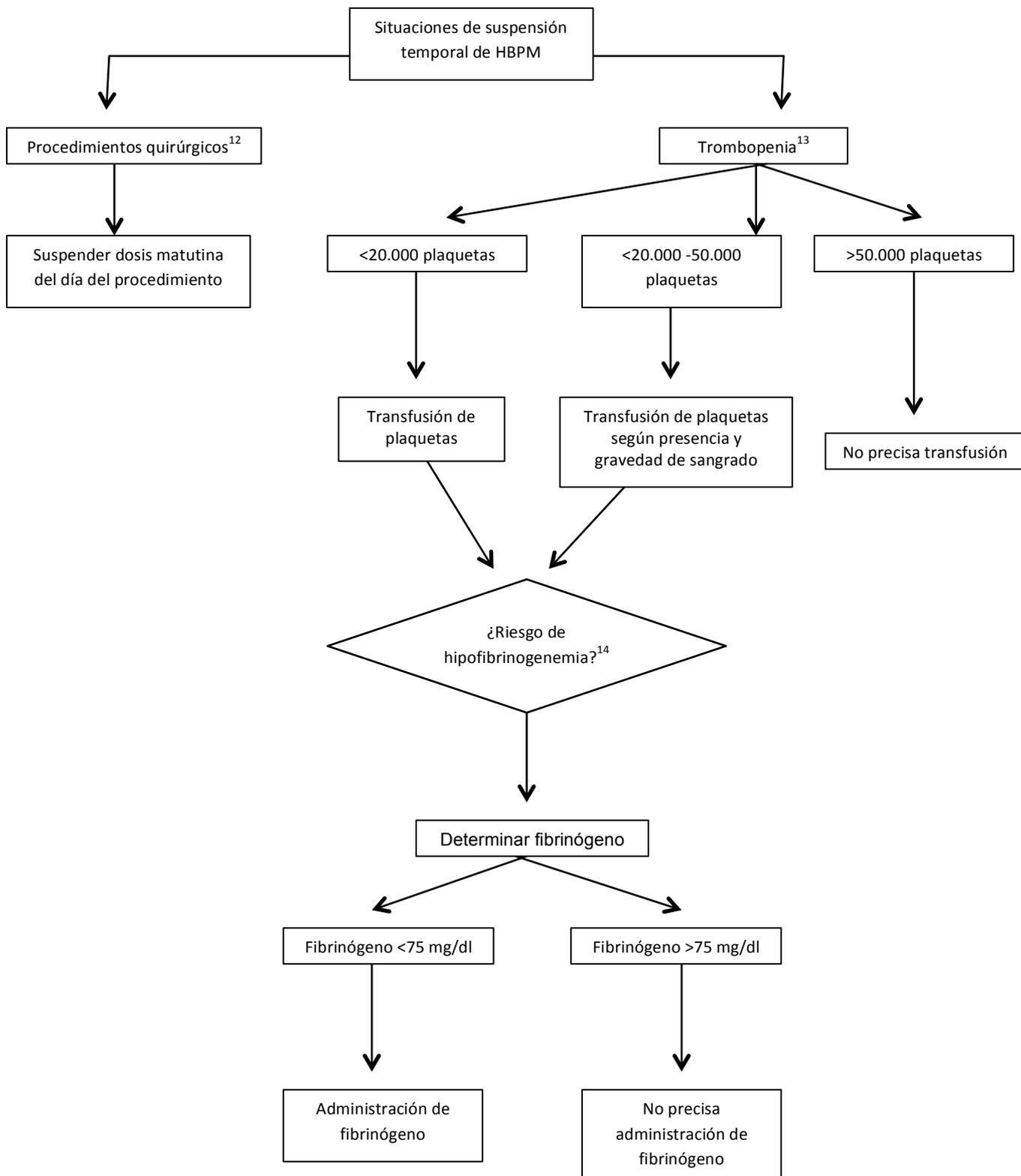
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS



SEGUIMIENTO DE LA TROMBOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



SUSPENSIÓN TEMPORAL DE HBPM



- ¹En la anamnesis debe constar: Historia personal y/o familiar de trombosis venosa profunda, antecedente de trombofilia primaria (factor V de Leyden, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de AT-III o presencia de mutación protrombina G20210A), la presencia o no de catéter venoso central, en el momento o recientemente, y el tipo de tumor.

