



Trombosis asociada a catéter venoso central neonatal: revisión narrativa de la bibliografía

Neonatal central venous catheter-associated thrombosis: a narrative review of the literature

Camilo Ruiz-Mejía,¹ Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo,¹ Lina María Martínez-Sánchez,² Juan Diego Villegas-Alzate,¹ Luis Felipe Álvarez-Hernández,¹ Luz Natalia Builes-Restrepo³

Resumen

ANTECEDENTES: La aplicación de un catéter venoso central es una medida indispensable en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Su uso se asocia con riesgo de trombosis, que es la causa principal de esta complicación en los neonatos.

OBJETIVO: Efectuar una revisión narrativa de la evidencia actual y la información disponible acerca de esta complicación, e identificar posibles focos de información para futuras investigaciones.

METODOLOGÍA: Búsqueda en diferentes bases de datos con los descriptores: coagulación sanguínea, trombosis, embolia y catéteres publicados en español e inglés. Se seleccionaron 36 artículos.

RESULTADOS: La trombosis asociada al catéter venoso central es una complicación vinculada con la colocación de un catéter en el lumen vascular. La incidencia y prevalencia mundial de esta complicación en neonatos ha sido poco estudiada debido, en parte, a la dificultad para estimar la gravedad del problema. Por lo general, los signos y síntomas dependen de la localización del trombo, a pesar de la variabilidad en el cuadro clínico y que la mayor parte de los trombos asociados con un catéter venoso central son silentes. Para el tratamiento se indican fibrinolíticos (urocinasa y la alteplasa).

CONCLUSIONES: Las complicaciones derivadas de la aplicación de catéteres venosos centrales, a pesar de ser una técnica común, no se han estudiado del todo y por eso su tratamiento en los neonatos no está estandarizado.

PALABRAS CLAVE: Catéter venoso central; cuidados intensivos neonatales; trombosis; coagulación sanguínea; recién nacidos; fibrinolíticos; embolia; incidencia; prevalencia.

Abstract

BACKGROUND: The application of a central venous catheter is an indispensable measure in neonatal intensive care units. Its use is associated with risk of thrombosis, which is the main cause of this complication in neonates.

OBJECTIVE: To perform a narrative review of the current evidence and information available on this complication, and to identify possible sources of information for future research.

METHODOLOGY: Search in different databases with the descriptors: blood coagulation, thrombosis, embolism and catheters published in Spanish and English. Thirty-six articles were selected.

RESULTS: Central venous catheter-associated thrombosis is a complication associated with the placement of a catheter in the vascular lumen. The worldwide incidence and prevalence of this complication in neonates has been little studied due, in part, to the difficulty in estimating the severity of the problem. In general, signs and symptoms depend on the location of the thrombus, despite the variability in the clinical picture and the fact that most thrombi associated with a central venous catheter are silent. Fibrinolytics (urokinase and alteplase) are indicated for treatment.

CONCLUSIONS: Complications arising from the application of central venous catheters, despite being a common technique, have not been fully studied and therefore their treatment in neonates is not standardized.

KEYWORDS: Central venous catheter; Neonatal intensive care; Thrombosis; Coagulation; Embolism; Catheter; Blood coagulation; Fibrinolytics; Neonates; Incidence; Prevalence.

¹Estudiante.

²Hematóloga, MSc, docente titular.

³Pediatra hematóloga, Hospital General de Medellín, Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

Recibido: 28 de agosto 2019

Aceptado: 29 de junio 2020

Correspondencia

Camilo Ruiz-Mejía
camilo_ruiz_1295@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Martínez-Sánchez LM, Villegas-Alzate JD, Álvarez-Hernández LF, Builes-Restrepo LN. Trombosis asociada a catéter venoso central neonatal: revisión narrativa de la bibliografía. Acta Pediatr Mex 2021; 42 (5): 251-59.

