

8

Capítulo

Pediatría

Rubén Berrueco Moreno

PUNTOS CLAVE

- El recién nacido presenta un balance hemostático diferente del adulto que madura a lo largo de los 6 primeros meses de vida.
- La mayoría de trastornos hemorrágicos tendrán su primera manifestación en la edad pediátrica. Su diagnóstico precoz favorecerá un tratamiento adecuado (sobre todo en los casos de mayor gravedad).
- En ocasiones es difícil discernir entre la clínica hemorrágica inherente a la edad y la que puede poner de relevancia un trastorno congénito o adquirido de la hemostasia.
- La patología trombótica es cada vez más frecuente en la edad pediátrica. Su etiología es principalmente secundaria (sobre todo por el uso de catéteres venosos centrales).
- Las guías para el manejo del tromboembolismo se basan, en su mayor parte, en datos extrapolados de la población adulta y recomendaciones de expertos.

INTRODUCCIÓN

En lo referente a la patología hemorrágica y trombótica, el niño no puede ser considerado un adulto pequeño. Las peculiarida-

des de la hemostasia a esta edad ya fueron descritas desde hace varias décadas, pero todavía precisan de un mayor estudio. De hecho, son varios los estudios en marcha para valorar la utilidad de diferentes métodos diagnósticos o destinados a establecer la seguridad y eficacia de los tratamientos en la población pediátrica.

La *diátesis hemorrágica* es un motivo frecuente de consulta en la edad pediátrica. En muchas ocasiones no existirá patología subyacente y la clínica se explicará, por ejemplo, por traumatismos propios de la edad en el caso de hematomas de áreas expuestas, o sequedad nasal asociada a traumatismo digital en el caso de las epistaxis. No obstante, es importante tener presente que la mayoría de trastornos hemorrágicos hereditarios (en especial los graves) suelen manifestarse en la infancia. Dado que un diagnóstico precoz prevendrá complicaciones y ayudará a disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes, es importante que el clínico conozca tanto la sintomatología de estas entidades como la sistemática de estudio (1,2).

La *patología trombótica* en la edad pediátrica se sigue considerando una enfermedad rara. Sin embargo, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas de la mano tanto de mejores métodos diagnósticos como del uso cada vez más frecuente de tratamientos de soporte invasivos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales.

El manejo de estos pacientes exige un alto grado de sospecha diagnóstica además de tener en cuenta las peculiaridades del tratamiento anticoagulante en niños (3,4).

PROCESO MADURATIVO DE LA HEMOSTASIA

Durante años, la hemostasia en la edad pediátrica ha sido estudiada basándose en conocimientos extrapolados de población adulta. Sin embargo, desde finales de los ochenta se ha acuñado el término “hemostasia del desarrollo”, un proceso madurativo a través del cual el sistema hemostático pasa de la vida fetal a la adulta (2,5,6).

La hemostasia depende del balance entre proteínas procoagulantes, la inhibición de la coagulación y la fibrinólisis, sin olvidar el papel de las plaquetas. En el niño, y en especial en el recién nacido, dicho balance existe, pero es diferente al adulto. La figura 1 resume el balance hemostático del recién nacido.

Los puntos principales que se deben tener en cuenta son:

- La cifra de *plaquetas* al nacimiento está en un rango normal o elevado. Se caracterizan por ser hiporreactivas a la

agregación *in vitro* a adenosindifosfato (ADP), epinefrina, colágeno y trombina, hecho que mejora a lo largo de las 2 primeras semanas de vida. Sin embargo, esta reactividad disminuida parece estar compensada por el factor von Willebrand (FvW), que está elevado al nacimiento y persiste así hasta los 3 meses de vida (2). Paradójicamente, el tiempo de sangrado y el tiempo obturación (PFA-100®) no se ven afectados (5).

- Los *factores de la coagulación* no atraviesan la placenta, pero son sintetizados por el feto a partir de la semana 10 de gestación. Los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), el FXII, FXI, precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular están disminuidos al nacimiento (aproximadamente al 50 % de la normalidad). Aumentan de manera progresiva hasta normalizarse a los 6 meses de edad (incluso en grandes prematuros, que presentan una maduración acelerada). El FVIII, FV, fibrinógeno y FXIII presentan valores normales al nacimiento. De hecho, el FVIII y el fibrinógeno pueden presentar valores más altos de lo normal (5,7).
- La deficiencia de los factores de la coagulación conlleva una *menor capacidad de producción de trombina*, pero

