

Trombosis de senos venosos en pediatría. Serie de casos de un hospital terciario

Venous sinus thrombosis in pediatrics. case series of a tertiary hospital

Yolanda Rubio Atienza^a, Laura Torrejón Rodríguez^a, Ana Marco Hernández^a, Miguel Tomás Vila^a

^aHospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Recibido: 30 de septiembre de 2020; Aceptado: 12 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La trombosis de senos venosos es una entidad infrecuente en pediatría, la forma de presentación es variada y por ello, muchas veces infradiagnosticada. Es potencialmente grave con riesgo de secuelas neurológicas, las cuales disminuyen con un diagnóstico y tratamiento precoz.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio sugiere la realización de más estudios que corroboren hipótesis como, la posibilidad de acortar la duración del tratamiento anticoagulante realizando neuroimagen de control más precoz, o como la posibilidad de tratamiento sintomático de la hipertensión intracranal con acetazolamida.

Resumen

La trombosis de senos venosos (TSV) es una entidad poco frecuente en pediatría, probablemente subdiagnosticada y potencialmente grave, descrita como causa de ictus en la infancia. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución de pacientes pediátricos con TSV. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes ingresados en un hospital de referencia, con diagnóstico de TSV, con edad comprendida entre un mes y diecisiete años, desde enero de 2011 hasta diciembre de 2019. Se revisaron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, signos y síntomas de presentación, mecanismos predisponentes, estudio de trombofilias, tratamiento y duración de este, protocolo de seguimiento, secuelas a largo plazo y mortalidad. Se dividió la muestra en dos grupos de edad por sus diferencias en cuanto a la presentación clínica: niños pequeños entre 1 mes y 5 años, y niños mayores y adolescentes entre 6 y 17 años. **Resultados:** 17 pacientes fueron diagnosticados de TSV, 45% mujeres, con mediana de edad de 4,5 años. Los síntomas más frecuentes en niños mayores (6-17 años) fueron cefalea (80%) y diplopía (60%). En menores de 5 años la presentación clínica más frecuente fue ataxia cerebelosa (42%), asintomáticos (34%) y cefalea (25%). En un 23,5% del total la TSV fue un hallazgo casual en la neuroimagen. 13 pacientes presentaron un antecedente destacable: 53% una otitis media complicada con mastoiditis, un 6% un traumatismo craneoencefálico grave, un 6% resección de una lesión ocupante de espacio cerebral. En el 23% idiopáticos. En un

Palabras clave:

Trombosis;
Senos Venosos;
Antitrombótico;
Otitis Media;
Hipertensión
Intracranal

Correspondencia:
Yolanda Rubio Atienza
yolanda.rubio.atienza@gmail.com

Como citar este artículo: Andes pediatr. 2021;92(3):389-394. DOI: 10.32641/andespaeatr.v92i3.3344

23% existían factores protrombóticos. El tratamiento de elección en todos los pacientes fue heparina de bajo peso molecular. Durante el seguimiento a corto plazo el 11,8% presentaron déficits neurológicos autolimitados. Un paciente presentó paresia del sexto par craneal a largo plazo. No hubo fallecimientos ni recurrencias del episodio en nuestra serie. **Conclusiones:** La TSV es una entidad infrecuente y se suele manifestar con signos y síntomas de hipertensión intracranial. Se trata de una enfermedad potencialmente grave y un diagnóstico y tratamiento precoz puede contribuir a minimizar las secuelas a largo plazo.

Abstract

Venous sinus thrombosis (VST) is a rare entity in pediatrics, probably under-diagnosed and potentially serious, described as a cause of stroke in childhood. **Objective:** To describe the clinical presentation, risk factors, treatment, and evolution of pediatric patients with VST. **Patients and Method:** Retrospective study of patients admitted to a referral hospital, diagnosed with VST, aged between one month and seventeen years, from January 2011 to December 2019. The following data were reviewed: age at diagnosis, sex, signs and symptoms of presentation, predisposing mechanisms, study of thrombophilias, treatment and duration of treatment, follow-up protocol, long-term sequelae, and mortality. Due to their differences in clinical presentation, the sample was divided into two age groups: young children between 1 month and 5 years and older children and adolescents between 6 and 17 years. **Results:** 17 patients were diagnosed with VST, 45% were women, with a median age of 4.5 years. The most frequent symptoms in older children (6-17 years old) were headache (80%) and diplopia (60%). In children under 5 years old, the most frequent clinical presentation was cerebellar ataxia (42%), asymptomatic (34%), and headache (25%). In 23.5% of the total, VST was a casual finding in neuroimaging. 13 patients presented relevant histories such as complicated otitis media with mastoiditis (53%), severe traumatic head injury (6%), and resection of a space-occupying lesion of the brain (6%). 23% of the cases were idiopathic and in 23% there were prothrombotic factors. The treatment of choice in all patients was low-molecular-weight heparin. During the short-term follow-up, 11.8% presented self-limited neurological symptoms. One patient presented long-term paresis of the sixth paired cranial nerve. There were no deaths or recurrences of the episode in our series. **Conclusions:** VST is a rare entity and it usually appears with signs and symptoms of intracranial hypertension. It is a potentially serious condition and early diagnosis and treatment can help minimize long-term sequelae.