Se realizará estudio trombofilia primaria en los pacientes con LLA o linfoma linfoblástico. En aquellos con otro diagnóstico tumoral, se realizará cuando exista historia personal de trombosis o historia familiar de trombofilia primaria no estudiada en el paciente. Para ello, se enviará una muestra de sangre (recogida de una vía periférica con aguja directa) a coagulación, solicitando un estudio de trombofilia en paciente oncológico (Anexo 1).

- ²Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que tiene una puntuación ≥ 2.5 . Sobre todo estarán incluidos aquellos pacientes que presenten un antecedente de trombofilia primaria, puesto que es el factor clave para pasar de bajo riesgo a alto.

FACTORES DE RIESGO		
Tratamiento:		
- Dexametasona o Prednisona a 40 mg/m ²		- + 0,5
- Prednisona a 60 mg/m ² y ASP 5000-6000 UI/m ²		- +1
Inserción de CVC		+1
Alteraciones genéticas trombofilicas*:		
- n= 1		- +1
- n> 1		- +2

- ³La dosis de clexane para la profilaxis, tanto primaria como secundaria, será establecida por el servicio de Hematología y Coagulación. A modo de guía en pacientes menores de 2 meses se utilizan 1.5mg/kg/24h, mientras que en el resto de pacientes la dosis es de 1 mg/kg/24h.

- ⁴Durante la fase de mantenimiento esta indicada la profilaxis secundaria, mientras que la necesidad de profilaxis primaria en pacientes de alto riesgo debe ser individualizada.

- ⁵Los eventos trombóticos pueden sospecharse mediante síntomas o signos.
 - o Tromboembolismo pulmonar (TEP): disnea, dolor pleurítico, hemoptisis
 - o Trombosis senos venosos (TSV): cefalea, alteración del nivel de consciencia, convulsiones
 - o Trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades superiores/ inferiores: dolor, edema, circulación colateral

- ⁶Los eventos trombóticos asintomáticos pueden objetivarse por hallazgo incidental en pruebas de imagen de control del tumor o una complicación, o por un malfuncionamiento mecánico del CVC.

Se debe realizar un screening de trombosis asintomática mediante eco doppler venoso en: pacientes con antecedentes de CVC (permanente o no) y pacientes considerados de alto riesgo de TEV (>2.5 puntos) al diagnóstico del tumor, y cuando se vaya a realizar una retirada del cateter con evidencia de malfuncionamiento recurrente del mismo.

- ⁷En trombosis sintomáticas, se deberá realizar una prueba de imagen en función del síntoma de sospecha que presente el paciente.

-TVP: Inicialmente, por lo general se realizará una ecografía doppler del vaso afecto, y si la ecografía no es concluyente y existe alta sospecha de trombosis se realizará TAC o RM según localización

- TEP: angio-TAC (si sospecha de trombo-embolia pulmonar)

- TSV: RM con angio RM y fase venosa

⁸En caso de confirmar el diagnóstico mediante pruebas de imagen, se debe iniciar tratamiento con clexane. Para el inicio del tratamiento anticoagulante se realizará Hoja de interconsulta a Hematología y Coagulación para establecer la dosis y pauta de administración del clexane. Como norma general se iniciará enoxaparina a 1mg/kg/12 h durante 10 días. Transcurrido este tiempo, se realizará una reevaluación clínica (en los casos de TEP/TSV) o radiológica (si TVP asociada a PAC):

- Si evaluación favorable y se encuentra en una fase en la que no es previsible de forma inminente una cifra de plaquetas <20.000: se remitirá hoja de interconsulta a Hematología para valorar pasar la pauta de enoxaparina a cada 24 horas.
- Si evaluación no favorable (empeoramiento): se continuará con la pauta cada 12 horas durante 15-30 días más y se realizará una nueva reevaluación.

En los casos de TSV se iniciará clexane a dosis terapéuticas a menos que exista hemorragia concomitante; en tal caso, se debe iniciar clexane a dosis profilácticas y se realizará nuevo control radiológico en 5-7 días. En caso de no objetivarse progresión de la hemorragia se iniciará clexane a dosis terapéuticas.