ANTECEDENTES

La cateterización central es una técnica indispensable en las unidades de cuidados intensivos neonatales, necesaria para la administración de medicamentos, fluidos, nutrición parenteral y derivados sanguíneos.^{1,2,3} A pesar de su importancia en el tratamiento de neonatos en estado crítico, su uso se asocia con riesgo de trombosis.^{1,4} La trombosis es un evento con una importante repercusión clínica; en los neonatos es 40 veces más que en otras etapas de la niñez. La implantación de catéteres es el factor de riesgo más importante porque es la causa, aproximadamente, de 85 a 90% de los eventos tromboembólicos.^{2, 5-8}

La trombosis es una complicación subdiagnosticada y poco documentada debido, en parte, al carácter asintomático o silente de esta complicación.³ Se ha convertido en un problema porque el diagnóstico y tratamiento temprano de la trombosis asociada con el catéter venoso central es decisiva para evitar las secuelas: síndrome posttrombótico, embolismo pulmonar, hipertensión portal, infecciones o, incluso, la muerte.^{2,8,9}

En la actualidad, y debido a los pocos estudios existentes en la bibliografía, la manera de tratar los eventos tromboticos asociados con catéteres es un reto.¹ La atención médica de este tipo de complicaciones es compleja debido a que es necesario extrapolar a los neonatos las técnicas utilizadas en la población adulta para el tratamiento de estas complicaciones.⁷ Por esta misma razón, las recomendaciones están basadas, en su mayoría, en opiniones de expertos.^{2,7}

Son pocos los estudios disponibles acerca de esta complicación.

El objetivo de este artículo fue: comunicar lo encontrado en una revisión narrativa de la bibliografía actual relacionada con la trombosis asociada con el catéter venoso central en neonatos.

METODOLOGÍA

Se efectuó una búsqueda en las bases de datos de: Scielo, LILACS, PubMed y Sciencedirect con los descriptores: coagulación sanguínea, trombosis, embolia y catéteres, escritos en español e inglés. La búsqueda incluyó artículos con no más de 10 años de publicación, aunque se incluyeron algunos anteriores a este lapso por su relevancia en el tema. Inicialmente se revisaron 67 artículos y de éstos se seleccionaron 36 para el análisis.

Fisiología de la hemostasia neonatal

La fisiología de la hemostasia en los neonatos difiere de la de los adultos. Al igual que todos los sistemas del organismo, el sistema hematópoyético es dinámico y está sujeto a diferentes cambios a lo largo del crecimiento, sobre todo durante el periodo neonatal, la infancia y la adolescencia.¹⁰

El sistema hemostático neonatal es inmaduro y está en desarrollo durante las primeras semanas y meses de vida; alcanza los parámetros del adulto aproximadamente a los 6 meses de edad.¹¹ En comparación con la población adulta, los neonatos tienen menores concentraciones de proteínas anticoagulantes (proteínas C y S y la antitrombina III).¹² Esta deficiencia relativa de factores anticoagulantes en los neonatos los hace más susceptibles a eventos de carácter trombotico. Esta alteración es compensada con mayores concentraciones de proteínas procoagulantes (factor VIII y el factor de Von Willebrand) que mantienen el equilibrio hemostático y evitan la trombosis espontánea.^{12,13,14} A pesar de esto, múltiples alteraciones congénitas o adquiridas pueden romper este equilibrio e incrementar el riesgo de trombosis neonatal clínicamente significativa.¹²

Entre los trastornos adquiridos destacan: sepsis, inflamación e hipoxia que hacen necesaria la aplicación de dispositivos y catéteres invasivos en vasos sanguíneos de pequeño calibre, donde

favorecen la trombosis.¹³ Además, los neonatos son particularmente susceptibles a eventos de carácter tromboembólico por el bajo calibre de sus vasos sanguíneos y la inmadurez del sistema fibrinolítico. La inserción de catéteres vasculares daña el endotelio y, de esta forma, también daña la cascada de la coagulación.¹⁵

Por eso la trombosis representa un problema especial en el neonato porque, incluso el recién nacido sano a término, tiende a tener un estado procoagulante de base que, sumado a trastornos que alteren el equilibrio hemostático o la realización de intervenciones, como cateterismos intravasculares, incrementan significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos graves.¹⁶

Catéter venoso central en neonatos

Una línea central, o catéter venoso central, es un tipo de dispositivo vascular cuyo extremo terminal se ubica en un vaso sanguíneo de gran calibre.⁹ Su aplicación se incrementó en el transcurso de la última década debido a su fácil colocación y necesidad para administrar diversos tratamientos que pueden salvar la vida.¹⁷ En Estados Unidos se registra, cada año, la instalación de 15 millones catéteres venosos centrales al día (es decir, el número total de días de exposición al catéter para todos los pacientes de la población seleccionada durante el periodo estimado) en las unidades de cuidados intensivos.¹⁸