Keywords:
Venous Sinus Thrombosis;
Antithrombotic;
Otitis Media;
Intracranial Hypertension

Introducción

La trombosis de senos venosos (TSV) es una entidad poco conocida en pediatría, posiblemente infradiagnosticada. Es una enfermedad potencialmente grave, siendo una de las causas de ictus en la infancia¹⁻³.

Los factores de riesgo más frecuentes en niños son las infecciones del área otorrinolaringológica, que producen tromboflebitis por continuidad, y los trastornos hematológicos. Otros factores asociados menos frecuentes son el traumatismo craneoencefálico (TCE), el uso de algunos fármacos o el estado de hipercoagulabilidad en el contexto de neoplasias¹⁻³.

A nivel clínico, puede cursar con síntomas y signos de hipertensión intracranial (HTIC) (cefalea, vómitos, papiledema, paresia del sexto par craneal o alteraciones visuales), síntomas neurológicos (monoparesia, hemiparesia o crisis epilépticas) y síntomas de encefalopatía (alteración de la conciencia o coma)^{4,5}.

La resonancia magnética (RM) es la prueba diag-

nóstica de elección por su mayor sensibilidad; pero, si no existe posibilidad de forma urgente, la tomografía computarizada (TC) sin contraste suele ser la exploración inicial permitiendo descartar complicaciones intracraneales que se encuentran presentes hasta en el 70% de los casos¹⁻³.

Existe poca evidencia respecto al tratamiento en niños, pero se recomiendan las mismas pautas que en adultos. Varios estudios muestran que la anticoagulación es efectiva reduciendo el riesgo de muerte, secuelas y de recurrencias en niños^{4,5}. Un estudio que analizó pacientes inscritos en el registro “International Pediatric Stroke Study” (IPSS)⁶, demostró mejores resultados al alta en los niños que estaban anticoagulados respecto a los que no recibieron anticoagulación, y estos resultados persistieron a más largo plazo.

El tratamiento de elección consiste en anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina sódica no fraccionada (HNF). Existe evidencia que sugiere que la HBPM es más efectiva que la

HNF y al menos igual de segura, por lo que se prefiere la primera; salvo inestabilidad hemodinámica, planificación de intervenciones invasivas o contraindicación. Se deben instaurar medidas de control en caso de elevación de la presión intracranal^{4,5}.

Un gran estudio multicéntrico internacional⁷ encontró un estado clínico anormal a corto plazo en el 43% de los pacientes. En cuanto a la evolución a largo plazo, hay mayor discrepancia, unos estudios encuentran que la mayoría de los pacientes se recuperan sin síntomas residuales mientras que otros encuentran mayores alteraciones, como epilepsia residual⁸. La causa aguda más frecuente de muerte es la herniación cerebral^{4,5}.

El objetivo de este estudio es analizar la presentación clínica, los factores de riesgo, el tratamiento y la evolución a corto y largo plazo de esta entidad.

Pacientes y Método

Diseño: Estudio retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en un hospital de referencia, con diagnóstico de TSV, con edad comprendida entre un mes y diecisiete años, desde enero de 2011 hasta diciembre de 2019.

Para ello se revisaron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, signos y síntomas de presentación, mecanismos predisponentes, estudio de trombofilias, tratamiento y duración de este, protocolo de seguimiento, secuelas a largo plazo y mortalidad.

Estadística

Los datos fueron analizados con el programa SPSS. Se realizó un análisis descriptivo de los datos expresando las variables cuantitativas mediante mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en número y porcentaje.

