

Profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica pediátrica

AUTORES

Francisco José Climent Alcalá

Coordinador Unidad Patología Crónica Compleja. Hospital Universitario La Paz

Juan José Menéndez Suso

Médico Adjunto Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz

Marta García Fernández de Villalta

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Francisco José Climent Alcalá

Email: franciscojose.climent@salud.madrid.org

FECHA DE REVISIÓN

Diciembre 2021

Resumen

La trombosis en pediatría ocurre principalmente en el niño hospitalizado, siendo mayoritariamente secundaria al uso de catéter venoso central (CVC) y otros factores de riesgo como cáncer, cardiopatías, inmovilización, cirugías, infecciones y estancias prolongadas. La mayoría son asintomáticas. Las recomendaciones del manejo de trombosis en pediatría se basan en datos extrapolados de la población adulta, con escasa evidencia en pediatría. En las trombosis de venas periféricas y las asintomáticas existe controversia sobre la necesidad de tratamiento, mientras que en el resto de trombosis la anticoagulación es tratamiento más recomendado. Las heparinas de bajo peso molecular son los fármacos más empleados, salvo que existe alto riesgo de sangrado (heparina no fraccionada) o en pacientes mayores, donde los antagonistas de la vitamina K se pueden controlar mejor. Existen nuevos fármacos disponibles como el fondaparinux, los anticoagulantes orales de acción directa y los inhibidores directos de la trombina. Cuando existe riesgo vital, o de pérdida de un órgano o extremidad, hay indicación de fibrinólisis en cualquiera de sus dos modalidades, sistémica o local guiada por catéter, que debe realizarse en Unidades de Cuidados Intensivos por mayor riesgo de hemorragia. Las trombosis asociadas al uso de CVC así como las trombosis en aurícula derecha tienen sus propias guías de manejo. A pesar de un correcto tratamiento las trombosis tienen un riesgo asociado de mortalidad, recurrencia, persistencia y síndrome posttrombótico. Es importante establecer protocolos de prevención de trombosis en los pacientes hospitalizados, con medidas generales y profilaxis farmacológica en los pacientes de mayor riesgo.

Palabras clave: Trombosis, anticoagulación, fibrinólisis, tromboectomía, profilaxis, niño hospitalizado.

Abstract

Pediatric thrombosis occurs mainly in hospitalized children, being mostly secondary to the use of a central venous catheter (CVC) and other risk factors such as cancer, heart disease, immobilization, surgeries, infections and prolonged stays. Most are asymptomatic. The recommendations for the management of thrombosis in pediatrics are based on data extrapolated from the adult population, with little evidence in pediatrics. In peripheral vein and asymptomatic thromboses, there is controversy about the need for treatment, while in the rest of thromboses, anticoagulation is the most recommended treatment. Low molecular weight heparins are the most widely used drugs, except where there is a high risk of bleeding (unfractionated heparin) or in older patients, where vitamin K antagonists can be better controlled. New drugs are available such as fondaparinux, direct-acting oral anti-coagulants, and direct thrombin inhibitors. When there is a vital risk, or loss of an organ or limb, there is an indication of fibrinolysis in either of its two modalities, systemic or local, guided by catheter, which should be performed in Intensive Care Units due to the increased risk of bleeding. Thromboses associated with the use of CVC as well as thromboses in the right atrium have their own management guidelines. Despite proper treatment, thromboses have an associated risk of mortality, recurrence, persistence, and post-thrombotic syndrome. It is important to establish protocols for the prevention of thrombosis in hospitalized patients, with general measures and pharmacological prophylaxis in patients at higher risk.

Key words: Thrombosis, anticoagulation, fibrinolysis, thromboectomy, prophylaxis, hospitalized child.

Estructura

- [1. Introducción](#)
- [2. Factores de riesgo](#)
- [3. Diagnóstico](#)
- [4. Tratamiento](#)
- [5. Duración y seguimiento](#)
- [6. Obstrucción de catéter venoso central](#)
- [7. Trombosis auricular asociada a CVC](#)
- [8. Profilaxis](#)
- [9. Complicaciones](#)
- [10. Bibliografía](#)

1. Introducción.

La incidencia real del tromboembolismo venoso (TEV) se cree subestimada, aproximadamente es de 0,05–14/10.000 niños, o 18,8-74,0/10000 ingresos hospitalarios(1-3). En los casos de trombosis venosas cerebrales (TVC) se calcula una incidencia aproximada de 0,67 y 1,6/100.000 niños respectivamente.

En la infancia existe una **distribución bimodal** con picos de incidencia en el **período neonatal y la adolescencia**, en ambos períodos se produce el aumento de riesgo en relación a los cambios en el sistema fibrinolítico, así como a los diferentes niveles de proteínas fundamentales para la hemostasia, por ejemplo, en el caso del neonato (tabla 1). No existen diferencias respecto a género(4, 5).

Tabla 1. Diferencias entre los factores pro- y anticoagulantes entre adultos y neonatos

Niveles comparados	neonatales con	Proteínas procoagulantes	Proteínas anticoagulantes
Aumentadas		F. VIII, Inhibidor plasminógeno	F. Von Willebrand, activador
Disminuidas		Factores II, VII, IX, X, XI y XII	Proteína C y S, AT-III, Cofactor Heparina II, Plasminógeno

2. Factores de riesgo.

En contraste con los adultos, la mayoría de trombosis en la infancia son secundarias, existiendo en >90% de los casos algún factor de riesgo (tabla 2). En el caso de trombosis en niños no ingresados los dos factores más relacionados son los antecedentes de trombofilia o trombosis previas, sin embargo, en los pacientes ingresados las condiciones más frecuentemente asociadas son: uso de catéter venoso central (CVC) (33-80%), sepsis (7-46%), malignidad (4-25%), y cirugía reciente (5,8-15%)(3, 6-10).