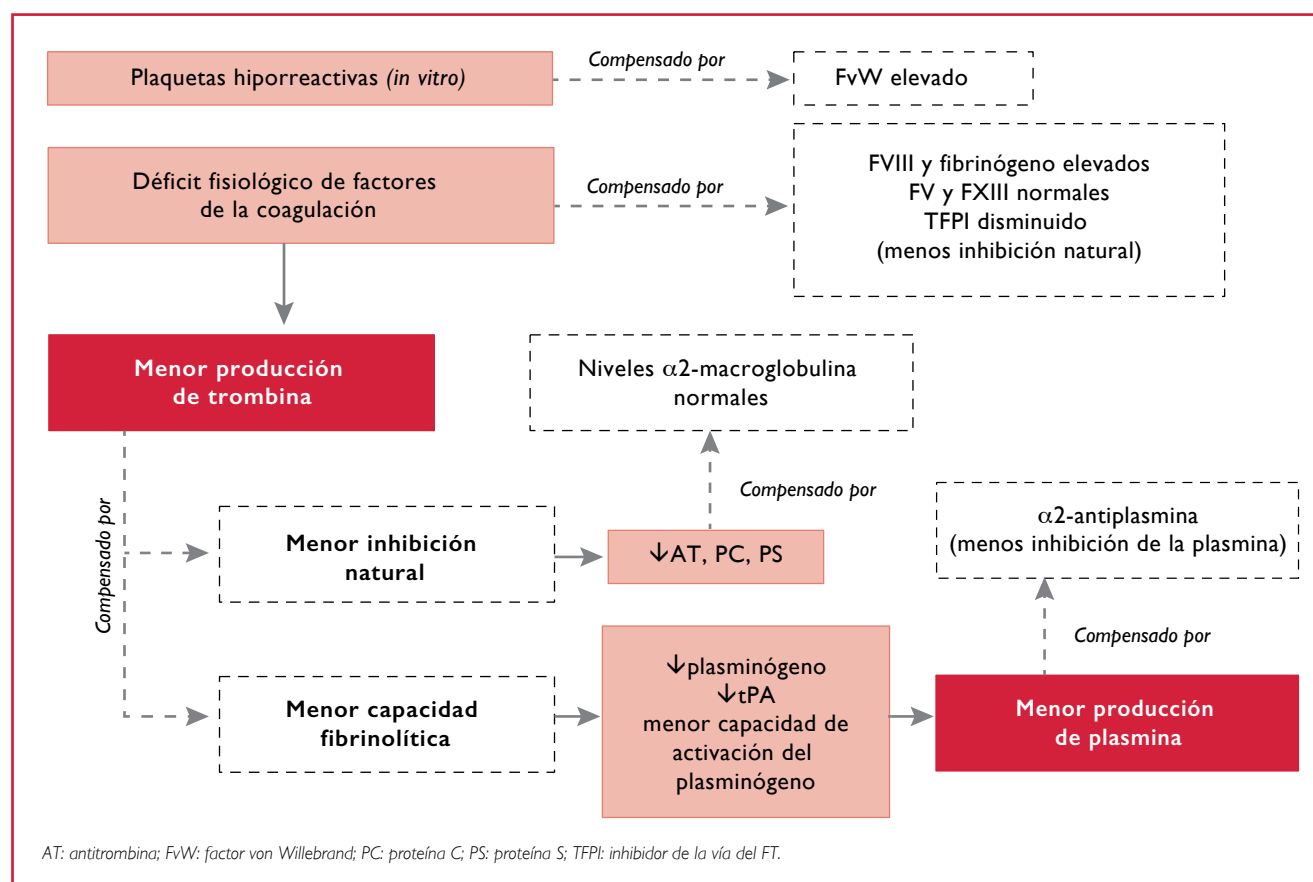


Figura 1. Esquema del balance hemostático del recién nacido.

esta queda compensada, a su vez, por una *menor concentración de los mecanismos de inhibición natural* (2,7):

- *Inhibidores directos de la trombina*: la antitrombina (AT) y el cofactor II de la heparina están disminuidos al nacimiento. El déficit de AT es el responsable de la resistencia relativa al tratamiento con heparina en el recién nacido. Como excepción, la $\alpha 2$ -macroglobulina es la única antitrombina que mantiene sus niveles dentro de la normalidad. Esta última es el principal inhibidor de la trombina en esta edad.
 - *Inhibidores indirectos de la trombina*: los niveles de proteína C y proteína S están disminuidos.
 - *Inhibidor plasmático del factor tisular*: sus valores parecen ser más bajos en el recién nacido.
- Para compensar la menor producción de trombina, la *capacidad fibrinolítica del recién nacido es menor* que la del adulto. El nivel de plasminógeno no solo está disminuido, sino que su paso a la plasmina a través del activador tisular del plasminógeno (tPA) es menor debido a un patrón de glicosilación diferente al del adulto (2). Además, los niveles

de tPA son más bajos y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) está aumentado. El resultado final es una mayor inhibición de la activación del plasminógeno y una menor producción final de plasmina.

- Por último, la *menor producción de plasmina* está equilibrada por una menor inhibición de la misma debido a que la $\alpha 2$ -antiplasmina presenta una disminución en sus niveles (7).

La comprensión de estas diferencias es esencial para interpretar correctamente los estudios analíticos realizados en este periodo. Por ejemplo, un recién nacido presenta un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) fisiológico a esta edad que, tan solo unos meses más tarde, puede estar poniendo en evidencia algún tipo de patología subyacente.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda que cada laboratorio defina sus propios rangos de normalidad ajustados a la edad del paciente utilizando sus propias condiciones técnicas (7). La tabla I muestra los principales valores de referencia para los estudios de coagulación en la edad pediátrica (8).

Tabla I
Rangos de referencia ajustados a la edad del paciente para las pruebas básicas de coagulación, factores de la coagulación y principales anticoagulantes naturales (8)

	Día 1	Día 3	1 mes-1 año	1-5 años	6-10 años	11-16 años
TTPa (s)	38,7 (34,3-44,8)	36,3 (29,5-42,2)	39,3 (35,1-46,3)	37,7 (33,6-43,8)	37,3 (31,8-43,7)	39,5 (33,9-46,3)
TP (s)	15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)	13,1 (11,5-15,3)	13,3 (12,1-14,5)	13,4 (11,7-15,1)	13,8 (12,7-16,1)
INR	1,26 (1,15-1,35)	1,20 (1,05-1,35)	1,00 (0,86-1,22)	1,03 (0,92-1,14)	1,04 (0,87-1,20)	1,08 (0,97-1,30)
Fibrinógeno (g/l)	2,80 (1,92-3,74)	3,30 (2,83-4,01)	2,42 (0,82-3,83)	2,82 (1,62-4,01)	3,04 (1,99-4,09)	3,15 (2,12-4,33)
FII (%)	54 (41-69)	62 (50-73)	90 (62-103)	89 (70-109)	89 (67-110)	90 (61-107)
FV (%)	81 (64-103)	122 (92-154)	113 (94-141)	97 (67-127)	99 (56-141)	89 (67-141)
FVII (%)	70 (52-88)	86 (67-107)	128 (83-160)	111 (72-150)	113 (70-156)	118 (69-200)
FVIII (%)	182 (105-329)	159 (83-274)	94 (54-144)	110 (36-185)	117 (52-182)	120 (50-200)
FIX (%)	48 (35-56)	72 (44-97)	71 (43-121)	85 (44-127)	96 (48-145)	111 (64-216)
FX (%)	55 (46-67)	60 (46-75)	95 (77-122)	98 (72-125)	97 (68-125)	91 (53-122)
FXI (%)	30 (7-41)	57 (24-79)	87 (62-125)	113 (65-162)	113 (65-162)	111 (65-139)
FXII (%)	58 (43-80)	53 (14-80)	79 (20-135)	85 (36-135)	81 (26-139)	75 (14-117)
AT (%)	76 (58-90)	74 (60-89)	109 (72-134)	116 (101-131)	114 (95-134)	111 (96-126)
PC (%)	36 (24-44)	44 (28-54)	71 (31-112)	96 (65-127)	100 (71-129)	94 (66-118)
PS (%)	36 (28-47)	49 (33-67)	102 (29-162)	101 (67-136)	109 (64-154)	103 (65-140)

AT: antitrombina; PC: proteína C; PS: proteína S; INR: International Normalized Ratio; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

PATOLOGÍA HEMORRÁGICA EN EL RECIÉN NACIDO Y EL NIÑO

Recién nacido que sangra

El algoritmo diagnóstico para el estudio de la diátesis hemorrágica en el periodo neonatal es, en líneas generales, similar al del niño más mayor (véase apartado correspondiente). No obstante, cabe destacar algunas peculiaridades (2):

- Es en este periodo cuando se van a poner en evidencia la mayoría de las coagulopatías más graves. Sin embargo, es raro que las formas congénitas de plaquetopatías y plaquetopenias se presenten en este momento, sobre todo las más leves.
- La obtención de muestras en esta edad (en especial en el caso de la prematuridad) es un reto. Debe ser extraída por personal experimentado mediante:
 - Canalización de accesos venosos periféricos o centrales. En este último caso, se ha de evitar el uso concomitante de heparina no fraccionada.
 - Sangre de cordón, aunque se ha de tener en cuenta que la muestra puede estar contaminada por sangre materna.
 - La punción capilar, utilizada con frecuencia en las unidades neonatales, no es útil para este tipo de estudios y nunca se debe recomendar por el riesgo de activar la cascada de la coagulación en el proceso de obtención.
- Las características de la clínica hemorrágica pueden ayudar a orientar el defecto subyacente en algunas ocasiones (Tabla II).
- Ante una alta sospecha diagnóstica y un sangrado grave, la administración de 15-20 ml/kg de plasma es una conducta adecuada mientras se esperan los resultados definitivos de laboratorio. Una vez realizado el diagnóstico,

se procederá a la administración del producto específico (de existir). La desmopresina está contraindicada en < 2 años por el riesgo de hiponatremia.