Se dividió la muestra en dos grupos de edad por sus diferencias en cuanto a la presentación clínica: niños pequeños entre 1 mes y 5 años, y niños mayores y adolescentes entre 6 y 17 años.

El presente estudio se encuentra aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Resultados

Se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico de TSV. La mediana de edad fue 4 años (rango intercuartílico 2-6) y un 45% de la muestra eran mujeres.

En el grupo de niños mayores (5 pacientes), 4 (80%) presentaron cefalea y 3 (60%) presentaron diplopía por paresia del sexto par craneal. El otro paciente debutó con un estatus convulsivo.

En el grupo de niños pequeños (12 pacientes), existe mayor variabilidad en la sintomatología: ataxia cerebelosa en 5 (42%), cefalea en 3 (25%), paresia del sexto par craneal en 2 (17%), vómitos en 2 (17%) y una crisis epiléptica en otro paciente. 4 niños (34%) fueron asintomáticos y el diagnóstico de TSV fue un hallazgo casual en la neuroimagen.

El factor de riesgo asociado más frecuente fue la otitis media aguda complicada (OMA) con mastoiditis en 9 de los casos (53%). Otros factores de riesgo relacionados se muestran en la figura 1. Los casos secundarios a OMA ocurrieron en pacientes de menor edad, con una mediana de 3,4 años, siendo de 7 años el paciente de más edad. En el 23,5% de los pacientes no se encontró un factor de riesgo habitual asociado. De éstos, un 50% presentaban colitis ulcerosa, por lo que se sospecha que pueda contribuir un estado protrombótico secundario a esta enfermedad.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de factores de riesgo protrombótico, mostrando alteraciones en 4 de los pacientes (23,5%): 1 mutación de la protrombina en heterocigosis y 3 elevación de lipoproteína A. Estos 4 pacientes, presentaban otros factores de riesgo antes mencionados (3 mastoiditis y un caso de colitis ulcerosa).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con HBPM (exoxaparina subcutánea), incluyendo el caso secundario a traumatismo craneoencefálico que presentaba una pequeña hemorragia epidural.

El tratamiento se inició a dosis de 1mg/kg/12 horas y se ajustó dosis según niveles de anti-Xa. La pauta se mantuvo hasta confirmar resolución en la neuroimagen de control que se realizó a los 2-3 meses desde el inicio del tratamiento. En dos casos la prueba de control se solicitó entre 15 días y un mes como parte del control evolutivo de la mastoiditis complicada, en ambos se evidenció resolución de la trombosis.

Tras objetivar resolución en la neuroimagen, se redujo el tratamiento con exoxaparina a dosis profilácticas.

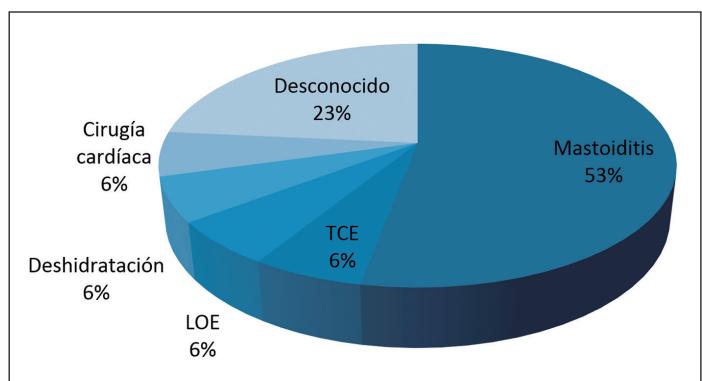


Figura 1. Factores predisponentes de trombosis venosa cerebral en 17 pacientes. LOE: lesión ocupante de espacio a nivel cerebral. TCE: traumatismo craneoencefálico.

ticas de 1 mg/kg/24 horas. La media de duración total del tratamiento fue de 4 meses (rango entre 3 y 7). En 2 pacientes la anticoagulación se mantuvo hasta 48 meses, en este caso con acenocumarol, dada la sospecha de riesgo protrombótico elevado (pacientes con colitis ulcerosa)^{9,10}. Los pacientes con trombofilia confirmada (mutación de la protrombina en heterocigosis o elevación de la lipoproteína A) no requirieron prolongar anticoagulación únicamente por este motivo.

