

## **LA TROMBOSIS NEONATAL.**

Prof. Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Dasi Carpio  
Jefe de la Unidad de Hematología Pediátrica.  
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España  
dasi\_ang@gva.es

### **INTRODUCCIÓN**

Hasta hace unos años los procesos tromboticos eran considerados una rareza en la edad pediátrica. Según los datos de varios registros publicados hace 10-15 años, la incidencia anual de tromboembolismo (TE), era del 0.07 a 0.5 por 10.000 niños (edad: 1 mes-18 años) y 5.3 casos por 10.000 ingresos hospitalarios infantiles [excluidos neonatos y los accidentes cerebro vasculares (ACV)]. En un reciente trabajo titulado “Dramatic increase in venous thromboembolisms in children’s hospitals in the United States from 2001 to 2007<sup>1</sup> se observa un aumento espectacular en el ratio anual de TE (58 casos/10 000 ingresos hospitalarios ( $P < .001$ ), reflejando que en la actualidad el TE es una realidad cotidiana en los hospitales pediátricos terciarios donde se atienden pacientes con enfermedades complejas, produciendo un aumento de la morbilidad, mortalidad y coste de los cuidados médicos.

Durante el primer mes de vida el riesgo de padecer complicaciones tromboticas es 40 veces superior a la de cualquier otra edad pediátrica, especialmente en fundamentalmente en neonatos neonatos críticamente enfermos, que precisan en muchos casos catéteres centrales (CC). Los datos disponibles sobre la incidencia de trombosis en niños proceden, fundamentalmente, de dos registros de los años noventa. En el canadiense <sup>2,3</sup> con 97 casos de trombosis neonatal sintomática (excluidos los accidentes cerebrovasculares) ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia, registrados durante un periodo de 30 meses, la incidencia estimada fue de 24 por 10.000 ingresados. Predomina la trombosis venosa (62%), seguida por la arterial (34%) y un 4% presentaron trombosis venosa y arterial. El alemán <sup>4</sup> registra, en un periodo de 2 años, 79 neonatos (43% prematuros) con trombosis objetivada por imagen, con una incidencia estimada, (incluidos los accidentes cerebrovasculares), del 5,1 por 100.000 nacidos vivos. El 76 % presentaron trombosis venosa. En realidad, la verdadera dimensión de este problema no se conoce, ya que muchos casos no llegan a diagnosticarse.

Su manejo se complica en ocasiones debido a la escasez de pautas de actuación específicas, extrapoladas de las del adulto en gran medida. Sin embargo, estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la existencia de

importantes diferencias relacionadas con la edad (etiopatogenia, epidemiología, condiciones asociadas, pruebas diagnósticas, farmacocinética de los antitromboticos etc.), lo que ha permitido ir adecuando paulatinamente los procedimientos diagnostico-terapéuticos a la edad pediátrica neonatal.

## PECULIARIDADES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA NEONATAL

El concepto de que el sistema hemostático tiene un desarrollo dinámico durante la infancia fue introducido por Andrew y col (1988-1990).<sup>5,6</sup>

Los factores de la coagulación no cruzan la placenta, por lo tanto los que se encuentran en la circulación del neonato han sido sintetizados a partir de la semana 10 de gestación. Al nacimiento, las concentraciones plasmáticas de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y los factores de contacto (XII, XI, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular) están disminuidos en grado variable. La mayoría alcanzan el 80% del rango del adulto en los primeros 6 meses de vida posnatal, siendo el último en normalizarse el factor IX. En contraste los factores V, VIII y XIII son normales<sup>5-7</sup> (Tabla 1).

Parametro	Semanas	de	Gestación	Recién	Adultos
%	19-23	24-29	30-38	nacido	
Factor II	16.9 (10-24)	19.9 (11-30)	27.9 (15-50)	43.5 (27-64)	98.7 (70-125)
Factor VII	27.4 (17-37)	33.8 (18-48)	45.9 (31-62)	52.5 (28-78)	101 (68-130)
Factor IX	10 (6-14)	9.9 (5-15)	12.3 (5-24)	31.8 (15-59)	104 (70-142)
Factor X	20.5 (14-29)	24.9 (16-35)	28 (15-36)	39.6 (21-65)	99.2 (75-125)
Factor V	32.1 (21-44)	36.8 (25-50)	48.9 (23-70)	89.9 (50-140)	99.8 (65-140)
Factor VIII	34.5 (18-50)	35.5 (20-52)	50.1 (27-78)	94.3 (38-150)	101 (55-170)
Factor XI	13.2 (8-19)	12.1 (6-22)	14.8 (6-26)	37.2 (13-62)	100.2 (70-135)
Factor XII	14.9 (6-25)	22.7 (6-40)	25.8 (11-50)	69.8 (25-105)	101.4 (65-144)
PK	12.8 (8-19)	15.4 (8-26)	18.1 (8-28)	35.4 (21-53)	99.8 (65-135)
HMWK	15.4 (10-22)	19.3 (10-26)	23.66 (12-4)	38.9 (28-53)	98.8 (68-135)

**TABLA 1. Tasas de Factores de la Coagulación en fetos, recién nacidos y adultos Modificado de Reverdiau-Molic et al<sup>7</sup>**

Como consecuencia de ello, se estima que la capacidad de generar trombina está disminuida en un 50% al nacimiento y 20% a los 6 meses de edad, dando lugar a un discreto aumento del tiempo de protrombina y un tiempo de tromboplastina parcial activado alargado. El equilibrio hemostático se mantiene porque también los anticoagulantes naturales sufren modificaciones durante esta etapa de la vida. La concentración de la antitrombina (AT) y del cofactor II de la heparina, es aproximadamente el 50% de la tasa del adulto, normalizándose en los 6 primeros meses. La proteína C (PC) y proteína S (PS) están reducidas al 60% en el plasma del recién nacido y permanecen bajas durante las primeras semanas de vida. No obstante la actividad es similar a la del adulto. La PS circula completamente libre (forma activa) en el RN porque no tiene C4b (proteína ligante de la PS), lo que da lugar a una tasa de PS total disminuida (Tabla 2).

Parametro %	Semanas 19-23	de 24-29	Gestación 30-38	Recién nacido	Adultos
AT	20.2 (12-31)	30 (20-39)	37 (24-55)	59 (42-80)	99.8 (65-130)
PC Ag	9.5 (6-14)	12 (8-16)	15.9 (8-30)	32.5 (21-47)	100 (65-125)
PC act	9.6 (10.4)	10.4 (8-13)	14 (8-18)	28 (14-42)	98.8 (68-129)
PS total	15.1 (11-21)	17.4 (14-25)	21 (15-30)	38.5 (22-55)	99.6 (72-118)
PS libre	21.7 (13-32)	27.9 (19-40)	27.1 (18-40)	49.3 (33-67)	98.7 (72-128)
C4b-BP	1.8 (0-6)	6.1 (0-12)	9.3 (5-14)	18.6 (3-40)	100 (70-124)

**TABLA 2. Tasas de Inhibidores de la Coagulación en fetos, recién nacidos y adultos**  
Modificado de Reverdieu-Molic et al <sup>7</sup>