- Ante la sospecha o tras el diagnóstico de algún tipo de patología hemorrágica en un recién nacido se han de evitar todo tipo de maniobras invasivas (todo tipo de punciones, inyecciones intramusculares, circuncisión, etc.). Las analíticas (de ser necesarias) han de ser realizadas, una vez más, por personal experimentado.
- Las punciones venosas para extracción de analítica se han de realizar en zonas donde sea posible realizar compresión y no haya compromiso vital de sangrado (evitar punción de vena o arteria femoral, por ejemplo).

Trombocitopenia neonatal

El mecanismo de producción de la trombopenia es similar al del adulto: incremento del consumo de plaquetas, disminución de la producción, hiperesplenismo, o una combinación de estos (9,10).

La causa subyacente de la trombopenia neonatal se puede orientar gracias al contexto clínico, el tiempo de aparición, la gravedad, su duración y la respuesta a las transfusiones (Tabla III). Un algoritmo diagnóstico muy utilizado diferencia aquellas plaquetopenias que aparecen en las primeras 72 horas de vida (precoces) de aquellas que se producen en un momento posterior (tardías).

La indicación de soporte transfusional dependerá tanto de la cifra de plaquetas como de otros factores (Tabla IV). En líneas generales, y excluyendo la plaquetopenia inmune, se tiende a transfundir a aquellos pacientes con una cifra inferior a $30 \times 10^9/l$ plaquetas durante las primeras semanas de vida (sobre todo en caso de prematuridad para evitar el riesgo de hemorragia intraventricular).

Tabla II
Sospecha diagnóstica según la clínica hemorrágica presente en el recién nacido

Clínica hemorrágica	Sospecha diagnóstica	Comentarios
Cefalohematoma Hematoma subgaleal	Frecuentes en el parto traumático o instrumentado	
Sangrado cordón umbilical Exudado umbilical persistente	Déficit FXIII Déficit fibrinógeno	
Sangrado poscircuncisión Sangrado pospunción capilar talón Sufusión hemorrágica tras punción venosa	Hemofilia A y B. Otros trastornos graves de la coagulación	
Hemorragia intracraneal*	Hemofilia y otros trastornos graves de la coagulación (VII, X, XIII)	Secuelas en el 50 % en relación al parto (sobre todo instrumentado)

*Se recomienda realizar ecografía fontanelar en todos los pacientes diagnosticados de un trastorno grave de la coagulación (aunque no descarta sangrado en la fosa posterior ni la presencia de hematoma subdural). En caso de presentar algún tipo de sintomatología neurológica, ampliar estudio.

Tabla III
Enfermedades y patrones asociados con la trombopenia neonatal

Tipo	Subtipo	Entidades clínicas (diagnóstico diferencial)	Gravedad	Aparición
Inmune	Aloinmune Autoinmune	Trombopenia neonatal aloinmune PTI materna, lupus, otras	Grave Grave-moderada	Precoz Precoz
Infección	Bacteriana Viral Fúngica Parasitaria		Variable Variable Grave Variable	Variable Precoz Tardía Precoz
Insuficiencia placentaria		Preeclampsia, eclampsia, hipertensión crónica	Leve-moderada	Precoz
CID		Asfixia Sepsis PTT congénita (muy rara)	Grave Grave Grave	Precoz Variable Variable
Congénitas*				
Fármacos	Antibióticos Heparina (HIT) Anticonvulsivantes	Penicilina, vancomicina, metronidazol Fenitoína, fenobarbital	Variable Variable Variable Variable	Tardía Tardía Tardía Tardía
Miscelánea	Trombosis ECN Kasabach-Merritt, exanguinotransfusión		Moderada Grave-moderada Variable Leve-moderada	Variable Tardía Variable Inmediata

Modificado de Sola-Visner et al., 2008 (9).

(*) Véase capítulo específico.

CID: coagulación intravascular diseminada; ECN: enterocolitis necrotizante; HIT: trombocitopenia inducida por heparina; PTI: trombocitopenia inmune; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Tabla IV
Guías para la transfusión de plaquetas en neonatos

N.º de plaquetas ($\times 10^9/l$)	RN sin sangrado		RN con sangrado activo
	I.ª semana de vida	> 2 semanas vida	
< 30	Transfundir todos los pacientes	Transfundir todos los pacientes	Transfundir
30-49	No si estable clínicamente Transfundir si (*)	No transfundir	Transfundir
50-100			Transfundir (**)
	(*) Transfundir si: - < 1.000 g y < 1 semana de vida - Clínicamente inestable (precisa altos requerimientos ventilatorios: $FiO_2 > 0,4$ o MAP > 9 oinotrópicos) - Tendencia a sangrados mayores previos (ejemplo HIV 3-4) - Coagulopatía concurrente - Cirugía (precirugía y hasta 5 días poscirugía) o exanguinotransfusión (**) Transfundir si sangrado con riesgo vital/profuso		

FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; MAP: presión absoluta; RN: recién nacido.

Enfermedad hemorrágica del recién nacido

La vitamina K es una vitamina liposoluble necesaria para la síntesis de factores II, VII, IX, X e inhibidores de la coagulación (proteína C y proteína S). Su déficit producirá una alteración de la hemostasia con una clínica variable (desde la aparición de hematomas a una hemorragia grave). A nivel analítico, el paciente presentará un alargamiento del TP aislado en el momento inicial, asociando alargamiento del TTPa en los casos más graves (2,11).

Comprende tres formas clínicas:

- *Precoz*: clínica hemorrágica en las primeras 24 horas, secundaria a la administración de fármacos a la madre como anticomiciales, warfarina, cefalosporinas, rifampicina e isoniácida.
- *Clásica*: clínica entre los 2-7 días de vida, en recién nacidos con lactancia materna exclusiva e ingesta pobre. Poco frecuente gracias a su administración profiláctica universal de vitamina K tras el parto (1 mg intramuscular). En caso de que los padres rechacen su administración, se recomienda la administración oral. Puesto que su absorción es errática, la dosis se ha de repetir a lo largo de las 2 primeras semanas de vida. Una de las múltiples pautas recomendadas es: 2 mg al nacimiento, 2 mg a la semana y 2 mg al mes de vida.
- *Tardía*: clínica entre las 4 y 12 semanas de edad. Puede ocurrir en niños alimentados con lactancia materna exclusiva, aquellos que sufren malabsorción, una enfermedad hepática subyacente o han sido sometidos a antibioterapia de amplio espectro, etc.

