Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos

Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants

Dra. María C. Rubio Longo^a, Dr. Patricio M. De Lucca^a, Dr. Gustavo Goldsmit^a,
Dra. Diana Fariña^a, Dr. José Lipsich^b y Dra. Susana Rodríguez^c

RESUMEN

Introducción. En neonatología, más del 90 % de las trombosis venosas profundas están asociadas al uso de catéteres. El objetivo del estudio fue determinar la incidencia y los factores de riesgo relacionados con trombosis venosa profunda asociada a catéteres venosos centrales.

Población y métodos. Estudio observacional analítico de cohorte prospectivo. Se incluyeron todos los catéteres venosos centrales mediante un muestreo no aleatorio consecutivo. El protocolo de pesquisa incluyó la evaluación clínica diaria y ecografía doppler (7-10 días luego de su colocación y/o a las 72 h de su retiro). Seguimiento: desde la colocación al retiro del catéter, fallecimiento o contrarreferencia del paciente. Se estimó densidad de incidencia cada 1000 días/catéter con sus intervalos de confianza (IC) del 95 % y factores de riesgo mediante análisis multivariado de Cox.

Resultados. Se identificó trombosis en 22/264 catéteres. La densidad de incidencia de trombosis fue del 5,33 % días/catéter (IC 95 %: 3,34-8,07). La cirugía cardiovascular y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos resultaron ser factores de riesgo independientes para trombosis [Hazard Ratio: (3,8 [IC 95 %: 1,6-9] y 2,75 [IC 95 %: 1,17-6,45]).

Conclusiones. La incidencia de trombosis venosa profunda asociada a catéteres venosos centrales fue de 5,33 cada 1000 días/catéter. El antecedente de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos se asociaron con mayor riesgo de la complicación.

Palabras clave: trombosis, recién nacido, dispositivos de acceso vascular, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.32>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.32>

- Área de Neonatología, Hospital Garrahan.
- Servicio de Imágenes, Hospital Garrahan.
- Docencia e Investigación, Hospital Garrahan.

Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dra. María C. Rubio Longo:
crubio@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Beca Fundación Hospital Garrahan.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-2-2020
Aceptado: 30-7-2020

GLOSARIO

CVC: catéter venoso central.

TVP: trombosis venosa profunda.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) es una de las complicaciones más frecuentes vinculadas al empleo de catéteres venosos centrales (CVC) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se asocia a dificultades de corto plazo, como obstrucción local y producción de émbolos, y otras de mediano-largo plazo, como falta de resolución del trombo y el desarrollo de síndrome posttrombótico en más de un tercio de los pacientes.^{1,2}

El Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan es una Unidad de nivel III b que recibe alrededor de 600 recién nacidos al año. Un elevado porcentaje de estos pacientes se encuentran críticamente enfermos y requieren procedimientos o tratamientos de alta complejidad. Este nivel de criticidad requiere el uso de accesos venosos seguros y, en ocasiones, por tiempo prolongado, por lo cual la colocación de uno o más CVC durante la hospitalización es frecuente.

Datos previos de una cohorte retrospectiva en nuestra Unidad sobre pacientes que requirieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular mostraron una incidencia de TVP asociada a catéter del 3,4 % y del 2,9 % en los años 2013 y 2014. Como hallazgo, en algunos de estos pacientes, el diagnóstico de TVP se efectuó al realizar una ecografía por otro motivo, sin la evidencia de signos clínicos de oclusión venosa. Estos datos muestran que la incidencia de TVP asociada a catéteres en nuestra población podría depender del

Cómo citar: Rubio Longo MC, De Lucca PM, Goldsmit G, Fariña D, et al. Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos. Arch Argent Pediatr 2021;119(1):32-38.

método diagnóstico empleado y, por lo tanto, la pesquisa ecográfica sistemática en niños con CVC podría modificarla.