El fibrinógeno es cuantitativamente normal, pero difiere del adulto en el contenido de ácido siálico, lo que explica el alargamiento del tiempo de trombina. También la actividad fibrinolítica está disminuida. Los niveles plasmáticos de plasminógeno son menores del 50% y, además, circula en forma fetal, lo que da lugar a una disminución en su actividad. La  $\alpha$ 2-antiplasmina presenta una tasa de alrededor del 80% de la del adulto. Mientras que el activador tisular del plasminógeno, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y, sobre todo,  $\alpha$ 2-macroglobulina están aumentados durante la infancia. En general la actividad fibrinolítica en el prematuro suele estar disminuida con relación al neonato a término y es muy baja en el recién nacido con dificultad respiratoria <sup>(8,9)</sup>. Las plaquetas se encuentran en la sangre fetal tan pronto como a la 5ª semana de gestación. El número es normal desde la 18 semana de gestación oscilando entre 150.000-400.000 pl/ $\mu$ L. Se ha estudiado con citometría de flujo la función plaquetar, mostrándose hiporeactivas a la trombina, al ADP y a epinefrina+análogo del trombosano A2. Lo que se balancea por el aumento de la actividad del FvW. En el ámbito vascular se ha descrito un aumento de la fragilidad capilar y de la producción de prostaciclina. El tiempo de

hemorragia (que mide la función plaquetar/vasos in vivo) está acortado durante las primeras semanas de vida con relación al adulto posiblemente en relación con el aumento de la concentración plasmática del factor von Willebrand, el aumento de reticulocitos /eritroblastos, aumento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea<sup>7</sup>. Todo ello da como resultado un sistema hemostático bien balanceado pero frágil.

## FACTORES DE RIESGO

Existen circunstancias en el neonato que pueden predisponerle al tromboembolismo como: la fragilidad del sistema hemostático ya comentada; la deficiencia fisiológica de anticoagulantes naturales (AT, PC, PS) y plasminógeno; el aumento de la viscosidad sanguínea como consecuencia del aumento del hematocrito; procesos patológicos concomitantes (distress respiratorio, sepsis, asfixia, policitemia, insuficiencia cardíaca, deshidratación, acidosis, hipovolemia, shock, antecedentes maternos de diabetes o síndrome antifosfolipídico; la trombofilia congénita o adquirida y especialmente el catéter endovascular, (CVC) presente en más del 80% de los casos documentados<sup>10-11</sup>.

Varios defectos genéticos en los factores que regulan la coagulación predisponen a la trombosis, siendo los más significativos las deficiencias de PC, PS y AT<sup>2,11-15</sup>. La resistencia a la proteína C activada / Factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G2021A, tienen menos importancia en cuanto riesgo trombogénico individual, pero son más frecuentes en la población general (especialmente en caucásicos) y adquieren importancia cuando se asocian a un segundo defecto genético o a un factor de riesgo adquirido. El papel de otros factores potenciales de condición trombofílica como la hiperhomocistinemia, niveles altos de factores VIII, FvW y lipoproteína aún no han sido bien establecidos en la población pediátrica.

El papel de la trombofilia hereditaria es controvertido en neonatos. La deficiencia homocigota de la AT es incompatible con la vida. La deficiencia severa de PC o PS da lugar a la *purpura fulminans* neonatal (de la que luego hablaremos). La deficiencia heterocigota de un inhibidor de la coagulación (AT, PC, PS) es difícil de diagnosticar durante la etapa aguda debido a dos razones: porque su nivel plasmático es fisiológicamente menor que en otras edades y porque se consume durante el episodio trombotico. El papel de otros factores protromboticos como la mutación genética de protrombina (PT20210A) y factor V Leiden (FVL) en trombosis neonatal está por definir.<sup>12</sup>

Manco-Johnson y col. no encontraron ninguna asociación entre trombofilia y catéter relacionados con procesos tromboticos en recién nacidos<sup>13</sup>, en contraste con los datos previamente publicados por Nowak Gott et al que se ha detectado una alta incidencia de factores protromboticos heredados en niños (0 a 18 años) portadores de catéter con trombosis<sup>14</sup>. En el registro de países bajos<sup>15</sup> se detectó una mayor incidencia de trombofilia en niños

mayores (21%), que en los recién nacidos (6%), mientras que en el estudio por Vilck Revel y col<sup>12</sup> la frecuencia fue similar en los recién nacidos y los niños mayores (13%). El papel de trombofilia congénita en este grupo de edad aún no está bien establecido.

## CLÍNICA

La clínica de la trombosis neonatal tienen peculiaridades que no se dan o son poco frecuentes a otras edades, como la localización en las venas renales, en los senos venosos cerebrales, la *púrpura fulminans neonatal*, el accidente cerebrovascular (ACV) como consecuencia de la embolización a partir de una trombosis venosa (por la persistencia del *foramen ovale*), así como las relacionadas con la cateterización de los vasos umbilicales

### A) Trombosis venosas

#### Trombosis de la vena renal (TVR)

La presentan el 0.5/1.000 ingresos en las UCIN, según el registro Canadiense. Es la trombosis venosa más frecuente no relacionada con la presencia de CVC. Supone el 10% de las trombosis venosas. Clínicamente se caracteriza por la triada: hematuria (56.2%), trombopenia (47.5%) y nefromegalia (45.4%). En el 20-30 % de los casos es bilateral. La severidad de la trombosis puede no guardar relación con la sintomatología. Si en su progresión alcanza a la cava inferior (43.7% de los casos) podemos observar edema y cianosis en miembros inferiores. Puede presentarse intraútero (7.3%), en los tres primeros días de vida (67.1%), o en los siguientes (25.6%). Generalmente en niños a término y es más frecuente en varones. En los prematuros la presentación suele ser más tardía (mediana = 8 días)<sup>16-19</sup>. Entre los factores de riesgo para desarrollar la TVR, destacan la asfixia, deshidratación y diabetes materna.<sup>19-20</sup>

Los factores de riesgo protromboticos hereditarios también juegan un papel en la patogenia de la TVR. En la revisión de Lau y col,<sup>17</sup> el 53% de los casos presentaban al menos un factor de riesgo protrombotico. Lo que también se ha visto en otros trabajos<sup>18-22</sup>

El diagnóstico se realiza con ECO doppler, que muestra la pérdida de la diferenciación cortico-medular renal y con la ECO doppler color que evidencia la ausencia del flujo de la vena afecta. El tratamiento es controvertido por falta de estudios randomizados. En los casos publicados no se observan diferencias importantes entre los tratados con anticoagulantes y los que llevaron únicamente medidas de soporte. En el caso de TVR unilateral puede darse o no tratamiento anticoagulante, pero si hay extensión a la vena cava inferior se recomienda tratar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante seis semanas a tres meses. En caso de TVR bilateral algunos autores recomiendan heparina no fraccionada o considerar la trombolisis, si no hay contraindicación

para ello <sup>23</sup>. La TVR deja graves secuelas como hipertensión arterial en un tercio de los casos, atrofia renal (70%), afectación de la función renal (24%), llegando a precisar un trasplante renal alrededor del 28% de los casos con TVR bilateral <sup>19,20,22</sup>. Mortalidad se estima en 3.3%<sup>19</sup>

