

Trastornos de la coagulación en el recién nacido

Juana M^a Guzmán Cabañas*, Elena Gomez Guzmán**, M^a Dolores Martínez Jiménez*, M^a Dolores Ruiz González*, M^o José Párraga Quiles* .

*Unidad de Neonatología, ** Unidad de Cardiología Pediátrica .H.U.
Reina Sofía Córdoba

La coagulación en el recién nacido (RN) es un proceso dinámico y en desarrollo que depende de la edad gestacional y postnatal. Requiere la interacción del endotelio vascular, las plaquetas y los factores de coagulación, así alteraciones a éstos tres niveles pueden provocar un trastorno ya desde el período neonatal trombótico o hemorrágico.

Todos los recién nacidos con una hemorragia clínicamente significativa deben ser evaluados, en busca de una alteración hemostática. Sus causas difieren de las encontradas en niños mayores y en el adulto.

Los trastornos implicados pueden ser congénitos o, más frecuentemente, adquiridos, afectando a la función plaquetaria (se estudian en otro capítulo), a los sistemas fibrinolíticos o a los inhibidores de la coagulación.

Manifestaciones clínicas. El primer síntoma de sangrado puede aparecer a nivel umbilical, mucosas, intracraneal, vesical, zona subaponeurótica del cráneo y en las zonas de punción vascular.

Es útil para el diagnóstico etiológico diferenciar a los neonatos con manifestaciones hemorrágicas, entre enfermos y sanos, de aparición precoz o tardía. Así si el RN está *enfermo* pensaremos en alteración secundaria a sepsis con participación multiorgánica, asfixia perinatal, hepatopatía (hepatitis, colostasis, atresia de vías biliares.), eritroblastosis fetal, muerte fetal de un gemelo, eclampsia, etc. Si el RN esta *sano* orientare-

mos hacia una enfermedad hemorrágica por déficit de Vitamina K (EHDVK), tromboopenias inmunes o no inmunes o a déficit congénito de los factores de coagulación¹.

En la anamnesis de estos RN incluiremos la historia familiar de antecedentes hemorrágicos, enfermedades maternas y administración de fármacos que interfirieran con la coagulación, es importante tener constancia que la profilaxis con Vitamina K (VK) al RN se ha realizado correctamente.

En estos RN es obligado realizar un estudio de coagulación. Los niveles fisiológicamente bajos de los parámetros que deben evaluarse dificultan el diagnóstico, siendo necesarios rangos de referencia según edad gestacional y posnatal (Tabla I)². Es necesario recuento y volumen plaquetario, ocasionalmente, determinar fibrinógeno, factores de coagulación y tiempo de sangría.

La determinación del tiempo de protrombina (TP), valorará el sistema extrínseco de la coagulación (activación del factor X por el VII); factores VII, X, V, II y fibrinógeno. El Ratio Internacional Normalizada (INR) dará idea del valor normalizado independiente de las técnicas de laboratorio para el TP.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), valorará la vía intrínseca (activación del factor X por los factores XII, XI, IX, VIII), factores VIII, IX, XI y XII, así como la vía final de la coagulación (factores V, II y fibrinógeno).

Tabla I. Valores de referencia de estudios de coagulación en neonatos nacidos a término

	Día 1	Día 5	Día 30	Adulto
TP (seg)	13.0(10.1-15.9)	12.4(10.0-15.3)	11.8(10.0-14.3)	12.4(10.8-13.9)
TTPa (seg)	42.9(31.3-54.5)	42.6(25.4-59.8)	40.4(32.0-55.2)	33.5(26.6-40.3)
INR	1.0(0.53-1.62)	0.89(0.53-1.48)	0.79(0.53-1.26)	0.89(0.64-1.17)

Media (límite inferior- superior para el 95% de la población)

TP; Tiempo de Protrombina. TTPa; Tiempo parcial de tromboplastina. INR: Ratio Internacional Normamalizada. AndreWM, Paes B, Johnston M.: *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12:95, 1990

ENFERMEDAD HEMORRÁGICA POR DÉFICIT DE VITAMINA K (EHDVK)

La VK es liposoluble precisando las sales biliares para su absorción. Los factores de la coagulación dependientes de ella son el II, VII, IX y X. El diagnóstico es de exclusión por alargamiento del TP, TTPa y mejoría clínico-analítica tras la administración de VK. El precursor inactivo en ausencia de VK (PIVA II), indicador de la deficiencia, resulta útil para el diagnóstico pero no puede ser medible en todos los laboratorios^{3,4}.