Tabla 2. Factores de riesgo para el tromboembolismo venoso en la infancia

<p>ADQUIRIDOS</p> <p>Infección: sepsis, bacteriemia, meningitis y neumonía. Otitis / mastoiditis / infección dental</p> <p>Inflamación (no infecciosa): Síndrome de Behçet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Malignidad</p> <p>Metabólico: deshidratación, hiperglucemia</p> <p>Anatómico / mecánico: compresión externa, catéter venoso central, traumatismo.</p> <p>Cirugía: ortopédica, daño vascular</p> <p>Nefropatía: S. nefrótico, Insuficiencia renal V.</p> <p>Cardiopatías: cateterismo, ECMO, arritmias, miocardiopatía dilatada.</p> <p>E. Kawasaki</p> <p>Hematológicas: policitemia, anemia células falciformes, anticoagulante lúpico, Ac. antifosfolípidos, Ac. anti-β_2 glicoproteína I</p>	<p>Fármacos: L-asparaginasa, anticonceptivos orales, antifibrinolíticos, corticoides, concentrados factores de coagulación</p> <p>Otros: inmovilización, relajación muscular, estancia prolongada, ventilación mecánica, factor VIII</p> <p>CONGÉNITOS</p> <p>Trombofilia</p> <p>Déficit proteínas C, S o AT-III</p> <p>Mutación Factor V Leiden MTHFR C677T</p> <p>Mutación gen protrombina G20210A</p> <p>Otros:</p> <p>Hiperhomocistinemia</p> <p>Aumento lipoproteínas (a)</p> <p>Cardiopatías congénitas cianógenas</p>
--	--

3. Diagnóstico.

3.1. Anamnesis y exploración física: dolor, tumefacción, edema, aparición de circulación colateral pueden ser signos de trombosis, aunque en realidad 9 de cada 10 trombosis son asintomáticas. El mal funcionamiento de un CVC debe hacer sospechar un posible TEV.

3.2. Pruebas de imagen. La **ecografía doppler** constituye la principal técnica diagnóstica para el TEV, aunque la técnica elegida dependerá de la localización de la trombosis (Tabla 3).

3.33. Laboratorio. Los objetivos de estas pruebas son descartar patología subyacente y establecer la seguridad del tratamiento anticoagulante. Ante el diagnóstico de TEV se debe solicitar hemograma, estudio de coagulación y bioquímica con creatinina, urea, proteínas totales, enzimas hepáticas, perfil férrico. La importancia del **dímero-D** en pediatría es controvertida por su baja especificidad, puede aumentar (>500 ng/ml) ante infecciones, cirugías, cáncer u otras patologías, además de en TEV.

3.4. Estudio de trombofilia. En los niños con TEV con algún factor de riesgo claro, principalmente los TEV asociados a CVC, no está indicado realizar el estudio, salvo trombosis recurrentes.

El estudio de trombofilia recomendado incluye: la mutación G1691A en el factor V Leiden, la mutación G20210A en el factor II, factor VIII, antitrombina III, proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico, homocisteína y lipoproteína(a). La determinación de proteínas anticoagulantes no debe hacerse en la fase aguda de la trombosis.

En general en los niños asintomáticos con antecedentes familiares de trombofilia se recomienda retrasar los estudios hasta la pubertad, período en el que aumenta la incidencia de TEV y se puede plantear el inicio de anticonceptivos orales(11, 12).

Tabla 3. Pruebas de imagen recomendadas según localización

Localización trombosis	Primera elección	Complementarias
Extremidades superiores	Ecografía doppler	Venografía Angio-TAC Angio-RM
Extremidades inferiores	Ecografía doppler	Angio-RM
Venas intraabdominales	Ecografía doppler	Angio-RM
Tromboembolismo pulmonar	Gammagrafía V/P	Angio-TAC Angio-RM Angiografía
Seno venoso cerebral	Angio-RM	TAC Ecografía
ACVA arterial	Angio-RM	Angio-TAC

4. Tratamiento.

Los **objetivos** del tratamiento antitrombótico en los niños con TEV son:

1º- Reducir el **riesgo de muerte** debido a la extensión del trombo o embolización.

2º- Reducir la incidencia de **recurrencia** de trombosis.

3º- Reducir la incidencia de **síndrome postrombótico (STP)** limitando el daño vascular.

4º- Mantener la **permeabilidad del vaso** cuando es necesario un buen acceso vascular.

Dado que el diagnóstico de trombosis se establece muchas veces en pacientes asintomáticos y que no existe evidencia sobre la evolución natural y el manejo óptimo de las trombosis asintomáticas, se considera que en los niños con trombosis asintomáticas se puede contemplar la opción de no tratar, fundamentalmente en trombosis secundarias a catéter si éste se retira y el paciente no presenta patologías en las que se considere fundamental mantener capital venoso permeable. En la tabla 4 observamos un resumen de las posibles opciones terapéuticas(13-15).

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento según características de la trombosis		
Trombosis venosa	Recomendaciones	Comentarios
TVP o TEP sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulación • Evitar trombolisis (salvo riesgo vital o para un órgano/extremidad) • Evitar filtro VCI (excepto contraindicación AC) 	La observación puede ser una opción para los niños prematuros o pacientes críticos con elevado riesgo de sangrado
TVP o TEP asintomática	Anticoagulación u observación	Deberá valorarse la patología del paciente, la necesidad de accesos venosos...
TEP masivo con repercusión hemodinámica	Trombolisis seguida de anticoagulación	
TEP submasivo sin repercusión hemodinámica	Anticoagulación	
Trombosis asociada a CVC	Ver algoritmo 1	
Trombosis vena renal	<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral: anticoagulación • Bilateral: considerar trombolisis 	
Trombosis vena porta	<ul style="list-style-type: none"> • Oclusiva: anticoagulación • No oclusiva: considerar observación 	
Trombosis seno venoso cerebral	Anticoagulación	Si hemorragia cerebral valorar riesgo/beneficio de la anticoagulación

4.1. ANTICOAGULACION

Actualmente existen pocos ensayos clínicos con anticoagulantes (AC) en la edad pediátrica, por lo que su empleo se realiza en base generalmente a documentos de consenso(16). La elección de los AC más apropiados debe basarse en la edad, la comorbilidad y otros factores de cada paciente. El objetivo de la anticoagulación es prevenir la extensión del trombo, la embolia y la recurrencia.

Ante el diagnóstico de trombosis se debe evaluar el riesgo hemorrágico del paciente antes de iniciar tratamiento, así como las posibles contraindicaciones de la anticoagulación (tabla 5) (13, 15, 17, 18).

Tabla 5. Contraindicaciones Anticoagulación

- Diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas.
- Lesiones SNC, intracraneal o medular, con sangrado activo o reciente (<7d)
- Cirugía intracraneal u ocular reciente.
- Aneurisma disecante de aorta o intracerebral.
- Procesos hemorrágicos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.).
- Hepatopatías y nefropatías graves.
- Trombopenia <50000 plaquetas/ μ l.
- Hipertensión arterial severa no controlable.
- Neoplasias urológicas, pulmonares o digestivas
- Alergia al fármaco
- Endocarditis infecciosa

Los ACO también deben evitarse durante el embarazo, si preeclampsia, eclampsia o aborto.