En dos pacientes que debutaron con clínica de HTIC, la sospecha inicial fue de hipertensión craneal benigna por presentar un TC normal y un aumento de la presión de apertura en la punción lumbar, con citoquímica del líquido cefalorraquídeo normal. Recibieron tratamiento con acetazolamida, con mejoría clínica. En la RM de control se objetivó una TSV.

El seguimiento al alta se realizó en la consulta de neuropediatría para ver evolución a largo plazo de los posibles déficits neurológicos y de las lesiones observadas en la neuroimagen. También se realizó seguimiento en la consulta de hematología infantil, donde se controló el tratamiento anticoagulante y se solicitó la prueba de imagen cerebral de control, que en nuestro centro se realiza entre los 2 y 3 meses tras el evento.

En el 88,2% de los casos se objetivó una resolución completa de la trombosis aguda en la RM de control a los 2-3 meses (figura 2). En 5 pacientes (29,4%) persistían cambios crónicos secundarios a la trombosis (fibrosis de la pared del seno, infarto isquémico-hemorrágico), sin relevancia clínica.

Durante el seguimiento, 2 pacientes (11,8%) presentaron déficits neurológicos a corto plazo. Uno de ellos presentó crisis epilépticas de repetición y de difícil control, de características tónico-clónicas generalizadas, precisando perfusión continua de midazolam, evi-

denciándose en la RM de control realizada a los cuatro días un infarto venoso con transformación hemorrágica en el área frontal derecha. El otro paciente presentó una clínica de hemiparesia izquierda y convulsiones de difícil manejo. Ambos presentaron una recuperación rápida tras la instauración del tratamiento con desaparición completa de los síntomas en pocas semanas. Un paciente (5,8%) presentó de paresia del sexto par craneal de forma crónica.

No hubo fallecimientos o complicaciones graves por la trombosis ni por el tratamiento, así como tampoco recurrencias durante el periodo de seguimiento (entre 1 y 9 años).

Discusión

La TSV es una entidad infrecuente, que se suele manifestar con signos y síntomas de HTIC, cursando con una gran variedad de manifestaciones clínicas que dificulta el diagnóstico¹⁻³.

Entre los factores de riesgo en niños, la OMA complicada ha sido la causa más frecuente en nuestra serie, coincidiendo con la literatura.

Los trastornos hematológicos de mayor impacto asociados a la TSV son la presencia del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y el síndrome antifosfolípido^{4,5,11,12}. En nuestra serie se identificaron cuatro pacientes con trombofilia: mutación de la protrombina en heterocigosis, en un caso; y en tres, elevación de lipoproteína A. Sin embargo, dada la presencia de otros factores protrombóticos concomitantes, es difícil afirmar que la presencia de las alteraciones en la coagulación es suficiente para el desarrollo de TSV.

