



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2024,
Volumen 8, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO
EN TROMBOSIS PEDIÁTRICA:
UNA REVISIÓN DE LITERATURA**

**EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS IN PEDIATRIC
THROMBOSIS: A LITERATURE REVIEW**

Adriana Ruiz Rodríguez

Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica

Ana Lucía Mateus Vargas

Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3.11515

Epidemiología y Factores de Riesgo en Trombosis Pediátrica: Una Revisión de Literatura

Adriana Ruiz Rodríguez¹aruizr@ccss.sa.cradriruro@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-1479-3879>

Caja Costarricense de Seguro Social

Costa Rica

Ana Lucía Mateus Vargasmateusvargasana@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-7198-0216>

Caja Costarricense de Seguro Social

Costa Rica

RESUMEN

Entre el 2% y 4% de los infantes fallecen a causa de eventos trombóticos, los cuales han sido históricamente poco comunes en niños debido a factores fisiológicos como la baja concentración de trombina. No obstante, en los últimos años estos eventos han experimentado un aumento hasta diez veces en Estados Unidos. Tanto factores genéticos como adquiridos contribuyen a la trombosis, siendo estos últimos objeto de extenso estudio. Se ha observado que el Cateterismo venoso Central (CVC), los neonatos pre termino, entre otros, junto con infecciones como las provocadas por el SARS-CoV-2, son factores adquiridos comunes. Este artículo resume las causas más frecuentes de trombosis adquiridas en población pediátrica mediante una revisión de informes de casos lo que permiten actualizar el conocimiento en aspectos como la fisiopatología, epidemiología, síntomas, diagnóstico y tratamiento. El principal desafío para la comunidad médica radica en reducir los factores de riesgo, y ampliar los estudios en población pediátrica, dado que parte de los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento se basan en estudios realizados en adultos.

Palabras clave: trombosis venosa profunda, cateterismo venoso central, dímero D

¹ Autor principal.

Correspondencia: aruizr@ccss.sa.cr

Epidemiology and risk Factors in Pediatric Thrombosis: A Literature Review

ABSTRACT

Between 2% and 4% of infants die as a result of thrombotic event. This has been uncommon in children, owing to physiological factors such as low thrombin concentration, these incidents have surged up to tenfold in the United States in recent years. Among the contributors to thrombosis are both genetic and acquired factors. The latter are being widely studied, revealing Central Venous Catheterization (CVC), preterm neonates, among others, as common culprits, alongside infections such as those caused by SARS-CoV-2. This article summarizes the most frequent causes of acquire thrombosis in pediatric population through a review case reports, updating knowledge in aspects such as pathophysiology, epidemiology, symptoms, diagnosis, and treatment. The primary challenge for the medical community lies in reducing risk factors and expanding studies in pediatric population, given that some diagnostic, monitoring, and treatment protocols are based on research conducted in adults.

Keywords: deep vein thrombosis, central venous catheterization, d-dimer

Artículo recibido 28 abril 2024

Aceptado para publicación: 30 mayo 2024



INTRODUCCION

A pesar de que la trombosis en niños es menos frecuente que en adultos, se ha visto un incremento en la detección de eventos trombóticos, como resultado del manejo de patologías pediátricas graves, que ocasiona el uso de catéteres venosos centrales y a la presencia de otros factores que alteran la hemostasia (Madurga Revilla et al., 2021).

El objetivo de la presente revisión es actualizar el tema de trombosis en población pediátrica, donde se explique la fisiopatología, los factores de riesgo, tratamiento, síntomas, profilaxis y pronóstico de la enfermedad.

Fisiopatología

En los procesos inflamatorios del endotelio vascular, se liberan moléculas intracelulares que no se encuentran en condiciones fisiológicas, las cuales tienen un efecto potente inductor de la inflamación (Martín, 2021).