### **Trombosis de la Porta (vena umbilical)**

Los vasos umbilicales se cateterizan con frecuencia en el neonato enfermo, cuando se precisa una vía de acceso suficiente para la toma de muestras, monitorización de oxigenoterapia, administración de fluidos, fármacos etc, y con cierta frecuencia (del 1 al 43%, según estudios retrospectivos recientes) se trombosan, dependiendo del momento en que se realizó la ECO, la posición del catéter y la duración o permanencia del mismo<sup>24-26</sup>. No suelen dar sintomatología clínica pasando desapercibida en muchos casos, por lo que la incidencia real no se conoce. En el estudio de Morag y col <sup>27</sup> encontraron una incidencia de 3.6/1.000 neonatos ingresados en la UCIN. En ocasiones la única sintomatología es la trombocitopenia que suele atribuirse a otros procesos como sepsis, enterocolitis necrotizante etc.<sup>27</sup>. En algunos casos se resuelve espontáneamente, pero en otros deja como secuela la atrofia de lóbulo izquierdo (28%)<sup>28</sup> hipertensión portal (22,6%), que es una complicación grave e irreversible y que se diagnóstica más de 5 años después <sup>29</sup>. La trombosis de vena porta (PVT) es la principal causa de hipertensión portal extrahepática en los niños, con frecuencia relacionada con el antecedente del cateterismo de la vena umbilical en el período neonatal. Suele relacionarse con una mala posición del catéter en la mayor parte de los casos, (situado en la porta o hepática), y con las perfusiones hiperosmolares<sup>20-27,30</sup>. La situación del catéter debe ser confirmada por imagen y modificarla si se precisa. Para los casos no relacionados con CC actúan como factores predisponentes la onfalitis y patología concomitante subyacente como asfixia, septicemia, diabetes y preeclampsia materna <sup>27</sup>. En un estudio reciente realizado en 210 neonatos con muy bajo peso (<1250g) encuentran una asociación independiente entre el hematocrito elevado (>55%) y trombosis de la vena umbilical <sup>30</sup>.

### **Trombosis venosa profunda en miembros**

Se estima que la presentan entre el 2 al 22% de los neonatos con CC. La frecuencia es mayor en los estudios prospectivos con controles ecográficos periódicos, lo que indica que muchos casos pasan desapercibidos. Predisponen a la trombosis los factores de riesgo adquiridos comentados anteriormente, presentes hasta en un tercio de los pacientes del registro Canadiense. El miembro afecto puede presentar cambio de coloración, cianosis, edema, tumefacción, aumento de la temperatura, dolor, ingurgitación venosa. La trombosis en la vena cava superior puede ser asintomática o puede observarse cianosis e hinchazón del cuello y zona superior del tórax, circulación colateral y finalmente conducir a una insuficiencia cardiaca aguda.

Al diagnóstico se llega con la Ecografía-Doppler color. La incapacidad para comprimir completamente la luz venosa, es diagnóstica de la TVP, pero en el neonato es ocasiones es difícil poder valorarla en presencia de catéter o por la baja presión del pulso de los neonatos<sup>32</sup>. No es útil para trombosis en el sistema venoso central superior como trombosis de vena subclavia. En esos casos se puede localizar el trombo mediante una venografía, que también tiene su dificultad en el neonato por problemas de acceso venoso y la inmadurez renal a la hora de eliminar el contraste. Las complicaciones a corto plazo incluyen el embolismo pulmonar y el accidente cerebro vascular (ACV), posible, por la persistencia del foramen ovale. Su incidencia se desconoce debido a que con frecuencia sobrevienen en pacientes que ya tienen problemas pulmonares o del sistema nervioso central. El registro canadiense reportó una tasa de mortalidad del 5%, presumiblemente muchas muertes fueron secundarias a enfermedad médica subyacente además de la trombosis venosa. El Síndrome Postrombótico es una complicación de largo plazo recientemente reconocido de TVP neonatal<sup>33,34</sup>. Las características clínicas incluyen edema crónico de extremidades decoloración de la piel, dificultad para la curación de las heridas, ulceración de la piel, dolor e impotencia funcional. Es el resultado de la extravasación de glóbulos rojos, fibrinógeno y mediadores inflamatorios en la extremidad afectada después tras ser dañadas las válvulas venosas por trombos<sup>35</sup>. Se presenta en el 12-63% de los niños con TVP, al mes o a los 10 años del evento<sup>33-36</sup>

### **Trombosis de la auricular derecha (TAD)**

La trombosis de la aurícula derecha es otra de las complicaciones conocidas de catéter venoso central en neonatos y niños. Se encuentra en el 6.1% de las trombosis neonatales<sup>2</sup>. Marsh y col<sup>37</sup> encuentran una incidencia del 1.8% de los neonatos con catéter en los que se les realiza ECO de control cada 2 semanas empezando en los primeros 21 días de la inserción. El catéter venoso central, está presente en casi todos los casos comunicados<sup>37-38</sup>. Otros factores de riesgo son la prematuridad, la alimentación parenteral, sepsis, cardiopatía congénita y cirugía cardíaca<sup>39</sup>. Puede presentarse con signos de insuficiencia cardíaca derecha, sepsis persistente, mal funcionamiento del catéter o aparición repentina de un soplo cardíaco, bradicardia, taquiritmia o distress respiratorio. La mayoría de los casos (56,8%) fueron asintomáticos y detectados casualmente al hacer la ecocardiografía por otras razones<sup>40</sup>. El método diagnóstico de elección el Ecocardiograma transtorácico. Es útil para documentar el tamaño, la movilidad y la forma del trombo, así como la función cardíaca concomitante. Toda esta información es esencial para ayudar a decidir el tratamiento, así como predicción de resultados. Las complicaciones más temidas son la embolia pulmonar y el ACV cuya incidencia se desconoce porque es difícil poder objetivarlos. La sintomatología de la embolia pulmonar se confunde en neonatos con distress respiratorio. El ACV podría ser mayor

que en otras edades por las características de la circulación neonatal (shunt derecha izquierda, persistencia foramen ovale). Un grupo europeo de ecocardiografistas, estudió 119 adultos y 8 niños con TAD<sup>41</sup> y encontró que si el trombo es móvil, con un tallo delgado, o en forma de serpiente se asocia con un mayor riesgo de embolia pulmonar y mortalidad. Un patrón similar también se observó en recién nacidos y niños mayores<sup>40</sup>. Las trombosis asociadas con mayor mortalidad son las localizadas en la aurícula derecha, la aorta y la vena cava superior, con una tasa de mortalidad del 33%<sup>2</sup>. Se postula que la TAD se asocia más comúnmente con embolia pulmonar masiva y por lo tanto una mayor mortalidad. Tratamiento: Para recién nacidos que están asintomáticos y hemodinámicamente estables, con trombo inmóvil, pequeño y no en forma de serpiente, se puede mantener una actitud conservadora con un seguimiento ecocardiográfico regular. Para el niño sintomático o con trombo móvil, o gran tamaño, el tratamiento debe incluir anticoagulación sistémica. El tratamiento trombolítico o embolectomía quirúrgica tienen un significativo riesgo de sangrado y mortalidad en los recién nacidos. Habrá que determinar el mejor régimen terapéutico teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio en cada paciente.

### **Trombosis de los senos venosos (TSV)**

La trombosis de los senos (TSV) es una patología grave, causante de convulsiones en el periodo neonatal, que puede dejar importantes secuelas neurológicas tanto motoras como cognitivas y epilepsia. El registro de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico pediátrico canadiense<sup>42</sup> muestra una incidencia de casos de 0,67 por 100.000 niños por año, y los neonatos fueron el grupo de edad más comúnmente afectado. La incidencia estimada de TSV neonatal es 40,7 por 100.000 recién nacidos por año<sup>42</sup> aunque se cree que la real es mayor. En varios estudios se ha observado una mayor frecuencia en varones.<sup>42-46</sup> En el 81% de los casos, la TSV se presenta ya en el día del nacimiento o en la primera semana de vida<sup>44</sup>. La sintomatología clínica se va estableciendo con la progresión del trombo, (aunque suele ser sutil e inespecífica) incluyendo rechazo de las tomas, letargo, irritabilidad, apneas, cambios en el tono muscular, convulsiones, acompañadas de signos neurológicos focales o difusos<sup>42, 44, 47</sup>. Los signos de hipertensión craneal como fontanela abombada o aumento del perímetro craneal rara vez lo presentan<sup>48</sup>. Como factores de riesgo adquiridos figuran: la preeclampsia materna, presente en el 10% y 26% de los casos<sup>44, 49, 50</sup>; diabetes materna<sup>42,44</sup> (en el 3-26% de los casos). Se asocia parto prematuro, bebés grandes; corioamnionitis<sup>50</sup>; distocia mecánica en el parto<sup>43</sup>; enfermedades sistémicas agudas presentes en la mayoría de los casos (61% -84%), incluyendo complicaciones perinatales como asfixia fetal, parto instrumentado, aspiración meconial, deshidratación, sepsis, cardiopatías, malformaciones de cabeza o cuello, y meningitis<sup>42, 44, 45</sup>.