El objetivo de este estudio fue establecer, en forma prospectiva, la incidencia y factores de riesgo de TVP asociada a CVC en una cohorte de pacientes internados en una UCIN de nivel III b bajo un protocolo sistemático de diagnóstico clínico y ecográfico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte prospectivo. Entre agosto de 2015 y julio de 2016, se incluyeron todos los CVC (unidad de estudio) colocados en la UCIN del Hospital Garrahan mediante un muestreo no aleatorio y consecutivo. Fueron elegibles los catéteres epicutáneos (de silicona), los centrales de corta y larga permanencia (ambos de poliuretano) y los venosos umbilicales (de poliuretano). Se excluyeron los catéteres colocados fuera de la Institución y/o en niños bajo tratamiento anticoagulante.

Todos los catéteres incluidos fueron revisados según un protocolo uniforme, que incluyó la evaluación clínica diaria y una ecografía doppler color a los 7-10 días de haberse colocado y/o luego de las 72 h de su retiro. De este modo, en cada catéter, se realizaron entre 1 y 2 ecografías de control según fuera retirado antes/después de los 7-10 días. Adicionalmente, una evaluación ecográfica también podía ser solicitada por el médico de cabecera ante la presencia de signos y/o síntomas compatibles con TVP fuera de los tiempos antes pautados.

La TVP, variable de resultado del presente estudio, fue definida ante la presencia de los siguientes criterios ecográficos: la visualización de material ecogénico en el interior del vaso, la falta de mapeo color en el examen doppler, la falta de compresibilidad de la vena (para el caso de venas compresibles, yugulares y femorales), el aumento del diámetro de la vena y/o la presencia de circulación colateral. En casos de ecografía no concluyente, fue posible realizar una segunda prueba diagnóstica (flebografía frente a un resultado dudoso en los miembros y grandes vasos o ecocardiograma en imágenes intracardíacas o de grandes vasos adyacentes al corazón) según el algoritmo diagnóstico empleado en nuestro Hospital.

Los estudios fueron realizados y grabados por diferentes operadores. Sin embargo, todos fueron revisados por un único especialista en imágenes,

quien desconocía la relación entre los estudios y las características de los pacientes, para confirmar el diagnóstico. La TVP fue considerada como sintomática si alguno de los siguientes signos y/o síntomas estaba presente: edema y/o cambio de coloración del miembro, síndrome de vena cava superior o quilotórax.

El tiempo de seguimiento de cada catéter incluido se realizó desde su colocación hasta su remoción, el fallecimiento del paciente o la contrarreferencia del niño con el catéter colocado a otra institución. Durante este período, se recolectaron las variables relacionadas con las características del CVC: tipo (epicutáneo, corta permanencia, larga permanencia y umbilical), diámetro interno en French, número de lúmenes, sitio de inserción, uso de nutrición parenteral e inotrópicos por este, motivo de retiro y tiempo de uso; y las relacionadas con las características del paciente: edad gestacional, peso al nacer, vía de parto, antecedentes maternos, asfixia perinatal, sexo, patología de base, necesidad de asistencia respiratoria mecánica, cirugía, oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés), sepsis, infección asociada a catéter, trombosis previa, tiempo de internación, evolución. En los casos de catéter con trombosis venosa asociada, se registraron los signos clínicos, complicaciones y tratamientos.

Los datos fueron incorporados a una planilla Excel y transferidos al paquete estadístico STATA 12.0 para su análisis. Se describieron mediante tablas de frecuencia y medidas de resumen centrales y de dispersión. La incidencia de trombosis asociada a catéter fue expresada como tasa de incidencia y densidad de incidencia cada 1000 días/catéter, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. La probabilidad de presentar un accidente trombótico durante el seguimiento se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier, y los factores asociados a este riesgo se determinaron mediante el análisis bivariado utilizando el *logrank test* y el análisis multivariado según el método de riesgo proporcional de Cox, con reporte de *hazard ratio* (HR) e IC 95 %. Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de *p* fue < 0,05. El protocolo fue presentado y aprobado por el Comité Revisor de Ética en Investigación del Hospital Garrahan. Se solicitó el consentimiento informado a las familias para la participación en el estudio.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, ingresaron a la Unidad 507 pacientes; el 34 % ($n = 171$) requirieron CVC. Se incluyeron, en el estudio, 264 catéteres (31 no cumplieron los criterios de elegibilidad) (Figura 1).