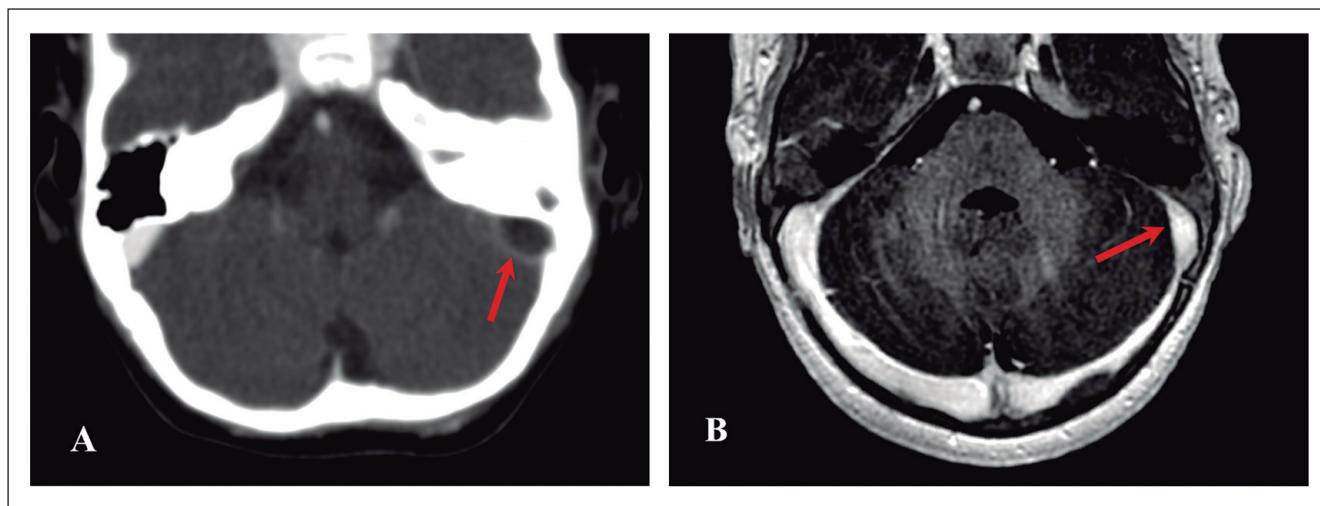


Figura 2. Mujer de 2 años con OMA izquierda y trombosis de seno sigmoide que se extiende al golfo de la yugular. En TC tras administrar contraste (**A**) se observa ocupación otomastoidea y ectasia con defecto de repleción del seno sigmoideo izquierdo. El control a los 3 meses con RM con contraste (**B**) muestra repermeabilización del seno sigmoideo.

Dos pacientes de nuestra serie presentaban colitis ulcerosa. La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad multisistémica que condiciona un estado proinflamatorio que puede estar directamente relacionada con un estado de procoagulabilidad, y activar la cascada de la coagulación con la consiguiente trombosis. Es necesario realizar más estudios en los pacientes afectos de enfermedad inflamatoria para conocer el riesgo de trombosis al que están expuestos^{9,10}.

Un diagnóstico y tratamiento precoz minimizan el riesgo de isquemia cerebral y secuelas a largo plazo^{1,6,12,15}. En nuestra serie todos los pacientes recibieron tratamiento con HBPM. En la literatura existe poca evidencia en lo referente al tratamiento anticoagulante en niños, recomendándose por tanto el mismo tratamiento que en adultos con HBPM. Los estudios publicados aconsejan, una vez pasada la fase aguda, mantener la HBPM o continuar con antagonistas de la vitamina K durante al menos 3 meses^{12,14,15}. En nuestra serie la media de duración del tratamiento fue de 4 meses, concordante con lo descrito en la literatura. Si la recanalización de los senos venosos es incompleta o persisten los síntomas a los 3 meses, se sugiere prolongar el tratamiento. La presencia de infarto venoso hemorrágico, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea aislada no son contraindicaciones para el tratamiento con anticoagulantes en la TVC^{14,15}. Son necesarios estudios prospectivos y de casos y controles para aclarar mejor el papel del tratamiento anticoagulante.

Cabe destacar que dos casos fueron diagnosticados inicialmente como hipertensión intracranal benigna ya que presentaban síntomas de HTIC con diplopia por paresia del sexto par craneal y cefalea persistente, TC craneal normal y presión de apertura de líquido cefalorraquídeo elevada, por lo que se inició tratamiento con acetazolamida. En la RM de control se objetivó la trombosis de senos venosos por lo que, a posteriori, se catalogó de HTIC secundaria. En ambos pacientes, la clínica mejoró tras la punción lumbar y el inicio de tratamiento médico con acetazolamida. Estos datos sugieren que, además del tratamiento etiológico con HBPM, los pacientes con síntomas de HTIC podrían ser tratados sintomáticamente con acetazolamida.

Durante el seguimiento, se recomienda realizar una neuroimagen de control para valorar la recanalización de los senos venosos. No existe consenso en la literatura sobre cuándo realizarla^{12,13}. En nuestra serie la mayoría de los pacientes se sometieron al control entre los 2 y 3 meses desde el inicio del tratamiento anticoagulante, observándose una adecuada repermeabilización en un 88,2%. En 2 casos la RMN cerebral se realizó durante el primer mes de tratamiento y se objetivó una resolución completa de la trombosis. Esto nos plantea que quizás sería posible realizar un control precoz tras

un mes de tratamiento, lo que podría acortar el tiempo de anticoagulación de los pacientes. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer cuál es el plazo óptimo para realizar el control de neuroimagen.

El presente estudio presenta porcentajes similares a otros estudios en la literatura en cuanto a formas de presentación y factores de riesgo. También nuestro trabajo coincide con otros en cuanto a que los pacientes presentaron alteraciones neurológicas a corto plazo, como crisis convulsivas o déficits neurológicos⁷.