- ⁹El catéter se deberá retirar si: no es funcional o no refluye la sangre, esté mal posicionado o aparece fiebre o cualquier otro signo o síntoma sugestivo de tromboflebitis infectada. Si no existe ninguna de estas condiciones, se debe valorar la opción de no retirar el catéter cuando sea necesario mantenerlo.
- ¹⁰La prueba de imagen a realizar dependerá del diagnóstico y localización inicial de la trombosis. Habitualmente se realizarán ecografías doppler, pero en caso de TEP o TSV, se realizará angio-TAC o RM respectivamente.
- ¹¹Pueden existir datos de trombosis crónica tales como el engrosamiento de la pared del vaso afecto. En estos casos, si no existen otros datos de trombosis activa, será considerado como ausencia de trombo.
- ¹²La realización de una PL, la colocación del CVC o la realización de una cirugía mayor, precisan de la suspensión temporal de HBPM. No se administrará desde 12 horas antes del procedimiento. Por tanto, sea la pauta cada 12 o cada 24 horas, se administrará la dosis del día previo (si pauta cada 12 horas no administrar la dosis nocturna más tarde de las 20.00 horas), y se suspenderá la dosis matutina del día del procedimiento. Se podrá reiniciar administración a las 6 horas de haberse realizado un procedimiento menor (PL o colocación de CVC) y a las 12 horas de una cirugía mayor. La realización de aspirado/biopsia de medula ósea no precisa suspensión de HBPM.
- ¹³En caso de dudas respecto al tratamiento en paciente con trombopenia, se realizará hoja de interconsulta al Servicio de Coagulación, para valoración individual de cada paciente.
- ¹⁴El riesgo de hipofibrinogeniemia puede existir en pacientes en tratamiento con asparraginasa.

ANEXO 1

ESTUDIO DE TROMBOFILIA PRIMARIA:

Se remitirá una hoja de interconsulta al servicio de Coagulación, justificando la petición, junto con los siguientes tubos:

- 1 tubo COMPLETO de citrato de 3.6ml (o 2 tubos de citrato de 1.8ml), que servirá para el estudio de alteraciones de la proteína C, AT-III, fibrinógeno y coagulación básica.
- 2 tubos EDTA de 2ml para:
 - o estudio genético (factor V de Leyden, protrombina 20210A)
 - o Recuento de plaquetas

En caso de que solo se hubiera extraído un tubo EDTA se avisará al Servicio de Coagulación y se dará prioridad al estudio genético.

Las muestras se extraerán por venopunción directa mediante jeringa (no palomilla). El tubo de EDTA destinado a estudio genético puede extraerse de vía central si fuera necesario.

CONTROL DE CLEXANE:

Se realizará mediante el nivel de anti Xa con la periodicidad indicada por parte del servicio de Coagulación. Una vez los niveles de anti Xa se encuentren en rango óptimo y estable, se intentarán espaciar en la medida de lo posible. De forma general:

- 1r control: a los 2-3 días de iniciar la HBPM cada 12h
- 2º control: al cambiar la pauta de la HBPM a cada 24 h
- 3r-4º control: solo si existen cambios significativos de peso o alteraciones hepáticas

Método de extracción: Siempre que se pueda se enviará muestra de venopunción directa mediante jeringa (no palomilla) a las 3-4 horas de administración del clexane. En pacientes en los que la extracción sea muy dificultosa, se podrá remitir muestra extraída del catéter, desechando al menos 10 ml de sangre y avisando al servicio de Coagulación.

Tubos: Si el paciente únicamente viene a control de clexane, se extraerán 1 tubo EDTA (para control de plaquetas) y un tubo de citrato 1.8ml (para control anti-Xa).

Si se ha realizado hemograma el mismo día de control de clexane, solamente precisará un tubo de citrato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004
2. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113(17):3911-3917. doi:10.1182/blood-2008-08-175745.
3. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EVS. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(7):1096-1109
4. Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, van Ommen CH. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009160
5. Giordano P, Saraco P, Grassi M, Lucciani M, et al. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf on the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol*. 2015; doi 10.1007/s00277-015-2481-1
6. Protocolo SEHOP- PETHEMA 2013