Las características de los pacientes cuyos catéteres resultaron incluidos fueron las siguientes: el 54 % ($n = 93$) eran recién nacidos de término, con una mediana de edad gestacional de 37 semanas (rango: 24-42); los principales motivos de internación fueron patología quirúrgica general (el 63 %), cardiopatía congénita (el 13 %) y otras enfermedades respiratorias e infecciosas (el 24 %). El 59 % requirió cirugía general; el 8,6 %, cirugía cardiovascular, y el 5,7 %, ambas. El 36 % requirió solo un catéter durante su internación; el 64 %, dos o más catéteres.

Se identificó trombosis en 22 de 264 catéteres con una tasa de incidencia del 8,33 % (IC 95 %: 5,22-12,61). El tiempo total de riesgo fue de 4127 días, y la densidad de incidencia de trombosis, del 5,33 ‰ días/catéter (IC 95 %: 3,34-8,07). En la Figura 2, se presenta la curva de supervivencia

actuarial según el método de Kaplan-Meier. Se observó que los eventos (TVP) ocurrían desde los primeros días poscolocación; el 73 % de las trombosis (16/22) correspondieron a los primeros 15 días del seguimiento.

De los 22 catéteres con TVP, en solo 3 casos, se detectaron signos clínicos, por lo que la tasa de incidencia de trombosis sintomática fue mucho menor que la estimada con protocolo de pesquisa ecográfico: el 1,13 % (IC 95 %: 0,23-3,32), y la densidad de incidencia, del 0,72 ‰ días/catéter (IC 95 %: 0,13-2,12). En 20 niños, se observaron las 22 complicaciones trombóticas y recibieron tratamiento según criterio consensuado con el Servicio de Hematología.

En relación con las características de los 264 catéteres estudiados, se utilizaron, con mayor frecuencia, los catéteres epicutáneos (el 66 %). El 32 % tenía un tamaño ≥ 4 French, y el 70 % poseía ≥ 2 lúmenes. En cuanto a la localización, el 78 % fueron colocados en la mitad superior del cuerpo (22 en la cabeza o el cuello derecho, 22 en la cabeza o el cuello izquierdo, 72 en el miembro superior derecho y 90 en el miembro

FIGURA 1. Algoritmo de seguimiento de catéteres venosos centrales

* Sin intervención por la condición crítica del paciente.

** CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

superior izquierdo), y el 22 % restante, en la mitad inferior del cuerpo (21 en el miembro inferior derecho, 19 en el miembro inferior izquierdo, 18 en la vena umbilical). Del total, 152 catéteres fueron retirados en forma electiva por fin de uso; 69, por complicaciones (22 fueron mecánicas; 28, infecciosas; 19, por mal posición según la

radiografía de control) y, en 19 casos, por salida accidental del catéter. La mediana de tiempo de permanencia de los catéteres con trombosis fue de 14 días (rango intercuartílico –IQ–: 4-23) vs. 12,5 días (IQ: 6-21) de los catéteres sin trombosis, y esta diferencia no resultó significativa ($p = 0,69$).