El proceso inicia cuando las células centinela (macrófagos, células dendríticas mieloides y plasmocitoides, mastocitos y microglía) que tienen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) reconocen los PAMP o a los receptores para patrones asociados a señales de daño o peligro (DAMP) dando como resultado la secreción de mediadores lipídicos de la inflamación, citoquinas y quimiocinas. Específicamente los macrófagos producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 que a su vez activan a las células endoteliales donde se adhieren los leucocitos que se extravasan al tejido inflamado (Martín, 2021).

La resolución de la inflamación conlleva a su vez a la restauración de la homeostasis, de lo contrario puede desencadenar enfermedades inflamatorias crónicas (Martín, 2021). La inflamación venosa promueve la formación de trombos. El momento clave en el que se inicia el trombo es cuando ocurre la inflamación de la pared vascular. Uno o más componentes de la triada de Virchow se activa: cambios en el flujo sanguíneo, daño endotelial e hipercoagulabilidad de la sangre. De esta forma, la trombosis ocurre como producto de los cambios en el balance entre los sistemas procoagulante, anticoagulante y fibrinolítico (Lassandro et al., 2020; Martín, 2021).

La trombosis venosa profunda (TVP) se debe a la formación de un trombo que bloquea la circulación venosa profunda, ya sea parcial o totalmente (Perdomo García, 2024). Generalmente ocurre en las venas profundas de las piernas y se puede extender a las venas del muslo y pelvis (Perdomo García, 2024).

La TVP en niños es poco común. Una de las razones es que fisiológicamente es la relativa disminución de la actividad de la coagulación, comparada con los adultos, lo que los hace menos susceptibles a tromboembolismos venosos (He et al., 2023). En el periodo neonatal y en la infancia hay un marcado rol protector en el desarrollo de la trombosis debido a la reducida capacidad de generar trombina, aumentada capacidad de la alfa - 2- macroglobulina para inhibir la trombina, y el potencial antitrombóticos de la pared del vaso (Lassandro et al., 2020).

No obstante, se ha visto un incremento de casos en la población pediátrica. La incidencia se solía reportar de 5,3 casos por cada 10.000 niños (excluyendo neonatos y accidentes cerebrovasculares); en los últimos 15 años ha aumentado de 3 a 10 veces; solo en Estados Unidos hubo un incremento de eventos trombóticos en niños de 34 por cada 10.000 en el 2001 a 106 por cada 10.000 en el 2019, con graves consecuencias (Bastas et al., 2024; Fernández Valle, 2010; Perdomo García, 2024).

El incremento en la TVP en niños se da principalmente en aquellos se encuentran en unidades de cuidados intensivos, en pacientes con obesidad, tumores, enfermedad inflamatoria intestinal y asociados con hipernatremia por diabetes insípida (Fernández Valle, 2010). A pesar de esto, el evento ocurre con mayor frecuencia en neonatos, principalmente en bebés pretérmino, seguido por pacientes adolescentes (Lassandro et al., 2020; Perdomo García, 2024; Song et al., 2023).

Factores de riesgo

La TVP se considera multifactorial, sin embargo, los principales factores de riesgo son adquiridos como el uso de catéteres venosos centrales (CVC), condiciones como sepsis y cáncer o el uso de sustancias hiperosmolares y la diabetes (Lassandro et al., 2020; Perdomo García, 2024). Existen también factores de riesgo congénitos que producen alteraciones en la hemostasia que, unidos a factores genéticos, necesidad de atención clínica, entre otros, aumentan el riesgo (Perdomo García, 2024).

Existe una diferencia correspondiente al sexo, siendo más común en mujeres que en hombres (Vaca Villanueva et al., 2021).

Factores de riesgo heredados

Con respecto a los factores genéticos, el ejemplo más común es la trombofilia, la cual es un desorden asociado con la predisposición de desarrollar trombosis; en caso de que haya historia familiar de trombofilia, se recomienda realizar exámenes para determinar defectos trombofílicos, tales como deficiencia de proteína S y proteína C, deficiencia de anti trombina, factor V Leiden y el polimorfismo G20210A en la protrombina. El Factor V Leiden y las mutaciones en el factor II, son los defectos trombofílicos más comunes que predisponen a un individuo a sufrir de trombosis (Lassandro et al., 2020).