<sup>47,51,52</sup>. En el estudio por Wu y col<sup>50</sup> el 5 % de los recién nacidos que precisaron circulación extracorpórea presentaron TSV. Los factores de trombofilia hereditaria se han encontrado en el 15% -20% de recién nacidos con TSV <sup>42, 53-55</sup>. Sin embargo, no se ha definido la contribución de estas anomalías del riesgo de desarrollo y la recurrencia de TSV. Lo más frecuente es encontrar un factor de trombofilia asociado a un factor de riesgo adquirido <sup>54</sup> El aumento de la lipoproteína(a) y la deficiencia de PC, tienen cada vez más fuerza. La patogenia de la TSV, por lo tanto, es multifactorial<sup>54,56</sup>. Los senos que con mayor frecuencia se trombosan son el sagital superior y transversales (90% de los casos) del sistema venoso superficial y el seno recto del sistema profundo<sup>42, 44, 45, 48,56,57</sup>. En ocasiones (50% al 70%) se trombosan varios senos.<sup>44,56,57</sup>. El aumento de la presión producida en el seno trombosado puede producir un infarto hemorrágico secundario (ocurre en más del 30% de los casos)<sup>44,50,58,59</sup>, lo que empeora el pronóstico.<sup>42,44</sup>. La angioresonancia magnética es el procedimiento de elección para el diagnóstico de la TSV<sup>60</sup>. La ecografía tiene poca sensibilidad<sup>61</sup> y la tomografía computarizada tiene errores de hasta el 15% de los casos (especialmente los infratentoriales). Con contraste los resultados mejoran pero la irradiación es mucha. El tratamiento de la TSV sigue siendo controvertido en la ausencia de estudios clínicos que permitieran cierto grado de evidencia<sup>62-64</sup>. Lo primero es tratar las causas subyacentes que han predisuesto al paciente a la formación de trombo, (sepsis, meningitis, encefalopatía hipóxica isquémica, deshidratación, cardiopatía congénita). A la hora de aplicar el tratamiento anticoagulante, los médicos estadounidenses lo hacen en un 25% de los casos, los canadienses en el 68% y los europeos tratan el 80% de los neonatos con TSV<sup>47</sup>. En el mayor estudio descriptivo en pediatría, compuesto por 84 casos de TSV que fueron tratados con heparina (14 heparina y 34 HBPM o una combinación de ambas) no se observan complicaciones<sup>47</sup>. La HBPM se puede utilizar con seguridad bajo estricto control y vigilancia.<sup>42,44,47,65</sup>. En las guías publicadas en Chest en 2008 <sup>23</sup> se llega al consenso de indicar el tratamiento anticoagulante en función de la coexistencia de hemorragia intracraneal. Si no hay hemorragia intracraneal significativa se inicia el tratamiento con heparina o heparina de peso bajo molecular (HBPM) y posteriormente con HBPM o antagonistas de la vitamina K durante 6 semanas hasta un máximo de 3 meses (grado II-C). En caso de presentar hemorragia conviene no tratar y hacer otro control radiológico a los 5-7 días. Si hay progresión del trombo iniciar anticoagulación<sup>23</sup>. No ha habido ensayos aleatorios, controlados para establecer la seguridad y eficacia, duración o resultados a largo plazo de la estrategia de tratamiento recomendado. La mortalidad se ha informado en el 2-24% de los neonatos afectados <sup>42,48,56,66</sup>. La presencia de convulsiones y coma se relaciona con mayor mortalidad<sup>66</sup>. Deficiencias neurológicas como la epilepsia, problemas de motores (parálisis cerebral) y una serie de deficiencias cognitivas quedan como secuelas en el 10% al 80% de los recién nacidos<sup>42,44,47,51,67-69</sup>.

## **B) Trombosis arterial**

Las trombosis arteriales constituyen alrededor del 50% de todos los episodios trombóticos neonatales. Con pocas excepciones, la trombosis arterial suele ser una complicación iatrogénica secundaria a la cateterización de la arteria umbilical (CAU), femoral o arterias periféricas.

### **Trombosis de la arteria umbilical/Aorta**

La arteria umbilical cateterizada, se trombosa alrededor del 0-13 % de los casos, cuando el catéter esta heparinizado y 13-76% cuando no lo está, según resultados de estudios retrospectivos<sup>70</sup>. La frecuencia de trombosis alcanza el 3-59% cuando los estudios se basan en datos de autopsias y del 10-95% en estudios prospectivos basados hallazgos angiográficos. La trombosis de la arteria umbilical suele ser asintomática, o dar lugar al mal funcionamiento del catéter, pero en ocasiones, por extensión produce trombosis en aorta, o sus ramas (arteria renal, mesentérica, esplénica o iliacas) y producir embolias que afecten a miembros inferiores o al SNC. La sintomatología clínica dependerá de la localización del trombo (órgano o miembro) y su extensión. Dependiendo de su extensión y obstrucción al flujo sanguíneo puede dar manifestaciones tan dispares como isquemia de miembros (pálidos, fríos con disminución de los pulsos y mala perfusión periférica), hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (oclusión de la arteria renal)<sup>71</sup>, enterocolitis necrotizante (oclusión de la arteria mesentérica), incluso embolia cerebral (por la persistencia de foramen ovale)<sup>72</sup>. Puede dejar secuelas como hipertensión arterial, nefropatía, dismetría, claudicación o pérdida del miembro. El diagnóstico se hace con angiografía. Tratamiento: el primer paso consiste en la retirada del catéter, pero antes conviene comprobarse por imagen la existencia y características del trombo por si fuese conveniente administrar tPA a través del mismo<sup>23</sup>. Las trombosis no oclusivas pueden resolverse sin tratamiento anticoagulante. Si la oclusión persiste, o aumenta, el tratamiento inicial es la heparina, pero si está causando un deterioro significativo y urge reestablecer el flujo, la trombolisis debe considerarse ya que la embolectomía se procura evitar en niños pequeños por el riesgo de reoclusión del vaso (entre otros)<sup>70</sup>.