Durante el período de estudio, se realizaron

FIGURA 2. Riesgo acumulado de incidencia de trombosis asociada a catéter venoso central

TABLA 1. Eventos de trombosis venosa profunda asociada a catéter venoso central

Evento	Paciente	Síntomas	Diagnóstico previo al retiro del CVC (1ª ecografía)	Diagnóstico posterior al retiro del CVC (2ª ecografía)	Tratamiento con HBPM	Complicaciones asociadas al tratamiento	Evolución
n = 22	n = 20						
1	1	No		X	Sí	No	Egreso
2	2	No	X		Sí	No	Egreso con HBPM
3	3	No	X		Sí	Hemorragia digestiva	Egreso
4		Edema en esclavina	X		Sí	Hemorragia digestiva	Egreso
5	4	No		X	No		Egreso
6	5	No	X		Sí	Hematoma en el muslo	Egreso
7	6	No	X		No		Egreso
8	7	No		X	Sí	No	Egreso con HBPM
9	8	No		X	No		Egreso
10	9	No		X	Sí	No	Fallece
11	10	No	X		No	No	Egreso
12		No		X			Egreso
13	11	Locales en MM. II.	X		No		Fallece
14	12	No		X	No		Fallece
15	13	No		X	No		Egreso
16	14	No		X	Sí	No	Egreso con HBPM
17	15	No		X	No		Egreso
18	16	No	X		No		Egreso
19	17	No	X		Sí	No	Fallece
20	18	Edema en esclavina	X		Sí	No	Egreso con HBPM
21	19	No		X	No		Egreso
22	20	No		X	No		Egreso

* X: Momento en que se realizó el diagnóstico.

** CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular, MM. II.: miembros inferiores.

483 ecografías y, en 22 casos, se identificaron TVP; 12 de ellos fueron oclusivos o mostraron progresión en el control ecográfico. De los 22 diagnósticos, 10 fueron detectados en la primera ecografía, realizada antes del retiro del catéter, y 12 fueron diagnosticados luego de su retiro. Los detalles de cada caso, tratamiento y evolución se exponen en la *Tabla 1*.

Factores de riesgo

El antecedente de hipertensión materna, la presencia de cirugía cardiovascular, el uso de catéteres distintos de los epicutáneos, la colocación en la mitad inferior del cuerpo, la infusión de inotrópicos y el calibre superior a 4 French resultaron factores asociados a una mayor frecuencia de TVP cada 1000 días/catéter.

FIGURA 3. Riesgo acumulado de trombosis asociada a catéter venoso central según el tipo de catéter y el antecedente de cirugía cardiovascular

TABLA 2. Factores de riesgo asociados a trombosis venosa central. Análisis bivariado y multivariado

Factor	Densidad de incidencia (TVP/1000 días/catéter) CON el factor de riesgo	Densidad de incidencia (TVP/1000 días/catéter) SIN el factor de riesgo	HR no ajustado (IC 95 %)*	Valor de p	HR ajustado (IC 95 %)**	Valor de p
Hipertensión materna	21,74	4,56	4,64 (1,56-3,84)	0,006*		
Antecedente de cirugía cardiovascular	12,77	3,80	3,32 (1,41-7,80)	0,006*	3,8 (1,6-9,03)	0,002
Infusión de inotrópico	8,50	3,22	2,59 (1,08-6,18)	0,03*		
Ubicación del catéter en el ½ inferior del cuerpo	10,71	4,3	2,53 (1,02-6,26)	0,04*		
Catéter NO epicutáneo	8,75	3,62	2,37 (1,02-5,5)	0,04*	2,75 (1,17-6,45)	0,02
Catéter ≥ 4 French	8,73	3,83	2,28 (0,98-5,27)	0,055		
ECMO	15,70	4,82	2,92 (0,86-9,94)	0,07		
Catéter de más de 1 lumen	6,77	2,27	2,89 (0,86-9,82)	0,07		

* Logrank test.

** Análisis multivariado de Cox.

*** ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; HR: hazard ratio; TVP: trombosis venosa profunda; IC: intervalo de confianza.

En el análisis multivariado, solo el antecedente de cirugía cardiovascular y el uso de un catéter distinto de los epicutáneos resultaron ser factores de riesgo independientes para trombosis con un HR de 3,8 (IC 95 %: 1,6-9) y 2,75 (IC 95 %: 1,17-6,45), respectivamente (Tabla 2, Figura 3).