Existen tres tipos de EHDVK según el momento de aparición de la manifestaciones hemorrágicas (Tabla II).

La **EHDVK precoz** se produce en las primeras 24 horas en recién nacidos cuyas madres reciben determinados fármacos (fenobarbital, fenitoína, warfarina, rifampicina, isoniácida) que interfieren con la función o depósito de VK. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco, si es posible, y administración de VK al RN. No se ha demostrado que la administración materna de VK previa al parto, especialmente en pretérmino (más susceptibles a hemorragias peri e intra ventriculares), prevenga ésta complicación de manera significativa^{5,6}.

La **EHDVK clásica** se produce entre los 2-7 días de vida y afecta al 0,25-1,7% de recién nacidos que no recibieron profilaxis con VK (no descrita en neonatos que la recibieron). Los factores que favorecen su aparición son: *la inmadurez hepática, intestino libre de bacterias* que sintetizan VK, escaso paso placentario de VK y por ende escasas reservas en el neonato. Es por ello que es más frecuente pretérmino que en términos (inmadurez hepática), más en los alimentados con leche materna (deficitaria en VK 1,5/dl frente a 6/dl de la leche de vaca), que en los alimentados con fórmulas maternizadas procedentes de leche de vaca.

El tratamiento preventivo consiste en la administración intramuscular de VK. La dosis depende de la Edad Gestacional (EG) y del peso; RN término 1 mg de VK¹ inmediato al parto y 0.5 mg para los RN con EG inferior a 32 semanas siendo 0.3 mg en los RN con peso inferior a 1000g⁷. La administración oral de VK tanto en dosis única como repetida, aun no ha sido evaluada en estudios randomizados como forma de prevenir el EHDVK⁸.

La **EHDVK tardía** se produce entre las 2-8^a semana en niños con afectación hepática (atresia de vías biliares, hepatitis, colostasis), malabsorción intestinal (diarrea crónica, fibrosis quística, déficit de alfa I antitripsina) su

Tabla II. Enfermedad hemorrágica del RN EHDVK Formas de presentación

EHDVK	Precoz	Clásica	Tardía
Presentación	<24 horas	2-7 días	2-8 semanas
Factores riesgo	Fármacos administrados a la madre (fenobarbital, fenitoína, warfarina, rifampicina, isoniácida)	Ausencia profilaxis VK Lactancia materna Depósitos bajos, Intestino estéril...	Enfermedad Hepática -Malabsorción
Localización por frecuencia	HIC, vasos umbilical, gastrointestinal, intraabdominal...	HIC, gastrointestinal, umbilical, sitios punción	HIC, gastrointestinal, piel, ORL
Incidencia Infrecuente	Infrecuente	0,25-1,7% RN	1.4-6.4/100.000 RN
Prevención	Evitar administración de dichos fármacos a la gestante	Profilaxis postparto 1mg VK1 im	VK1 1-10 mg/día iv

VK; Vitamina K, HIC; Hemorragia intracraneal, ORL; Otorrinolaringología

incidencia es del 1.4-6.4/100.000 recién nacidos. La influencia de la profilaxis postparto no ha sido correctamente evaluada sobre la EHDVK tardía⁶. Este grupo de riesgo debe recibir 1-10 mg al día de VK₁ intravenosa⁷.

Los lugares de sangrado no difieren entre las tres formas de presentación, aunque en la tardía la hemorragia intracraneal (HIC) puede estar presente en más del 50% de los casos.

El tratamiento de la EHDVK consiste en la administración de la VK que puede ser iv e im, precisando en los casos de sangrado importante por su localización o por la magnitud y de manera simultánea plasma fresco congelado o concentrado de factores, hasta que se sintetizen los factores de la coagulación dependientes de VK. El tiempo estimado es de 24 horas.