Ante una sospecha clínica, se ha de administrar 1 mg de vitamina K endovenoso de manera inmediata. Si el paciente presenta una hemorragia grave, se ha de instaurar tratamiento con complejo protrombínico.

Otros trastornos hemorrágicos adquiridos

Podemos destacar los siguientes:

- *Fenómeno Kasabach-Merritt*: consiste en una anemia hemolítica, coagulopatía de consumo y plaquetopenia en el contexto de un tumor vascular subyacente (12).
- *Enfermedad hepática*: el hígado es responsable de la producción de factores de la coagulación, anticoagulantes naturales y proteínas relacionadas en la fibrinólisis. La hemocromatosis neonatal, las infecciones virales y la obstrucción congénita de la vía biliar son las causas más frecuentes de afectación hepática en el recién nacido. Una manera de diferenciar la enfermedad hepática del déficit de vitamina K es realizar unas pruebas de coa-

gulación 6 horas después de la administración de 1 mg endovenoso de vitamina K (2).

- *Coagulación intravascular diseminada* (CID): la principal etiología a esta edad es la sepsis. Al igual que en otros momentos de la vida, el sangrado puede acontecer en cualquier localización. El aspecto más importante del manejo es el tratamiento de la causa subyacente y la administración de plasma fresco y/o plaquetas teniendo presente que el objetivo es el manejo del sangrado y no la corrección de los parámetros analíticos. Se puede plantear la administración de complejo protrombínico o incluso FVII activado recombinante en los casos más graves (2).

Niño que sangra

La orientación de la diátesis hemorrágica debe incluir una historia clínica familiar y personal, así como las características de las hemorragias (localización, tipo, cuantía, edad de aparición de la primera hemorragia). La clínica de un trastorno adquirido (como podría ser una trombopenia inmune, por ejemplo) tiene un inicio agudo, mientras que los congénitos acostumbran a tener una historia hemorrágica de más tiempo de evolución (1,13). Por otra parte, mientras que los trastornos hemorrágicos graves suelen presentar una historia hemorrágica clara, los leves o moderados pueden tener una sintomatología más banal (hematomas, epistaxis, etc.). Distinguir a estos pacientes de niños sanos puede ser, por lo tanto, más complicado. Por ejemplo, las equimosis son frecuentes en la infancia por traumatismos inherentes a la edad, y las epistaxis después de los 2 años suelen coincidir con cuadros catarrales, alergias o traumatismos y la gran mayoría de veces no están asociadas a un trastorno hemorrágico subyacente (1).

A nivel clínico, existen herramientas orientadas a una correcta valoración de la sintomatología hemorrágica en la edad pediátrica como el ISTH-BAT (Tabla V) (14). Su principal limitación radica en que debido a la corta edad de los pacientes es posible que el niño todavía no haya presentado episodios hemorrágicos que afectarían a la puntuación final y no han sido validados. Sin embargo, pueden servir para una orientación inicial.

La *exploración física* puede orientar al clínico (1,13,15,16). Es raro, por ejemplo, que los niños que todavía no han comenzado a caminar presenten hematomas en determinadas localizaciones como las orejas, el cuello, las mejillas, las cuencas oculares o los genitales. Por supuesto, nunca hay que obviar la existencia de otros estigmas que puedan hacer sospechar la existencia de maltrato infantil (obviarlos puede acarrear consecuencias imprevisibles).

Por otra parte, hay que descartar la existencia de determinados rasgos fenotípicos que pueden estar detrás de síndromes asociados a trastornos hemorrágicos (Tabla VI).

Tabla V
Cuestionario pediátrico para la valoración de hemorragia (ISTH-BAT)
(considerado positivo si puntuación ≥ 3)

Síntoma	0 ¹	1 ¹	2	3	4
Epistaxis	No o trivial	< 5 por año o > 10 min duración	Solo consulta ²	Taponamiento, cauterización o antifibrinolíticos	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Cutáneo	No o trivial	Para hematomas 5 o más (>1 cm) en áreas expuestas	Solo consulta ²	Extensos	Hematoma espontáneo que requiera transfusión sanguínea
Sangrado de pequeñas heridas	No/trivial	> 5/año o más de 10 minutos	Solo consulta ²	Hemostasia quirúrgica	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Cavidad oral	No/trivial	Presente	Solo consulta ²	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Tracto gastrointestinal	No/trivial	Presente (no asociado con úlceras, hipertensión portal, hemorroides, angiodisplasia)	Solo consulta ²	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Hematuria	No/trivial	Presente (macroscópica)	Solo consulta ²	Hemostasia quirúrgica, tratamiento con hierro	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Extracción dentaria	No/trivial o no realizada	Reportada en ≤ 25 % de todos los procedimientos, no intervención ³	Reportada en ≤ 25 % de todos los procedimientos, no intervención ³	Resutura o taponamiento	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Cirugía	No/trivial o no realizada	Reportada en ≤ 25 % de todos los procedimientos, no intervención ³	Reportada en ≤ 25 % de todos los procedimientos, no intervención ³	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina
Menorragia	No/trivial	Solo consulta ² o cambio de compresa más frecuente de cada 2 horas o sangrado continuo con coágulos	Pérdida de > 2 días al año de colegio o requiere antifibrinolíticos o tratamiento hormonal o con hierro	Requiere tratamiento con antifibrinolíticos y tratamiento hormonal o menorragia Presente desde la menarquia y dura > 12 meses	Menorragia aguda que requiere hospitalización y tratamiento o requiere transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina o requiere tratamiento quirúrgico ginecológico
Hemorragia posparto	No partos o no sangrados en 1 parto	Solo consulta ² o uso de oxitocina o sangrado posterior > 6 semanas	Tratamiento con hierro o antifibrinolíticos	Transfusión, tratamiento sustitutivo o desmopresina, o requiere de examen bajo anestesia y/o el uso de balón uterino o taponamiento	Cualquier procedimiento que requiera cirugía o ingreso en cuidados intensivos (ejemplo, histerectomía, ligadura de la arteria iliaca interna, embolización de arteria uterina, sutura, etc.)
Hematoma muscular	Nunca	Postrauumatismo, no tratamiento	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, requirió desmopresina o tratamiento sustitutivo	Espontáneo o traumático, requirió cirugía o transfusión

(Continúa en la página siguiente)

Tabla V
Cuestionario pediátrico para la valoración de hemorragia (ISTH-BAT)
(considerado positivo si puntuación ≥ 3) (continuación)

Hemartros	Nunca	Postrumatismo, no tratamiento	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, requirió desmopresina o tratamiento sustitutivo	Espontáneo o traumático, requirió cirugía o transfusión
Sistema nervioso central	Nunca	-	-	Subdural, cualquier tratamiento	Intracerebral, cualquier tratamiento
Otros ⁴	No	Reportado	Solo consulta	Hemostasia quirúrgica, antifibrinolíticos o tratamiento con hierro	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina

¹Distinguir entre 0 y 1 es muy importante. Puntuación 1 significa que el síntoma está presente en la historia del paciente, pero no es de suficiente importancia como para darle una puntuación mayor. ²El paciente buscó atención médica y fue derivado a un especialista o se le ofreció un estudio analítico detallado. ³Ejemplo: 1 extracción/cirugía con sangrado (100 %): se debe asignar un valor de 2; 4 extracciones/cirugías, 1 que presente sangrado (50 %): el valor a asignar es 2; 3 extracciones/cirugías, 1 que presente sangrado (33 %): el valor a asignar es 2; 4 extracciones/cirugías, 1 que presente sangrado (25 %): el valor a asignar es 1. ⁵Incluye: sangrado por el cordón umbilical, cefalohematoma, hematoma en la mejilla causado por la succión durante la lactancia materna o artificial, hemorragia conjuntival, o hemorragia excesiva tras la circuncisión o la punción venosa.