Los accesos vasculares más utilizados son: yugular interna, subclavia, braquiocefálicas, ilíacas y venas femorales; el punto final al que llega el catéter es la vena cava superior o inferior.¹⁹ Los catéteres venosos centrales son comunes en la atención neonatal, principalmente en unidades de cuidados intensivos o especiales, debido a que permiten el establecimiento de un acceso seguro para la administración de fluidos intravenosos, nutrición parenteral, monitoreo de la presión y muchas otras actividades necesarias para la estabilización y mantenimiento de los neonatos.^{2,20}

En la práctica clínica se utilizan múltiples tipos de dispositivos de acceso central diseñados según el tiempo de vida media (temporal o a largo plazo), el sitio de inserción, distancia física (largo o corto) u otras características especiales (impregnación con heparina o cantidad de lúmenes). En el **Cuadro 1**^{21,22} se describen con mayor detalle.²⁰

A pesar de que ofrecen muchas ventajas terapéuticas durante la atención hospitalaria, también pueden predisponer a ciertas complicaciones; por esta razón es importante tener claras las indicaciones existentes en el caso particular de cada neonato en el momento previo a establecer la línea central.⁴ Los catéteres venosos centrales se aplican, principalmente, teniendo en cuenta las siguientes indicaciones:^{18,19,23,24}

- Infusión de medicamentos que puedan ser tóxicos o causantes de esclerosis si se aplicaran en vasos periféricos.
- Acceso venoso difícil.
- Resucitación con volumen.
- Necesidad de un acceso venoso prolongado.
- Nutrición parenteral total.
- Ultrafiltración (hemodiálisis o plasmaféresis).
- Control hemodinámico.
- Estenosis venosa central.
- Oclusión venosa central.
- Toma de muestras (sobre todo para saturación venosa de oxígeno).

La aplicación de un catéter venoso central, aunque necesaria en muchas condiciones clínicas, trae consigo muchas complicaciones: de la inserción o inmediatas y tardías o relacionadas con la persistencia del catéter (**Cuadro 2**).^{18,20} Las complicaciones mecánicas son importantes porque sus efectos suelen ser inmediatos y tienden a aumentar los costos, estancia hospitalaria y mortalidad.²⁵

La trombosis asociada con el catéter es una complicación derivada de su persistencia; es, incluso,

Cuadro 1. Dispositivos de acceso central

	Línea	Duración	Ejemplo de usos
No tunelizado: son percutáneos y más comúnmente usados para acceso temporal a la circulación central ²¹	Catéter central de inserción periférica	Intermedio a largo plazo	Administración prolongada de antibióticos
	Catéter venosos central percutáneo	Corto plazo	Administración de medicación/fluidos hiperosmolares
	Línea aguda de hemodiálisis ²²	Corto plazo	Hemodiálisis
Implantados: suelen ser semipermanentes y solo se remueven cuando hay complicaciones	Puerto subcutáneo	Largo plazo, uso intermitente	Administración de quimioterapia
	Tunelizado (fijado o no fijado) ²²	Largo plazo, uso regular	Nutrición parenteral en paciente ambulatorio

Cuadro 2. Complicaciones asociadas con los catéteres

Proceso	Complicación
Inserción (inmediatos)	Mala posición Sangrado Punción arterial Extravasación Neumotórax Paro cardíaco asistólico Arritmia ventricular
Persistencia (retrasados)	Infecciones (sepsis del catéter) Embolismo Dolor Neuropatía Edema Migración o embolización del catéter Perforación del miocardio Daño a nervios

más común que las infecciones asociadas con los accesos vasculares, quizá debido al aumento de la inserción de catéteres venosos centrales o a los cuidados y vigilancia constante de la asepsia del sitio que ha disminuido la incidencia de infecciones.⁹ Esta condición se relaciona con el tamaño del catéter en función de la luz del vaso sanguíneo y la predisposición de la coagulación subyacente del paciente.²³ Además, se considera que la inserción de un catéter venoso central es el factor de riesgo individual más relevante para el tromboembolismo venoso pediátrico porque 85% de estos eventos tromboembólicos se relacionan con la inserción de un dispositivo venoso central.¹⁷