DÉFICIT CONGÉNITO DE FACTORES DE COAGULACIÓN

Las anomalías hereditarias de los factores de coagulación pueden ser de herencia recesiva ligada al cromosoma X (Hemofilia clásica, por alteración del factor VII e incidencia de 1:5.000 recién nacidos, o Hemofilia B asociada al factor IX afectando a 1:25.000 recién nacidos), autosómicas dominantes (Enfermedad de Von Willebrand, disfibrirogenemia) o autosómicas recesivas (déficit de factores II, V, VII, X, XII, XIII, V y VIII). Éste último es infrecuente y se presenta en el período neonatal. El diagnóstico de sospecha se realizará ante un neonato sano con una hemorragia inexplicable y con estudio de coagulación alterado (TP y/o TTPa dependiendo del nivel al que actúe el factor deficiente). El diagnóstico definitivo lo dará la cuantificación del factor de la coagulación en cuestión, interpretándose en el contexto de los valores fisiológicos.

Es posible el diagnóstico prenatal en caso de conocer la afectación parental mediante estudio genético de sangre fetal o líquido amniótico.

El tratamiento en caso de sangrado considerable consiste en la administración del factor deficiente recombinante, plasma fresco congelado (10-20 ml/kg puede repetirse cada 8-12 horas). Cada ml de plasma fresco congelado posee 1 Unidad de cada factor o crioprecipitado (hemofilia y/o enfermedad de Von Willebrand).

El manejo obstétrico de la madre portadora de hemofilia incluirá el diagnóstico prenatal considerando que sólo el 50% de los varones estarán afectados. Han sido descritas hasta 900 mutaciones en el caso de la Hemofilia A, siendo la más frecuente la inversión del intrón 22¹⁰.

El manejo pre y postnatal del feto y RN debe ir encaminado a evitar las complicaciones hemorrágicas, descritas en más del 20% y casi siempre iatrogenas. Se debe evitar el parto instrumentalizado y la monitorización invasiva fetal en el caso de RN masculino, tampoco se administraran inyecciones im (la profilaxis con VK se realizará iv por vena umbilical próximo a la implantación del cordón) e inmunización VHB(en región deltoidea).

En el Royal Free Hospital se siguieron 90 embarazos de mujeres portadoras de Hemofilia entre 1995 y 2005 describiendo sólo 2 casos de sangrado intracraneal del RN cuando el parto había sido instrumentalizado o el trabajo de parto prolongado⁹. Se estima que 1 de cada 20 neonatos con hemofilia desarrollan HIC¹¹. Es recomendable la realización de ecografía cerebral y abdominal las primeras 24-48 horas para descartar sangrados des-

apercibidos. Salvo complicación hemorrágica grave no se recomienda la administración del factor deficiente de forma profiláctica. Actualmente se está avanzando en el desarrollo de la terapia génica con vectores virales¹¹.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS NEONATALES

Epidemiología y factores de riesgo. La incidencia de trastornos trombóticos en los RN no se conoce con exactitud, con frecuencia cursan asintomáticos por tanto infraestimada. La incidencia de trombosis sintomáticas neonatales es en torno a un 5/10.000 RN vivos, el 1% de los RN con catéteres vasculares tienen complicaciones trombóticas, siendo un 30% de las mismas asintomáticas.^{12,13}

La trombosis es más frecuente en periodo neonatal que en cualquier otro periodo de la infancia los factores de riesgo maternos y neonatales que la favorecen se describen en la (Tabla III).

Clínica. Las formas de presentación clínica de la trombosis en el periodo neonatal depende de la existencia o no de factores de riesgo congénitos, como del territorio afectado, arterial o venoso.

1-Trombofilias hereditarias

En estos RN suele existir historia familiar de trombosis, la sintomatología es precoz y puede tener localizaciones múltiples ó inusuales con frecuencia son recurrentes¹⁴.

Las trombofilias hereditarias más importantes son los déficits de proteína C, S, anti-trombina y la resistencia a la proteína C activada (mutación del factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina¹⁴.