Factores de riesgo adquiridos

Los CVC son el principal factor de riesgo para TVP en niños (Sridhar et al., 2020). De un 50% a un 80% de las trombosis en niños se asocian con el uso de estos (Sridhar et al., 2020). El término central en los CVC se refiere a los catéter con la punta en el tercio proximal de la vena cava superior, la vena cava inferior o el atrio derecho (Sridhar et al., 2020). Los CVC pueden lesionar la pared de los vasos e interrumpir el flujo sanguíneo en vasos de diámetro pequeño (Perdomo García, 2024).

En el caso específico de la trombosis causada por catéter, se define como tromboembolismo venoso asociado con el uso de CVC. No hay evidencia que sostenga que el uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular disminuyan la probabilidad de sufrir trombosis o la tasa de mortalidad en niños con CVC (Pelland-Marcotte et al., 2020).

Por otra parte, los niños con procesos oncológicos tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis, comparado con los niños sanos y, dentro de este grupo, los niños con leucemias linfocíticas agudas (LLA) tienen un riesgo aún mayor (Lassandro et al., 2020). Lo anterior se relaciona con el uso de CVC, inflamación y otros efectos directos de la leucemia y de la quimioterapia, principalmente glucocorticoides y asparaginasa (Zheng et al., 2024). Además hay estudios que correlacionan los grupos sanguíneos diferentes a O con mayor riesgo de trombosis en niños con LLA y también con las complicaciones trombóticas en la población general (Zheng et al., 2024).

Las infecciones o toxinas bacterianas pueden provocar inflamaciones descontroladas que alteran el endotelio, el epitelio, el sistema inmune y la homeostasis, resultando en un fallo orgánico

multisistémico, lo que a su vez puede provocar alteraciones en la coagulación con sangrados y trombosis (Lassandro et al., 2020).

He y colaboradores, en el 2023, estudiaron a 9 niños con osteomielitis causada por *Staphylococcus metilresistentes* (MRSA) e indicaron que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir trombosis. El proceso mediante el cual la infección provoca la trombosis no ha sido dilucidado; sin embargo, se cree que la infección causa que el hospedero produzca una fuerte respuesta de defensa, desencadenando la activación de la coagulación, que a su vez daña el endotelio e incrementa los marcadores inflamatorios, inhibe la fibrolisis y, finalmente, conduce a agregación plaquetaria y a la trombosis (He et al., 2023).

La infección causada por SARS-Cov-2 puede inducir en algunos pacientes al desarrollo de un estado protombótico causado por características propias del patógeno, las cuales clínicamente se manifiesta como microtrombos que se observan tanto *in vivo* como en autopsias de pacientes que fallecieron por COVID-19. Esta trombosis se asocia con microangiopatías como resultado de un estado pro inflamatorio como respuesta de la activación del sistema inmune innato y la posterior activación de citoquinas pro inflamatorias que desencadena en el depósito de microtrombos y la disfunción microvascular (Bregel et al., 2023; Hincapie-Hincapié et al., 2021). Por lo tanto, la infección por COVID-19 desencadena vías patogénicas que conducen a la trombosis, la cual podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas pulmonares y extrapulmonares (Hincapie-Hincapie et al., 2021). En estos pacientes, el conteo de plaquetas fue más bajo que en niños sin trombosis y, algunos pacientes presentaban trombocitopenia con valores de Dímero D elevados (Bregel et al., 2023).

En general, la incidencia de trombosis en UCIs es del 2% pero está aumentando. En el 2023 Song y colaboradores demostraron, utilizando un meta análisis, que los principales factores de riesgo de trombosis para bebés en unidades de cuidado intensivo (UCI) son el uso de CVC (con mayor significancia), seguido de cirugías, mecanismos de ventilación, infección/sepsis, edad gestacional, estrés respiratorio y la etnicidad (Song et al., 2023).