Si no existen contraindicaciones y el riesgo hemorrágico es elevado se recomienda inicio de la anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF) en perfusión continua, si no existe aumento de este riesgo se puede iniciar el tratamiento directamente con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En la tabla 6 se pueden observar las dosis, controles y modos de preparación de los principales grupos farmacológicos empleados en el manejo de las trombosis. Si se usa HBPM debe evaluarse el aclaramiento renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar una mayor monitorización, una reducción de la dosis o un fármaco alternativo.

Actualmente se está investigando la eficacia y seguridad en niños de nuevos anticoagulantes ya aprobados para su utilización en adultos:

- Fondaparinux: pentasacárido sintético que se une al AT y mejora la inactivación del factor Xa. Sin actividad inhibitoria contra el factor IIa. Inyectable subcutáneo. Indicación fundamental en trombopenia inducida por heparina.
- Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): pueden emplearse en pacientes con adecuada función renal. Tienen menos interacciones que los antagonistas de la vitamina K y la alimentación no interfiere en su uso. No deben emplearse en síndrome antifosfolípido. Tienen antídoto aprobado (andexanet a). Su uso se ha incrementado en pacientes adolescentes(15, 19, 20).
 - Rivaroxaban y dabigatran: aprobado su uso para tratamiento de trombosis en la infancia.
 - Apixaban y edoxaban: en ensayos clínicos.
 -
- Inhibidores directos de la trombina: farmacocinética más predecible que la HNF, menor variación inter e intraindividual en la dosificación y posiblemente un menor riesgo de hemorragia(21).
 - Argotrabán. Experiencia en manejo de trombosis con trombopenia inducida por heparina, profilaxis trombosis en trasplantes de órgano sólido.
 - Bivalirudina. Inhibidor de trombina de molécula pequeña y, por lo tanto, puede penetrar el trombo e inactivar la trombina unida al coágulo. Esta característica teóricamente podría resultar en una mayor resolución precoz del trombo.

El uso del **ácido acetil salicílico (AAS)** como tratamiento en niños con trombosis es muy limitado, pudiendo tener una indicación en el tratamiento del ACVA arterial.

Tabla 6. Dosis, controles y preparación de anticoagulantes y fibrinolíticos.

Fármaco		Dosis	Control y Preparación
HEPARINA NO FRACCIONADA i.v. perfusión continua (1,2,3)		Bolo carga: 75-100 U/kg Mantenimiento: <1 año: 28 UI/Kg/h >1: 18-20 UI/Kg/h	anti-Xa 0,35-0,7U/ml o TTPA 1,5-2 1ml HNF 1% en 9 ml de dextrosa al 5% o ClNa 0,9% (1ml=100U HNF).Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente
		Profilaxis: <1 año: 15 UI/Kg/h >1: 10 UI/Kg/h	Profilaxis anti-Xa 0,1-0,3U/ml o TTPA 1-1,5
HBPM	Enoxaparina	1 mg/kg/12h o 2 mg/kg/24h < 2meses o 5kg: 1,5mg/kg/12h Profilaxis: 0,5mg/kg/12h o 1mg/kg/24h (1,2,4)	Anti-Xa U/ml 4-6h Tratamiento 0,5-1 Profilaxis 0,2-0,5 Jeringas precargadas según HBPM Bemiparina jer prec. 0.2ml/2500U
	Dalteparina	100 U/Kg/12h o 200 U/Kg/24h < 2meses o 5kg: 150U/kg/12h Profilaxis: 50U/kg/12h o 100U/kg/24h (1)	
	Bemiparina	150U/kg/24h (off-label) Profilaxis: 75-100 U/kg/24h	
	Tinzaparina	< 2m: 275U/kg/d 2m-1año: 250U/kg/d 1-5 años: 240U/kg/d 5-10 años: 200U/kg/d Profilaxis: 50-74 U/kg/24h	
Sulfato de Protamina (1)		Depende de la dosis de heparina y el tiempo transcurrido: -tiempo 0 (1-1,5mg/100UI), -30-60 min (0,5-0,75mg/100UI) -> 2h (0,25-0,37mg/100UI)	Preparación 1 amp. (50mg) + 95 mL SSF o SG5% (1 mL = 0,5 mg). 1 mg neutraliza aproximadamente 100 UI (1 mg) de heparina . Inyección IV lenta o diluida (velocidad 10 mg en 2-3 min, dosis máxima 50mg en 10 min).
ANTICOAGULANTES ORALES Warfarina (1) Acenocumarol		Inicio 2 días <1 m:0,3mg/kg/24h >1m:0,2mg/kg/24h Mantenimiento 0,1 mg/kg/24h Profilaxis 0,05mg/kg/día	Tratamiento INR 2-3 Valorar según indicación
FONDAPARINUX		Dosis inicial > 1año: 0,1mg x Kg/24h	Anti-Xa fondaparinux 0,5-1 mg/l
INH. DIRECTOS DE LA TROMBINA	Argatroban i.v. perfusión continua	Inicio 1 mcg/kg/min (0.2 o 0.75mcg/kg/min en pacientes disfunción hepática grave o enfermos criticos respectivamente).	TTPA 1,5 - 3 veces el tiempo basal Vial 2,5ml =250mg Diluir 2,5ml en 250 ml dextrosa al 5%, ClNa 0,9%, o Ringer Lactato (1ml=1mg).Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente.
	Bivalirudina	Inicio bolo (0,125 mg/kg) seguida de infusión continua (0,125 mg x kg/h).	TTPA 1,5 – 2,5 veces el tiempo basal
Anticoagulantes orales de acción directa	Rivaroxaban Dabigatran	Según ficha técnica*	
		Según ficha técnica*	
Andexanet (antídoto ACOD)		Según ficha técnica **	
FIBRINOLÍTICOS Uroquinasa rTPA (5,6)		Oclusión catéter 5000-1000U/ml Fibrinolisis Bolo 4400 UI/Kg. Perfusión 6-12 h 4400 UI/Kg/h Oclusión catéter 0,5-2mg/ml. Fibrinolisis - 6h: 0,1-0,6mg/kg/h -12-96h: 0,01-0,06 mg/kg/h (máx.2mg/h)	Control incierto, algunos estudios recomiendan para aumentar la seguridad mantener fibrinógeno >100 mg/dL y plaquetas > 100 000/μL. Reconstitución agua para inyección. Dilución en ClNa0,9%. Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente.

* ajuste según peso y edad. Disponible sólo en comprimidos, no en suspensión. ** escasa experiencia en niños.