Cuestionario completo disponible online en: http://www1.wfh.org/docs/en/Resources/Assessment_Tools_ISTHBAT.pdf

En general, los *síntomas* que deben motivar un estudio analítico son (1): presencia de una púrpura petequeal diseminada, epistaxis que precisen de taponamiento, hemorragia por la mucosa oral, hemorragia gastrointestinal no explicada por causas locales, hematuria sin causa asociada, hemorragia excesiva tras extracción dentaria, tras caída dentaria o poscirugía inmediata o diferida, hemartrosis o hematomas musculares y cualquier hemorragia grave (como una hemorragia intracranial, sangrado profuso tras una cirugía, etc.).

La figura 2 resume, en líneas generales, el *algoritmo diagnóstico* en un niño con sintomatología hemorrágica (1,13,17). Tanto o más importante es tener en cuenta que la fase preanalítica (extracción, manipulación, volumen necesario, proporción de anticoagulante, transporte a temperatura ambiente, conservación) cumpla con los requisitos estandarizados. Una extracción dificultosa puede activar la coagulación y alterar los resultados, así como el uso de torniquete durante más de 1 minuto (1).

Un estudio analítico básico comprende hemograma, extensión de sangre periférica (descarta agregados plaquetarios además de valorar la morfología y el tamaño de las plaquetas), tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno coagulativo. El resto de pruebas de laboratorio se solicitarán en función del enfoque que pueda sugerir la historia clínica (dosificación de factores, estudio de la enfermedad de von Willebrand (EvW), por ejemplo) (1,13).

Además de adaptar los resultados a la edad, tampoco se deben olvidar otros factores como, por ejemplo, que el FvW aumenta con el estrés, situación presente en casi cualquier niño al que se le realice un estudio analítico (17).

El uso del tiempo de obturación como estudio inicial de rutina es controvertido en la edad pediátrica. Sin embargo, puesto que el volumen de sangre necesario para llevarlo a cabo es muy inferior al que precisa un estudio de agregación plaquetaria, puede tener su utilidad como cribado en niños con sospecha de EvW o plaquetopatías (1).

Por otra parte, en el caso de que existan antecedentes familiares de patología hemorrágica, el estudio se debe retrasar siempre que sea posible (dependiendo de la clínica o la necesidad de cirugía). Esto no es aplicable a la patología grave, pero sí en caso de trastornos leves que no precisen de ninguna actitud urgente.

Por último, en el caso de una sospecha analítica, los estudios realizados a los padres pueden servir de apoyo de cara a confirmar un diagnóstico como, por ejemplo, el de una EvW (13).

Trastornos adquiridos de la coagulación

- *Anticoagulante lúpico*: puede alargar el TTPa dependiendo del reactivo utilizado. Su hallazgo en un niño por lo demás sano no acostumbra a tener ninguna repercusión clínica. En el contexto de una enfermedad reumatólica o nefropatía sí puede indicar un aumento del riesgo trombótico.

El *síndrome de hipoprotrombinemia asociado al anticoagulante lúpico* es una entidad muy poco frecuente. Se presenta en un niño previamente sano (en general tras una infección viral). Las manifestaciones hemorrágicas varían desde sangrados mucocutáneos a hemorragias graves.



Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la diátesis hemorrágica en el niño.

Tabla VI
Síndromes asociados a alteraciones de la hemostasia

Síndrome	Defecto hemostático	Características fenotípicas
<i>Síndrome de Noonan</i>	Disminución de cualquier factor de la coagulación en grado variable (factores V, VIII, XI, XII, proteína C) trombocitopatía, trombocitopenia	Talla baja, cardiopatía, retraso mental de grado variable, cuello alado, <i>pectus excavatum</i> , criptorquidia (varones), facies atípica, alteraciones oculares La mayoría presenta tendencia al sangrado e historia de hematomas
<i>Síndrome de Hermansky-Pudlak</i>	Defectos en la agregación plaquetaria por ausencia de los gránulos densos de la plaqueta	Albinismo oculocutáneo, hipopigmentación de la piel y cabello Diátesis hemorrágica de grado variable
<i>Síndrome de Ehlers-Danlos</i>	El estudio de la coagulación es normal	Síndrome de hiperlaxitud (presentan criterios mayores y menores) Tendencia a presentar hematomas con facilidad y al sangrado prolongado
<i>Síndrome velocardiocéfalo (CATCH-22)</i>	Defecto similar al síndrome de Bernard Soulier en heterocigosis por defecto GPIb/IX/V de expresión variable. Plaquetopenia leve-moderada	Cardiopatía, malformaciones línea media, facies típica Inmunodeficiencia celular T. Insuficiencia parotídea. Alteraciones tímicas

A nivel analítico el paciente presenta alargamiento del TP, TTPa, niveles bajos de factor II y presencia de anticoagulante lúpico. El diagnóstico diferencial incluye el lupus eritematoso sistémico. Además de la conducta expectante en pacientes con sintomatología leve, se recomienda el uso de corticoides en aquellos con clínica hemorrágica. El manejo también incluye la administración de plasma fresco como fuente de protrombina. También se ha descrito el uso de complejo protrombínico, factor VII activado recombinante (18).

- *Déficit de vitamina K*: la clínica hemorrágica será variable y las alteraciones analíticas similares a las descritas en el recién nacido. Las causas principales son: antibioterapia, infecciones gastrointestinales de repetición, disfunción hepática, malabsorción intestinal, carencial por falta de aporte, administración de tratamiento anticoagulante, nutrición parenteral e ingesta accidental de raticidas. El tratamiento consiste en la administración de vitamina K (0,3 mg/kg/dosis con un máximo de 10 mg) por vía intramuscular u oral (esta última si no hay problema de absorción). La respuesta se obtiene en torno a las 12-24 horas. En casos de hemorragias graves o ante la necesidad de tratamiento quirúrgico, se puede administrar plasma fresco (15 ml/kg) o plantear la administración de complejo protrombínico (25-50 UI/kg/dosis) (16).