Las cirugías en neonatos son un factor de riesgo por cuanto, hay inmadurez de la coagulación y del sistema de respuesta inflamatoria y, al mismo tiempo, las transfusiones utilizan plasmas de adultos, lo que conduce a un estado hipercoagulable (Song et al., 2023). Los equipos de ventilación mecánica, por

su parte, alteran negativamente el estado de presión torácica y disminuyen el retorno venoso, lo que conduce, probablemente, a trombosis venosa pulmonar (Song et al., 2023). Además se ha observado que los niños que se someten a cirugías y que previamente tienen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis, tenían 3 veces mayor probabilidad de sufrir trombosis venosa o arterial; lo anterior está asociado con el estrés respiratorio que incrementa las trombomodulinas, lo que consecuentemente lleva a la trombosis (Song et al., 2023).

Por otra parte, los niños con síndrome nefrótico también son susceptibles a sufrir trombosis debido a las deficiencias de antitrombina y a la proteína S (Lassandro et al., 2020).

La trombosis también ha sido observada en pacientes con talasemia con una prevalencia entre un 2,5% a un 4%, causado por un estado de hipercoagulabilidad dado por alteraciones hemostáticas que incluyen agregación aumentada de plaquetas, deficiencia de antitrombina y proteína C, y alteraciones procoagulantes en las células rojas (Lassandro et al., 2020).

El desarrollo del sistema hemostático es un proceso dependiente de la edad. Los neonatos pretérmino tienen menores niveles de factores procoagulantes y anticoagulantes. Al respecto, se ha observado que los pretérmino que nacieron antes de las 29 semanas de gestación, tienen una mayor incidencia de trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) y representa una alta morbi mortalidad por el deterioro neurológico progresivo, el coma y la muerte (Hincapié-Hincapié et al., 2021).

A pesar de que hay escasos estudios sobre la edad gestacional como un factor influyente en la trombosis en niños y adultos, en la práctica sí se observa que es un factor de riesgo (Song et al., 2023). Una de las posibles causas por las cuales se asocia la edad gestacional con la trombosis puede ser que entre menor edad, mayor es el requerimiento de procedimientos invasivos como lo son los ventilatorios y soportes vasopresores (Robinson et al., 2021).

Aun en la línea de la edad, los adolescentes también han incrementado la prevalencia de eventos trombóticos por el aumento de enfermedades crónicas, obesidad y el uso de anticonceptivos orales (Lassandro et al., 2020). La obesidad es un factor de riesgo ya que causa disfunción endotelial, actividad aumentada de la cascada de la coagulación, inhibición de los procesos fibrinolíticos y estrés oxidativo (Lassandro et al., 2020).

En el caso de las transfusiones en niños estas son un factor de riesgo, debido a que originan fallos en la formación de la fibrina producto de la alteración en la integración del fibrinógeno de adulto (Robinson et al., 2021).

Con respecto a la etnicidad se ha visto que los niños de raza negra presentan más comúnmente trombosis, comparado con caucásicos y otros grupos raciales ((Lassandro et al., 2020; Robinson et al., 2021). Los niños hispanos tienen una menor prevalencia comparada con los caucásicos, pero más alta que los asiáticos y de las islas del Pacífico. Por lo tanto, la etnicidad debería ser considerada como un factor en la estratificación del riesgo (Lassandro et al., 2020).

Por su parte, la trombosis venosa espontánea en niños saludables es rara y se considera el mayor desafío en el tratamiento, especialmente por la duración (Lassandro et al., 2020).

Sintomas

Las manifestaciones clínicas de la trombosis varían dependiendo de su localización anatómica (Perdomo García, 2024), así como de la edad y la rapidez de instauración (Madurga Revilla et al., 2021).

La TVP en los miembros suele manifestarse con taquicardia, cambio de coloración, tumefacción, edema, dolor, aumento de temperatura y cianosis (Perdomo García, 2024). La trombosis venosa cerebral (TVC) causa dolor de cabeza severo y puede llevar a problemas en la visión, convulsiones, vómitos, déficit neurológico focal, estado mental alterado, disminución en los niveles de conciencia y la muerte (Alghamdi et al., 2024; Connor et al., 2020). La TVC causa también papiledema, deficiencias neurológicas focales y dolor occipital y de cuello (Vaca Villanueva et al., 2021). Por su parte, la trombosis pulmonar se asocia con dolor de pecho, hemoptisis, inflamación y niveles altos de Dímero D (Yu et al., 2024).