Tabla III. Factores de riesgo para la trombosis neonatal

Maternos	Diabetes materna Trastornos autoinmunes (Ac anticardiolipinas y Ac AFL) Antecedentes de trombofilia familiar	
Neonatales	Congénitos Trombofilias	Prematuridad, CIR Déficit de proteína C, prot S y antitrombina III Resistencia a la proteína C activada: mutación del factor V Leiden y Mutación G20210A de la protrombina Mutación del gen MTHFR
	Adquiridos	Presencia de catéter vascular central Enfermedad grave (sepsis, hipoxia, deshidratación...) Corrección o paliación de cardiopatía congénita

AFL: Ac antifosfolípidos, CIR: Retraso de crecimiento intrauterino, MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa

La deficiencia homocigota de proteína C y S es poco frecuente, para que cause trombosis en el periodo neonatal, debe asociarse con otro factor de riesgo, como puede ser otro déficit hereditario ó una patología favorecedora. La enfermedad puede manifestarse intraútero, con afectación cerebral y oftálmica por fenómenos trombóticos, púrpura fulminante (CID y necrosis hemorrágica de la piel) y en raras ocasiones trombosis de los grandes vasos. Postnatal la forma de presentación clínica es de púrpura fulminante por trombosis vasculares dérmicas.

En los RN heterocigotos para déficit de proteína C las manifestaciones clínicas más frecuentes son la trombosis de la vena renal, umbilical y la púrpura cutánea.

2- Trombofilias adquiridas

Son las más frecuentes tanto en el RN como en otras edades pediátricas, su presentación está asociada al uso de catéteres intravasculares arteriales o venosos, de uso frecuente en niños gravemente enfermos en las unidades de cuidado intensivo tanto Neonatales como Pediátricas.

La sintomatología depende de la ubicación, tamaño del trombo y de si es arterial o venosa, en muchas ocasiones la trombosis relacionada con catéteres cursa asintomática.

Trombosis arteriales

Las periféricas a menudo se presentan con clínica de palidez y frialdad de las extremidades por riego inadecuado y sin pulsos, la extensión variable, desde solo afectación de los dedos del pie, hasta toda la extremidad llegando a los glúteos, cuando la trombosis afecta a la aorta pueden presentar síntomas similares a una coartación de aorta. Si se afecta la arteria renal la sintomatología es de oligoanuria e hipertensión.

Trombosis venosa

También pueden ser asintomáticas, en las sintomáticas depende de la localización y extensión del trombo¹⁵.

Las trombosis de las venas cavas inferior y superior se manifiestan por tumefacción y edema en las extremidades superiores e inferiores, suelen estar en relación con catetres venosos centrales, especial mención merece *la trombosis de la vena renal*, por ser la más

frecuente de las trombofilias adquiridas (aunque en ocasiones se evidencia la formación intrauterina del trombo) y se produce en neonatos generalmente en la primera semana de vida. Los principales factores de riesgo son la diabetes ó lupus materno, asfíxia perinatal, la policitemia, cardiopatías cianóticas y el sexo masculino (3:1). En más del 70% de los casos es unilateral y es más frecuente en la vena renal derecha. Los síntomas de presentación incluyen masa en flanco, hematuria, proteinuria, trombocitopenia y disfunción renal.

Los lactantes y RN con *cardiopatías congénitas cianógenas* presentan un mayor riesgo de trombosis, favorecida por la policitemia y por las técnicas quirúrgicas ó cateterismos percutáneos a los que tienen que ser sometidos muchas veces en el en el periodo neonatal.

Las cardiopatías que precisan realización de fístula sistémico pulmonar ó implantación de un stent en el ductus o intervención de Norwood en el periodo neonatal (*atresia pulmonar, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico*) tienen un riesgo importante de trombosis en la fístula ó del stent. La presentación clínica depende de la extensión y grado de trombosis y va desde un aumento lento, progresivo y generalmente tolerable de la cianosis hasta, si la trombosis es completa y muy reciente tras cirugía, un cuadro clínico grave con hipoxemia severa que si no se resuelve termina con el fallecimiento del paciente^{16,17}.