Trombosis asociada con el catéter venoso central

La trombosis asociada con el catéter venoso central es una trombosis venosa y una complicación derivada de la instalación del catéter en el lumen vascular.^{8,9,23} Esta complicación puede estar condicionada por diferentes factores: tamaño del catéter en función de la luz del vaso sanguíneo y la predisposición de la coagulación subyacente del paciente.²³ La relación de esta técnica invasiva con la trombosis se debe a diferentes factores: daño endotelial secundario a la cateterización, oclusión vascular, ralentización o turbulencia del flujo, características propias del paciente, la infusión y el material del catéter.^{2,4,9} El diámetro del catéter, en relación con el del lumen del vaso, determina si la sangre fluirá o no libremente alrededor del catéter o si habrá estasis. Entre más grande sea el catéter en relación con la luz del vaso, mayor será el riesgo de obstrucción central al disminuir el flujo y favorecer la aparición de trombos.^{26,9}

En los neonatos, en particular el riesgo de trombosis asociado con el catéter venoso central, es mayor debido a su pequeño diámetro de vasos sanguíneos, la necesidad de soluciones de alta osmolaridad y la incapacidad de regular la trombotocinesis de manera efectiva.² Esto último debido a que las concentraciones de trombotocinética, que actúa como un regulador mayor de la producción de plaquetas, están elevadas

en los neonatos de pretérmino y a término en comparación con los adultos.⁵ Además, en los recién nacidos los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos difieren notablemente de los que se encuentran en los adultos, lo que dificulta aún más su evaluación. En especial, algunos inhibidores de la coagulación, como la proteína C, que son vitamino-K dependientes, como también la antitrombina y el cofactor de la heparina II están disminuidas en el neonato.⁵

Epidemiología

La incidencia y prevalencia mundial de esta complicación se ha estudiado poco en la población neonatal, circunstancia que dificulta estimar la gravedad del problema. Un estudio efectuado en 815 pacientes del Children's Hospital de Carolina del Norte reportó una tasa de 0.3 eventos por cada 1000 días de catéter en población pediátrica.²⁷ Un metanálisis de Vidal y coautores describió que la frecuencia combinada de trombosis fue de 1 por cada 5 niños con catéter venoso central, lo que excede la frecuencia en población adulta.⁶ Dos estudios llevados a cabo en Canadá identificaron que del 10.7 al 74% de los neonatos con un catéter venoso central por más de 14 días tienen trombos detectables mediante ultrasonido.^{2,17}

Entre los factores de riesgo más relevantes de trombosis venosa profunda en niños está el catéter venoso central, que representa una problemática a la hora de utilizar accesos vasculares porque genera el 85% de los tromboembolismos venosos y se asocia, en gran parte, con las muertes por trombosis venosa profunda en esta población.¹⁷

Cuadro clínico

La manifestación clínica de esta alteración hematológica en los neonatos es muy variable y dependiente de la localización y tamaño del trombo; por lo tanto, el espectro clínico va desde asintomáticos en el 40%, síntomas leves, hasta eventos que ponen en riesgo la vida.^{4,9}

Por lo general, los signos y síntomas dependen de la localización del trombo, a pesar de la variabilidad en el cuadro clínico y que a casi todos los trombos asociados con el catéter venoso central son silentes. Existen algunos signos y síntomas sugerentes que deben alertar al personal de salud acerca de una posible complicación. Entre otros: edema, dolor y coloración cianótica o hiperémica. Las manifestaciones relacionadas con la tromboflebitis superficial también pueden observarse.^{2,4,26,28,29}

Otros de los signos y síntomas encontrados con más frecuencia varían según el sistema afectado:⁴

- Hematuria, proteinuria, masa abdominal palpable.
- Función renal afectada, hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Insuficiencia respiratoria.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de vena cava superior, quilotórax, quilo-pericardio.