Diagnostico

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha clínica, considerando los factores de riesgo (Madurga Revilla et al., 2021), el cual, debe ser basado en al menos 2 resultados de laboratorio. Sin embargo, no hay una prueba específica de laboratorio que determine una trombosis (Lassandro et al., 2020). Los exámenes de rutina como lo son los recuentos sanguíneos completos, pruebas de coagulación, pruebas químicas y análisis de orina, no son específicos para esclarecer el diagnóstico, pero colaboran con la identificación de trastornos asociados (Vaca Villanueva et al., 2021).

Para esto se suele usar el examen de dímero D, el cual tiene una alta sensibilidad (Perdomo García, 2024); además de que correlacionan con una mayor extensión del trombo y la aparición aguda de síntomas (Vaca Villanueva et al., 2021). No obstante, algunos estudios señalan que el Dímero D no es funcional, ya que no hay estudios clínicos que confirmen su efectividad en la población pediátrica (Lassandro et al., 2020). La confirmación se da con imágenes, donde la ecografía doppler es de elección por ser de bajo costo, de fácil acceso y no ser invasivo (Perdomo García, 2024).

Existen otros métodos diagnósticos no tan utilizados como la venografía por contraste, venografía por resonancia, tomografía computarizada, entre otros (Perdomo García, 2024). La venografía es considerada el estándar de oro para la TVP, pero no es muy usada en niños (Lassandro et al., 2020). Se ha descrito que la combinación de dímero D y proteína C reactiva elevadas fueron predictores significativos de trombosis pulmonar; los puntos de corte para estas pruebas fueron 3,98 ug/mL y 76.73 mg/L, respectivamente (Yu et al., 2024).

Tratamiento

El tratamiento inicial va dirigido a controlar las complicaciones potenciales, las cuales son: compromiso respiratorio, convulsiones o hipertensión intracraneal (Vaca Villanueva et al., 2021).

Uno de los principales problemas en cuanto a la medicación, es que las estrategias de tratamiento son basadas en datos extrapolados de estudios en adultos. Esto es preocupante ya que los componentes del sistema hemolítico sufren cambios tanto cualitativos como cuantitativos desde la vida neonatal a la adulta (Robinson et al., 2021).

La medicación anticoagulante puede ser dada de manera profiláctica para niños con factores de riesgo trombóticos o como tratamiento secundario para evitar el tromboembolismo, facilitando al sistema fibrinolítico restaurar la permeabilidad vascular (McGrady et al., 2024). Sin embargo, independientemente de si es profiláctico o terapéutico, para que haya beneficios se requiere una adherencia al tratamiento, donde se siga estrictamente el régimen prescrito; esto es importante ya que se reporta múltiple abandono de tratamientos (McGrady et al., 2024).

En niños con TVP se recomienda el uso de tres anticoagulantes: la heparina no fraccionada, antagonistas orales de la vitamina K y las heparinas de bajo peso molecular, siendo esta última la de elección en la mayoría de pacientes (Perdomo García, 2024).

En el caso de TSVC el tratamiento es controversial por falta de evidencia, sin embargo la anticoagulación se utiliza en primera línea, donde se ha visto seguridad con el uso de heparinas de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y la warfarina (Hincapie-Hincapie et al., 2021).

Recientemente se han reportado estudios en pacientes pediátricos con tromboembolismo venoso que han utilizado anticoagulantes orales directos (Lassandro et al., 2020). Cuando la trombosis se asocia con CVC se recomienda remover el catéter únicamente si ya no es funcional (Sridhar et al., 2020).

En el caso de TVC es favorable el uso de rivaroxaban y anticoagulantes estándares, ya que se asocian con una disminución en la trombosis recurrente y sangrado (Connor et al., 2020).