### **Accidente cerebral isquémico**

La trombosis arterial más frecuente a esta edad (excepción hecha de la trombosis de la vena umbilical) es el accidente cerebral isquémico (ACV) isquémico. Se estima una incidencia entre 28.6-96/100.000 nacidos vivos<sup>73, 74</sup>

Se presenta a los 2 días del nacimiento y hasta el día 28 de vida posnatal. Las convulsiones son la principal manifestación clínica. Otra sintomatología incluye letargia, hipotonía, apnea, rechazo de las tomas. Puede haber signos de focalidad

o hemiparexia en el 25% de los casos<sup>74</sup> Entre los factores predisponentes están los estados de hipercoagulabilidad maternos, asfixia, distocias mecánicas del parto cardiopatías (shunt cardiaco derecha-izquierda), elevado hematocrito, deshidratación y factores protromboticos hereditarios<sup>70,74-76</sup>. En ocasiones la sintomatología se detecta meses después y la resonancia muestra un infarto antiguo. El ACV neonatal es el responsable del 22-70% de casos de la parálisis cerebral y puede dejar secuelas como epilepsia, deficits motores y cognitivos, deficiencia en el desarrollo del lenguaje. Dan lugar a infartos hemorrágicos en el 20 % de los casos. El diagnostico se establece con RM y angio-resonancia. Tratamiento: hay un consenso para evitar el tratamiento con agentes antitrombóticos en la gran mayoría de recién nacidos con ACV. Sólo en casos excepcionales de origen cardioembólico o con trombosis de los senos venosos asociado, se sugieren la aspirina o los anticoagulantes<sup>23,77</sup>.

### ***Púrpura Fúlminans Neonatal***

Es una emergencia médica. Es la manifestación clínica característica de las deficiencias severas que presentan los homocigotos o doble heterocigotos tanto de PC como de PS. Como la función del sistema de la PC se desarrolla fundamentalmente a nivel de la microcirculación, las consecuencias típicas del déficit severo se manifiestan en los capilares de la piel, cerebro y riñones. Se caracteriza por la aparición a las pocas horas de vida, de lesiones equimotico-purpúricas que van extendiéndose por todo el cuerpo y progresan hasta llegar a la necrosis cutánea. El cuadro clínico se acompaña de anemia microangiopática y coagulación intravascular intensa. Tanto el cuadro clínico como analítico cede con la administración de plasma fresco (PFC), reapareciendo a las 24-36 horas. Deja importantes secuelas (neurológicas, renales) como la ceguera si no se trata con prontitud<sup>78-80</sup>. El tratamiento se basa en el tratamiento sustitutivo específico. Además del PFC, se dispone de concentrados de proteína C. La administración de 70 UI/kg da lugar a 100% de PC a la hora postinfusión, manteniéndose la tasa alrededor del 30% a las 12 horas. En la fase aguda se puede iniciar la administración a dosis de 60 UI/Kg cada 6-8 horas, debiendo ajustarse las dosis sucesivas individualmente según rendimiento obtenido. El tratamiento sustitutivo se mantiene hasta que las lesiones se resuelven completamente, lo que sucede entre las 6-8 semanas<sup>81</sup>. En el caso de la deficiencia de PS, el tratamiento sustitutivo se efectúa con PFC a dosis de 10-20 ml/kg cada 8-12 horas. La deficiencia homocigota de AT es probablemente incompatible con la vida.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de los procesos tromboticos presenta una serie de peculiaridades que no se dan en otras edades, como la variabilidad de los

valores de referencia en función de la edad gestacional y postnatal (que dificulta la correcta interpretación de los resultados analíticos); la escasa expresividad clínica de algunos procesos, así como la dificultad para la obtención de muestra de sangre suficiente y en condiciones para ser analizada (acceso venoso, vías heparinizadas, tamaño de la muestra, menor proporción de plasma por hematocrito elevado). Para llegar al diagnóstico es fundamental la sospecha fundada en la presencia de sintomatología clínica, identificación de factores de riesgo, existencia de antecedentes familiares, exploración clínica a la busca de los signos comentados en el párrafo anterior y la aplicación e interpretación correcta de las pruebas complementarias. En algunos casos como la deficiencia severa de PC que se manifiesta como *púrpura fúlgida* tiene un cuadro clínico tan característico que es por sí solo diagnóstico. Desafortunadamente no existe una prueba de laboratorio con la suficiente especificidad y sensibilidad para confirmar o excluir el diagnóstico de proceso tromboembólico. La presencia de los D-dímeros plasmáticos (> 500 mg/l) tiene una alta sensibilidad, aunque menor especificidad ya que puede haber falsas elevaciones<sup>82</sup>. Se requiere un test de imagen<sup>83</sup>. La ecografía (ECO-doppler color) es el procedimiento más utilizado, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del proceso. La incapacidad para comprimir completamente la luz venosa, es diagnóstica de la TVP, pero es difícil de valorar en presencia de catéter o por la baja presión del pulso de los neonatos. Tiene zonas ciegas sobretodo a nivel del sistema venoso superior. Con la ECO-cardiografía podemos valorar la presencia de trombos intracardiacos y de grandes vasos. En los casos de trombosis relacionadas con la presencia de un catéter puede ser útil la administración de contraste por el mismo. La TC con contraste y la angiografía magnética son de utilidad para el estudio de trombosis de localización distinta a las extremidades, (vena cava superior, subclavia proximal y los vasos pélvicos) así como en la trombosis del SNC.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la trombosis neonatal es un reto. Pretende mejorar la sintomatología, evitar la progresión del trombo, prevenir la embolia pulmonar, conseguir la completa recanalización del vaso ocluido, prevenir la recurrencia y disminuir las secuelas posttrombóticas, en unas circunstancias muy especiales. En primer lugar hay que actuar sobre un recién nacido a término, prematuro o gran prematuro, con un sistema de hemostático frágil, generalmente enfermo y en ocasiones con trombopenia o coagulación alterada como consecuencia de su proceso de base. En segundo lugar, probablemente tendremos problemas de acceso venoso para la administración y monitorización de la terapéutica y el riesgo de anemización con las extracciones reiteradas. En tercer lugar, no se dispone de protocolos basados en la evidencia, aunque si experiencia de clínicos que han publicado sus resultados en casos concretos, series o guías

de consenso como AACP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy<sup>23,84-86</sup>

### **Tratar o no tratar**

La decisión de tratar o no tratar un proceso trombótico agudo en un neonato debe ser individualizada. En general, cuando el trombo es un hallazgo, sin clínica ni signos de compromiso orgánico, el beneficio del tratamiento antitrombótico no ha demostrado ser superior al riesgo hemorrágico, siendo quizá más adecuada una estrecha vigilancia del mismo (Grado de consenso 2C)<sup>23</sup>. Si progresa, la experiencia con niños mayores sugiere tratar con agentes anticoagulantes (grado de consenso 1B)<sup>23</sup>

### **Cómo tratar**

El objetivo fundamental debe ser tratar al niño enfermo (globalmente, no el trombo), de tal modo que el beneficio obtenido sea mayor al riesgo de sangrado inherente. La localización del trombo y el riesgo de sangrado de ese niño, en ese momento, influyen a la hora de elegir la terapéutica. Generalmente se emplea la heparina, salvo que la oclusión sea completa (o casi completa) de un gran vaso con compromiso vital, del órgano o del miembro afecto, en cuyo caso la trombolisis estará posiblemente indicada para minimizar el daño y restablecer pronto la circulación.