Cuando en estos pacientes se retarda el diagnóstico también es probable encontrar algunas de las manifestaciones del síndrome postrombótico. Es una complicación a largo plazo de la trombosis venosa profunda y es consecuencia de la hipertensión venosa secundaria al evento embólico. Los pacientes suelen tener: edema, dolor, cambios en la coloración de la piel, aumento en la circunferencia de la extremidad, vasos colaterales y varicosidades, entre otros.^{30,31}

Prevención

Las complicaciones trombóticas en pacientes con un catéter venoso central van del 14 al 36%. La prevención primaria, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la constituyen todas las intervenciones dirigidas a disminuir el riesgo de exposición a un factor de riesgo o a un determinante de salud. La OPS define a la prevención secundaria como las medidas enfocadas al estadio subclínico y el estadio clínico

temprano de una enfermedad. Estas medidas permiten la detección temprana y la intervención oportuna.

Enseguida se describen las estrategias principales de prevención primaria y secundaria.⁸ Para la implementación de la prevención primaria en primer lugar debe identificarse a la población en riesgo:⁸

- Infección asociada con el catéter venoso central.
- Enfermedades hematológicas-oncológicas.
- Trombofilias.
- Características trombogénicas del catéter (polietileno).
- Disfunción del catéter venoso central.
- Localización femoral del catéter venoso central.
- Más de 22 minutos de procedimiento para la colocación del catéter.

Por la poca disponibilidad de información al respecto, no se dispone de guías clínicas para la prevención primaria de la trombosis del catéter venoso central en neonatos. Son pocos los estudios que identifican factores de riesgo específicos asociados con la trombosis del catéter en los neonatos; por eso no se han emitido recomendaciones específicas para la prevención de este evento en esta población. Gran parte de las medidas preventivas provienen de estudios extrapolados de población adulta. En primer lugar, como prevención no farmacológica, se recomienda la inserción del catéter venoso central en el sistema venoso superior. La punta distal del catéter debe colocarse en la aurícula derecha y la vena cava superior. El tamaño del catéter debe seleccionarse cuidadosamente en relación con las medidas antropométricas del paciente. En segundo lugar, la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular solo debe considerarse en pacientes con riesgo incrementado de trombosis.⁸

Por lo que se refiere a la prevención secundaria, es relevante tener en cuenta que la disfunción del catéter venoso central debe ser siempre causa de sospecha de trombosis asociada al catéter. En tal caso, siempre debe buscarse por los signos y síntomas asociados y, en caso de no encontrarlos, debe practicarse una venografía contrastada, que es el patrón de referencia para el diagnóstico de trombosis venosa. Contiene radiación ionizante y no siempre está disponible, por esto se prefiere la ecografía de Doppler. Si se encuentra un trombo debe iniciarse el tratamiento con una solución trombolítica para evitar los síntomas o las complicaciones derivadas de la trombosis. Para ello se recomienda la urocinasa o el activador del plasminógeno tisular (rt-PA) (ver Tratamiento).³²

Profilaxis

En comparación con los adultos, los eventos tromboembólicos en población infantil son raros; por esto es importante unificar las pautas de dosificación y vía de administración del fármaco. Entre otros, lo que se ha implementado hasta ahora se ha extrapolado de los adultos. Debe considerarse que en los niños el sistema fibrinolítico responde de forma particular ante los tratamientos.³³

La aplicación de heparina en el catéter disminuye la capacidad trombogénica de los materiales utilizados para su fabricación porque se han implementado diferentes concentraciones y alternativas de administración para evitar los eventos trombóticos; casi todos han sido en adultos. En población infantil se han efectuado pocos estudios con la implementación de la heparina, con ventajas y desventajas a la hora de evaluar los desenlaces.³³

Las concentraciones de heparina registradas en la bibliografía van de 10 a 5000 U/mL; si bien las dosis más altas generan mayores efectos adversos son las que muestran mejores desenlaces.³³

En el estudio llevado a cabo por Bracho y coautores, en niños con catéter venoso central, separados en dos grupos: con y sin heparina, el principal hallazgo fueron los trombos en 7.8 y 63% en los grupos con y sin heparina, respectivamente.³⁴

El tratamiento ideal para pacientes con trombosis aguda y sintomática, relacionada con el catéter venoso central, es su remoción rápida. Si no puede hacerse debe iniciarse la anticoagulación, para evitar las complicaciones de: trombosis recurrente, pérdida de acceso venoso, trombosis venosa profunda, síndromes posttrombóticos e, incluso, la muerte.³⁰