Hay casos en los que se requiere trombectomía quirúrgica pero, en términos generales, la escogencia del plan de tratamiento para los niños, depende de la severidad de la enfermedad, condiciones médicas subyacentes y el riesgo de complicaciones de sangrado (Alghamdi et al., 2023). El objetivo del tratamiento es ayudar a la resolución del trombo, prevenir la recurrencia y minimizar las consecuencias (Madurga Revilla et al., 2021).

Profilaxis

En el caso de niños con patologías cardíacas (que son susceptibles a la trombosis), se recomienda el uso de apixaban como profiláctico; este medicamento es preferido por su poca interacción con otros medicamentos y alimentos, poca sensibilidad a la función renal y por su gran cantidad de estudios en adultos con una potente acción (VanderPluym et al., 2023).

Un estudio en niños con síndrome nefrótico determinó que el uso de urokinasa prevenía el riesgo de trombosis en estos pacientes (Wang et al., 2024).

Se aconseja el seguimiento con pruebas de coagulación y administración temprana anticoagulantes a niños en los periodos postoperatorios, con ventilación mecánica y neonatos en UCI, lo anterior previene la trombosis y reduce la mortalidad (Song et al., 2023).

Pronostico

Entre el 2% al 4% de de los infantes con trombosis mueren como resultado directo de la trombosis (Robinson et al., 2021). La TVP puede ser riesgosa para la vida e incluso llevar a la muerte si el trombo migra a los pulmones, proceso conocido como trombosis pulmonar (He et al., 2023).

La trombosis puede derivar en otras enfermedades, por ejemplo, un 70% de los niños con trombosis venosa renal, progresaron a fallo renal (Robinson et al., 2021). En el caso de los pacientes adultos que han sufrido tromboembolismo pulmonar, aproximadamente el 50% desarrollan complicaciones crónicas; no obstante en niños, a pesar del incremento en el diagnóstico de embolia pulmonar, las consecuencias a largo plazo han sido muy poco caracterizadas; Bastas describió disnea transitoria y crónica en un 26% de los pacientes, anormalidades en la función pulmonar entre el 2% y el 14%, patrones anormales en ecocardiogramas entre 3% a 4%, capacidad reducida de ejercicio en un tercio de los pacientes y síndrome post embolismo pulmonar entre 1% a un 5% (Bastas et al., 2024).

CONCLUSIONES

La trombosis es una enfermedad poco común en edad pediátrica pero que ha incrementado su prevalencia, asociado principalmente con el uso de catéteres venosos. Los tratamientos brindados han sido modificados de los esquemas en adultos, pero se avanza en crear protocolos para esta población. El desafío en la actualidad es esclarecer los mecanismos para evitar la trombosis y disminuir las secuelas posteriores a sufrir este evento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alghamdi, S; AlMayahi, J; Bagais, A; AlOraimi, L; Al-Rashidi, Q; Al-Saadi, T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Pediatrics with Closed Head Injury: A9o. Indian Journal of Neurotrauma 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1778730>
- Bastas,D; Brandão, LR; Vincelli, J; Wilson, D; Perrem, L; Guerra, V; Wong, G; Bentley, RF; Tole, S; Schneiderman, JE; Amiri, N; Williams, S; Ávila, ML. Long-term outcomes of pulmonary embolism in children and adolescents 2024. Blood 143(7), 631-640. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021953>
- Bregel,L; Efremova, O; Kostyunin, K; Rudenko, N; Kozlov, Y; Albot, V; Knyzeva, N; Tolmacheva, N; Ovanesyan, S; Barakin, A; Pan, KO; Belousova, L; Korinets, T; Kostik, M. Thrombosis in Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children: Retrospective Cohort Study Analysis and Review of the Literature.Biomedicines 2023; 11(8):2206. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082206>