### **Consideraciones previas**

Antes de iniciar el tratamiento anticoagulante es conveniente disponer de unas pruebas de coagulación y recuento de plaquetas, así como una ECO craneal que excluya el sangrado (especialmente en los prematuros) intracraneal. Durante el tratamiento las plaquetas deben mantenerse por encima de 50.000 pl/ $\mu$ L y la concentración de fibrinógeno > 1 g/L

### **Heparina no fraccionada**

La heparina actúa potenciando la acción de la antitrombina, que inactiva fundamentalmente la trombina y al factor X activado (actividad antitrombina /antifactor 1:1). Requiere, por tanto, una tasa adecuada de AT para ejercer su acción anticoagulante. Al nacimiento la concentración de AT y la capacidad para la generación de trombina están fisiológicamente disminuidas y más en el prematuro enfermo. Además el aclaramiento de la HNF es más rápido en el neonato por el mayor volumen de distribución<sup>88</sup>, por lo que la y la dosis requerida para conseguir un TTPa en rango terapéutico es mayor que en niños de más edad<sup>11,32,86-90</sup>. El objetivo terapéutico (extrapolado del adulto y no optimizado en niños)<sup>32</sup> es conseguir un TTPa entre 1,5-2 veces su valor basal (60-85 segundos) o una actividad anti-FXa de 0,3-0,7 U/mL a las 4 horas de

iniciado el tratamiento. Las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), sugieren administrar un bolo de heparina de 75 U/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 28 U/kg/h. Otras pautas en recién nacidos basándose en la edad gestacional, utilizan para neonatos menores de 28 semanas de gestación, una dosis de carga de 25 U/kg, seguida 15 U/kg/h de mantenimiento; para neonatos entre 28-37 semanas de gestación, dosis de carga de 50 U/kg, y de mantenimiento 15 U/kg/h; y para los recién nacidos mayores de 37 semanas gestación, la dosis de carga recomendada es de 100 U/kg y 28 U/kg/hr de mantenimiento<sup>87</sup>. Independientemente de la administración de régimen, el objetivo es mantener un nivel de anti-FXa de 0,3 a 0,7 U/mL a las 4 horas de la administración y cada 4-6 horas después de modificar la dosis. Se controlará el recuento plaquetar y el fibrinógeno diariamente los 2-3 primeros días alcanzado el nivel terapéutico, y luego 2 veces por semana. Estudios recientes tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que la correlación del TTPa y el nivel de anti-FXa varía significativamente con la edad, por ello algunos clínicos prefieren monitorizar la tasa de anti-FXa y lo recomiendan sobre todo en niños menores de 1 año y en los ingresados en cuidados intensivos<sup>87</sup>. La duración del tratamiento no ha sido establecida. Parece aconsejable mantener el tratamiento hasta la desaparición del trombo (controlado con ECO), lo que suele suceder en 10-14 días. Si persiste, se puede pasar a HBPM y mantenerla anticoagulación de 6 semanas a tres meses (grado de consenso 2C)<sup>23</sup>. Las ventajas de la HNF son la rápida acción, la reversibilidad (muy útil en caso de sangrado o necesidad de cirugía) y bajo coste. Entre las desventajas están la respuesta farmacocinética impredecible (como consecuencia requerirá una monitorización frecuente) y la administración en perfusión continua endovenosa (que en un neonato requiere dedicarle un catéter endovascular).

Los efectos adversos conocidos de la HNF incluyen el sangrado, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). En caso de sangrado se debe interrumpir la administración de HNF. Esto suele ser suficiente para el cese del sangrado, pero si éste es importante, el antiXa es > 0.8 U/mL y se precisa el cese inmediato, puede considerarse la administración de sulfato de protamina. Aunque se ha comunicado algún caso de HIT en neonatos<sup>93,94</sup> su incidencia real se desconoce ya que es difícil diagnosticarla.

### **Heparina de bajo peso molecular**

La HBPM tiene ventajas sobre la heparina no fraccionada: permite la vía subcutánea, cada 12-24 horas, mejor biodisponibilidad, precisa menor monitorización, menor riesgo hemorrágico y posiblemente menor riesgo de TIH, por lo que en la práctica se va prefiriendo su uso. La dosis varía en función de la edad, peso corporal y tipo de HBPM. El objetivo terapéutico es conseguir un nivel de anti-Xa entre 0,5-1 U/mL (aunque no hay estudios en neonatos que justifiquen este objetivo) a las 4 horas de la administración (grado de consenso

2C)<sup>23</sup>. La HBPM más utilizada o con la que más experiencia se tiene es la enoxaparina, que se administra a la dosis terapéutica inicial de 1,5 mg/kg, por vía subcutánea, cada 12 horas<sup>93,96</sup>. La dosificación para la profilaxis es de 0,75/kg/12 h para conseguir un anti-Xa de 0,1-0,4 U/mL. En una exhaustiva revisión<sup>95</sup> de los casos publicados desde 1980-2007, 240 lactantes (menores de 2 meses) requirieron 1,48-2,27 mg/kg/12 h de enoxaparina para estar en rango terapéutico, siendo los prematuros los que requerían las dosis más altas (1,9-2,27 mg/kg/12 h) sugieren iniciar el tratamiento con dosis de 2 mg/kg en prematuros y 1,7 mg/kg en los RNT, consiguiendo con ellas alcanzar más rápidamente el objetivo terapéutico, con menos controles y sin que aumente el riesgo de sangrado<sup>95,96</sup>. Se debe mantener el tratamiento hasta la resolución del trombo (con control ecográfico) y valorar la profilaxis en función de la persistencia o no de los factores desencadenantes. La AACP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy sugieren una duración total entre 6 semanas y 3 meses (grado 2C). En neonatos, la HBPM se utiliza también para la profilaxis de corta duración en sustitución de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K. La información disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de HBPM en neonatos es escasa. El trabajo ya clásico de Dix y col.<sup>85</sup>, utilizando enoxaparina a dosis terapéuticas en 173 pacientes de 0 a 18 años (21 eran prematuros y 48 menores de 3 meses de edad), observó la resolución del trombo en el 94% de los casos. La enoxaparina también fue efectiva a dosis profilácticas, ya que el 94% no tuvieron recurrencias. Cuatro neonatos (8,3%) presentaron hemorragia importante<sup>85</sup>. El 59% consiguieron la resolución parcial o completa del trombo confirmada por ecografía, venografía o TC<sup>94</sup>. Efectos adversos: En la bibliografía encontramos resultados tan dispares como: presencia de sangrado menor en el 2 al 56% de los casos y de sangrados importantes en el 6% de los neonatos tratados. El sangrado puede suceder incluso estando en el nivel de anti-FXa en rango terapéutico. En caso de que el sangrado se produjera, el tratamiento con HBPM debe ser suspendido y con ello suele ser suficiente.

## **Trombolisis**

La trombolisis es una opción terapéutica en alza en las unidades de neonatología. Sin embargo, no hay recomendaciones uniformes respecto a las indicaciones, elección del fármaco, vía de administración, dosificación ni la duración del tratamiento y, además, tiene un significativo riesgo de sangrado. Se utiliza en trombosis recientes de los grandes vasos [arterial (cateterismo umbilical o cardíaco: aorta, femoral, iliacas) o venosa (aurícula derecha, síndrome de la vena cava superior, venas renales)]. La actividad de los agentes trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa y activador tisular del plasminógeno -tPA-), depende de la conversión farmacológica del plasminógeno endógeno en plasmina, la cual actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina, degradándola y produciendo la lisis del trombo y la restauración del flujo

sanguíneo. La capacidad total del sistema fibrinolítico se encuentra globalmente disminuida en el neonato<sup>5,6</sup>. Al nacimiento, la concentración plasmática del plasminógeno es aproximadamente del 50% con relación al adulto, lo que da lugar a una lenta generación de plasmina<sup>100,101</sup> y dificulta la eficacia de los citados fármacos. Por ello el aporte de plasminógeno con la administración de plasma fresco, facilita la acción del trombolítico<sup>23</sup>. La trombolisis tiene la ventaja de ser más rápida en la eliminación del trombo comparada con la heparina, pero el riesgo de sangrado también es mayor, especialmente en prematuros. Por ello se reserva su uso para los casos de trombosis recientes de los grandes vasos que ponen en peligro la vida, el órgano o el miembro del paciente (grado 1B)<sup>23</sup>, así como en la obstrucción de los catéteres endovasculares. Las contraindicaciones formales en pediatría están por definir. En general, se evitará su empleo en pacientes con riesgo de sangrado en zonas críticas, en los grandes prematuros (< 32 semanas de gestación), si hay antecedente de cirugía (10 días previos) neurocirugía (3 semanas), asfixia severa, procedimiento invasivo (3 días previos), convulsiones (48 horas antes), sepsis, sangrado activo o imposibilidad de mantener el fibrinógeno > 100 mg/dL y las plaquetas a  $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ <sup>99</sup>.