Casos especiales:

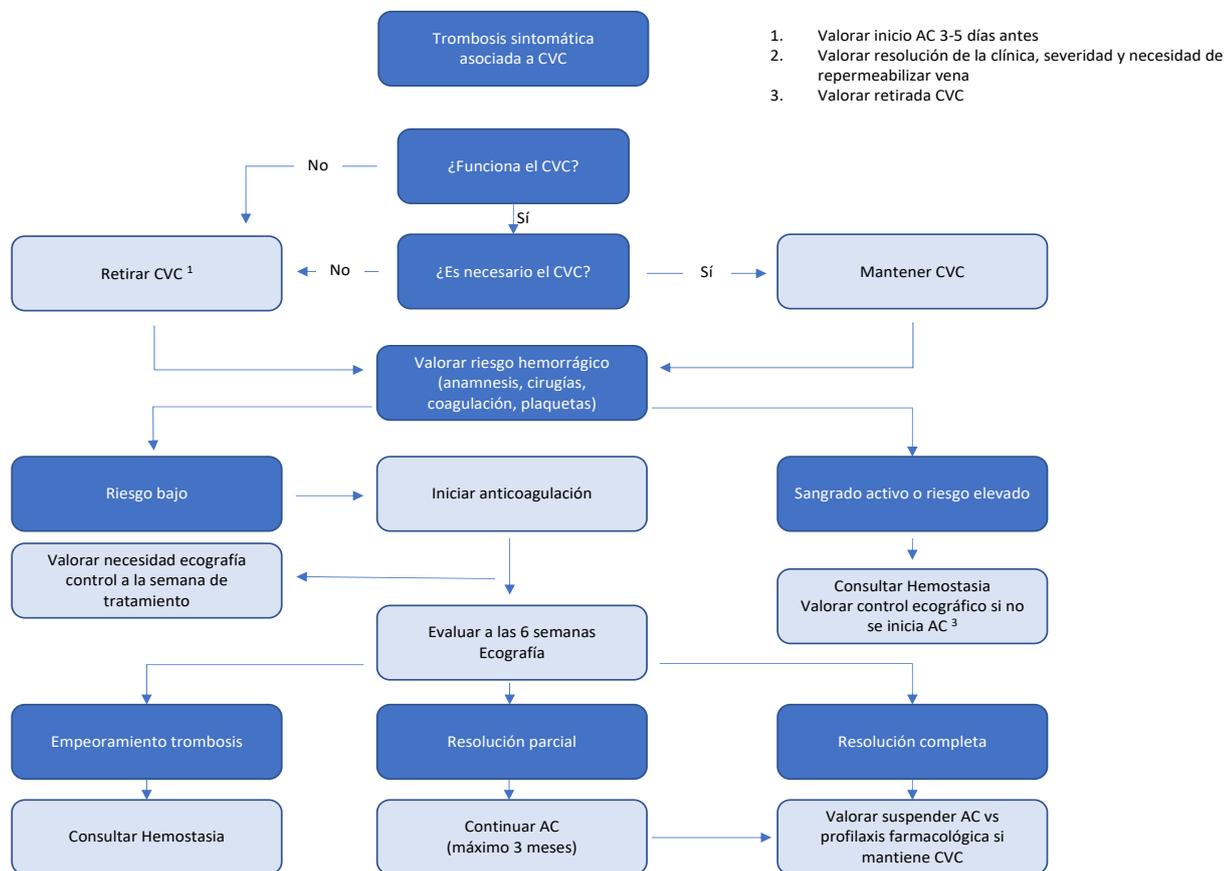
- a) Trombosis relacionadas con catéter.
 - a. En las trombosis relacionadas con catéter arterial existe indicación de retirada inmediata del catéter.
 - b. Trombosis relacionada con CVC venoso. Puede haber grados variables de afectación del coágulo con la propia vía central y con la vena, que van desde la obstrucción sólo de la punta del CVC hasta la oclusión parcial o total de la vena, por lo que puede dar lugar a una amplia variedad de síntomas clínicos, desde pacientes asintomáticos, mal funcionamiento del CVC, como inflamación de la extremidad donde se encuentra el CVC.

En los pacientes asintomáticos se podría contemplar no realizar tratamiento si se retira el CVC en función de las características del paciente, su patología, necesidad de CVC, localización de la trombosis, riesgo de síndrome postrombótico... En los pacientes sintomáticos (o asintomáticos en los que se decida tratamiento) se recomienda seguir el algoritmo 1(15).

En los casos en que se retire el catéter debe realizarse tras 3-5 días de tratamiento para disminuir riesgo de embolización.

- b) Déficit AT-III. Si existe déficit de AT-III es importante administrarla junto a la heparina para que ésta pueda actuar

Algoritmo 1. Manejo de la trombosis relacionada con catéter venoso central. *2. Tras la retirada del CVC debe evaluarse la necesidad de tratamiento anticoagulante según la clínica y las características del paciente.



4.2. TROMBOLISIS

La mayoría de las guías de consenso internacionales recomiendan el uso de fármacos anticoagulantes para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), independientemente de cuál sea su origen. Sin embargo, aunque los anticoagulantes previenen eficazmente la propagación del trombo y su recurrencia, no tienen efecto trombolítico directo(14). El tratamiento de la TVP asociadas a catéter con trombolisis farmacológica (sistémica o local, a través del propio catéter) o mecánica, consigue mayores tasas de resolución completa que con los tratamientos anticoagulantes. En función de las características de la trombosis (localización, extensión, antigüedad, etc.) y de las características clínicas y factores de riesgo del paciente, podrá considerarse una u otra opción terapéutica. Se considera principalmente la necesidad de fibrinólisis cuando se requiere la rápida resolución de la trombosis por riesgo vital o riesgo de pérdida de un órgano o extremidad (13, 15).

4.2.1 Trombolisis sistémica

La trombolisis sistémica implica la administración intravenosa de fármacos trombolíticos, teniendo como objetivo lisar trombos que se encuentran a distancia del punto de administración del fármaco. Los agentes trombolíticos resuelven con mayor rapidez la trombosis pero se asocian a mayor riesgo de hemorragia, hasta 50%.

Estudios recientes sugieren menor riesgo de STP en pacientes con trombosis de EEII cuando se emplea la trombolisis. En este sentido, una indicación controvertida de su uso sería el diagnóstico de trombosis ileofemoral sintomática en pacientes adolescentes, cuyo riesgo de síndrome posttrombótico es elevado (hasta el 30%)(22). Las indicaciones, contraindicaciones y el método de administración se describen en la tabla 7.

La fibrinólisis debe ser monitorizada en unidades de críticos para evaluar su eficacia y riesgo de sangrado. Dado el riesgo de hemorragia en los neonatos se considera la necesidad de realizar seguimiento con ecografías cerebrales para detectar posibles hemorragias intracraneales (13-15).