PATOLOGÍA TROMBÓTICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La trombosis venosa profunda (TVP) en Pediatría es poco frecuente. No obstante, debido al incremento de la complejidad del tratamiento de los pacientes pediátricos a nivel hospitalario se ha observado un aumento gradual en los últimos años. Como ya se

ha comentado, esto se debe no solo a la mejora de los métodos diagnósticos, sino también al incremento en el uso de vías centrales y otros avances tecnológicos en el cuidado de los niños (4,19).

Dada su baja frecuencia y que las recomendaciones se basan, por lo general, en extrapolaciones de estudios realizados en adultos, el tratamiento anticoagulante (tipo y duración) ha de ser consultado con un hematólogo pediátrico con experiencia en trombosis (3,19).

Existe un pico de incidencia en menores de 1 año (especialmente en neonatos) y adolescentes. En la gran mayoría de casos (> 90 %) los episodios de TVP son secundarios a otra causa como el uso de catéter venoso central (CVC). Este hecho conlleva que la localización más frecuente sea la extremidad superior (19).

La *clínica* dependerá, al igual que en el adulto, de su localización, así como las técnicas recomendadas para su *diagnóstico*. Ambas se resumen en la tabla VII.

El *tratamiento* anticoagulante se basa en la utilización de heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales (dicumarínicos) (Tabla VIII). En el momento actual, el uso de los anticoagulantes orales de acción directa se limita a ensayos clínicos (3,20,21).

El uso de *trombolisis* en la edad pediátrica solo está indicado si existe riesgo vital o riesgo de afectación grave de la extremidad: tromboembolismo pulmonar (TEP) con repercusión hemodinámica, TVP con grave afectación de órgano o extremidad, oclusión de fistula de Blalock-Taussig, disfunción valvular protésica reciente, trombosis intracardiaca aguda. También podría considerarse en TVP con riesgo de complicaciones y bajo riesgo de sangrado y en la TVP iliofemoral extensa (3,22).

La *trombectomía* es un tratamiento excepcional, así como el uso de *filtros de la vena cava inferior*. En este último, el niño ha de pesar >10 kg y, al igual que el adulto, presentar una TVP extensa de EEII y una contraindicación para la anticoagulación convencional (3).

Tabla VII
Clínica según la localización de TVP, factores de riesgo de exploraciones complementarias recomendadas en cada caso

	Clínica	Situaciones de riesgo	Diagnóstico
<i>Extremidades</i>	Aumento de diámetro, cambio de color, aumento de temperatura Puede ser asintomática	Inmovilización, cirugía	Eco-Doppler (1.ª opción) TC-RMN/venografía
<i>Vena cava superior, vena yugular</i>	Disfunción catéter (si presente), dolor e inflamación del cuello. Puede ser asintomática	Vía central, cirugía	Eco-Doppler (poca sensibilidad intratorácica) TC/RNM (porción intratorácica)
<i>Vena cava inferior, iliaca común</i>	Dolor abdominal/espalda asociado (o no) a síntomas de TVP en extremidad inferior	Vía central, compresión	Eco-Doppler (1.ª opción) TC/RNM/venografía en la porción intraabdominal
<i>Aurícula</i>	Bradicardia, arritmia, soplo, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria. Puede ser asintomático	Cardiopatía	Ecocardiografía
<i>Renal</i>	Hematuria, proteinuria, oliguria, masa abdominal. Trombocitopenia Dolor abdominal o en el flanco	Cirugía, trasplante renal Deshidratación, síndrome nefrótico, LES Prematuridad, asfixia, policitemia, cardiopatía cianógena Diabetes materna, sepsis	Eco-Doppler
<i>Hepática/portal</i>	Abdomen agudo, hipertensión portal, esplenomegalia, hepatomegalia. Ascitis Plaquetopenia, sangrado varices esofágicas	Catéter umbilical Trasplante hepático Quimioterapia Anticuerpos antifosfolípidos	Eco-Doppler (1.ª opción) TC/RNM
<i>Cerebral</i>	Cefalea, clínica neurológica Alteración conciencia, convulsiones, afectación de pares craneales, papiledema	Meningoencefalitis Otitis, sinusitis	TC, RMN
<i>Pulmonar</i>	Dolor torácico inexplicado, taquipnea con dolor pleurítico. Taquicardia, tos, hemoptisis Insuficiencia cardíaca derecha, cianosis Hipoxemia no explicada por la clínica	TVP extremidades inferiores, pélvica	TC helicoidal (1.ª opción) Gammaografía ventilación/perfusión RNM/angiografía Ecocardiografía (podría ver signos indirectos o trombosis en arteria pulmonar)

LES: lupus eritematoso sistémico; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computerizada; TVP: trombosis venosa profunda.

Actitud general

Las recomendaciones generales del tratamiento consisten en la adaptación de las ya existentes en la población adulta. Para trombosis claramente *secundarias* se sugieren 3 meses de anticoagulación hasta la resolución del trombo y desaparición del factor de riesgo. Sin embargo, se ha de individualizar el tratamiento en cada caso y prolongar este periodo según la evolución objetivada en las pruebas de imagen (3).

Un estudio en marcha está evaluando acortar el tratamiento a 6 semanas en el caso de trombosis asociadas a

catéter con buena evolución, pero todavía no hay evidencia científica para hacer esta recomendación (19).

Otro aspecto que se ha de destacar es la actitud inicial ante una *trombosis asociada a CVC*. Retirar o no el catéter dependerá de si el paciente necesita o no el dispositivo para su tratamiento, de si este es o no funcional y de la evolución inicial del trombo. En caso de proceder a su retirada, se recomienda hacerlo, en la medida de lo posible, tras 3-5 días de anticoagulación con el objetivo de evitar embolismos durante la retirada (3,19).

Por último, en el caso de trombosis *idiopáticas*, se recomienda prolongar el tratamiento entre 6 y 12 meses y, en

Tabla VIII
Dosis y monitorización de los principales anticoagulantes
según el rango de edad y su indicación

Fármaco	Edad	Dosis de tratamiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de profilaxis	Monitorización
HNF	Dosis inicial de 75 mg/kg iv en 10 min (50-75 mg/kg). No administrar o reducir dosis si hay riesgo de sangrado				
	< 1 año* > 1 año 1-17 años	28 UI/kg/h 20 UI/kg/h 18 UI/kg/h	-	10 UI/kg/h	TTPa 60-85 s Anti-Xa 0,35-0,7
Enoxaparina	≤ 2 meses > 2 meses	1,5 mg/kg/c 12 h 1 mg/kg/c 12 h	-	1,5 mg/kg/c 24 h 1 mg/kg/c 24 h	Anti-Xa 0,5-1**
Tinzaparina	≤ 2 meses 2-12 meses 1-5 años 5-10 años 10-16 años	275 UI/kg/c 24 h 250 UI/kg/c 24 h 240 UI/kg/c 24 h 200 UI/kg/c 24 h 175 UI/kg/c 24 h	-	75 UI/kg/c 24 h 75 UI/kg/c 24 h 75 UI/kg/c 24 h 75 UI/kg/c 24 h 50 UI/kg/c 24 h	Anti-Xa 0,5-1**
Acenocumarol	Neonatos < 1 año 1-5 años 6-10 años 11-18 años	0,2 mg/kg/día 0,1 mg/kg/día 0,06 mg/kg/día 0,05 mg/kg/día 0,04 mg/kg/día	Según INR	-	INR
Warfarina	< 1 año 1-5 años 6-10 años 11-18 años	0,34 mg/kg/día 0,19 mg/kg/día 0,15 mg/kg/día 0,14 mg/kg/día	Según INR	-	INR
r-TPA		0,1-0,5 mg/kg/h durante 6 horas (dosis máxima 100 mg día) 0,01-0,05 mg/kg/h durante 24 horas		Administrar HNF a dosis profilaxis durante 48 horas	Dímero D

*Mayor resistencia al tratamiento por déficit fisiológico de AT, especialmente en los menores de 1 mes.