Por otra parte, existe discrepancia en cuanto a la evolución a largo plazo, pues nuestra serie presentó normalidad clínica en su mayoría, salvo un paciente con paresia del sexto par craneal, además no se encontró ninguna secuela grave ni fallecimiento.

Sin embargo, otros estudios encuentran mayor porcentaje de secuelas a largo plazo, como el estudio de Mineyko A. et al⁸, en el que se objetivó que un 25% de los pacientes con TSV presentó epilepsia un año después. Ésta aparecía en pacientes sin relación a haber presentado crisis en el momento agudo, ni lesiones en la neuroimagen.

El diagnóstico y tratamiento precoz podrían ser claves para reducir las secuelas a largo plazo.

El estudio se encuentra limitado por el tamaño de la muestra dado que es una entidad infrecuente y de gran variabilidad de edad, siendo la etiología y por tanto el comportamiento de la enfermedad, diferente en niños pequeños y mayores.

Según nuestra experiencia, el tratamiento sintomático con acetazolamida en los pacientes con síntomas de HTIC ha resultado efectivo sin efectos adversos.

La realización del control con neuroimagen al mes del episodio podría contribuir a valorar la resolución temprana de la trombosis de senos, consiguiendo acortar la duración del tratamiento anticoagulante.

Además, se sugiere que la coexistencia de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal aumenta el riesgo de trombosis de los senos venosos y podría suponer un factor a tener en cuenta para aumentar la sospecha diagnóstica en estos pacientes y establecer la duración del tratamiento.

Con la evidencia actual, no es posible establecer unas recomendaciones firmes respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, a los plazos de realización de los controles radiológicos, o al beneficio de un tratamiento sintomático con acetazolamida en los pacientes con síntomas de HTIC, por lo que sugerimos la realización de más estudios al respecto.

En conclusión, la TVC es una entidad infrecuente en niños con riesgo de secuelas graves, se suele manifestar con signos y síntomas de HTIC aunque las manifestaciones clínicas son variadas. La OMA complicada es el factor predisponente más frecuente en nuestra serie. El diagnóstico y tratamiento precoz con HBPM

podrían minimizar el riesgo de isquemia cerebral y sequelas a largo plazo.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Vargas Díaz J, Garófalo Gómez N, Barroso González E, Rojas Massip E, Novoa López LM. Las trombosis senovenosas en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Pediatr. [online] 2008;80(1) [citado el 2020-12-09].
2. Ferro JM, Canhão, P. Cerebral venous thrombosis: Etiology, clinical features, and diagnosis. Uptodate 2018.
3. Javed I, Sultan T, Ur Rehman Z, Rizwan Yasenn M. Clinical Spectrum and Outcome of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children. Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(5):390-3.
4. Baddouh N, Elbakri S, Draiss G, et al. Cerebral venous thrombosis in children: about a series of 12 cases. Pan Afr Med J. 2019;15;32:22.
5. Rao HY, Liu P, Wang HL, Liu YF. Clinical analysis of cerebral venous sinus thrombosis in six children. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2019;57(4):277-80.
6. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Göttl U. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. Arch Dis Child. 2015;100(2):174-9.
7. Felling RJ, Hassanein S, Jennifer Armstrong J, et al. Treatment and outcome of childhood cerebral sinovenous thrombosis. Neurol Clin Pract. 2020;10(3):232-44.
8. Mineyko A, Kirton A, Billinghurst L, et al. Seizures and Outcome One Year After Neonatal and Childhood Cerebral Sinovenous Thrombosis. Pediatr Neurol. 2020;105:21-6.
9. Deskur A, Zawada I, Błogowski W, Starzynska T. Cerebral venous sinus thrombosis in a young patient with ulcerative colitis: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(41):e17428.
10. Abdalla AO, Alluri D, Hassaballa M, Calvo L, OTaki F. A Case of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Presenting During Relapse of Ulcerative Colitis. Am J Case Rep. 2019;20:419-22.
11. Ozcan A, Canpolat M, Doganay S, et al. Cerebral Sinus Venous Thrombosis and Prothrombotic Risk Factors in Children: A Single-Center Experience From Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(6):e369-e72.
12. Ferro JM, Canhão, P. Cerebral venous thrombosis: Treatment and prognosis. Uptodate 2018.
13. López-Espejo M, Hernández-Chávez M, Huete I. Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis in a children cohort. Rev Chil Pediatr. 2018;89(5):621-9.
14. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(3):219-28.
15. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018; 2018(1):399-404.