Tabla 7. Indicaciones, método administración y contraindicaciones de fibrinólisis sistémica
Indicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • TEP masivo • TV cerebral con hipertensión intracraneal • Trombosis que comprometa la viabilidad de alguna extremidad (trombosis arterial femoral...) • Trombosis con riesgo de pérdida de un órgano (trombosis renal bilateral...) • Trombosis de vena cava superior o inferior severas • Trombosis intracardiacas con inestabilidad hemodinámica
Método de administración
<p>A través de una vena periférica o central. En pediatría existe más experiencia con rtPA</p> <p>Dos pautas posibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Alta dosis y corta duración: 0,1 to 0,6 mg/Kg/h, durante 6 horas. b) Dosis baja y larga duración: 0,01 to 0,06 mg/Kg/h durante hasta 96 horas. <p>Durante la administración de rtPA también se recomienda asociar una perfusión continua de heparina sódica a dosis bajas (10-15 U/Kg/h). Monitorizar niveles de fibrinógeno antes y, cada 6 horas, durante la administración, administrar plasma fresco congelado si fibrinógeno <100 mg/dL.</p>
Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> - Coagulopatía grave o CID: AP <40%, TTPA >80 s, Fibrinógeno <100 mg/dL. - Trombocitopenia (<100.000/mcL). - Riesgo de sangrado específico de algún órgano: infarto de miocardio o ictus recientes (<15 días), sangrado intestinal, cirugía o traumatismo grave reciente (<1 semana). - Insuficiencia renal o hepática graves. - Embarazo.

4.2.2 Trombolisis local administrada por catéter

Implica la administración de fármacos fibrinolíticos a través del propio catéter que ha generado la trombosis, a dosis mucho más bajas que cuando se administran de manera sistémica. También es posible emplear este método insertando un catéter en un vaso permeable, y hacerlo avanzar hasta alojar su punta cerca de la cabeza del trombo(23).

Es un procedimiento que ofrece una alta tasa de resolución de la trombosis (superior al 70% en la mayoría de las series) y una significativa reducción del riesgo de desarrollar síndrome posttrombótico, con la ventaja de minimizar las complicaciones hemorrágicas derivadas de su administración (<1 % de complicaciones hemorrágicas graves)(24).

La principal indicación de trombolisis local administrada por catéter es la presencia de trombosis en la punta del catéter, que afecte a venas centrales (axilar, subclavia, yugular interna, tronco braquiocefálico, cava superior, cava inferior, iliaca o femoral), de menos de 14 días de evolución, en un paciente con escaso riesgo hemorrágico y esperanza de vida de >1 año(25). Además, podría ser especialmente útil en pacientes con trombosis extensas con progresión a eje ileocavo o troncos braquiocefálicos, con enfermedades crónicas o complejas, y/o con escaso capital venoso central(22). Los trombos extensos, flapeantes o que progresan a venas cavas desde vasos más periféricos pueden implicar mayor riesgo de embolismo pulmonar.

La trombolisis local suele administrarse durante 24-48 horas. Se han descrito complicaciones hemorrágicas hasta en el 11% de los pacientes (frente al 2-4% con tratamientos anticoagulantes aislados), siendo en la gran mayoría de los casos sangrados leves en los puntos de veno-punción.

El método de administración, la monitorización y las contraindicaciones se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Trombolisis local administrada por catéter
Método de administración (adaptado ensayo clínico CaVent)
Preparación del paciente
<ul style="list-style-type: none"> • Ingresar al paciente en Cuidados Intensivos Pediátricos. • Confirmar la permeabilidad del catéter que ha producido la trombosis comprobando que permite la infusión de suero salino. Si estuviera obstruido, no podría realizarse este procedimiento, recomendándose iniciar tratamiento con HBPM a dosis de tratamiento y retirar el catéter a las 48 horas (o en el momento si existe compromiso grave de la extremidad). • Si el paciente estaba en tratamiento con HBPM, evitar su administración en las 8 horas previas al procedimiento. • Si el paciente estaba en tratamiento con acenocumarol, administrar plasma para INR <1,5. • Canalizar al menos una vía periférica, en un territorio diferente al de la extremidad en la que reside la trombosis. • Determinar los niveles de fibrinógeno antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente cada 6 horas, y administrar plasma fresco congelado si los niveles son <100mg/dL.
Preparación y administración del fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo control ecográfico, posicionar la punta del catéter idealmente en la cabeza del trombo. • Diluir los 20 mg de rtPA en 500 mL de SSF, y administrarlo en perfusión continua a 0,01 mg/Kg/h (máx. 20 mg en 24 horas) a través del catéter. • Durante la administración del rtPA, administrar concomitantemente, y por una vía venosa diferente, heparina sódica a 15 U/Kg/h, con el objetivo de mantener el TTPA x1,2-1,7 veces el valor normal.
Vigilancia y monitorización del paciente
<ul style="list-style-type: none"> • Durante todo el tratamiento mantener al paciente en UCI Pediátrica. • Monitorizar constantes vitales y vigilar sangrado. • Realizar hemograma y coagulación con dímero D cada 12 horas. • Monitorizar la resolución de la trombosis con ecografía o venografía diaria. • Mantener el tratamiento hasta la resolución completa del trombo (máximo 96 horas). Si no hay respuesta en las primeras 12-24 horas, aumentar la dosis hasta un máximo de 0,05 mg/Kg/h. • Tras la resolución de la trombosis, retirar el catéter aplicando un vendaje compresivo sobre el orificio de inserción durante 2 horas, y optimizar el tratamiento anticoagulante, si está indicado mantenerlo tras la retirada del catéter.
Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía grave o CID: AP <40%, TTPA >80 s, Fibrinógeno <100 mg/dL. • Trombocitopenia (<60.000-80.000/mcL). • Riesgo de sangrado específico de algún órgano: infarto de miocardio o ictus recientes (<15 días), sangrado intestinal, cirugía o traumatismo grave reciente (<1 semana). • Insuficiencia renal o hepática graves. • Embarazo.

4.3. TROMBECTOMÍA

Consiste en cateterizar el vaso ocluido y realizar una desobstrucción mecánica del mismo, bien por fragmentación del trombo, bien por aspiración de éste. Las indicaciones para la realización de una trombectomía percutánea son la presencia de un trombo agudo en un vaso de gran calibre, independientemente de que cursen con clínica aguda o no(13). En general, se considera trombo agudo a aquél cuya evolución es de ventiocho días o menos y la trombectomía no es un procedimiento a realizar de forma urgente. La presencia de clínica asociada y la situación particular de cada paciente orientará sobre la premura de la realización de esta técnica. La trombectomía se realizará en centros especializados.

4.4. CIRUGÍA

La trombectomía y reconstrucción vascular no suele estar recomendada en la infancia y se prefieren antes otras medidas terapéuticas. La principal indicación es el TEV con riesgo vital para el paciente por una trombosis arterial o trombosis venosa masiva.