Diagnóstico

El 58% de las obstrucciones debidas a los catéteres venosos centrales se deben a los trombos generados por la fibrina que se deposita en la pared del catéter e interrumpe el flujo y favorece un estado protrombótico exacerbado debido a la lesión vascular producida por la colocación del catéter.³³

En un estudio efectuado por Gasior y su grupo se reportó 1.9% de pacientes pediátricos sintomáticos para trombosis venosa profunda, 92% diagnosticados por ultrasonido de Doppler y el resto por tomografía computada. En cuanto al trombo, en 19 pacientes era oclusivo y en 5 no oclusivo. El 88% de los catéteres venosos centrales se removieron después del diagnóstico.³⁵

De acuerdo con las guías, ante la sospecha de trombosis por catéter venoso central, el patrón de referencia es la venografía con contraste, aunque representa un gran desafío por ser un método invasivo y la exposición a la radiación ionizante. Se reporta una sensibilidad del 78 al 100% y especificidad del 86 al 100% para detectar trombosis venosa de miembros superiores; en niños la sensibilidad disminuye 37%. El Doppler

se utiliza para analizar el sistema venoso del cuello, pero no para el sistema venoso del tórax; no obstante, la tomografía computada se utiliza para analizar el sistema venoso del tórax.⁸

Tratamiento

En pacientes con trombosis por catéter venoso central pueden indicarse fibrinolíticos, como la urocinasa y la alteplasa; no lo están como profilácticos debido a su alto costo. En pacientes pediátricos las dosis indicadas de urocinasa son de 5000 UI/mL o, en caso de rt-PA, 1 mg/mL en una administración de 30 a 60 minutos. En caso de persistencia de la oclusión parcial o total del lumen vascular se recomienda la urocinasa a una dosis de 1000 UI/mL/kg/h durante 3 horas, repetido hasta 12 h, o administrar 200 IU/kg/h hasta 24 horas.^{8,33}

En un estudio efectuado por Gasior y colaboradores se indicó heparina a los pacientes con trombosis venosa profunda asociada con el catéter venoso central. Se dio seguimiento diario con ultrasonido para verificar la reducción del trombo hasta su desaparición. Solo un paciente tuvo complicaciones con el tratamiento fibrinolítico y ninguno experimentó secuelas a largo plazo.³⁵

El tratamiento para la trombosis venosa profunda superior incluye la anticoagulación y se basa en estudios efectuados en pacientes con trombosis venosa profunda inferior. Se recomienda la indicación de heparinas de bajo peso molecular en vez de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con cáncer y catéter venoso central. Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor Xa) se han indicado a pacientes con eventos tromboembólicos agudos, y no han demostrado inferioridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K y con mejores desenlaces en casos de sangrado. Por todo esto se considera, a futuro, un buen tratamiento para esos eventos vasculares.³⁶

CONCLUSIÓN

La aplicación del catéter venoso central se ha convertido en una técnica indispensable en algunas situaciones clínicas y en unidades de cuidados intensivos neonatales; sin embargo, su implementación y complicaciones no se han estudiado lo suficiente. Puesto que se desconocen los factores de riesgo específicos de las complicaciones no se han desarrollado medidas preventivas específicas en población neonatal, para la que tampoco se dispone de un tratamiento estandarizado. Ambas circunstancias son las principales debilidades actuales en la bibliografía de la trombosis del catéter venoso central neonatal y constituyen posibles focos de investigaciones futuras.