**Recomendado hasta alcanzar el rango terapéutico. Repetir semanalmente en pacientes ingresados y mensualmente en pacientes enviados a domicilio.

AT: antitrombina; HNF: heparina no fraccionada; INR: International Normalized Ratio; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

caso de que el paciente presente trombosis de repetición sin causa aparente, la recomendación actual es la anticoagulación definitiva (3).

Situaciones concretas en población neonatal

Podemos destacar tres situaciones concretas en población neonatal (3):

- *Trombosis de la vena renal*: la actitud terapéutica depende del grado de extensión de la trombosis (Figura 3).
- *Trombosis asociada a catéter umbilical/venoso central*: se recomienda que sean retirados tras confirmar la trombosis, si es posible tras 3-5 días de tratamiento anticoagulante. Posteriormente se recomienda anticoagulación con HNF y HBPM o directamente con HBPM de 6 semanas

a 3 meses. Una vez completada la anticoagulación, si el CVC permanece colocado, se recomienda continuar con dosis de profilaxis para prevenir recurrencias hasta que se decida retirar el catéter. La trombosis solo estaría indicada en aquellos casos en los que la obstrucción de grandes vasos ponga en peligro órganos o miembros.

- *Púrpura fulminans*: entidad muy poco frecuente, caracterizada por una deficiencia congénita grave de la proteína C o S (mutación homocigota o doble heterocigota). Clínicamente se presenta como necrosis de la piel rápidamente progresiva y trombosis de grandes vasos. Tiene una elevada mortalidad. Se recomienda la administración de plasma fresco congelado 10-20 ml/kg cada 12 horas o concentrado de proteína C (si está disponible y presenta déficit de concentrado de complejo protrombínico [CCP]) a dosis de 20-60 UI/kg. El tratamiento posterior debe ser individualizado; se sugiere anticoagulación y suplementación de la proteína deficitaria.

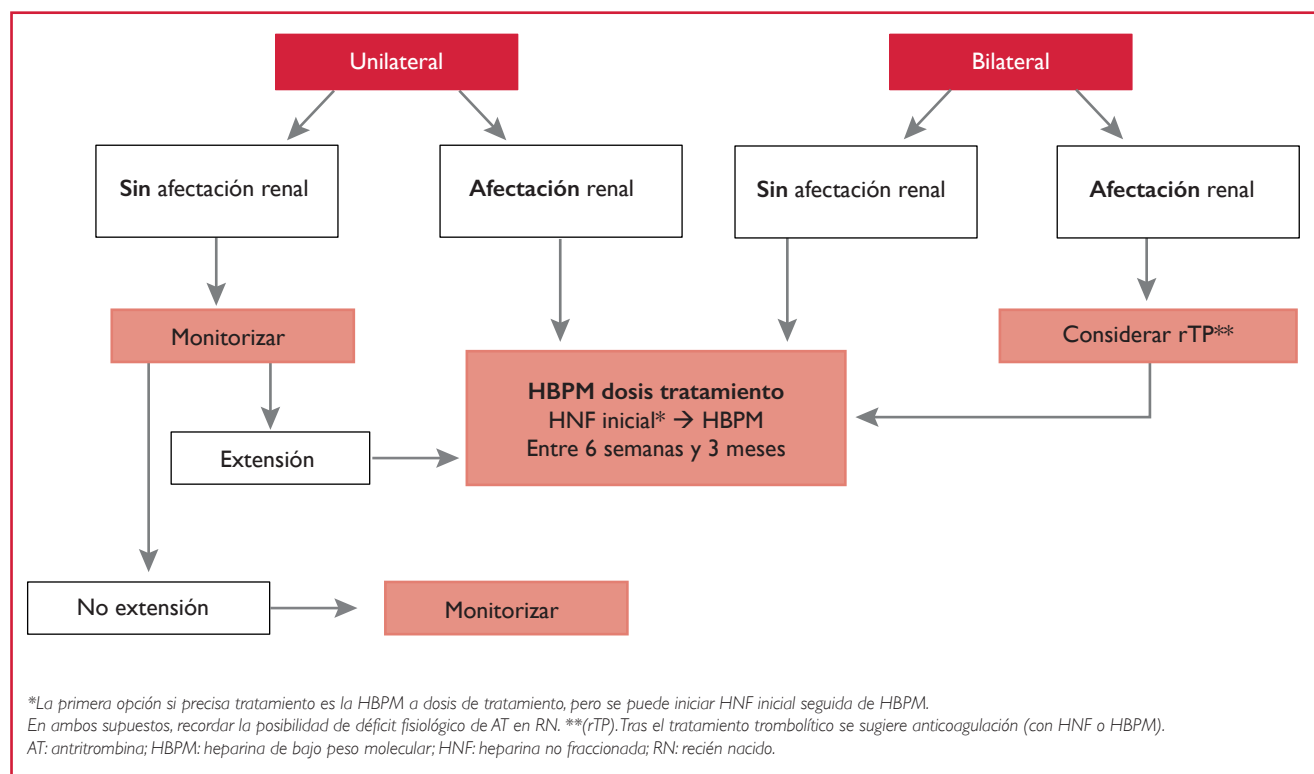


Figura 3. Actitud ante la trombosis renal en el recién nacido.

Situaciones concretas en población pediátrica

En la población pediátrica pueden presentarse las siguientes situaciones (3):

- *Trombosis de seno venoso*: su tratamiento inicial depende de la presencia o no de hemorragia:
 - *Sin hemorragia*: tratamiento anticoagulante con HNF seguido de HBPM o HBPM desde el inicio a dosis terapéuticas durante al menos 3 meses (se puede plantear el paso a anticoagulantes orales [ACO] una vez la situación clínica del paciente lo permita). Si al reevaluar la recanalización esta es incompleta o persisten síntomas, continuar 3 meses más antes de volver a reevaluar.
 - *Con hemorragia*: se pueden considerar dos opciones:
 - Tratamiento anticoagulante con monitorización de la hemorragia mediante pruebas de imagen.
 - Monitorización a los 5-7 días sin administrar tratamiento, iniciando anticoagulación si progresa la trombosis. Si la trombosis no progresa, una vez la hemorragia se haya estabilizado, iniciar anticoagulación.
- *Enfermedad de Kawasaki (EK)*: en niños con EK se recomienda aspirina (AAS) o ibuprofeno a dosis antiin-

flamatorias en la fase aguda (AAS: 80-100 mg/kg/día o ibuprofeno: 30-40 mg/kg/día) hasta que el niño esté afebril durante 48-72 horas (máximo 14 días). Una vez que ceda la fiebre, pasar a AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día) hasta que los reactantes de fase aguda y el recuento de plaquetas se normalicen (6-8 semanas). Si se objetiva la presencia de aneurismas, se ha de prolongar el AAS de forma indefinida.