5. Duración y seguimiento.

La duración de la anticoagulación va a depender de la etiología de la misma, de si es secundaria o idiopática, y en el caso de ser secundaria si persisten los factores de riesgo que la ocasionaron.

En el caso de TEV secundario la recomendación actual es mantener la anticoagulación 3 meses como máximo (cuando la trombosis es secundaria a CVC se puede acortar hasta sólo 6 semanas en el caso de resolución del trombo y retirada del CVC)(13, 15). La duración de la terapia de anticoagulación en un paciente con factores de riesgo protrombóticos adquiridos persistentes generalmente se determina de forma individual, valorando en cada caso la necesidad de trombopprofilaxis.

La duración recomendada de la terapia para la TEV no provocada en niños es de 6 a 12 meses, reconociendo que puede haber factores clínicos adicionales o la preferencia del paciente que pueden alterar esta duración. La duración definitiva del tratamiento dependerá de la resolución de la trombosis, aconsejando mantener la AC la duración máxima mientras persistan datos de ésta(13).

Los pacientes que precisan mayor duración del tratamiento incluyen aquellos con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, TEV potencialmente mortal, trombofilia hereditaria grave/combinada o TEV recurrente no provocado.

Al finalizar el tratamiento es importante valorar el riesgo de complicaciones como retrombosis y síndrome postrombótico. El principal factor que determina un aumento del riesgo de retrombosis es la persistencia de los factores de riesgo que originaron el evento inicial, como por ejemplo la presencia de un CVC, nutrición parenteral, cáncer, etc. En este caso es necesario valorar la necesidad de mantener profilaxis. Otro factor de riesgo para la retrombosis es la persistencia del trombo, al igual que para desarrollar síndrome postrombótico. Se recomienda realizar control ecográfico al mes de suspender el tratamiento.

Otros factores relacionados con un incremento del riesgo de retrombosis son las elevaciones del Dímero-D y del factor VIII al mes de finalizar el tratamiento, por lo que se aconseja su determinación.

6. Obstrucción de catéter venoso central.

En el caso de CVC obstruido (por depósito de fibrina o sangre, sin trombosis intravascular demostrada) está indicado el tratamiento con rTPA o uroquinasa para restaurar la permeabilidad (tabla 5). Si después de al menos 30-60 minutos de la instilación local de trombolítico permanece obstruido se sugiere una segunda dosis. Si el CVC permanece bloqueado después de dos dosis de tratamiento trombolítico local, se debe realizar estudio radiológico para descartar trombosis relacionada CVC.

A. Uroquinasa: dosis única de 5000 UI/ml en un volumen para llenar el catéter (2 ml/lumen en CVC o 3 ml en Port-A-Cath).

B. rTPA: infundir 2 ml 1mg/ml. rTPA es más eficaz. Logra repermeabilizar el 75-90% de los CVC en el primer intento y más del 95% tras el segundo(26, 27).

7. Trombosis auricular asociada a CVC.

La trombosis en aurícula derecha (AD) es un hallazgo cada vez más común en los pacientes portadores de CVC de larga duración. En pacientes oncológicos su prevalencia se estima aproximadamente en un 2% de los niños, sin embargo, la incidencia real puede ser mayor ya que la mayoría son asintomáticas y su diagnóstico suele ser un hallazgo casual en el contexto de ecocardiografías realizadas por otras razones. Dada la complejidad del manejo de la trombosis en AD se recomienda su manejo individualizado con valoración multidisciplinar con los Servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca.

En la trombosis en AD asociada a catéter es recomendable siempre que se pueda la retirada del catéter. Ésta debe realizarse de modo seguro minimizando el riesgo de embolización de la trombosis, para ello es importante valorar la forma y el tamaño del trombo(28):

1. Trombosis de bajo riesgo: < 2 cm (en adolescentes se puede llegar a considerar < 6cm), no pediculado ni móvil. Será indicación de anticoagulación y retirada de CVC tan pronto como sea posible.

2. Trombosis de alto riesgo: > 2 cm, pediculado o móvil. Dado el riesgo de embolización no se realizará retirada directa de CVC. Se debe valorar si existe contraindicación de anticoagulación, repercusión hemodinámica u otras anomalías cardíacas:

- No existen. Iniciar anticoagulación. Reevaluar periódicamente la evolución de la trombosis, si disminuye progresivamente y no aparecen complicaciones mantener tratamiento. Si TEP valorar fibrinólisis o trombectomía si precisa. Si no hay disminución del trombo valorar trombectomía.
- Sí existen. Realizar trombectomía.

En el caso de que el paciente presente síntomas siempre debe recibir tratamiento independientemente del tamaño.

8. Profilaxis.

8.1. Medidas generales.

Hidratación adecuada, especialmente pericirugía, **movilización precoz** y la **eliminación de CVC** tan pronto como sea posible. Tomar medidas de **prevención de las infecciones de catéter**.

En caso de CVC elegir la vena yugular o un acceso venoso central de inserción periférica (PICC) como primera opción, intentar **evitar acceso venoso femoral**. Se debe utilizar el CVC de menor calibre posible (la recomendación es mantener una relación diámetro CVC/diámetro vena <0.3). La duración de un CVC debe ser la menor posible(29-31).

8.2. Medidas físicas.

Las **medias de compresión graduada (MCG)** y los dispositivos de **compresión neumática intermitente (CNI)** son aplicables por lo general a los mayores de 40 kg. Su utilización se recomienda en los niños mayores con alto riesgo de TEV, cuando hay un alto riesgo de sangrado o para complementar profilaxis a base de anticoagulantes. La CNI se recomienda en cirugías prolongadas(32).

El uso de **filtro de vena cava inferior** se recomienda en los niños > 10 kg con TEV de las extremidades inferiores y contraindicación para anticoagulación. Se retirará lo antes posible por aumento de riesgo de TEV en su parte proximal.

8.3. Farmacoprofilaxis

En la población adulta en general se considera la tromboprofilaxis cuando el riesgo de trombosis es superior al 2%. Hasta la fecha, a pesar de conocer los factores de riesgo, no existe consenso sobre la indicación de tromboprofilaxis en la infancia. En los pacientes con múltiples factores de riesgo se debe considerar de manera individualizada el riesgo de TEV y la necesidad de iniciar anticoagulación (tabla 2). Es especialmente importante el riesgo en los niños con CVC. No hay recomendación de tromboprofilaxis universal ante la necesidad de CVC, pero se deben tener en cuenta el resto de factores, principalmente la ocupación por el CVC >30% de la luz vascular, inmovilización, relajación muscular, ventilación mecánica, infección sistémica, estancia hospitalaria prolongada, antecedentes de trombosis o trombofilia y la necesidad de nutrición parenteral(30, 31, 33-36). Esta recomendación siempre debe realizarse valorando el riesgo-beneficio de la anticoagulación, prestando especial atención a sus contraindicaciones. El fármaco más habitual es la HBPM.