REFERENCIAS

1. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42 (7): 752-9. doi:10.1055/s-0036-1592299
2. Haddad H, Lee KS, Higgins A, McMillian D, Price V, El-Naggar W. Routine surveillance ultrasound for the management of central venous catheters in neonates. *J Pediatr* 2014; 164 (1): 118-22. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.048
3. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinol* 2014; 25: 97-106. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364f9b0
4. Sellitto M, Messina F. Central venous catheterization and thrombosis in newborns: update on diagnosis and management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (S4): 26-8. doi: 10.3109/14767058.2012.714974
5. Palis J, Segel GB. Hematology of the Fetus and Newborn. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M. eds. *Williams Hematology*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2016.
6. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EVS. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1096-109. doi: 10.1111/jth.12773
7. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114 (2): 159-66.
8. Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov L, Carraro F, et al. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol* 2015; 94 (11): 1765-76. doi: 10.1007/s00277-015-2481-1
9. Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. *Chest* 2011; 140 (1): 48-53. doi: 10.1378/chest.10-2637
10. González FL, Lauria MJ. Determinación de valores de referencia para pruebas de coagulación en una población pediátrica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (2): 237-41.
11. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. Haemostasis and thrombosis task force, British committee for standards in haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119 (2): 295-309. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03674.x
12. Saxonhouse M. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 2015; 42: 651-73. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.010
13. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42 (7): 741-51. doi: 10.1055/s-0036-1593415
14. Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thrombosis. *J Perinatol* 2009; 29 (7): 467-78. doi: 10.1038/jp.2009.14
15. Wu J, Mu D. Vascular catheter-related complications in newborns. *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (2): E91-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01934.x
16. Manco M, Nuss R. Neonatal Thrombotic Disorders. *Neo-Reviews* 2000; 1 (10): e201-05.
17. Jaffray J, Bauman M, Massicotte P. The impact of central venous catheters on pediatric venous thromboembolism. *Front Pediatr* 2017; 5 (5): 1-6. doi: 10.3389/fped.2017.00005
18. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *APMIS* 2017; 125 (4): 365-75. doi: 10.1111/apm.12665
19. Horikawa M, Quencer KB. Central venous interventions. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017; 20 (1): 48-57. doi: 10.1053/j.tvir.2016.11.006
20. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2013.
21. Imigo GF, Elgueta CA, Castillo FE, Celedón LE, Fonfach ZC, Lavanderos FJ, et al. Accesos venosos centrales. *Cuad Cir* 2011; 25 (1): 52-8.
22. Church JT, Jarboe MD. Vascular access in the pediatric population. *Surg Clin North Am* 2017; 97 (1): 113-28. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.007

23. Rosen BT, Wittnebel K. Chapter 115. Central Line Placement. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS. eds. Principles and practice of hospital medicine. New York: McGraw-Hill, 2012.
24. Bhat S, Dahat A, Jain N, Nayak U, Patel V. Indications and complications of central venous catheterization in critically ill children in intensive care unit. *Natl J Integr Res Med* 2012; 2 (1): 85-8.
25. Eisen LA. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med* 2006; 21 (1): 40-6. doi: 10.1177/0885066605280884
26. Wilson TJ, Brown DL, Meurer WJ, Stetler WR, Wilkinson DA, Fletcher JJ. Risk factors associated with peripherally inserted central venous catheter-related large vein thrombosis in neurological intensive care patients. *Intensive Care Med* 2012; 38 (2): 272-8. doi: 10.1007/s00134-011-2418-7
27. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, Snaveley AC, Weston BW, Liles EA, et al. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. *Hosp Pediatr* 2015; 5 (2): 59-66. doi: 10.1542/hpeds.2014-0041
28. Fallouh N, McQuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: A narrative review. *Am J Med* 2015; 128 (7): 722-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.027
29. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J Pediatr* 2016; 171: 60-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035
30. Cortejoso L, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Sanjurjo-Sáez M. Treatment and prophylaxis of catheter-related thromboembolic events in children. *J Pharm Pharm Sci* 2012; 15 (5): 632-41.
31. Sol JJ, Knoester H, de Neef M, Smets AMJB, Betlem A, van Ommen CH. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (6): 462-7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000370
32. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: International guidelines on catheter-related thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (1): 71-80. doi: 10.1111/jth.12071
33. De Lorenzo-Pinto A, Sánchez-Galindo AC, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Lafever SN, San-Prudencio MG, et al. Prevention and treatment of intraluminal catheter thrombosis in children hospitalized in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2014; 50 (1): 40-46. doi: 10.1111/jpc.12404
34. Bracho-Blanchet E, Cortés-Sauza J, Dávila-Pérez R, Lezama-Del Valle P, Villalobos-Alfaro C, Nieto-Zermeño J. Usefulness of intravenous heparin to prevent thrombosis of central venous catheter in children. *Cir Cir* 2010; 78 (5): 423-9.
35. Gasior AC, Marty Knott E, St Peter SD. Management of peripherally inserted central catheter associated deep vein thrombosis in children. *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (5): 445-9. doi: 10.1007/s00383-013-3259-y
36. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2017. pii: S0049-3848 (17): 30257-8. doi: 10.1016/j.thromres.2017.04.003.