DIAGNÓSTICO

La prueba de imagen más utilizada y de elección para el diagnóstico es la ecografía con análisis de flujo Doppler al no ser invasiva y poder repetirse secuencialmente para valorar la progresión ó la respuesta al tratamien-

to. Si la sospecha clínica es significativa y la ecografía negativa está indicado la realización de estudio radiológico a través de la inyección de contraste en un catéter central.

Si existen antecedentes familiares de trombosis ó recién nacidos con manifestaciones graves ó insólitas debe investigarse la posibilidad de trombofilia hereditaria. Los déficits de proteína C, S y antitrombina pueden evaluarse determinando el antígeno o los niveles de actividad, teniendo en cuenta los límites de referencia estándar por edad gestacional, deben repetirse pasados 2 meses, ya que pueden existe una disminución fisiológica en presencia de trombosis activa. Está indicado el estudio a los padres¹⁸.

Para detectar las mutaciones del factor V de Leiden y G20210A de la protrombina debe realizarse estudio genético al recién nacido y a los padres. En la madre además debe investigarse la presencia de anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina.

PROFILAXIS

Debemos actuar sobre los factores de riesgo conocidos y evitables con tratamiento precoz de la deshidratación y la poliglobulia así como establecer las indicaciones precisas de implantación de catéteres centrales. Una vez implantados se añadirá heparina 0,25 U/ml a todas las infusiones.

En niños con cardiopatías congénitas tras cirugía paliativa o correctora que implique la existencia de un material protésico del que dependa el flujo pulmonar debe prevenirse la trombosis. No existen muchos estudios en niños que puedan determinar la pauta a seguir y por tanto se aplican protocolos procedentes de adultos.

El protocolo de prevención de trombosis que más se utiliza es anticoagular con heparina sódica ó heparina de bajo peso molecular durante 15 días y antiagregar con aspirina a dosis de 5-10 mg/kg/día de forma indefinida. A pesar de ello la incidencia de trombosis en éstos niños todavía es alta y con consecuencias en ocasiones fatales, lo que sugiere que la antiagregación con aspirina no sea suficiente.¹⁸ La doble antiagregación utilizando aspirina y clopidogrel, ha resultado eficaz y segura en el adulto para prevenir fenómenos trombóticos fundamentalmente tras la implantación de stents coronarios, su utilización en niños es todavía controvertida, aunque los resultados de estudios como el PICOLO hacen pensar que el uso de clopidogrel a dosis de 0,2 mg/Kg/d es eficaz para la prevención de trombosis y es bien tolerado en niños.¹⁹

TRATAMIENTO

Una vez establecido el trombo, el tratamiento dependerá de la localización del mismo así como de la severidad de la clínica que produzca y la necesidad por tanto de reestablecer el flujo del vaso o estructura afectada.

En los casos documentados de trastornos pretrombóticos congénitos, como deficiencia de proteína C, S o antitrombina el tratamiento inicial será de 10-20 ml/kg de plasma fresco congelado cada 6-12 h y una vez resuelto el trombo el tratamiento de mantenimiento incluye anticoagulación oral, terapia de restitución con proteína C y trasplante hepático.

En el resto las opciones terapéuticas son cuatro y se van realizando de forma paulatina en función de la respuesta terapéutica:

1. Observación en casos asintomáticos, ver evolución y tratar si es necesario.
2. Anticoagulación: Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de 1,5 - 2 mg/kg cada 12h ajustando dosis para obtener un valor de anti-Xa de 0,5-1 U/ml.²⁰ .La HBPM más utilizada en neonatología es la enoxaparina sódica (Clexane[®] 20 mg = 20.00UI = 0,2ml). La dosis para tratamiento de trombosis neonatal será de 0,01 cc/Kg cada 12h de esa presentación.
3. Trombolisis: En caso de fallo de la anticoagulación o en aquellos casos que precisen reestablecimiento del flujo de forma urgente. Los agentes trombolíticos pueden administrarse de forma sistémica vía intravenosa o localmente mediante la administración intraarterial o intratrombo a través de un catéter. En cuanto a fibrinolítico de elección, dosis y tiempo de administración no existen estudios concluyentes en niños, pero el más ampliamente utilizado por sus menores efectos secundarios es el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) frente a uroquinasa o estreptoquinasa a dosis que varían desde 0.25-1 mg/kg/día.^{21,22}
4. Trombectomía quirúrgica: En casos aislados y cuando fallan las alternativas anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrew M, Broker LA. Trastornos de la coagulación en los recién nacidos. Tratado de Neonatología de Avery. 7ª Ed. 2000. Ed Harcourt. p 1045-1079.
2. AndreW M, Paes B, Johnston M: Development of the hemostatic system on the neonate