Para los recién nacidos con CVC existe recomendación de mantener HNF continua a 0,5 unidades/ml como profilaxis o trombolisis local intermitente. Para los recién nacidos y los niños con catéteres arteriales periféricos se recomienda HNF en infusión continua a 0,5 U/ml a 1 ml/h en solución salina fisiológica.

En el caso de **trombosis idiopáticas recurrentes** o niños con **anticuerpos antifosfolípido** se recomienda **anticoagulación profiláctica permanente**.

En caso de trombosis secundaria a un factor de riesgo que persiste en el tiempo (quimioterapia, síndrome nefrótico, CVC...) se debe mantener tromboprofilaxis secundaria una vez acabado el tratamiento(37, 38).

Los niños con cardiopatías tienen protocolos de tromboprofilaxis específicos para cada tipo de cardiopatía congénita, intervención, arritmia, etc. En los pacientes con mayor riesgo de trombosis por su estado de hipercoagulabilidad y presencia de dispositivos endovasculares se puede considerar la necesidad de usar doble terapia con anticoagulación y antiagregación con baja dosis de AAS o clopidogrel (tabla 9) (34, 39-41).

Tabla 9. Prevención de trombosis en patología cardiopulmonar.	
Blalock-Taussig	HNF intraoperatoria AAS 1-10mg/kg/día
Glenn	AAS
Fontan	AAS o ACO. HBPM o ACO 3-12 meses postQx. ACO si factores anatómicos o hemodinámicos añadidos.
Stent endovascular	HNF pericirugía. Si elevado riesgo de trombosis HBPM o ACO 3-6 meses y continuar con AAS.
Prótesis cierre CIV	AAS 6 meses. En mayores valorar ACO.
Cardiomiopatía	ACO hasta inclusión en programa de trasplante
Hipertensión pulmonar primaria o asociada a cardiopatía congénita	ACO
Arritmias (fibrilación/flutter auricular)	ACO
Prótesis valvulares	Ver recomendaciones
ECMO	Ver recomendaciones
Dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo (Thoratec CentriMag/PediVAS™)	HNF. Iniciar a las pocas horas de la intervención si el sangrado es escaso (< 3 mL/Kg/h). Ajustar dosis en función de ACT (160-180 s) o de TTPA (60-80 s)
Dispositivos de asistencia ventricular de flujo pulsátil (Berlin Heart™)	HNF. Iniciar a las 18-24 horas. Ajustar dosis para TTPA 60-80 o anti-Xa 0,35-0,7. Sustituir a partir de la semana por enoxaparina (<1 año) o ACO (>1 año), con objetivos de anti-Xa de 0,5-1 o de INR 2,5-3,5, respectivamente. AAS. Iniciar al 3º-4º día postimplante. Dosis inicial: 5 mg/Kg/día, vo. Ajuste de dosis: según agregometría. Clopidogrel. Iniciar al 7º día postimplante. Dosis inicial: 0,2-0,4 mg/Kg/día. Ajuste de dosis: según agregometría.
Kawasaki	Fase aguda AAS 80-100 mg/kg; 14 días Tras ésta, profilaxis(1-5 mg/kg/día) y mantener durante 6-8 semanas. Si aneurismas coronarios gigantes (≥ 8mm) se recomienda mantener AAS y añadir ACO. Si riesgo extraordinario de trombosis incluir dipiridamol.

9. Complicaciones

La existencia de un fenómeno tromboembólico tiene gran importancia debido a sus posibles complicaciones, principalmente su mortalidad asociada, el síndrome postrombótico y la recurrencia.

A. **Mortalidad.** Directamente atribuible a TEV 3%, TVC 3,03%, trombosis arterial 6,8% y TEP 9%. La mortalidad de pacientes con trombosis alcanza el 16%, falleciendo de sus enfermedades de base.

B. **Persistencia** de la trombosis. En el 50% de los casos persiste el trombo a pesar de una correcta anticoagulación (excluyendo los casos relacionados con CVC).

C. **Recurrencia.** 4-21,3%. El riesgo de recurrencia es mayor en los casos de trombosis idiopática, en los casos de alteraciones en los factores de la coagulación y ante el aumento del Dímero-D y Factor-VIII al diagnóstico y tras el tratamiento. También existe mayor riesgo de recurrencia en la adolescencia y cuando persiste el trombo tras cumplir el tratamiento completo.

D. **Otras complicaciones** secundarias a trombosis son quilotoráx, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, discrepancia de extremidades, dolor. La TEV adquirida en el hospital en pacientes pediátricos se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria y el gasto sanitario.

E. **Hemorragia.** El sangrado es el riesgo más relevante de anticoagulación, y los datos pediátricos son limitados. Las tasas de hemorragia notificadas para la HNF oscilan entre el 1,5% y el 24%. La HBPM tiene tasas de hemorragia que oscilan entre 0,8% y 5,6%, mientras que las tasas con warfarina son variables según la indicación y el tipo de estudio, con un rango de 0,5% a 12,2%. Se debe evitar el uso de medicamentos antiplaquetarios como consecuencia de un mayor riesgo de hemorragia.

El sulfato de protramina es el único agente de reversión de UFH y LMWH. La UFH tiene una vida media tan corta que con detener la infusión es suficiente en muchas ocasiones. Si se requiere una reversión inmediata, se puede utilizar sulfato de protamina. La duración de ésta es de aproximadamente 2 horas y puede producirse un efecto de rebote de la heparina. El sulfato de protamina sólo revierte parcialmente el efecto anticoagulante de la HBPM y puede ser necesaria una dosis repetida, basada en los niveles de anti-Xa, debido a la larga vida media de la HBPM.

El antídoto de la warfarina es la vitamina K, aunque hay un retraso de horas antes de que se observe un efecto hemostático. En el contexto de una hemorragia potencialmente mortal, el reemplazo de vitamina K debe aumentarse con el uso de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores (factores de coagulación II, VII, IX y X dependientes de vitamina K y proteínas anticoagulantes C y S) o plasma fresco congelado. El beneficio de usar un CCP sobre el plasma fresco congelado es el menor volumen y las concentraciones más altas de proteínas procoagulantes y anticoagulantes relevantes.