Otras contraindicaciones incluyen recuento plaquetar inferior a  $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , si el niño esta intubado o con drenajes por el riesgo de sangrados o INR > 2, coagulopatias, hipertensión o alergia conocida al trombolítico.

El trombolítico más utilizado en neonatos es tPA porque actúa selectivamente sobre la fibrina, tiene una vida media más corta y baja inmunogenicidad. Además se dispone de una experiencia creciente que sugiere que puede ser eficaz y seguro en pacientes seleccionados con trombosis arterial y también en la venosa de menos de 2 semanas de evolución. Se puede administrar en perfusión continua por vía sistémica a dosis altas (0,1-0,6 mg/kg/h) durante 6 horas o a través del catéter en o cerca del trombo a dosis bajas (0,01-0,06 mg/kg/h) durante 24-48 horas<sup>100-102</sup>. Aunque no todos los autores están de acuerdo, parece conveniente administrarlo junto con HNF a bajas dosis (10 U/kg/h). Dado el mayor riesgo hemorrágico, habrá que extremar las precauciones comentadas anteriormente. Antes de iniciar su administración, se debe excluir o tratar otras deficiencias asociadas como trombopenia o hipofibrinogenemia, así como realizar una ECO transfontanelar. No se dispone de pruebas específicas de laboratorio para la monitorización ni para poder definir el rango terapéutico. El control clínico, de laboratorio y radiológico debe ser *estricto* por el importante riesgo de sangrado. El aumento del TP, TTPa, PDF y D-dímeros, así como la disminución del fibrinógeno, indican que hay respuesta al tratamiento trombolítico. Si el citado incremento no se produjera adecuadamente, podría deberse al déficit de plasminógeno fisiológico, por ello es recomendable suplementar con plasma fresco congelado (10 mL/kg) antes de iniciar la terapia (grado de consenso 2C)<sup>23</sup> (neonatos). Es conveniente

monitorizar y mantener el fibrinógeno  $> 100$  mg/dL, disminuyendo el fibrinolítico un 25% o administrando fibrinógeno o crioprecipitado si se precisara. La duración del tratamiento tampoco está estandarizada. El tratamiento se suele mantener hasta la resolución del trombo, controlado ecográficamente, valorando el riesgo de sangrado en cada caso. Los autores que utilizan dosis altas lo suelen hacer por periodos más cortos de tiempo (6 horas) pero en ocasiones puede ser necesario mantenerlo al menos durante 12 horas. Cuando se utilizan dosis bajas 0,01-0,06 mg/kg/h, la duración del tratamiento suele ser mayor. Se ha observado que el riesgo de sangrado se incrementa con la duración del tratamiento por lo que se recomienda no superar las 72 horas<sup>86</sup>.

El efecto adverso más temido es la hemorragia. Basados en los casos de la bibliografía, el riesgo de sangrado asociado al uso de trombolíticos en neonatos no está bien dimensionado. Varía notablemente de unas a otras publicaciones, oscilando del 0 al 57 % de los casos<sup>102,103</sup>. En cualquier caso, es importante. El sangrado mayor se estima en un 15% de los niños tratados, observándose sangrados menores hasta en más de la mitad de los casos. Según la revisión realizada por Leaker y col.<sup>102</sup> sobre 255 casos, el 20% de ellos precisaron concentrados de hematíes. En otro estudio<sup>103</sup> se cifra el sangrado en un 68% de los casos, requiriendo transfusión el 39%. El riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) se estima en el 1,5% de los RNT y del 13,8% en prematuros<sup>104</sup>, aunque hay que tener en cuenta la elevada frecuencia con la que estos niños presentan HIV, ya comentada anteriormente. En caso de sangrado leve y localizado, las medidas de compresión local, trombina tópica y terapia de soporte, suelen ser suficientes y se puede continuar con el tratamiento. En caso de hemorragia importante, hay que suspender la infusión y administrar crioprecipitado (1 bolsa/5kg o 5-10 mL/kg) o fibrinógeno y, si hubiera riesgo vital, añadir antifibrinolíticos por vía endovenosa<sup>105</sup>. La muerte estimada es del 1,25% de los casos tratados con t-PA<sup>105</sup>.

Los resultados obtenidos también son dispares. Newall y col<sup>106</sup>, en un estudio prospectivo en 26 pacientes, utilizando t-PA a dosis de 0,5 mg/kg/h durante 6 horas (con la administración concomitante de HNF a dosis de 10 U/kg/h y plasma fresco congelado 10 mL/kg), consigue en el 81% de los casos la resolución total del trombo. Once niños (42%) presentaron sangrado menor (lugares de punción, epistaxis) y 3 (11,5%) requirieron concentrado de hematíes<sup>109</sup> (37). Zenz y col.<sup>107</sup>, administrando un bolo de 0,5 mg/kg y siguiendo con 0,25 mg/kg/h hasta la resolución del trombo o cese de la terapia por sangrado consiguen: la resolución completa del mismo en 16 de 17 neonatos en 4-11 horas de tratamiento. El otro niño tuvo una resolución parcial. Un paciente se retrombosó a las 15 horas de finalizado el tratamiento. El 54% presentaron sangrado y el 18% requirió concentrado de hematíes. Hartmann y col<sup>105</sup>, utilizando dosis bajas de t-PA(0,07 mg/kg a pasar en 30-60 minutos, seguido de 0,02 mg/kg/h) en 14 neonatos, consiguen la resolución completa

del trombo en 11 casos (78%), parcial en 2, sin sangrado mayor y sangrado menor en 14% de los casos. La experiencia acumulada parece indicar que dosis bajas de t-PA pueden ser tan eficaces como las dosis más altas utilizadas inicialmente, con menor riesgo de sangrado. En realidad no hay estudios que avalen la pauta de tratamiento con trombolíticos en neonatos.

## Conclusiones

Los neonatos junto con los adolescentes son los grupos etarios que padecen con mayor frecuencia procesos tromboticos. Los neonatos críticamente enfermos y portadores de un catéter representan un grupo de alto riesgo trombotico para los que no existen estudios firmes basados en la evidencia que avalen la actitud diagnóstico-terapéutica a utilizar en cada caso. Los clínicos que manejan a estos pacientes deben balancear cuidadosamente los riesgos/beneficios de sus decisiones paciente a paciente. Se precisan de estudio bien diseñados prospectivos, aleatorizados, que nos ayuden en esta tarea.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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; 124:1001-8.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-43.
3. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
4. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 73:F163-7.
5. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Tollefseen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70:165-172.
6. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefseen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651-7.
7. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy fetus. *Blood* 1996 88:900-6
8. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic disorders in new-borns. In Paulin and Fox. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1803-33.
9. Forestier F, Daffos F, Galoctéros F, Bardakjians J, Rainaut M, Beuzard I. Hematological values of 163 normal foetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediat Res* 1986; 20:342-346.
10. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 2009; 123: 805-9.

11. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74:415–25
12. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;1: 915–21.
13. Manco-Jhonson MJ, Sifontes M, Nuss R. Coagulation abnormalities in neonatal catheter related thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82 (suppl):384.
14. Nowak-Göttl U, Dubbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein(a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* Oct 1997; 131: 608–12.
15. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676–81.
16. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost* 2004; 92:729–33.
17. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandão L, Patel S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007; 120:1278–84.
18. Bökenkamp A, von Kries R, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:44–8.
19. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, Filler G, Shah PS, et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005;146: 811–6.
20. Yang J, Chan A. Neonatal systemic venous thrombosis *Thrombosis Research* 2010; 126: 471–76
21. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000; 111:534–9.
22. Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow up. *Blood* 2004;104:1356–60
23. Monagle P, Chalmers E, Chan A, 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: 887s-968s.
24. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997;131:760–2.[16] Kim JH, Lee YS, Kim SH
25. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001; 219:645–50.
26. Yadav S, Dutta AK, Sarin SK. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical, and sonographic evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:392–6.
27. Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, Hellmann J. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr*. 2006 Jun; 148:735-9.
28. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *J Paediatr Child Health*. 2011; 47:356-60.

29. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696–702.
30. Narang S, Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan;52:75-9
31. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Panarello G, Fantin D, Morassut S, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; 86:101–13.
32. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18:75–84.
33. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, Bauman M, Massicotte P, Andrew M, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2003 111:227-33.
34. Sharathkumar AA, Pipe SW. Post-thrombotic syndrome in children: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30: 261–6.
35. Rutherford RB. Pathogenesis and pathophysiology of the post-thrombotic syndrome: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 1996; 9:21–5.
36. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of Pediatric Thromboembolic Disease: A Report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Research*. 2000; 47: 763-6
37. Marsh D, Wilkerson SA, Cook LN, Pietsch JB. Right atrial thrombus formations screening using two-dimensional echocardiograms in neonates with central venous catheters. *Pediatrics* 1988; 81:284–6.
38. Berman, Fripp RR, Yabek SM, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991;99: 963–7.
39. Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19: 294–304.
40. Yang JYK, Williams S, Brandão LR, Chan AKC. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:301–7.
41. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J* 1989;10: 1046–59.
42. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al; Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New Engl J Med*. 2001;345:417– 23
43. Shroff M, De Veber G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13(1):115–138
44. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol*. 2006;63(3):405– 409
45. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, et al; European Thromboses Study Group. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral sinovenous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6:595– 603
46. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, De veber G. International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke*. 2009;40:52–7

47. Jordan L, Rafay M, Sabrina F, Smith E, Askalan R, Ashwal S. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: Results of the International Pediatric Stroke Study. *J Pediatr* 2010;156:704-10
48. Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA, Clancy RR. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol*.1992;8:112–6
49. Hunt RW, Badawi N, Laing S, Lam A. Preeclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? *Pediatr Neurol*.2001;25:242–246
50. Wu YW, Miller SP, Chin K, Collins AE, Lomeli SC, Chuang NA, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology*. 2002;59:438–40
51. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol*. 2001;16:574 –80
52. Fitzgerald KC, Golomb MR. Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *J Child Neurol*. 2007;22:818–22
53. deVeber G, Monagle P, Chan A, Mac Gregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55:1539 –43
54. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al; Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108:1362–7
55. Crossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke: a role for prothrombotic coagulation factors? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:311–7
56. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128:477– 89
57. Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol*. 2008;39:155–61
58. Röther J, Waggle K, van Bruggen N, de Crespigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996; 16:1353–61
59. Mullins ME, Grant PE, Wang B, Gonzalez RG, Schaefer PW. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1666 –75
60. Lequin MH, Dudink J, Tong KA, Obenaus A. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14 :299 –310
61. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Armstrong DC, DeVeber GA. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. *J Child Neurol*. 2003;18:98 –103
62. Sofronas M, Ichord RN, Fullerton HJ, Lynch JK, Massicotte MP, Willan AR, deVeber G. Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: What is known and what is needed? *Pediatr Neurol* 2006;34:439-45.
63. Yang J, Chan A, Callen D, Paes B. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Sifting the Evidence for a Diagnostic Plan and Treatment Strategy *Pediatrics* 2010;126:693-700.
64. Witmer C, Ichord R. Crossing the blood brain barrier: clinical interactions between neurologists and hematologists in pediatrics: advances in childhood arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(1):20 –27
65. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HL, Benders MJ, Nievelstein RA, Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke*. 2009;40:2754 –60

66. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol.* 2008;23:26–31
67. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol.* 2000;15:316–324
68. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis: a multi-center, case-controlled study. *Thromb Haemost.* 2004;92:713–8
69. Gentilomo C, Franzoi M, Laverda AM, Suppie JA, Battistella PA, Simioni P. Cerebral sinovenous thrombosis in children: thrombophilia and clinical outcome. *Thromb Res.* 2008;121:589–91
70. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2001:358-74.
71. Greenberg R, Waldman D, Brooks C, et al. Endovascular treatment of renal artery thrombosis caused by umbilical artery catheterization. *J Vasc Surg* 1998; 28:949.
72. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Padiatr* 2010; 222:134.
73. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109: 116-23.
74. deVeber G, Group CPISS. Canadian paediatric ischemic stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000;48:526a.
75. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;50:163-8.
76. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010;121:1838-47
77. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, de Veber G et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008; 39: 2644–91.
78. Estelles A, Garcia-Plaza I, Dasí MA, Aznar J, Duart M, Sanz G, et al. Severe inherited “homozygous” protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984;52:53–6
79. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:299-309.
80. Dasi-Carpio MA. Factores de riesgo hereditarios en los procesos tromboticos del niño. *Rev Iberoamer Trom Hemost* 2001;14:68-84
81. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 1991; 325: 1565-8.
82. Tripodi A, Mannucci PM. Markers of active coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996; 42: 664-9.
83. Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: general principles. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 540-46.
84. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27:623-41.
85. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439–45.

86. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-9.
87. McDonald MM, Jacobson LJ, Hay WW, Hathaway WE. Heparin clearance in the newborn. *Pediatr Res* 1981; 15: 1015-8.
88. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F, Brooker L. Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin-induced thrombosis. *Thromb Haemost* 1988; 60:289.
89. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994;35: 78-83.
90. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Mitchell LG. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica* 2007; 92:244-7.
91. Spadone D, Clark F, James E, Laster J. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg* 1992; 15: 306-12.
92. Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients--a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 3): S130.
93. Streif W, Goebel AK, Chan A, Massicotte P. Use of molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F365-270.
94. Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, Drachtman RA. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004;114: 703-7.
95. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DS, Wu J, McCusker P, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates. *Thromb Res* 2008;122:826-30.
96. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1120-7.
97. Andrew M, Brooker L, Leaker M, Paes B, Weitz J. Fibrin clot lysis by thrombolytic agents is impaired in newborns due to a low plasminogen concentration. *Thromb Haemost* 1992; 68:325-30.
98. Reverdiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, Rupin A, Huart MC, Body G, Leroy J. Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1991; 61: 489-99.
99. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 157-8.
100. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007;110:45-53.
101. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:379-86.
102. Leaker M, Massicotte MP, Brooker LA, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Thromb Haemost* 1996; 76: 132-4.

103. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, et al. Safety and outcome of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001; 139: 682-8.
104. Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, Becker J, Hennecke KH. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature. *J Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 85: F18-22
105. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 321-32.
106. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the management of venous and arterial thrombosis in paediatrics. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 269-73.
107. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, Riccabona M, Gamillscheg A. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterisation in infants and children. *Br Heart J* 1993; 70: 382-5.