Se debe asociar gammaglobulina IV (2 g/kg dosis única) en los 10 primeros días de los síntomas (si han pasado más de 10 días, también está indicado si muestra una importante elevación en los parámetros inflamatorios o una alteración ecocardiográfica sugestiva de EK).

- *Aneurismas coronarios en la EK*:
 - Paciente asintomático con daño coronario leve y estable: AAS a dosis antiagregante.
 - Aneurisma moderado o gigante: AAS + ACO.
 - Considerar la administración de abciximab en niños con aneurismas gigantes.
- Tratamiento de la trombosis de los aneurismas coronarios: en niños con trombosis de aneurisma coronario se recomienda trombolisis con rTPA o cirugía.
- *Trombosis de la aurícula derecha*: en general se asocian a CVC que llegan hasta la aurícula derecha. La historia natural es la resolución espontánea y muchos niños per-

manecen asintomáticos. En los niños que presenten un trombo grande y móvil (> 2 cm) se sugiere la retirada del CVC tras el inicio de la anticoagulación, manteniéndola durante 3 meses. La trombolisis o la trombectomía quirúrgica puede estar indicada, aunque dados sus riesgos debe ser valorada de forma individual.

- *Trombosis aórtica/grandes vasos*: su aparición espontánea es rara y tiene una alta mortalidad. Las opciones terapéuticas incluyen la HBPM, la terapia trombolítica (sistémica o local) y la trombectomía quirúrgica. La elección dependerá de la localización, extensión y repercusión clínica, y se consensuará con los especialistas implicados.

Estudio de trombofilia en Pediatría

La prevalencia real y el impacto de la trombofilia (23,24) todavía no está clara en la edad pediátrica. De entrada, el estudio no está recomendado en niños y adolescentes sin historia familiar ni personal de TEV. Se debería limitar a los siguientes casos:

- *Pacientes con historia personal* de TEV:
 - Recomendado en TEV en neonatos/niños/adolescentes sin causa aparente, TEV recurrente no relacionado con CVC. En el caso de un recién nacido (RN) en el que se sospeche una púrpura *fulminans* se debería solicitar proteína S (PS), proteína (PC) y antitrombina (AT).
 - Se puede valorar realizar en un primer episodio TEV no relacionado con catéter venoso central ni otra causa secundaria clara.
- *Pacientes sin historia personal* de TEV: se puede considerar si existen antecedentes familiares de TEV para:
 - Guiar tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo.
 - Ante la exposición a otras condiciones protrombóticas (catéter venoso central, contexto tratamiento quimioterápico –asparaginasa y corticoides–, cirugía mayor)
 - En el contexto de estudio de investigación.

Profilaxis del TEV

La profilaxis en niños no está recomendada de forma universal, aunque puede estar indicada en determinadas situaciones para reducir el riesgo de TVP. Así, las medidas profilácticas se han de tomar teniendo en cuenta los factores de riesgo de trombosis en cada paciente y su riesgo hemorrágico.

En general, se ha de favorecer la deambulación precoz y la movilización de los niños. En pacientes mayores de 12 años, sobre todo en pospuberales, se recomienda la administración de HBPM tras la cirugía ortopédica de extremidades inferiores que implique inmovilización. Por último, en

aquellos pacientes que hayan presentado un TEV previo, la actitud se deberá individualizar según el caso.

Por último, diversos grupos están trabajando en sistemas de puntuación con el objetivo de diferenciar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar un TEV en diversas situaciones clínicas, pero ninguno de ellos ha demostrado ser útil a este respecto.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En lo que se refiere a la patología hemorrágica y trombótica, el niño no puede ser considerado un adulto pequeño. Las peculiaridades de la evolución de la hemostasia a lo largo de la infancia comienzan a esclarecerse, pero es necesario realizar estudios prospectivos de cara a establecer la utilidad de diferentes métodos diagnósticos, tanto clínicos como del laboratorio.

En el campo del tratamiento, la legislación actual obliga a que se lleven a cabo estudios específicos en población pediátrica. A este respecto, existen diversos ensayos clínicos destinados a evaluar la seguridad y la eficacia tanto de factores de la coagulación como de nuevos anticoagulantes orales.

Por último, un punto al que cada vez se le está dando más importancia es al campo de la profilaxis del TEV en Pediatría. Diversos grupos están trabajando en sistemas de puntuación con el objetivo de diferenciar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar un TEV en diversas situaciones clínicas, pero ninguno de ellos ha demostrado ser útil a este respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toll T. Trastornos hemorrágicos de la coagulación. *An Pediatr* Contin 2007;5:181-8.
2. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:741-51.
3. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e737S-801S.
4. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006;118(1):3-12.
5. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol* 2016;38(Supl 1):66-7.
6. Van Ommen H, Sol JJ. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:752-9.
7. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: Developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Haemost* 2011;37:723-9.

8. Monagle P, Revel-Vilk S, Rand ML, Breakey VR, Brien W. Reference ranges for common tests of bleeding and clotting. In: Blanchette VS, Brandao LR, Breakey VR, Revel-Vilk S, editors. *SickKids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. 2.^a ed. Basel: Karger; 2017. p. 296-304.
9. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008;84:499-506.
10. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:256-64.
11. Burke CW. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. *J Pediatr Health Care* 2013;27:215-21.
12. Ryan C, Price V, John P, Mahant S, Baruchel S, Brandao L, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010;84:97-104.
13. Van Ommen H, Peters M. The bleeding child. Part I. Primary hemostatic disorders. *Eur J Pediatr* 2012;171:1-10.
14. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC Joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittee Working Group: ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8:2063-5.
15. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:390-406.
16. Liesner R. Management of coagulation disorders in children. *Pediatrics and Child Health* 2007;17:322-7.
17. Revel-Vilk S. Clinical and laboratory assessment of the bleeding pediatric patient. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:756-62.
18. Sarker T, Roy S, Hollon W. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia* 2015;21:754-60.
19. Young G. How I treat pediatric thrombosis. *Blood* 2017;130:1402-8.
20. Monagle P, Newall F. Anticoagulation in children. *Thrombosis Research* 2012;130:142-6.
21. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res* 2006;118:85-94.
22. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. 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(1):157-8.
23. Van Ommen H, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Haemost* 2011;37:794-801.
24. Nowak-Gottl U, Kurnik K, Manner D, Kenet G. Thrombophilia testing in neonates and infants with thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:345-8.