Se han desarrollado agentes de reversión dirigidos para los ACOD y están disponibles para pacientes con hemorragias potencialmente mortales o no controladas, aunque los datos sobre la eficacia de estos fármacos parenterales son limitados. Andexanet a es una forma inactiva modificada del factor Xa que se une a los inhibidores de Xa y los secuestra. Además, Idarucizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán y lo neutraliza.

F. **Síndrome postrombótico (SPT).** Ocurre en el 26-70% de los pacientes, dependiendo del tiempo de seguimiento y de los criterios empleados. El SPT se desarrolla a través de una combinación de obstrucción venosa y reflujo que resulta en hipertensión venosa (42). La hipertensión venosa aumenta la filtración y la inflamación capilares, empeorando la hinchazón de las piernas. Esto altera la microcirculación, afectando el suministro de oxígeno, lo que da como resultado daños en la piel y una cicatrización deficiente de las heridas. Estos procesos explican las características clínicas de la insuficiencia venosa crónica característica del SPT: dolor, hinchazón, pigmentación, desarrollo de colaterales y varicosidades, claudicación venosa y ulceración de la extremidad afectada.

En los niños, es más probable que el SPT ocurra si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento de la trombosis venosa profunda, en caso de no resolución de la trombosis, si hay un mayor número de vasos afectados y si el dímero D y/o el factor VIII están elevados en el momento del diagnóstico y después de completar el tratamiento. Las extremidades superiores están relativamente protegidas del SPT debido a la abundancia de colaterales, la falta de reflujo y una columna hidrostática más corta. La falta de soporte de peso reduce la gravedad de los síntomas físicos en comparación con las extremidades inferiores y las limitaciones en la actividad pueden verse sin dolor asociado.

El tratamiento del SPT consiste en el uso de medias de compresión, la elevación del miembro, evitar la bipedestación prolongada y la necesidad de analgesia. Dado que los síntomas son fluctuantes en los niños y existe la posibilidad de mejoría con el tiempo no se recomienda de forma habitual la cirugía vascular. La colocación de stents endovenosos en venas profundas estenosadas u ocluidas se ha utilizado de forma segura y eficaz en niños con cardiopatías congénitas y en adolescentes con TVP aguda. Las decisiones deben tomarse de forma individualizada.

10. Bibliografía

1. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:439-43.
2. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124(4):1001-8.
3. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. Journal of vascular surgery. 2008;47(4):837-43.
4. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. The Journal of pediatrics. 2016.
5. Saxonhouse MA. Management of neonatal thrombosis. Clinics in perinatology. 2012;39(1):191-208.
6. Amankwah EK, Atchison CM, Arlikar S, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. Thromb Res. 2014;134(2):305-9.
7. Chen K, Agarwal A, Tassone MC, Shahjahan N, Walton M, Chan A, et al. Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in children: a retrospective analysis. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2016.
8. Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, Brown AM, McArthur JA, Totapally BR, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2011;12(6):628-34.
9. Kenet G, Kirkham F, Niedstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. Lancet Neurol. 2007;6(7):595-603.
10. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, Farmer DL. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. Journal of pediatric surgery. 2008;43(6):1095-9.
11. Barzilai-Birenboim S, Arad-Cohen N, Nirel R, Avrahami G, Harlev D, Gilad G, et al. Thrombophilia screening and thromboprophylaxis may benefit specific ethnic subgroups with paediatric acute lymphoblastic leukaemia. British journal of haematology. 2019;184(6):994-8.
12. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Frontiers in pediatrics. 2017;5:50.

13. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-316.
14. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):399-404.
15. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood.* 2020;135(5):335-43.
16. Massicotte MP, Sofronas M, deVeber G. Difficulties in performing clinical trials of antithrombotic therapy in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118(1):153-63.
17. Monagle P. Diagnosis and management of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neonates and children. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):683-90.
18. Streiff MB, National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 2):S128-33.
19. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology.* 2020;7(1):e18-e27.
20. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology.* 2021;8(1):e22-e33.
21. O'Brien SH, Yee DL, Lira J, Goldenberg NA, Young G. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1615-22.
22. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jorgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(1):112-7.
23. Broholm R, Panduro Jensen L, Baekgaard N. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of iliofemoral venous thrombosis. A review. *Int Angiol.* 2010;29(4):292-302.
24. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsaahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1268-75.

25. Patterson BO, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJ. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(4):669-74.
26. Anderson DM, Pesaturo KA, Casavant J, Ramsey EZ. Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47(3):405-9.
27. Cortejoso L, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Sanjurjo-Sáez M. Treatment and prophylaxis of catheter-related thromboembolic events in children. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(5):632-41.
28. Yang JY, Williams S, Brandao LR, Chan AK. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2010;21(4):301-7.
29. 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(6 Suppl):381S-453S.
30. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-105.
31. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics.* 2011;127(5):1326-32.
32. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *The New England journal of medicine.* 2019;380(14):1305-15.
33. Amos LE, Silvey M, Hall M, Witmer CM, Carpenter SL. Primary thromboprophylaxis in hospitalized children: A multi-center retrospective analysis. *Thromb Res.* 2019;176:1-7.
34. Arlikar SJ, Atchison CM, Amankwah EK, Ayala IA, Barrett LA, Branchford BR, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in critically-ill children not undergoing cardiothoracic surgery. *Thromb Res.* 2015;136(4):717-22.
35. 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 Res.* 2018;172:190-3.
36. Faustino EV, Hanson S, Spinella PC, Tucci M, O'Brien SH, Nunez AR, et al. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. *Critical care medicine.* 2014;42(5):1232-40.
37. Attard C, Ignjatovic V. Primary Thromboprophylaxis in Children with Cancer: A Road Less Travelled. *Thromb Haemost.* 2019;119(12):1894-6.

38. Kerlin BA, Waller AP, Sharma R, Chanley MA, Nieman MT, Smoyer WE. Disease Severity Correlates with Thrombotic Capacity in Experimental Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3009-19.
39. Murray JM, Hellinger A, Dionne R, Brown L, Galvin R, Griggs S, et al. Utility of a dedicated pediatric cardiac anticoagulation program: the Boston Children's Hospital experience. *Pediatric cardiology*. 2015;36(4):842-50.
40. Nair AG, Oladunjoye OO, Trenor CC, 3rd, LaRonde M, van den Bosch SJ, Sleeper LA, et al. An anticoagulation protocol for use after congenital cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(1):343-52 e4.
41. Raffini L, Massicotte MP. Finding the sweet spot: Titrating unfractionated heparin in children after cardiac surgery to prevent thrombosis and minimize bleeding. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(1):353-4.
42. Vosicka K, Qureshi MI, Shapiro SE, Lim CS, Davies AH. Post thrombotic syndrome following deep vein thrombosis in paediatric patients. *Phlebology*. 2018;33(3):185-94.