- Connor, P; Sánchez van Kammer, M; Lensing, A; Chalmers, E; Kállay, K; Hege, K; Simioni, P; Biss, T; Bajolle, F; Bonnet, D; Grunt, S; Kumar, R; Lvova, O; et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis. *Blood Adv* 2020; 4(24):6250-6258. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003244>
- Fernández Valle B, Palomo Arance E, Ballester Herrera MJ, González Marín MA. Trombosis venosa profunda en niño con hipernatremia secundaria a diabetes insípida. *Anales de pediatría* 2010;73(3), 152-154. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.02.016>
- He, Y., Liu, S., & Su, Y. Risk factors of deep vein thrombosis in children with osteomyelitis. *Annals of Medicine* 2023, 55(2). <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2249011>
- Hincapie-Hincapie, A; Ballén-Pinilla, D; Amuruz-Arancibia, J; Valbuena-Salcedo, FA. Trombosis de senos venosos cerebrales una manifestación extrapulmonar de COVID-19: Reporte de caso. *Infecto* 2021;25(4):289-292. <https://doi.org/10.22354/in.v25i4.962>
- Lassandro, G; Palmieri, VV; Palladino, V; Amoruso, A; Faienza, MF; Giordano, P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17(14), 4993. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144993>
- Madurga Revilla, P; Ruiz del Olmo, I; García Íñiguez, JP. Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:811-34.
- Martín AP, Gómez AP, Gómez Lahoz AM, Escudero JB. Inflamación, activación del endotelio vascular y trombosis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2021;13(33),1906-16. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.004>
- McGrady, ME; Ignjatovic, V; Jones, S; Bruce, A; Goldenberg, NA; Rizzi, M; Thornburg, CD; Todd, KE; Luchtman-Jones, L. Evaluation , analysis, and reporting of medication adherence for clinical trials of anticoagulants in children: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2024; <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.04.003>
- Pelland-Marcotte, MC; Amiri, N; Ávila, ML; Brandao, LR. Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheter-related thrombosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005982.pub3>

- Perdomo García, J; Carrera Martínez, L; Suárez Muñoz, E; Mendoza Morena, DL. Trombosis venosa profunda neonatal. *Revista cubana de pediatría* 2024;96:e5561.
- Robinson, B; Achey, M; Nag, U; Reed, C; Pahl, K; Greenberg, RG; Clark, RH; Tracy, E. Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: Analysis of a large national Database. *Journal of thrombosis and Haemostasis* 2021; 400-407. <https://doi.org/10.1111/jth.15144>
- Song, S; Li, Z; Zhao, G; Li, X; Wang, R; Li, B; Liu, Q. Epidemiology and risk factors for thrombosis in children and newborns: systematic evaluation and meta-analysis. *BMC Pediatrics* 2023; 23. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04122-x>
- Sridhar, DC; Abou-Ismael, MY; Ahuja, SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thrombosis Research* 2020; 187, 103-112. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.01.017>
- Vaca Villanueva, M; Valera. BN, Valera Chávez; Sánchez Landers 2021. Brain Venous Thrombosis: Current Consideraciones. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2021; 30 (1), doi: 10.46997/revecuatneurol30100166
- VanderPluym, C; Estes, P; Ankola, A; Hellinger, A; Ventresco, C; Hawkins, B; Kobayashi, RL; Williams, R; Cetatou, MA; Gauvreau, K; Esch, J. Real-World use of apixaban for the treatment and prevention of thrombosis in children with cardiac disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2023; 16010-1609. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.005>
- Wang, Z; Wang, N; Cheng, R; Tang, H; Lin, Q; Xiaozhong, L. Urokinase prophylactic anticoagulation in children with nephrotic syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Nephrology* 2024, 25, 68. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03502-4>
- Yu, Y; Jin, X; Zhang, X; Shen, Y. Pulmonary Thrombotic Complication of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Chinese Children: Clinical Feature and Risk Factor Analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2024; 43(6), 505-510. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004287>
- Zheng, Y; Yang, W; Estep, J; Pri, D; Cheng, C; Takemoto, CM; Inaba, H; Jeha, S; Pui, CH; Relling, M; Karol, S. Genomic analysis of venous thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia from diverse ancestries. *Haematologica* 2024; 109(1):53-59. <https://doi.org/10.3324%2Fhaematol.2022.281582>