- and young infant. *Am j Pediatr Hematol Oncol* 12:95, 1990
3. Clarke P, Mitchell SJ, Sundaram S, Sharma V, Gin R, Shearer MJ. Vitamin K status of preterm infants whit prolonges prothrombin time. *Acta Paediatr.* 2005 Dec; 94(12):1822-4.
 4. Elaine B, St John MD. Hemorrhagic Disease of Newborn. *Medicine.* June 16, 2006.
 5. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, Rieves D, Shearer MJ. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006 Dec; 118(6):1657-66.
 6. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamina K antes del nacimiento de prematuros para la prevención de la hemorragia periventricular neonatal. *Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
 7. Young TE, Magnum B. *Neofax: A manual of drugs used in neonatal care*, p 236-237. Ed 18. Acorn Publishing, 2008 p 236-237
 8. Puckett RM, Offringa M. Uso profiláctico de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos. *Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
 9. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia.* 2008 Jan;14(1):56-64.
 10. Carrier and prenatal diagnosis. *Haemophilia.* May 2006. Vol 12 (s2) , p10-12
 11. Kurnik K, Thomas AE; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Meeting report: ninth and tenth workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2007 Sep;13(5):658-62.
 12. Shah PS, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, Salem S, Glanc P, Ohlsson A, Shah V. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters in neonates: the Heparin Infusion for PCVC study. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1)
 13. Demulder A. Pediatric venous thromboembolism: review of the literature and news *Rev Med Brux.* 2005;26 Spec no:Sp27-30.
 14. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.* 2006 May;91(5):695-8.
 15. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, Chan AK; Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Network. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics.* 2007 Nov;120(5):1278-84.
 16. Santos de Soto J, Menéndez Gonzalez N, Souto Rubio JA, Grueso Montero J, López Castilla JD, Descalzo Señorans A Fibrinolytic treatment with tissue plasminogen activator in a thrombosed modified Blalock-Taussig shunt *Rev Esp Cardiol.* 2001 Sep;54(9):1113-5.
 17. Pottier P, Cormier G, Truchaud F, Planchon B. Efficiency of systematic thrombophilia screening in idiopathic venous thrombosis: a prospective study in internal medicine. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005 Jul;11:243-51.
 18. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, McDermott MP, Harmon WG, Vermilion R, Eaton MP, Gangemi JJ, Lerner NB. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007 ;84(4):1320-5.
 19. Li JS, Yow E, Berezny KY, Bokesch PM, Takahashi M, Graham TP Jr, Sanders SP, Sidi D, Bonnet D, Ewert P, Jennings LK, Michelson AD; PICCOLO Investigators. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel

- (PICOLO) trial. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):553-9. Epub 2008 Jan 14
20. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DS, Wu J, McCusker P, Massicotte MP, Williams S, Chan AK, For Canadian Paediatric Thrombosis And Hemostasis Network .Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates. *Thromb Res.* 2008 Jan 17.
 21. Tissot C, Rimensberger PC, Aggoun Y, Kallangos A, Ozsahin H, Beghetti M, da Cruz EM. Tissue plasminogen activator for a left atrial thrombus after Senning repair. *Pediatr Crit Care Med.* 2007 May;8(3):279-81.
 22. Cannizzaro V, Berger F, Kretschmar O, Saurenmann R, Knirsch W, Albisetti M. Thrombolysis of venous and arterial thrombosis by catheter-directed low-dose infusion of tissue plasminogen activator in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Dec;27(12):688