DISCUSIÓN

En la UCIN, los CVC son esenciales para la administración segura de fluidos y fármacos en pacientes críticamente enfermos.^{3,4} Sin embargo, su uso no se encuentra libre de riesgos: puede resultar en complicaciones mecánicas, infecciosas y trombóticas.⁵ En neonatos, más del 90 % de los trombos están asociados al uso de CVC.^{6,7}

La incidencia de trombosis neonatal asociada a CVC reportada es muy variable y depende de las características del paciente, del catéter insertado y de las pruebas de diagnóstico utilizadas.⁸⁻¹⁰ Se han reportado tasas de incidencia de trombosis que varían del 0,8 % al 14,9 % y de densidad de incidencia entre el 0,4 y el 13,2 ‰ días/catéter.¹¹⁻¹³ Las incidencias halladas en nuestro trabajo utilizando solo la aparición de signos clínicos para el diagnóstico de trombosis se encontraron junto con los valores más bajos reportados por la bibliografía; sin embargo, estos valores aumentaron, al menos, 5 veces utilizando un protocolo de búsqueda sistemática con imágenes.

El desarrollo de trombosis en el neonato es el resultado de una combinación de factores de riesgo.¹⁴⁻¹⁷ El más importante es la presencia de un CVC.^{18,19} Los catéteres pueden favorecer la formación de trombos en el recién nacido por el daño en la pared del vaso, la interrupción del flujo sanguíneo en vasos de diámetro pequeño, el tipo de catéter utilizado y la infusión de sustancias hiperosmolares, entre otros.³

Dubbink-Verheij y col.,¹² reportaron una menor incidencia de trombosis con el uso de catéteres epicutáneos y umbilicales en comparación con catéteres femorales en recién nacidos ≥ 34 semanas de edad gestacional. En una revisión sistemática y metaanálisis de trombosis venosa asociada a CVC en niños, Vidal y col.,²⁰ también hallaron una menor frecuencia de trombosis asociada al uso de catéteres epicutáneos y umbilicales. Dhir y col.,²¹ describieron un menor riesgo de trombosis con la utilización de catéteres epicutáneos comparados con CVC de larga permanencia en niños.

De modo similar, en nuestro trabajo, se observó que el uso de catéteres distintos de los epicutáneos se asoció con mayor riesgo de desarrollar esta complicación. Por lo tanto,

cuando un neonato requiere de un CVC, la elección de los epicutáneos parece ser la opción de mayor seguridad para estos pacientes.

El segundo factor de riesgo independiente que se observó en nuestro estudio para trombosis asociada a catéter fue el antecedente de cirugía cardiovascular.

Los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis en comparación con otros niños hospitalizados.^{22,23} Varios factores de riesgo se han asociado al desarrollo de trombosis en estos pacientes: la edad reducida (cirugía en el período neonatal,^{22,25} menor de 1 año),²⁶ satúrometría menor del 85 %, ^{22,25} el uso de paro circulatorio con hipotermia profunda,²² la transfusión de productos sanguíneos intraoperatorios^{27,28} o luego del *bypass* cardiopulmonar,²⁵ el uso posoperatorio de soporte extracorpóreo,²² el uso de CVC²⁶ (tiempo de permanencia,^{22,24} presencia de más de 1 catéter),²⁴ entre otros.

La mayoría de los trombos asociados a CVC son asintomáticos.²⁹ Solo se presentaron 3 eventos en nuestra cohorte que se expresaron clínicamente con edema en esclavina o con síntomas locales en el miembro inferior. Este hallazgo demuestra la necesidad de contar con protocolos de identificación que incluyan estudios con imágenes, dada la baja frecuencia de trombosis diagnosticada utilizando la expresión clínica como único método de pesquisa.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, durante el período de estudio, se pudieron confirmar 22 casos de TVP y, por lo tanto, el número de eventos no tuvo el poder suficiente para detectar factores de riesgo menos frecuentes. Por otro lado, nuestra Unidad posee un reducido porcentaje de nacimientos locales: la mayoría de los pacientes proviene de otros hospitales, por lo que hubo pocos catéteres umbilicales incluidos en nuestra cohorte.

Finalmente, conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis permite elaborar un protocolo clínico y ecográfico de vigilancia activa en la UCIN para pesquisar y tratar las complicaciones trombóticas en forma oportuna. Se necesitan estudios más grandes para corroborar nuestros hallazgos e identificar factores de riesgo adicionales asociados al desarrollo de esta complicación.

CONCLUSIONES

La incidencia de TVP asociada a catéter fue 5,33 cada 1000 días/catéter. La mayoría de

los eventos ocurrieron dentro de los primeros 15 días del seguimiento. El antecedente de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos se asociaron con mayor riesgo de la complicación. ■

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Fundación Hospital Garrahan por el financiamiento de la Beca para la realización del estudio.

REFERENCIAS

1. Kenet G, Nowak-Götti U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2012; 25(3):333-44.
2. Nowak-Göttl U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children—Update 2013. *Thromb Res.* 2013; 131(Suppl 1):S39-41.
3. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(7):752-9.
4. Haddad H, Lee K, Higgins A, McMillan D, et al. Routine Surveillance Ultrasound for the Management of Central Venous Catheters in Neonates. *J Pediatr.* 2014; 164(1):118-22.
5. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2005; 32(1):141-56.
6. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83(5):1251-7.
7. Van Ommen CH, Heijboer H, Van den Dool EJ, Hutten BA, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(12):2516-22.
8. Sol JJ, Van de Loo M, Boerma M, Bergman K, et al. NEOnatal Central venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):84.
9. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan A, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(2):97-106.
10. Van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, Roest AA, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic event. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:217564.
11. Tsai MH, Lien R, Wang JW, Huang HR, et al. Complication Rates With Central Venous Catheters Inserted at Femoral and Non-Femoral Sites in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(11):966-70.
12. Dubbink-Verheij GH, Pelsma ICM, Van Ommen CH, Smits-Wintjens VE, et al. Femoral Vein Catheterism Important Risk Factor for Catheter-related Thrombosis in (Near-) term Neonates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(2):e64-8.
13. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotton CM, et al. Association between thrombosis and blood stream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008; 122(6):782-5.
14. Haley K. Neonatal Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017; 5:136.
15. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khizroeva J, et al. Neonatal Thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 23:1-9.
16. Bhat R, Kumar R, Kwon S, Murthy K, et al. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit- A Case Control Study. *J Pediatr.* 2018; 195:28-32.
17. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol.* 2018; 180(5):654-65.
18. Amankwah EK, Atchison CM, Arlikar S, Ayala I, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* 2014; 134(2):305-9.
19. Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. Hamilton, London: B.C. Decker; 2000.
20. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(7):1096-109.
21. Dhir A, DeMarsh S, Ramgopal A, Worley S, et al. Central Venous Line Associated Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(7):e432-7.
22. Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011; 124(4):1511-9.
23. Guzzetta NA. Thrombosis in Neonates and Infants After Cardiac Surgery—Another Piece of the Puzzle. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1949-51.
24. Steen EH, Lasa JJ, Nguyen TC, Keswani SG, et al. Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Surg Res.* 2019; 241:149-59.
25. Ali U, Goldenberg N, Foreman C, Lynn LC, et al. Association Between Cyanosis, Transfusion, and Thrombotic Complications in Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(2):349-55.
26. Atchison C, Amankwah E, Wilhelm J, Arlikar S, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in critically ill children following cardiothoracic surgery or therapeutic cardiac catheterization. *Cardiol Young.* 2018; 28(2):234-42.
27. Faraoni D, Emami S, Halpin E, Bernier R, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1943-8.
28. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, et al. Analysis of Patient Characteristics and Risk Factors for Thrombosis After Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):1146-52.
29. Saxonhouse MA. Management of neonatal thrombosis. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):191-208.